

На правах рукописи

ДЖУЛАЙ Татьяна Евгеньевна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ,
АССОЦИИРОВАННОЙ
С ДУОДЕНОГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Тверь 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: **Чернин Вячеслав Васильевич**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Фирсова Людмила Дмитриевна**
доктор медицинских наук
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы», заведующая лабораторией клинической психологии

Самсонов Алексей Андреевич
доктор медицинских наук, доцент
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 16 июня 2017 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.084.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34) и на сайте www.rzgmtu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Бутов Михаил Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) оправдала прогноз на абсолютный рост заболеваемости в разных странах мира и относится к числу наиболее частых болезней пищеварения (Ивашкин В.Т. и соавт., 2015; Лазебник Л.Б. и соавт., 2015; Malfertaeiner P. et al., 2012). При этом в ряде случаев заболевание протекает торпидно со значительным снижением качества жизни пациентов, формированием серьезных осложнений, что объясняется различием участвующих патогенетических механизмов и требует выработки дифференцированных подходов к лечению и профилактике (Минушкин О.Н. и соавт., 2011; Осадчук М.А. и соавт., 2011; Бордин Д.С. и соавт., 2016; Kahrilas P.J. et al., 2015). В частности, недостаточно изучен механизм формирования ГЭРБ и рефлюкс-эзофагита (РЭ) как ее клинико-эндоскопического проявления, ассоциированный с дуоденогастроэзофагеальным (ДГЭР) типом патологического рефлюкса, особенно при коморбидном течении с заболеваниями билиарного тракта (Маев И.В. и соавт., 2014; Kunsch S. et al., 2012; Herregods T.V. et al., 2015). Нуждаются в уточнении клинические и морфофункциональные характеристики этого варианта ГЭРБ, состояние эмоционально-личностной сферы больных, формирующей «внутреннюю картину» заболевания, предикторы его развития.

Современный клиницист пока не располагает и возможностью прогнозировать, а, следовательно, и предотвращать развитие ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР (ГЭРБ–ДГЭР), и ее осложнений. В этом направлении перспективна разработка индивидуальных лечебно-профилактических программ, адресованных людям молодого возраста с риском развития ГЭРБ, в числе которых лица с признаками дисплазии соединительной ткани (ДСТ) как структурной основы грыж пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) и недостаточности кардии. Роль ДСТ в генезе ГЭРБ и ее варианта, ассоциированного с ДГЭР, еще предстоит уточнить (Кадурина Т.И., Горбунова В.Н., 2009; Приворотский В.Ф. и соавт., 2014).

Установление этиологических и предрасполагающих факторов, детальных особенностей клинических проявлений, патогенетических механизмов формирования ГЭРБ и РЭ при доминировании ДГЭР, а также возможности прогнозирования их развития у лиц с диспластозависимым фенотипом может решить важную научную задачу по оптимизации лечения, прогнозированию развития и профилактике данного варианта болезни.

Цель исследования:

Выяснить клинико-патогенетические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом, для оптимизации лечебно-профилактических мероприятий у данного контингента больных.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с ДГЭР, и коморбидной патологии органов пищеварения с учетом разной степени выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке пищевода.
2. Уточнить у больных ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, распространенность фенотипических и висцеральных признаков дисплазии соединительной ткани и оценить их роль в качестве факторов, предрасполагающих к развитию данного варианта заболевания.
3. Выяснить у больных ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, состояние эмоциональной сферы, личностного реагирования на болезнь, характер и структуру диссомний и составляющих качества жизни как характеристик «внутренней картины болезни» с учетом диспластозависимого фенотипа и выраженности рефлюкс-эзофагита.
4. Исследовать параметры и уточнить значение изменений рН в пищеводе и моторно-тонических расстройств эзофагогастродуоденальной зоны в развитии ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, при разной степени выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке пищевода и с учетом имеющих признаки дисплазии соединительной ткани.

5. На основе полученных данных определить прогностические факторы развития ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, и выработать алгоритм диагностических действий в отношении лиц с диспластозависимым фенотипом.

Научная новизна:

1. Во взрослой популяции больных ГЭРБ–ДГЭР протекает на фоне высокой частоты фенотипических и висцеральных проявлений ДСТ, коморбидно с патологическими состояниями и заболеваниями билиарного тракта, способствующими формированию ДГР и ДГЭР.
2. Выраженность рефлюксного синдрома, типичного для ГЭРБ–ДГЭР, эмоциональное восприятие пациентом проявлений болезни, характер и выраженность диссомнии, снижение качества жизни напрямую определяются степенью воспалительных и эрозивных изменений в СОП.
3. В формировании ДГЭР-ассоциированной ГЭРБ и РЭ первостепенное значение имеет сочетание рефлюкса смешанного состава и моторно-тонических расстройств на уровне пищеводно-желудочного перехода, антродуоденальной и дуоденоюнальной зон.
4. Предикторами развития ГЭРБ–ДГЭР выступают висцеральные проявления ДСТ (ГПОД, недостаточность кардии, аномалии формы желчного пузыря и др.) при высокой частоте фенотипических проявлений ДСТ, выявление которых у людей молодого возраста дает основания прогнозировать развитие заболевания и заблаговременно рекомендовать профилактические поведенческие антирефлюксные мероприятия.

Теоретическая значимость работы: результаты исследования расширяют представления о вариативности ГЭРБ при ее коморбидном течении с патологическими состояниями билиарного тракта и роли ДСТ в ее формировании, они могут быть использованы для разработки лечебно-профилактических программ у лиц с диспластозависимым фенотипом.

Практическая значимость:

Разработан диагностический скрининг-набор фенотипических и висцеральных признаков ДСТ у взрослых лиц, которые сохраняются с возрастом,

легко диагностируются при врачебном осмотре и рутинных инструментальных исследованиях.

Установлено прогностическое значение таких висцеральных признаков ДСТ как ГПОД, недостаточность кардии, аномалии формы желчного пузыря для формирования ГЭРБ–ДГЭР у лиц с диспластозависимым фенотипом.

Определен алгоритм диагностических действий врача, направленных на выявление структурных предикторов развития ГЭРБ–ДГЭР у лиц с диспластозависимым фенотипом.

