

КОМОРБИДНОСТЬ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У., Тайгибова А.Г., Ахмедова П.Н.

ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России

Кафедра факультетской терапии

Конец XX и начало XXI века характеризуется прогрессирующим ростом заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), который отмечается как в целом во всем мире, так и в России. [3, 6, 17, 19, 21]. Проведенные эпидемиологические исследования показали, что симптомы ГЭРБ выявляются у 21-40% взрослого населения стран Западной Европы [4, 10, 14, 16]. Распространенность ГЭРБ по сравнению с 80-ми годами XX века увеличилась в странах Европы в 10 раз [2]. Российское многоцентровое исследование АРИ-АДНА показала, что изжогу испытывают 59,7% россиян, из них 22,7% - не реже 2-3 раз в неделю и 16% - ежедневно [3]. По данным многоцентрового Российского исследования МЭГРЕ, распространенность ГЭРБ в городах России варьирует от 11,6 до 23,6%. При этом лишь 30% испытывающих изжогу обращаются к врачам, остальные лечатся самостоятельно, либо игнорируют этот симптом [6].

Коварность ГЭРБ заключается в том, она протекает с различными внепищеводными проявлениями, что приводит этих пациентов к различным специалистам, в том числе к пульмонологам и отоларингологам. Последнее связано с беспокоящими нередко этих пациентов дыхательными проявлениями, среди которых выделяют отоларингологические и бронхолегочные [7, 8, 9, 11, 12, 13]. Среди отоларингологических его проявлений рассматриваются: воспаление носоглотки, фарингиты, ларингит, ларингеальный круп, язвы, гранулемы и полипы голосовых складок, стенозирование гортани, рак гортани, ринит [2, 5]. Среди бронхолегочных проявлений заболевания рассматриваются: хронический кашель, пароксизмальное ночное апноэ, приступы пароксизмального кашля, рефлюкс-индуцированная астма, ХОБЛ, бронхоэктазы, аспирационная пневмония, абсцесс легкого, идиопатический легочной фиброз, кровохарканье, ателектаз легкого [1, 5, 7, 8, 13, 14, 15, 18, 20].

При этом данные по частоте выявляемых заболеваний органов дыхания у пациентов с ГЭРБ довольно разнообразны и противоречивы, равно как и интерпретация возможных патогенетических механизмов их развития [1, 2, 5, 9, 14, 15, 20]. Представленное выше, определяет целесообразность дальнейшего изучения данной проблемы.

Цель работы: изучить частоту коморбидности ГЭРБ с заболеваниями дыхательных путей и определить наличие возможной связи между ГЭРБ и заболеваниями органов дыхания.

Материал и методы исследования. Всего обследовано 248 пациентов с эндоскопически позитивной формой ГЭРБ I-II степеней (113 мужчин и 135 женщин, средний возраст - $36,9 \pm 1,35$ лет) проходивших обследование и лечение в Махачкалинской клинической больнице ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России.

Все исследования проводились после добровольного информированного согласия больных на их проведение.

Группу контроля составили 15 здоровых добровольцев (11 мужчин и 4 женщины, средний возраст – $21,1 \pm 0,4$ лет) из числа студентов Дагестанской государственной медицинской академии. У всех обследованных студентов было получено письменное добровольное информированное согласие на проведение исследований.

Планируемое исследование прошло экспертизу на предмет соответствия её международным и российским этическим принципам и нормам, и было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России.

Критериями включения пациентов в исследование явились:

1. Эндоскопически позитивная форма ГЭРБ.
2. Добровольное письменное информированное согласие на проведение исследований и лечение.
3. Возраст от 18 до 65 лет.
4. Готовность следовать предписаниям врача.

Критериями исключения пациентов из исследования явились:

1. Отказ пациентов от участия в исследовании.
2. Участие пациента в любом другом исследовании.
3. Невозможность или нежелание дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании или на выполнение требований исследования.
4. Беременные и кормящие женщины.
5. Индивидуальная непереносимость намеченных для терапии препаратов.
6. Курение.
7. Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, органические заболевания мозга, почечная и печеночная недостаточность, онкологические заболевания и др.