Положения, выносимые на защиту:

1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ассоциированная с ДГЭР, в своем течении имеет ряд особенностей: протекает коморбидно с патологическими состояниями билиарного тракта; рефлюксный синдром сочетается с признаками билиарной диспепсии; в эмоционально-личностной сфере преобладают депрессивные, тревожные и ипохондрические тенденции, а также дезадаптивные типы личностного реагирования на течение болезни – тревожный, ипохондрический, неврастенический, меланхолический; часто имеют место легко и умеренно выраженные пресомнические и интрасомнические расстройства; качество жизни (КЖ) снижено в связи с необходимостью длительного лечения, инструментального обследования, соблюдения диеты, ограничения трудовой деятельности, проведения досуга и социальных контактов. Их клиническая выраженность определяется степенью воспалительных и эрозивных изменений в СОП.
2. У лиц с диспластозависимым фенотипом ГЭРБ–ДГЭР формируется на основе преморбидного сочетания анатомических характеристик органов пищеварительной системы в виде висцеральных признаков ДСТ – ГПОД, недостаточности кардии, аномалии формы желчного пузыря.
3. В развитии ГЭРБ–ДГЭР помимо непосредственного действия рефлюксата смешанного состава патогенетическое значение имеют нарушения моторно-эвакуаторной активности ЭГДЗ в виде умеренно выраженного гипокинеза желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) с преобладанием непропуль-

сивной моторики в зоне антродуоденального и дуоденоюнального переходов.

4. При высокой частоте фенотипических проявлений ДСТ диагностический алгоритм действий врача должен включать активный поиск висцеральных признаков ДСТ с инструментальной визуализацией органов пищеварения, обнаружение которых на этапе предболезни дает основания прогнозировать развитие ГЭРБ–ДГЭР и рекомендовать профилактические поведенческие антирефлюксные мероприятия – в первую очередь лицам молодого возраста.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов исследования обеспечивает глубокий анализ научной литературы по теме исследования, достаточный объем сформированной клинической когорты больных, системный подход к выбору исследовательских методик, использование современных методов статистического анализа количественных и качественных параметров.

Личный вклад автора. Автору принадлежит значительный вклад в разработку и реализацию дизайна исследования, самостоятельно проведен критический анализ отечественных и зарубежных публикаций по теме исследования, осуществлен набор больных с выполнением им клинико-anamnestического, психодиагностического исследований, проведения рН-метрии пищевода и электрогастроэнтерографии (ЭГЭГ), создана электронная база данных, проведена статистическая обработка результатов, их интерпретация и опубликование.

Внедрение результатов исследования в практику. Основные положения диссертации внедрены в работу поликлиники ГБУЗ ТО «Клиническая больница скорой медицинской помощи», поликлиники ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава РФ и используются в образовательном процессе на кафедре факультетской терапии на клинических практических занятиях со студентами 4-5 курсов лечебного факультета, интернами, ординаторами, аспирантами.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на межвузовских научно-практических конференциях молодых ученых «Моло-

дежь и медицинская наука» (Тверь, 2013 г., 2016 г.); междисциплинарном медицинском научно-практическом форуме «Тверские чтения» (Тверь, 30 октября 2014 г.); II-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 15-16 сентября 2016 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, в том числе 6 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, его результатов, их обсуждения и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста, иллюстрирована 23 таблицами и 19 рисунками. Список литературы включает 263 источника, в том числе 159 отечественных и 104 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика обследованных. Дизайн исследования. В аналитическом (обсервационном) одномоментном исследовании обследовано 129 (42 мужчины и 87 женщин) пациентов с ГЭРБ–ДГЭР в возрасте от 18 до 76 лет, подавляющее большинство из них (86,8%) составляли лица 20-59 лет.

На первом этапе исследования по клинико-эндоскопическим критериям выявлялись больные ГЭРБ–ДГЭР. Критериями включения в исследование явилось наличие у больных, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании, сочетания типичных жалоб (изжога, кислая/горькая отрыжка и регургитация), визуально различимого при эндоскопическом исследовании разной степени выраженности РЭ, явлений ДГЭР, установленного как минимум одним из диагностических приемов – выявлением при эндоскопическом исследовании окрашенного желчью рефлюксата или следов желчи на поверхности слизистой оболочки пищевода (СОП), значений рН в ди-

стальном отделе пищевода от 8,0 ед. либо стойким привкусом горечи натошак и после еды.

Критерии исключения/невключения: возраст моложе 18 лет, заболевания пищевода нерефлюксной этиологии, язвенная болезнь желудка и ДПК, состояния после операций на пищеводе и желудке, предшествующее обследованию курсовое лечение нестероидными противовоспалительными и антибактериальными препаратами, злокачественные новообразования любой локализации и стадии, беременность, психические заболевания, а также болезни сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной систем и сахарный диабет тяжелого течения со стойкой функциональной недостаточностью и снижением трудоспособности (жизнедеятельности).

На втором этапе исследования среди больных ГЭРБ–ДГЭР выделялись лица с наличием или отсутствием диспластозависимого фенотипа. Критерием для дифференциации больных на группы явилось наличие либо отсутствие у них диагностически значимого набора из 6 и более фенотипических диспластозависимых признаков (Таболин В.А., Шабалов Н.П., 1984). Первую группу составили 70 пациентов (27 мужчин и 43 женщины), у которых клиническое и инструментальное исследование не выявляло диагностически значимого количества сохранившихся во взрослом состоянии фенотипических диспластозависимых признаков (группа I). Вторая группа (группа II) была сформирована из 59 пациентов (15 мужчин и 44 женщины), у которых определялся набор из 6 и более фенотипических признаков ДСТ.

Дифференциация больных на подгруппы проводилась по выраженности РЭ с выделением при эндоскопии эрозивного варианта, соответствующего по классификации Savary-Miller I степени выраженности, и эрозивного варианта (II степень).

Методы исследования. Клиническое обследование больных проводилось по традиционному плану, включающему регистрацию абдоминальных болей и диспепсических расстройств с детализацией пищеводных и внепищеводных жалоб, анамнестических сведений из истории заболевания и жизни с ак-

центом на особенности пищевых привычек и предпочтений, характера питания пациента, исследование объективного статуса по системам органов. Все сведения уточнялись по записям в амбулаторных картах пациентов.

Количественные характеристики выраженности проявлений ГЭРБ оценивались по клинической шкале интенсивности изжоги (Джулай Г.С., Секарева Е.В., 2010), визуальной аналоговой шкале (ВАШ) самочувствия.

Исследование фенотипических и висцеральных признаков ДСТ и их количественная оценка у взрослых пациентов осуществлялись по следующим принципам: в их происхождении четко доказана связь со слабостью соединительнотканых структур организма; у взрослых они легко диагностируются рутинными методами и с возрастом не видоизменяются. Отвечающий этим критериям скрининг-набор признаков ДСТ создан на основе рекомендаций Т.И. Кадуриной и Л.Н. Абакумовой (2010). Висцеральные признаки ДСТ выявлялись в ходе эндоскопических, рентгенологических, ультразвуковых, магнитно-резонансных методов визуализации органов брюшной полости, выполненных по клиническим показаниям.

Морфологическое исследование ЭГДЗ включало эндоскопическую и гистологическую оценку топографии и выраженности воспалительных, атрофических, дистрофических и метапластических изменений в СОП и СОЖ с оценкой уреазной активности в биоптатах СОЖ с помощью «ХЕЛПИЛ» и «ХЕЛИК» тестов. Качественно-количественная оценка эндоскопически различимых изменений пищевода и желудка проводилась с применением шкал, разработанных на кафедре факультетской терапии Тверского ГМУ (Чернин В.В., 2006; Джулай Г.С., Секарева Е.В., 2010). Двухчасовая рН-метрия пищевода и периферическая ЭГЭГ проводились на аппарате «Гастроскан-ГЭМ» (НПП «Исток-Система», г. Фрязино) с последующей компьютерной обработкой результатов с помощью пакета прикладных программ.

Комплексное исследование эмоционально-личностной сферы пациентов включало изучение психического статуса (тест СМОЛ, опросник САН), типа отношения к болезни (тест ЛОБИ), расстройств сна (оценочная шкала Ю.А.

Александровского) и качества жизни (опросник КЖ КНЦ РАМН, адаптированный для гастроэнтерологических больных Я.М. Рутгайзером и А.Г. Михайловым).

Методы статистической обработки результатов. Для систематизации, анализа и интерпретации полученных результатов была создана электронная база данных с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 2010. Анализировалась выборка объемом 129 наблюдений. Каждое наблюдение содержало 83 переменных, из которых 27 признаков являлись дискретными, качественными, 56 признаков – непрерывными, количественными. Доля пропущенных значений составила менее 1%. Статистическая обработка проводилась методами описательной и аналитической статистики с помощью пакета программ STATISTICA (версия 6.1). Характер нормальности распределения количественных признаков анализировали с использованием критерия Колмогорова-Смирнова и критерия Шапиро-Уилка. Статистическую значимость различий количественных параметров с нормальным распределением между независимыми группами оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа, t-критерия Стьюдента. Сравнение показателей двух независимых групп данных проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Выявление статистических различий качественных признаков с нормальным распределением проводилось с использованием критерия z, реже – с распределением, отличающимся от нормального – с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки силы связи количественных показателей проведен непараметрический метод корреляционного анализа с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Связь между признаками считалась сильной при $r_s \geq 0,7$, средней – при значениях r_s от 0,3 до 0,69 и слабой – $\leq 0,29$. Различия во всех случаях считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика ГЭРБ, ассоциированной с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом

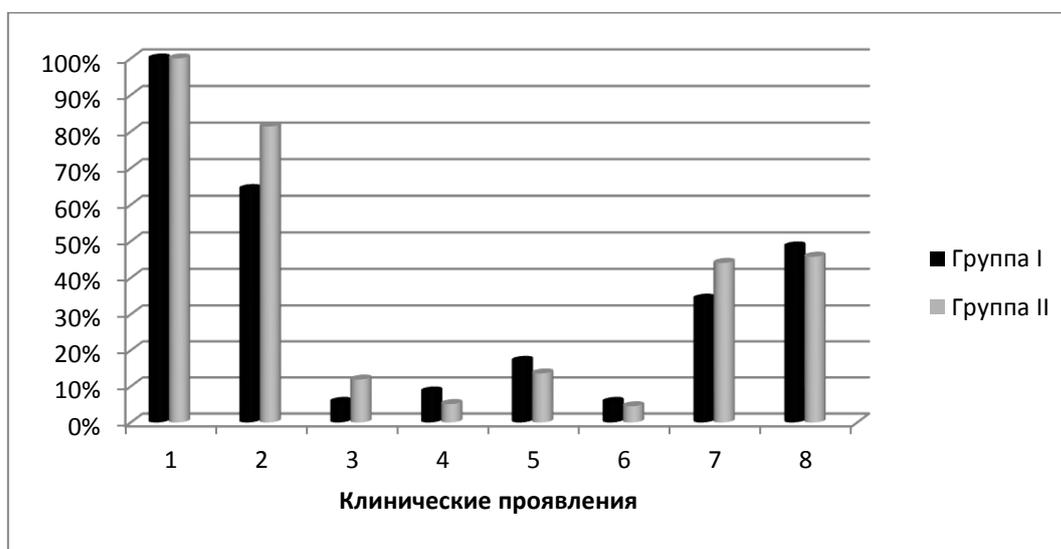
Анализ течения и клинической картины ГЭРБ–ДГЭР показал, что за медицинской помощью обращались преимущественно (87%) лица активного трудоспособного возраста (20-59 лет). Основным поводом для обращения у половины больных являлась упорная изжога, у трети – сочетание выраженной изжоги и признаков билиарной диспепсии, прежде всего тошноты и ощущения горечи, фактически у каждого шестого – внепищеводные проявления ГЭРБ – симптомы поражения ЛОР-органов и халитоз. Три четверти больных обращались уже в первый год существования жалоб. Использование ВАШ самочувствия продемонстрировало, что в обеих группах независимо от наличия ДСТ больные ГЭРБ с эрозивным РЭ оценивали самочувствие значительно ниже (соответственно $4,49 \pm 0,44$ и $4,24 \pm 0,44$ см), чем пациенты с неэрозивным вариантом ($5,71 \pm 0,29$ и $5,64 \pm 0,25$ см, $P < 0,05$).

ГЭРБ–ДГЭР протекала в коморбидной ассоциации с хроническим гастритом (100% случаев), дуоденитом (70%), недостаточностью кардии (у 47,1% больных группы I и 57,6% – группы II), ГПОД (у 24,3% больных группы I и 54,2% группы II), патологическими состояниями билиарного тракта (82,9% наблюдений) – дискинезиями желчевыводящих путей, хроническим бескаменным холециститом, ЖКБ, аномалиями формы желчного пузыря. Значимых различий по распространенности заболеваний билиарного тракта в исследованных группах пациентов не отмечено ($P > 0,05$).

Частота регистрации пищеводных проявлений ГЭРБ–ДГЭР представлена на рисунке 1. Суммарные индексы интенсивности изжоги определялись выраженностью РЭ и составили в группе I $15,49 \pm 0,57$ и $19,67 \pm 1,15$ баллов ($P < 0,05$), а в группе II – $15,57 \pm 0,65$ и $19,04 \pm 1,11$ баллов ($P < 0,05$) для больных с РЭ I и II степени соответственно.