Критерии выхода из исследования явились:

1. Нанесение вреда пациенту при продолжении исследования.
2. Появление побочных действий лекарственных средств.
3. Решение пациента прекратить участие в исследовании.
4. Несоблюдение пациентом режима приема лекарственных препаратов.
5. Появление в процессе исследования критериев исключения.

При постановке диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни использовали классификацию по Savary Miller (1978 г):

- 0 степень - отсутствие эндоскопических изменений (эндоскопически негативная);
- 1 степень – отдельные не сливающиеся эрозии и/или эритема дистального отдела пищевода;
- 2 степень – сливающиеся, но не захватывающие всю поверхность слизистой эрозивные поражения;
- 3 степень – язвенные поражения нижней трети пищевода, сливающиеся и охватывающие всю поверхность слизистой;

4 степень – хроническая язва пищевода, стеноз, пищевод Барретта.

Выраженность эзофагеальных симптомов ГЭРБ определяли по 5-балльной шкале Likert:

- 1 - симптом отсутствует;
- 2 - слабая (можно не замечать, если не думать об этом);
- 3 - умеренная (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон);
- 4 - сильная (нарушает дневную активность или сон);
- 5 - очень сильная (значительно нарушает дневную активность или сон).

Всем больным проводились: общеклинические лабораторные исследования (общие анализы крови, мочи, кала); электрокардиография; рентгенография легких; эзофагогастродуоденоскопия; компьютерная полиспирометрия, проведение ингаляционных бронхопровокационных тестов с использованием в качестве бронхопровокаторов динопроста, обзидана и ацетилхолина. Все пациенты осматривались ЛОР-врачом и по показанию им проводилась рентгенография придаточных пазух носа.

Эзофагогастродуоденоскопию выполняли с использованием гибкого эзофагогастродуоденоскопа, производства Olympus, Япония. Исследования проводили утром натощак. Перед исследованием осуществляли ингаляционную анестезию ротовой полости 10% раствором лидокаина. Осматривалась слизистая оболочка пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки на всем протяжении. Оценивались протяженность патологических изменений, степень воспалительного процесса, состояние мышечного тонуса кардии и пилоруса, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеального рефлюкса, дуодено-гастрального рефлюкса, эрозий и язв.

Исследование ФВД проводилось на компьютерном полиспирометре «Этон – 01-02» (Россия). Результаты спирометрических исследований представлялись в процентах от должных величин.

С целью изучения функционального состояния холинергических, адренергических и простагландиновых рецепторов бронхов проводили бронхоконстриктивные ингаляционные тесты соответственно с ацетилхолином, обзиданом и динопростом (простагландином $F_{2\alpha}$). Ингаляцию бронхопровокаторов проводили с применением небулайзера NE-C29-E компании OMRON. За сутки до проведения проб отменяли лекарственные препараты, которые могли влиять на результаты спирометрических исследований: бета-блокаторы, М-холиноблокаторы (атропин, платифиллин и др), препараты из групп простагландинов (мизопростол, динопрост и др). Предварительно до пробы снимали исходную спирограмму и при нормальных показателях бронхиальной проходимости, в качестве плацебо через небулайзер проводилась ингаляция 0,9% изотонического раствора хлорида натрия. При отсутствии снижения показателей бронхиальной проходимости проводились ингаляции бронхопровокаторов с 5-ти минутными интервалами в возрастающих дозировках. Спирометрию проводили после каждой ингаляции бронхопровокатора. Гиперчувствительность бронхов (БГЧ) определяли той минимальной дозой бронхопровокатора, которая приводила к падению $ОФВ_1$ на 20% и более, т.е. пороговая доза брон-

хопровокатора составляла 20% (ПД₂₀) и более. Гиперреактивность бронхов (БГР) определялась на дозе бронхопровокатора, приводящей к снижению показателей бронхиальной проходимости на 35% и более. При нормальной реактивности бронхов бронхопровокаторы в тех же концентрациях не вызывают клинически значимых реакций.