Внепищеводные признаки ГЭРБ–ДГЭР в обеих группах больных проявлялись утренней осиплостью голоса (12% случаев), першением и ощущением

«кома» в горле (8%), а также рефлюксным кашлем (6%), который имел место преимущественно у больных с ДСТ и коррелировал с наличием ГПОД. Каждый третий больной отмечал затяжное течение респираторных инфекций.



Примечание: 1 – изжога; 2 – регургитация; 3 – воздушная отрыжка; 4 – дисфагия; 5 – ретростернальный дискомфорт; 6 – халитоз; 7 – кислый привкус; 8 – горький привкус

Рис. 1. Частота клинических симптомов ГЭРБ–ДГЭР в зависимости от наличия проявлений ДСТ

Наличие РЭ I степени обнаружено у 66,7% больных ГЭРБ–ДГЭР, РЭ II степени – у 33,3% с единичными (25,6% случаев) либо множественными (74,4%) эрозиями на фоне выраженных воспалительных изменений в СОП. Анализ индексов состояния СОП (ИССОП) и желудка (ИССОЖ) и их соотношения позволяет объяснить превосходящие значения ИССОП у больных с ДСТ в первую очередь с большей частотой выявления у них ГПОД и недостаточности кардии. Соотношение ИССОП/ИССОЖ всегда превышало 1, свидетельствуя о количественном преобладании изменений в СОП над изменениями в СОЖ, в том числе и при неэрозивных вариантах РЭ (таблица 1). Гистологическое исследование биоптатов из СОП выполнялось при наличии в ней очаговых изменений, подозрительных в отношении дисплазии и метаплазии пищеводного эпителия, множественных сливающихся эрозиях (12,4% случаев). Ни в одном случае данных за дисплазию эпителия и пищевод Барретта не получено. Гистологические особенности строения СОП определялись выраженностью в

Таблица 1

Индексы качественно-количественной оценки состояния слизистых оболочек пищевода и желудка больных ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР

Индексы ССОЖ, баллы	Средние значения индексов, $\bar{X} \pm s_x$						p ₁	p ₂
	Группа I			Группа II				
	РЭ I ст. (n=49)	РЭ II ст. (n=21)	p	РЭ I ст. (n=37)	РЭ II ст. (n=22)	p		
ИССОП	5,73± 0,44	9,05± 0,79	<0,001	6,91± 0,70	11,05± 0,77	<0,001	0,139	0,072
ИССОЖ	5,83± 0,50	7,47± 0,85	0,084	6,51± 0,63	7,27± 0,72	0,444	0,395	0,853
ИССОП/ ИССОЖ	1,23± 0,12	1,90± 0,53	0,083	1,56± 0,24	1,94± 0,26	0,307	0,176	0,944

Примечание: p – статистическая значимость различий между подгруппами в группах I и II, p₁ – статистическая значимость между больными с РЭ I степени в группах I и II, p₂ – статистическая значимость различий между больными с РЭ II степени в группах I и II (использован однофакторный дисперсионный анализ); n – численность групп

ней воспалительного процесса. При РЭ I степени в многослойном плоском неороговевающем эпителии обнаруживались неравномерное утолщение, набухание и разрыхление эпителиального пласта, дистрофия его поверхностного слоя, акантоз, скудная эозинофильная инфильтрация, в клеточных структурах – вакуолизация цитоплазмы, явления паракератоза. При РЭ II степени имело место сочетание дистрофических изменений пищевода эпителия с признаками реактивного воспаления в собственной пластинке СОП – полнокровием капилляров стромы, необильной инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами, единичными эозинофилами, лимфоплазмодитарными элементами.

При 2-часовой рН-метрии пищевода у 56 пациентов с ГЭРБ наличие щелочного рефлюкса подтверждено в 73,2% случаев независимо от того, зарегистрирован он исходно в начале исследования или в процессе мониторинга уровня рН в дистальном отделе пищевода. Все пациенты со щелочной реакцией в пищеводе натошак отмечали утреннее ощущение горечи во рту, то есть механизм защелачивания СОП был напрямую связан с явлениями ДГЭР.

Проведение ЭГЭГ больным ГЭРБ–ДГЭР выявило дискоординацию моторно-эвакуаторной деятельности верхних отделов ЖКТ (таблица 2) в виде умеренно выраженного гипокинеза желудка и ДПК с одновременным замедле-

Параметры электрогастроэнтерографии у больных ГЭРБ–ДГЭР

Показатели ЭГЭГ	Отделы ЖКТ	Параметры ЭГЭГ, $X \pm s_x$	
		Больные ГЭРБ	Нормативные значения
Амплитуда $A_{(i)}/AS$, %	Желудок	28,4±3,79%	-
	ДПК	12,6±4,16%	-
Отношение мощностей $P_{(i)}/PS$, %	Желудок	32,0±7,59%	22,4±11,2
	ДПК	2,7±1,03%	2,1±1,2
Коэффициент сравнения $P_{(i)}/P_{(i+1)}$	Желудок/ДПК	34,1±9,26*	10,4±5,7
	ДПК/ТК	0,42±0,14	0,6±0,3
Коэффициент ритмичности K_{ritmc}	Желудок	18,6±8,62	4,85±2,1
	ДПК	4,1±1,85	0,9±0,5
Среднее число циклов (в мин)	Желудок	2,57±0,17	2-4
	ДПК	10,9±1,34	9-12

Примечание: нормативные значения параметров ЭГЭГ разработаны Г.О. Смирновой, С.В. Силуяновым (2009); * – статистическая значимость различий со здоровыми лицам ($P < 0,05$ при использовании однофакторного дисперсионного анализа)

нием антродуоденальной и дуоденоюнальной пропульсии, что создает возможность нарушения эвакуации пищевого химуса из желудка, маятникообразных, непропульсивных сокращений ДПК и обеспечивает условия формирования как гастростаза, так и дуоденостаза, а также патологических рефлюксов – ДГР и ДГЭР.

Дисплазии соединительной ткани в клинике ГЭРБ, ассоциированной с дуоденогастральным рефлюксом, и их прогностическое значение

Частота обнаружения лиц с диспластозависимым фенотипом среди больных ГЭРБ–ДГЭР составила 45,7%. Расчет индексов, характеризующих выраженность ДСТ, свидетельствует о наличии статистически значимого различия между группами больных не только по числу выявленных фенотипических стигм ДСТ, но и по всей совокупности расчетных параметров ($P < 0,001$). При этом в группе больных с диспластозависимым фенотипом значимых различий индексов с учетом пола больных не отмечено ($P > 0,05$), а средняя величина суммарного индекса (СИ), превышающая 28 баллов, соответствует уровню умеренной (21-40 баллов) выраженности ДСТ (таблица 3).

Среди фенотипических признаков ДСТ у больных ГЭРБ–ДГЭР преобладали кожно-мышечные (47,9% случаев), костно-суставные (27,5%) и краниаль-

Таблица 3

Количественные показатели фенотипических и висцеральных проявлений ДСТ у пациентов с ГЭРБ–ДГЭР ($X \pm s_x$)

Индексы ДСТ, баллы	Группы больных ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР						P
	Группа I (n=70)			Группа II (n=59)			
	Мужчины (n=27)	Женщины (n=43)	p ₁	Мужчины (n=15)	Женщины (n=44)	p ₂	
ЧП	3,25±1,32	3,93±1,35	0,045	7,66±0,62	7,38±0,65	0,152	<0,001
СИ	12,26±4,79	14,58±5,15	0,064	28,00±0,79	28,36±3,72	0,735	
ИФИ	4,92±2,78	6,48±3,36	0,048	12,80±2,88	12,70±3,76	0,929	
ИВИ	7,29±3,76	8,09±3,63	0,386	15,00±2,53	15,65±4,39	0,585	

Примечание: p – достоверность различий между I и II группами больных; p₁ – между мужчинами и женщинами I группы; p₂ – между мужчинами и женщинами II группы; n – численность групп; ЧП – число признаков, СИ – суммарный индекс, ИФИ – индекс фенотипических изменений, ИВИ – индекс висцеральных изменений

ные стигмы (18,5%). Наиболее часто, как и следовало ожидать в клинической когорте больных ГЭРБ, те из них, которые участвуют в формировании патологических рефлюксов в пищевод: недостаточность кардии отмечена в 57,6% случаев, ГПОД – в 54,2%. Аномалии строения желчного пузыря, наличие которых способствует появлению ДГР и ДГЭР, имели место у 39,0% больных ГЭРБ. Несколько реже (35,6%) зарегистрированы явления висцероптоза, чаще всего (66,7% из них) в форме одно- или двустороннего нефроптоза. Долихосигма и мегаколон обнаружены у 25,4% больных группы II.

Изучение прогностической значимости у больных ГЭРБ–ДГЭР с диспластозависимым фенотипом висцеральных признаков и их сочетаний как предикторов развития с расчетом отношения шансов (таблица 4) свидетельствует о

Таблица 4

Статистические показатели, характеризующие шансы висцеральных диспластозависимых признаков служить предикторами развития ГЭРБ–ДГЭР

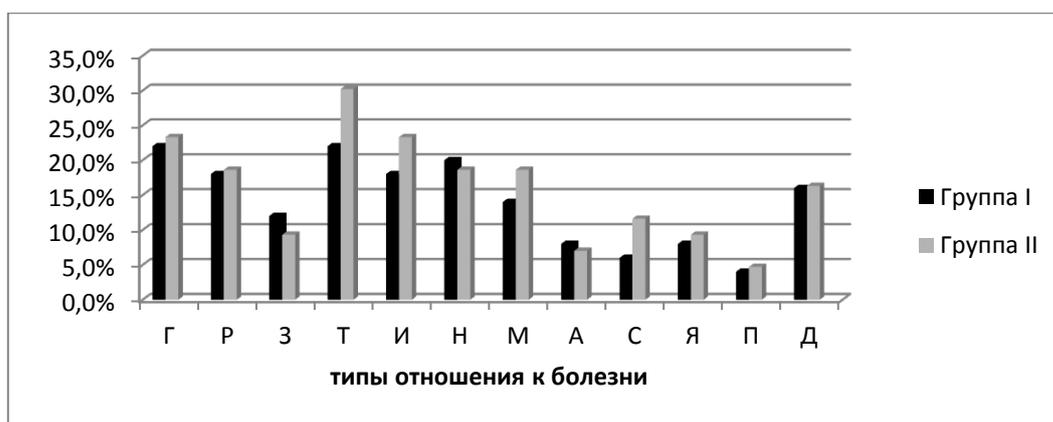
Возможные предикторы ГЭРБ–ДГЭР	Статистические показатели					
	Шанс в группе I	Шанс в группе II	Отношение шансов (ОШ)	Стандартная ошибка ОШ	Нижняя граница ДИ (95%)	Верхняя граница ДИ (95%)
ГПОД	0,509	1,882	3,695	0,382	1,747	7,813
Недостаточность кардии (НК)	0,676	1,030	1,525	0,356	0,759	3,064
Аномалия желчного пузыря (АЖП)	0,750	1,045	1,394	0,371	0,674	2,884
ГПОД + АЖП	0,613	2,625	4,283	0,464	1,726	10,629
НК + АЖП	0,787	1,222	1,553	0,489	0,596	4,051

наибольшей значимости ГПОД и их сочетания с аномалиями формы желчного пузыря: возможность развития заболевания при наличии ГПОД в этом случае в 3,7 раза выше, чем у лиц без признаков ДСТ, при сочетании ГПОД и аномалии формы желчного пузыря – в 4,3 раза, при недостаточности кардии, аномалии формы желчного пузыря и их сочетании в –1,4-1,6 раза.

Эмоционально-личностная сфера больных ГЭРБ–ДГЭР

Тест СМОЛ не обнаружил изменений в психическом статусе у 43,4% больных ГЭРБ–ДГЭР, в 40,3% случаев индивидуальные профили свидетельствовали о наличии транзиторных и нерезких невротических и психопатических расстройств, отчетливые психопатические нарушения по отдельным шкалам теста имели место в 16,3% случаев. Усредненные профили СМОЛ в обеих группах больных имели сходную конфигурацию с отсутствием выраженных пиков, располагались в диапазоне от 42 до 65 Т-баллов и независимо от выраженности РЭ характеризовались отчетливым подъемом на 1-ой, 2-ой, 3-ей, 4-ой и 7-ой шкалах теста и невысокими значениями на 9-ой. На всех профилях доминирует подъем на шкале депрессии. У лиц с ГЭРБ, сформировавшейся на фоне ДСТ, профиль лежит несколько выше на оценочных и клинических шкалах, при этом в обеих группах больных эрозивный вариант РЭ сопровождают более выраженные невротические и психопатические сдвиги ($P < 0,05$).

Изучение типов личностного реагирования на болезнь независимо от наличия либо отсутствия признаков ДСТ обнаружило у больных ГЭРБ–ДГЭР высокую частоту тревожного, ипохондрического, неврастенического, меланхолического, дисфорического, а также гармоничного типов как в составе «чистых», так «смешанных» и «диффузных» типов реагирования (рисунок 2). У больных с РЭ II степени сравнительно с РЭ I степени значимо доминируют типы отношения к болезни, характеризующие интрапсихическую направленность психической дезадаптации ($P < 0,05$), интерпсихическая направленность обеспечивалась доминированием в первую очередь эгоцентрического типа отношения к болезни. Различий по шкалам, составляющим условно-адаптивный блок теста, не отмечено.