Тест прекращали, когда показатели бронхиальной проходимости и в первую очередь ОФВ₁ снижались на 35% и более, и/или при появлении клинических симптомов бронхоспазма (приступ затрудненного дыхания, дискомфорт в грудной клетке, кашель, рассеянные сухие свистящие хрипы в легких). При появлении вышеуказанных симптомов больным проводилась небулизация беродуала для снятия бронхоспазма.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистических пакетов программ Microsoft Excel и Biostat. Определялись следующие статистические показатели: средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (+SD), ошибка средней арифметической (+m). Достоверность различий при нормальном распределении определялись при помощи критерия Стьюдента (t). Различия считались значимыми при P<0,05. При малом числе наблюдений и непараметрическом их распределении использовались критерии Манна-Уитни. Для определения силы связи между анализируемыми признаками проводился корреляционный анализ Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение. Среди респираторных симптомов у пациентов с ГЭРБ наиболее часто выявлялся кашель и встречался у 16 (12,6%) пациентов (табл. 1).

Таблица 1

Частота выявления респираторных симптомов у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (n=248)

Характер симптомов	n	%
Кашель	25	10,1
Дискомфорт и чувство стеснения в грудной клетке	14	5,6
Эпизоды свистящего дыхания	4	1,6
Дистанционные хрипы	4	1,6
Приступы удушья	4	1,6
Одышка с затрудненным выдохом	15	6
Мокрота	9	3,6
Хрипы:	12	4,8
сухие жужжащие	4	1,6
рассеянные сухие свистящие	4	1,6
влажные мелкопузырчатые	2	0,8
Заложенность носа	4	1,6
Насморк	2	0,8

У 9 пациентов (3,6%) кашель сопровождался отделением мокроты. Дискомфорт и чувство стеснения в грудной клетке встречались у 14 пациентов (5,6%), одышка с затрудненным выдохом - у 15 (6%) пациентов, эпизоды свистящего дыхания - у четырех (1,6%) пациентов, дистанционные хрипы - у четырех (1,6%) пациентов, приступы удушья - у четырех (1,6%) пациентов. Хрипы при аускультации выслушивались у 12 (4,8%) пациентов. При этом сухие жужжащие хрипы выявлялись у четырех (1,6%) пациентов, рассеянные сухие свистящие - у четырех (1,6%) пациентов и влажные мелкопузырчатые – у двух (0,8%) пациентов. Насморк имел место у двух (0,8%) пациентов, заложенность носа – у четырех (1,6%) пациентов.

Частота выявленных заболеваний дыхательных путей у пациентов с ГЭРБ представлена на рис. 1.

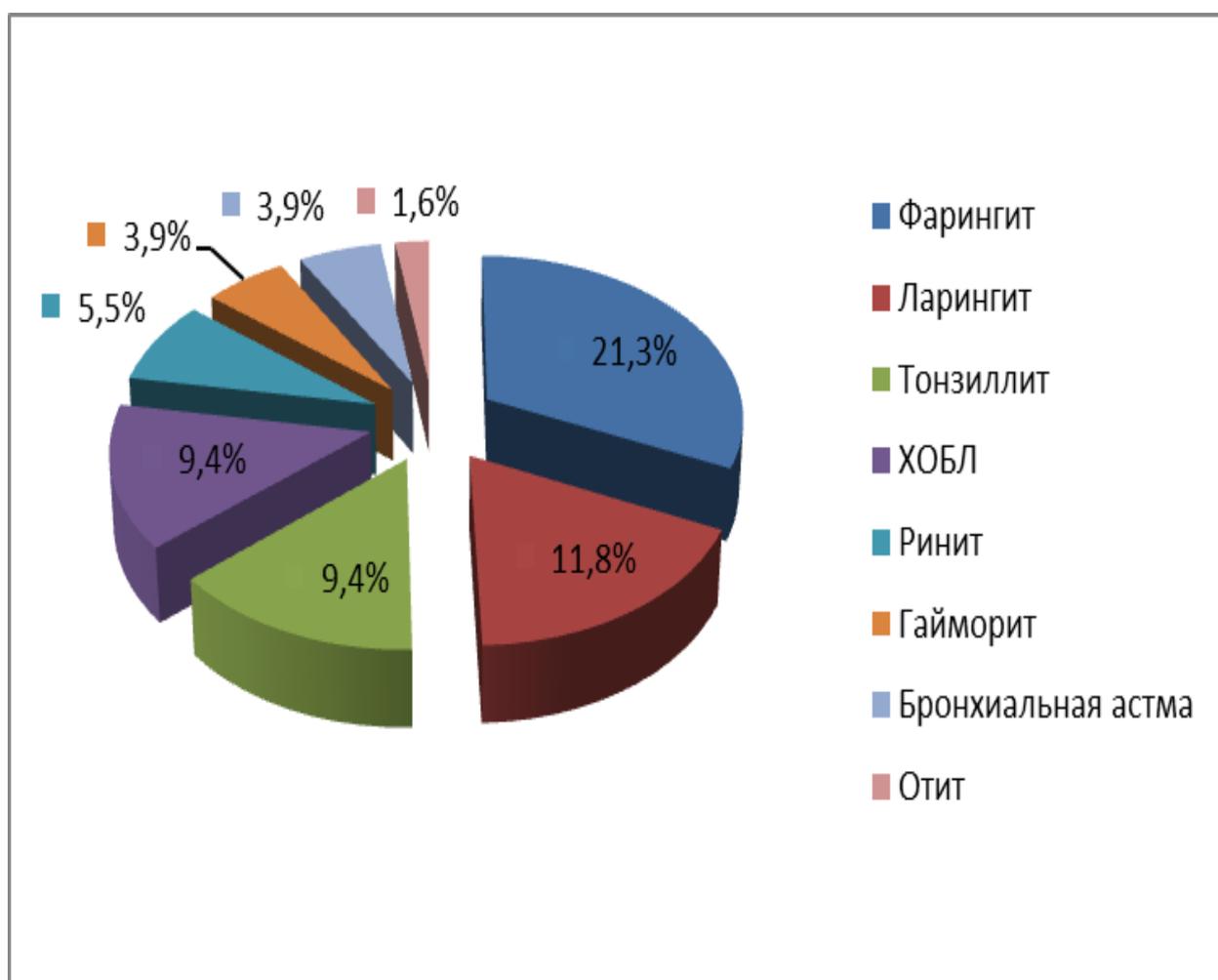


Рис. 1. Частота выявленных заболеваний дыхательных путей у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (n,%)

Как показали результаты исследований у пациентов с ГЭРБ наиболее часто выявлялись: хронический фарингит – у 21,3%, хронический ларингит – у 11,8%, тонзиллит – у 9,4%, ХОБЛ – у 9,4%. Реже встречались: ринит – у 5,5% пациен-

тов, гайморит – у 3,9% пациентов, БА – у 3,9% пациентов и отит – у 1,6% пациентов.

При спирометрическом исследовании у пациентов с ГЭРБ выявлялись более низкие показатели бронхиальной проходимости по сравнению с группой контроля (таблица). При этом статистически достоверным были снижение в пределах нормальных величин ОФВ₁ (P=0,004), ПОС (P=0,002), МОС₇₅ (P=0,000), СОС₂₅₋₇₅ (P=0,031) и СОС₇₅₋₈₅ (P=0,006).