Примечание: типы отношения к болезни: Г – гармоничный, Р – эргопатический, З – анозогнозический, Т – тревожный, И – ипохондрический, Н – неврастенический, М – меланхолический, А – апатический, С – сенситивный, Я – эгоцентрический, П – паранойяльный, Д – дисфорический

Рис. 2. Частота выявления типов отношения к болезни у пациентов с ГЭРБ–ДГЭР

У 75,2% у больных ГЭРБ–ДГЭР обнаружены расстройства сна. В обеих группах преобладали пресомнические нарушения (соответственно 48,1% и 41,9% случаев), постсомнические расстройства отмечены в 24,1% и 27,9% наблюдений, интрасомнические – в 27,8% и 30,2%. Значения индексов нарушений в 83,5% случаев соответствуют рангу пограничной или легкой диссомнии и преобладают у пациентов группы II. Все индексы нарушений сна у больных с РЭ II степени существенно выше, чем с РЭ I степени (таблица 5).

Таблица 5

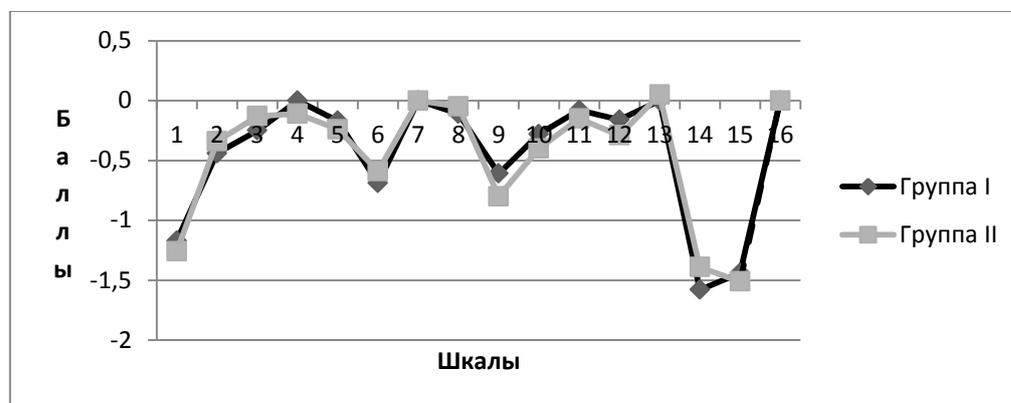
Количественные характеристики нарушений сна у больных ГЭРБ–ДГЭР в зависимости от выраженности рефлюкс-эзофагита

Индексы нарушений сна	Значения индексов нарушений сна, $X \pm s_x$ (баллы)						p ₁	p ₂
	Группа I			Группа II				
	РЭ I ст. (n=49)	РЭ II ст. (n=21)	p	РЭ I ст. (n=37)	РЭ II ст. (n=22)	P		
Пресомнический	2,34±0,23	3,95±0,38	<0,001	3,21±0,31	4,41±0,32	0,014	0,026	0,353
Интрасомнический	2,87±0,32	4,76±0,49	0,002	3,83±0,36	5,27±0,35	0,01	0,049	0,39
Постсомнический	3,06±0,27	4,29±0,43	0,016	3,48±0,32	4,72±0,29	0,01	0,308	0,388
Суммарный	8,3±0,74	13,00±1,11	0,001	10,54±0,87	14,36±0,79	0,004	0,053	0,308

Примечание: p – статистическая значимость различий между подгруппами в группах I и II, p₁ – статистическая значимость между больными с РЭ I степени в группах I и II, p₂ – статистическая значимость различий между больными с РЭ II степени в группах I и II (использован однофакторный дисперсионный анализ); n – численность групп

Обнаружена слабая прямая корреляция выраженности воспалительно-эрозивных изменений и индексов пресомнических ($r_s=0,394$; $P<0,01$), интрасомнических ($r_s=0,363$; $P<0,01$), постсомнических ($r_s=0,320$; $P<0,01$) и суммарных ($r_s=0,397$; $P<0,01$) нарушений сна.

У всех пациентов с ГЭРБ–ДГЭР выявлены ограничения повседневной жизненной активности, влияющие на КЖ. Величины индекса КЖ в обеих группах больных определили сходную конфигурацию профиля, отрицательные пики его приходятся на 1-ю, 6-ю, 9-ю, 14-ю и 15-ю шкалы (рисунок 3). Анализ индексов свидетельствует о большей степени снижения КЖ у больных с РЭ II степени сравнительно с РЭ I степени в обеих группах пациентов (таблица 6).



Примечание: шкалы модифицированного теста КЖ: 1 – необходимость лечения; 2 – ограничение физических усилий; 3 – ограничение умственного труда; 4 – ограничение поездок в транспорте; 5 – необходимость избегать эмоций; 6 – ограничение трудовой деятельности; 7 – снижение должностного статуса; 8 – снижение заработной платы; 9 – ограничение в проведении досуга; 10 – ограничение в ведении домашнего хозяйства; 11 – ограничение половой жизни; 12 – ограничение родственных и дружеских контактов; 13 – запрет на курение; 14 – необходимость соблюдения диеты; 15 – необходимость инструментальных исследований; 16 – изменения во внешнем облике

Рис. 3. Усредненный профиль качества жизни больных ГЭРБ–ДГЭР

Таблица 6

Индексы качества жизни больных ГЭРБ–ДГЭР в зависимости от выраженности рефлюкс-эзофагита

Индексы КЖ, баллы	Средние значения индексов, $X \pm s_x$						p ₁	p ₂
	Группа I			Группа II				
	РЭ I ст. (n=49)	РЭ II ст. (n=21)	P	РЭ I ст. (n=37)	РЭ II ст. (n=22)	P		
ИВШ	5,75±0,48	7,24±0,60	0,078	6,08±0,48	7,50±0,55	0,061	0,637	0,743
ИКЖ	-6,51±0,61	-9,52±0,94	0,008	-7,16±0,69	-9,50±0,87	0,040	0,448	0,985

Примечание: p – статистическая значимость различий между подгруппами в группах I и II, p₁ – между больными с РЭ I степени в группах I и II, p₂ – между больными с РЭ II степени в группах I и II (однофакторный дисперсионный анализ); n – численность групп

Комплексный подход с использованием количественных параметров для объективизации суждения о характеристиках заболевания позволил создать целостное представление о соматических и психологических характеристиках ГЭРБ–ДГЭР, а также предложить представленный ниже алгоритм диагностических действий врача при обнаружении у пациента молодого возраста классического рефлюксного синдрома (рисунок 4).