Таблица 2

Показатели функции внешнего дыхания у пациентов с ГЭРБ [% от должных величин (M+m)]

Показатели	Здоровые добровольцы (n=15)	Больные с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (n=127)	P (по Манна-Уитни)
ЖЕЛвд Me (25-75 пр)	90,6±2,7 90 (82,9 – 97,9)	91,5±1,3 94 (85,7-100)	0,532
ФЖЕЛвд Me (25-75 пр)	101,5±2,8 100 (94,3 – 109,3)	97,6±1,2 98 (88,2-106,9)	0,193
ОФВ ₁ Me (25-75 пр)	103,2±2,4 99 (95,7 – 110,9)	93,7±1,1 93 (84,8 – 101,6)	0,004
ОФВ ₁ /ЖЕЛвд Me (25-75 пр)	106,8±2,3 104 (100,3 – 113)	104,4±2,2 100 (91,7 - 110,7)	0,064
ОФВ ₁ /ФЖЕЛвд Me (25-75 пр)	101,9±1,2 102 (98,6 – 104,10)	96,2 ± 0,7 97 (92,3 – 100)	0,001
ПОС Me (25-75 пр)	114±5,6 110 (104,4 -119,3)	97,2±1,6 95 (84-109)	0,002
МОС ₇₅ Me (25-75 пр)	101,9±4 100 (90,9 – 111,4)	80,9±2,3 81 (67,6 – 96)	0,000
МОС ₅₀ Me (25-75 пр)	103,9±4,8 101 (94,6 – 108,2)	92,4±1,7 97 (82-106)	0,094
МОС ₂₅ Me (25-75 пр)	105,6±3,7 106 (95,3 – 115,3)	99±1,6 97 (87,9 – 110,7)	0,163
СОС ₂₅₋₇₅ Me (25-75 пр)	105,8±3,7 104 (99,7 – 110)	95±1,9 97 (86,8 – 108,8)	0,031
СОС ₇₅₋₈₅ Me (25-75 пр)	131,4±6,6 128 (117,5 – 144,6)	111,1±3,7 103 (86,6 – 131,2)	0,006

Примечание: Me – медиана, (25-75пр) - интерквартильный размах показателей (значения 25-го и 75-го перцентилей).

Изучалась возможная корреляционная связь между основными клиническими симптомами ГЭРБ и показателями ФВД (таблицы 3).

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (R_{xy}) между основными клиническими симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и показателями функции внешнего дыхания

Симптомы	Изжога		Отрыжка		Горечь во рту		Срыгивание	
	r	P	r	P	r	P	r	P
ЖЕЛ	0,125	0,186	0,222	0,062	0,024	0,869	0,101	0,557
ФЖЕЛВЫД	0,310	0,000	0,165	0,164	0,327	0,022	0,074	0,665
ОФВ ₁	0,350	0,000	0,163	0,171	0,356	0,012	0,107	0,531
ОФВ1/ ЖЕЛВЫД	0,336	0,000	-0,01	0,908	0,3	0,037	0,111	0,516
ОФВ1/ ФЖЕЛВЫД	0,303	0,001	0,020	0,865	0,358	0,012	-0,02	0,921
ПОС	0,401	0,000	0,011	0,925	0,309	0,035	0,002	0,989
МОС ₇₅	0,567	0,000	0,147	0,217	0,325	0,023	0,078	0,648
МОС ₅₀	0,432	0,000	0,156	0,191	0,301	0,036	0,099	0,563
МОС ₂₅	0,336	0,000	0,101	0,396	0,335	0,019	0,019	0,910
СОС ₂₅₋₇₅	0,472	0,000	0,165	0,165	0,401	0,005	0,149	0,383
СОС ₇₅₋₈₅	0,380	0,000	0,113	0,343	0,333	0,020	0,069	0,687

Между отрыжкой, срыгиванием и показателями ФВД достоверной корреляционной зависимости выявлено не было. Однако выявлена достоверная средняя прямая корреляционная связь между изжогой, горечью во рту и показателями бронхиальной проходимости.

На рисунке 2 представлен коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R_{xy}) между выраженностью изжоги, а на рисунке 3 горечи во рту и основным ключевым показателем обструкции бронхов - ОФВ₁.

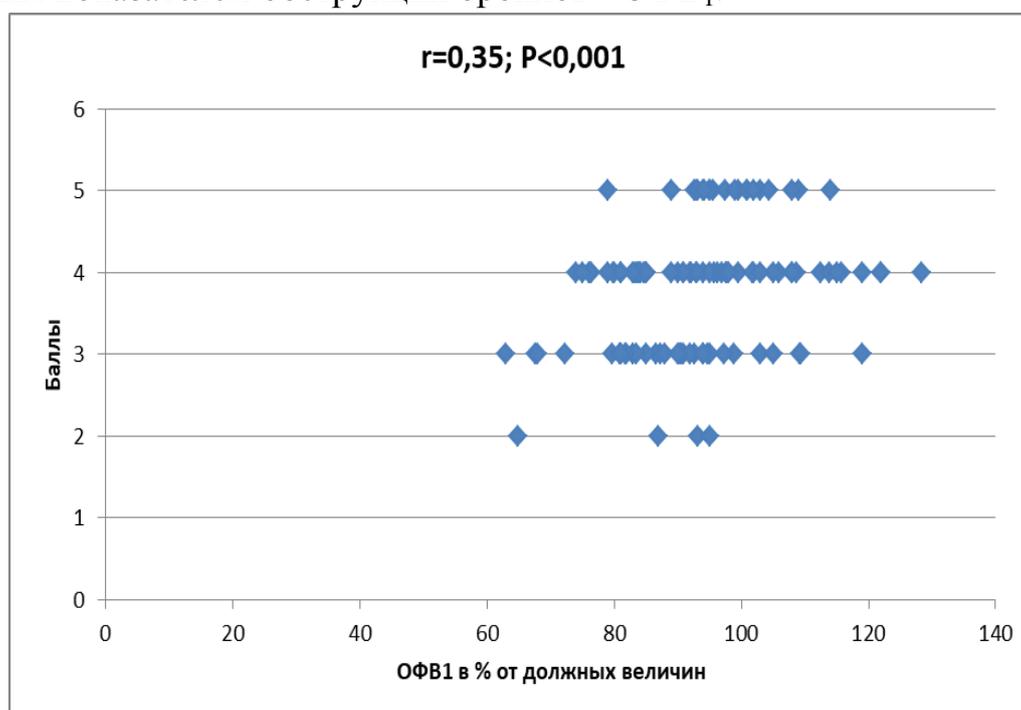


Рис. 2. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R_{xy}) между выраженностью изжоги и ОФВ₁ у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