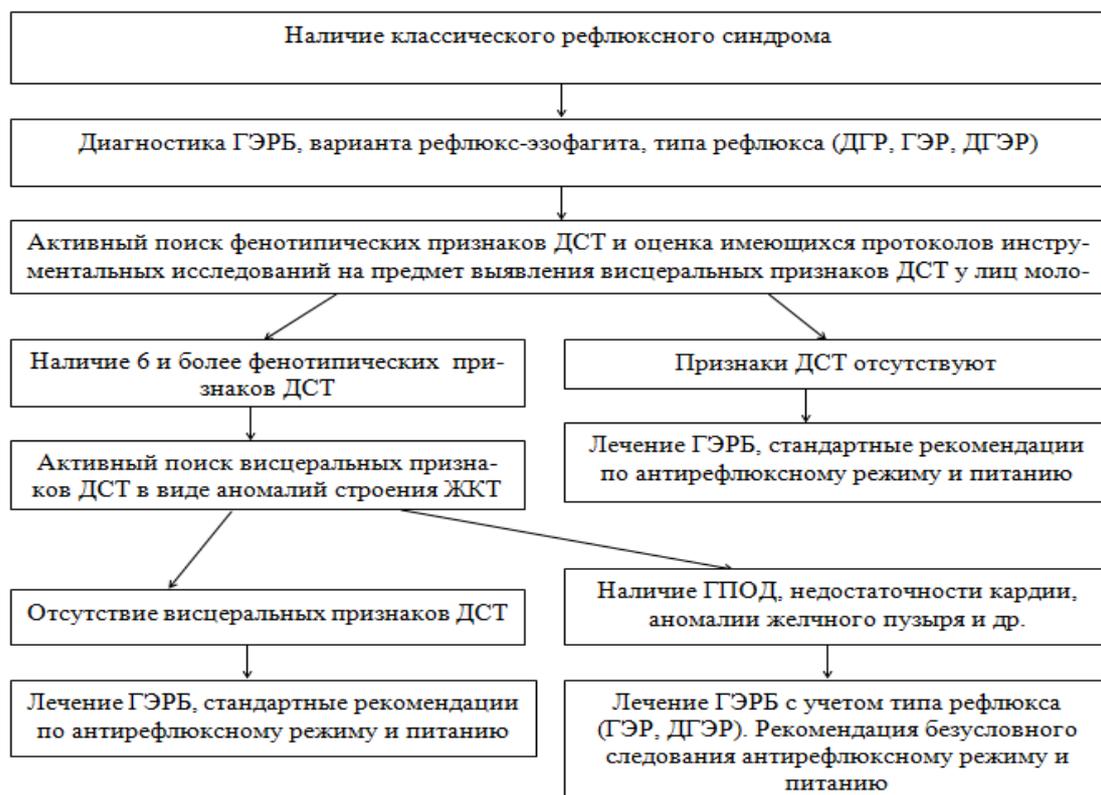


Рис. 4. Алгоритм диагностического действия врача у пациентов с рефлюксным синдромом

ВЫВОДЫ

1. В клинической картине ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, проявления рефлюксного синдрома определяются степенью выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке пищевода и сочетаются с явлениями билиарной диспепсии. Заболевание выявляется преимущественно (87% случаев) у лиц активного трудоспособного возраста и протекает коморбидно с патологическими состояниями билиарного тракта (83% случаев), хроническим гастритом (100% случаев), дуоденитом (70% случаев).

2. Во взрослой популяции больных ГЭРБ, ассоциированная с ДГЭР, в 45% случаев протекает на фоне высокой частоты фенотипических и висцеральных проявлений ДСТ. Их висцеральные проявления (грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, недостаточность кардии, аномалии формы желчного пузыря и др.) при высокой частоте фенотипических признаков выступают предикторами развития ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР.
3. Эмоционально-личностная сфера больных ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, характеризуется преобладанием депрессивных, тревожных и ипохондрических тенденций, дезадаптивных типов личностного реагирования на болезнь – тревожного, ипохондрического, неврастенического, меланхолического, а также частыми легкими и умеренными пресомническими и интрасомническими расстройствами, снижением качества жизни в связи с необходимостью длительного лечения, инструментального обследования, соблюдения диеты, ограничения трудовой деятельности, проведения досуга и социальных контактов. Их клиническая выраженность определяется степенью воспалительных и эрозивных изменений в слизистой оболочке пищевода и не зависит от наличия признаков ДСТ.
4. В развитии ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, при разной выраженности РЭ патогенетическое значение имеют сочетание действия на слизистую оболочку пищевода рефлюксата смешанного состава и нарушений моторно-эвакуаторной активности эзофагогастродуоденальной зоны в виде умеренно выраженного гипокинеза желудка и ДПК с преобладанием непропульсивной моторики в области антродуоденального и дуоденоюнального переходов.
5. У лиц с диспластозависимым фенотипом шанс развития ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, сравнительно с лицами без признаков ДСТ возрастает в 3,7 раза при наличии ГПОД, в 1,4-1,6 раза – при недостаточности кардии, аномалии формы желчного пузыря и их сочетании, в 4,3 раза – при сочетании ГПОД и аномалии формы желчного пузыря. Алгоритм действий врача при обнаружении у лиц молодого возраста диспластозависимого фенотипа предполагает активный диагностический поиск висцеральных признаков ДСТ –

предикторов развития ГЭРБ и формирование антирефлюксного поведенческого стереотипа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У лиц молодого возраста с диспластозависимым фенотипом необходим целенаправленный диагностический поиск висцеральных признаков ДСТ в системе пищеварения как структурных предикторов хронических заболеваний эзофагогастродуоденальной зоны и билиарного тракта, особенно активный при наличии абдоминальных болевых ощущений и диспепсических расстройств.
2. При выявлении диспластозависимого фенотипа у взрослых лиц диагностическое значение имеют те признаки ДСТ, которые сохраняются с возрастом, не могут быть приняты за индивидуальные черты внешности или их возрастную динамику, легко обнаруживаются при врачебном осмотре и рутинных инструментальных исследованиях.
3. При обнаружении у лиц с диспластозависимым фенотипом таких висцеральных признаков ДСТ как недостаточность кардии, ГПОД, аномалия формы желчного пузыря им должен быть настоятельно рекомендован антирефлюксный жизненный стиль и пищевое поведение, включая выбор профессиональной, спортивной деятельности и бытовых привычек.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Джулай, Т.Е.** Синдром недифференцированной соединительнотканной дисплазии у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] /Т.Е. Джулай, Г.А. Сидоров //Совместный курс последиplomного образования для врачей и молодых специалистов «Заболевания органов пищеварения, ранняя диагностика рака и метаболический синдром»: программа, тезисы докладов. – Москва, 2012. – С. 14-15.
2. **Джулай, Т.Е.** Проявления соединительнотканной дисплазии у больных с разными вариантами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] /Т.Е. Джулай //Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, 2012. – № 2-3 (Материалы 14-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2012»). – С. 26.
3. **Секарева Е.В.** Фенотипические и висцеральные проявления соединительнотканной дисплазии у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] /Е.В. Секарева, **Т.Е. Джулай**// Классическая и прикладная гастроэнтерология: тезисы докладов XXXVIII сессии ЦНИИ Гастроэнтерологии, XXII съезда Научного общества гастроэнтерологов России. – Москва, 2012. – С. 32-33.

4. Джулай, Г.С. Факторы риска и предикторы развития клиничко-патогенетических вариантов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст]/ Г.С. Джулай, Е.В. Секарева, **Т.Е. Джулай** //Сб. тезисов XXXIX сессии «Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам» 5-6 марта, г. Москва, 2013. – С. 29.
5. Клиничко-патогенетические варианты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: факторы риска и предикторы развития [Текст] / Г.С. Джулай [и др.] // **Терапевт. архив**, 2013. – Т. 85, № 2. – С. 8-12. – (Соавт.: Е.В. Секарева, В.М. Курицын, **Т.Е. Джулай**).
6. Джулай, Г.С. Проявления соединительнотканной дисплазии у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: факторы риска и предикторы вариантов ее течения /Г.С. Джулай, Е.В. Секарева, **Т.Е. Джулай** // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Электронный ресурс] Российский сборник науч. тр. с международным участием, вып. 3 /Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой – Москва; Тверь; Санкт-Петербург, 2013. – С. 146-151. – 1 электрон. опт. диск (CD-R).
7. **Джулай, Т.Е.** Соединительнотканые дисплазии и варианты течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / Т.Е. Джулай //Молодежь и медицинская наука: материалы I межвузовской науч.-практ. конф. молодых ученых. – Тверь: РИЦ ТГМА, 2013. – С. 35-36.
8. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ассоциированная с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом, у больных билиарной патологией: особенности течения и микробного биоценоза эзофагогастродуоденальной зоны [Текст] /Г.С. Джулай [и др.] // **Терапевт. архив**. – 2014. – Т. 86, № 2. – С. 17-22. – (Соавт.: Е.В. Секарева, В.М. Червинец, Е.С. Михайлова, **Т.Е. Джулай**).
9. Джулай, Г.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и соединительнотканые дисплазии в аспекте преморбидности и коморбидности [Текст] /Г.С. Джулай, Е.В. Секарева, **Т.Е. Джулай** // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2014. – Т. 102, № 2. – С. 16-20.
10. Джулай, Г.С.Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ассоциированная с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом, и соединительнотканые дисплазии в аспекте преморбидности [Текст] /Г.С. Джулай, Е.В. Секарева, **Т.Е. Джулай** // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**, 2014. – Т. 102, № 2. – С. 70-71.
11. **Джулай, Т.Е.** Диагностический скрининг-набор фенотипических и висцеральных признаков соединительнотканых дисплазий у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] /Т.Е. Джулай // Молодежь и медицинская наука: материалы II межвузовской науч.-практ. конф. молодых ученых. – Тверь: РИЦ ТГМА, 2014. – С. 201-202.
12. **Джулай, Т.Е.** Диагностический скрининг диспластозависимых проявлений у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] /Т.Е. Джулай // **Доктор.ru Гастроэнтерология**. – 2015. – Т. 103, № 2. – С. 10.
13. **Джулай, Т.Е.** Диспластикозависимые патологические состояния как структурные предикторы заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (обзор литературы) [Текст] /Т.Е. Джулай //Верхневолжский медицинский журнал. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 40-44.
14. Зябрева, И.А. Грыжи пищевого отверстия диафрагмы: спорные, нерешенные и перспективные аспекты проблемы (обзор литературы) [Текст] / И.А. Зябрева, **Т.Е. Джулай** // Верхневолжский медицинский журнал. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 24-28.
15. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и соединительнотканые дисплазии в аспекте преморбидности и коморбидности [Текст] /Г.С. Джулай [и др.] // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2016. – 126 (2). – С. 118. (Соавт.: Е.В. Секарева, В.В. Чернин, **Т.Е. Джулай**, И.А. Зябрева).
16. **Джулай, Т.Е.** Прогностическое значение диспластозависимых признаков и риски формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с разными типами

- рефлюкса / Т.Е. Джулай //Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста [Электронный ресурс] Материалы II Всерос. науч. конф. студентов и молодых специалистов. – ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 2016. – С. 156-157. – 1 электрон. опт. диск (CD-R).
17. Фенотипические и висцеральные проявления дисплазий соединительной ткани у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом / **Джулай, Т.Е.** [и др.] // Сб. материалов XI Национального конгресса терапевтов [Электронный ресурс]. – Москва, 2016. – С. 194-195. – 1 электрон. опт. диск (CD-R).(Соавт.: И.А. Зябрева, Г.С. Джулай, В.В. Чернин).
18. **Джулай, Т.Е.** Качество жизни пациентов сгастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом / Т.Е. Джулай // Молодежь и медицинская наука: материалы IV межвузовской науч.-практ. конф. молодых ученых [Электронный ресурс]. – Тверь: РИЦ ТГМА, 2016. – С. 53-54. – 1 электрон. опт. диск (CD-R).
19. **Джулай, Т.Е.** Эмоционально-личностная сфера пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом [Текст] / Т.Е. Джулай, В.В. Чернин, С.А. Воробьев //Верхневолжский медицинский журнал. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 32-36.
20. **Джулай, Т.Е.** Диссомния в клинике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом [Текст] / Т.Е. Джулай //Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, 2016. – № 3-4 (Материалы XIII Международной научной гастроэнтерологической сессии НОГР «Санкт-Петербург – Гастросессия-2016»). – С. 11.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ГЭРБ–ДГЭР – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ассоциированная с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом
ДГР – дуоденогастральный рефлюкс
ДГЭР – дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ДСТ – дисплазия соединительной ткани
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
КЖ – качество жизни
РЭ – рефлюкс-эзофагит
СОЖ – слизистая оболочка желудка
СОП – слизистая оболочка пищевода
ЭГДЗ – эзофагогастроудоденальная зона
ЭГДС – эзофагогастроудоденоскопия
ЭГЭГ – периферическая электрогастроэнтерография