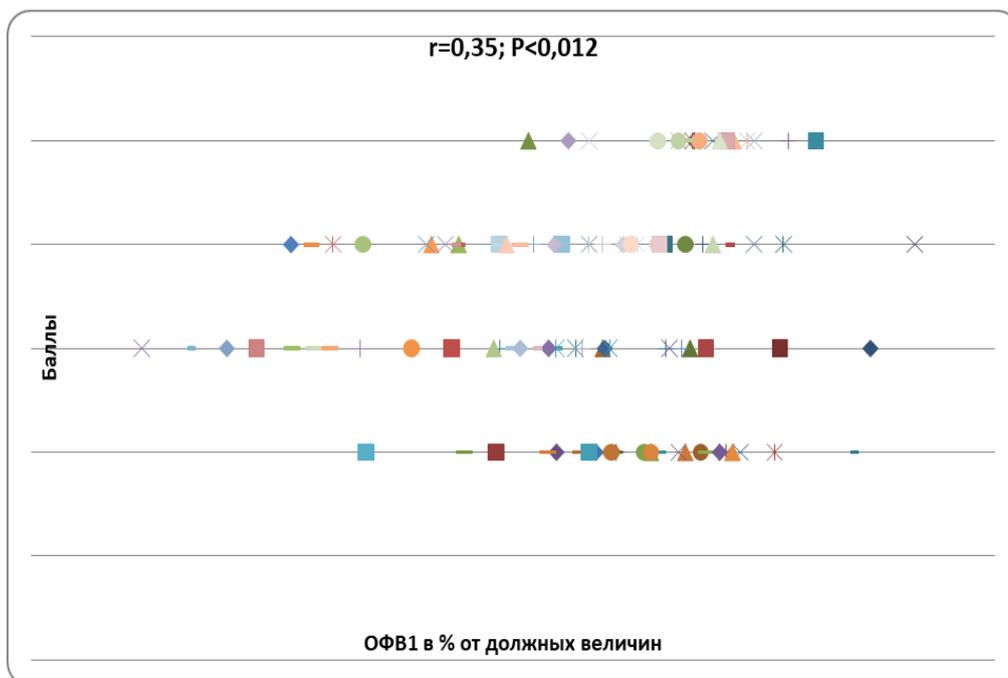


Рис. 3. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R_{xy}) между выраженностью горечи во рту и $ОФВ_1$ у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

С целью изучения состояния бронхорецепторного аппарата пациентам с ГЭРБ проводились бронхопровокационные тесты (рисунки 4-6). Как показали исследования наращивание ингалируемых доз ацетилхолина у больных с ГЭРБ приводило к значимому снижению $ОФВ_1$ по сравнению со здоровыми лицами. При этом наибольшее снижение $ОФВ_1$ отмечалось в группах больных, получавших ингаляцию ацетилхолина в дозе 10 мкг (рис. 4).

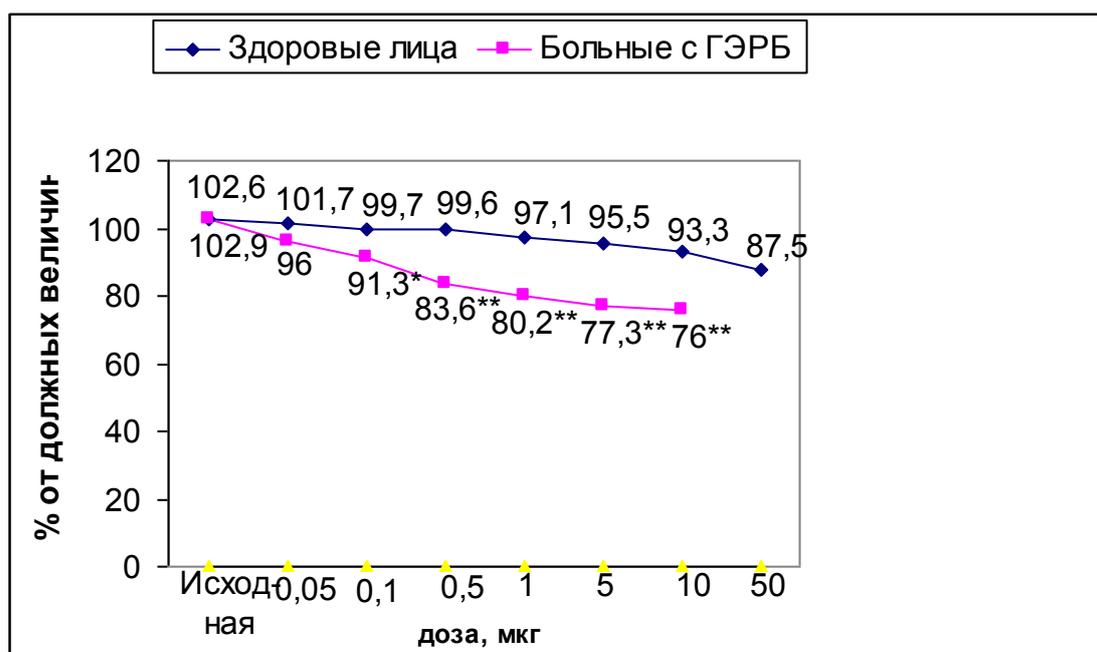


Рис.4. Динамика показателей $ОФВ_1$ на ингаляции возрастающих доз ацетилхолина у больных с ГЭРБ

Примечание: * - $P<0,05$; ** - $P<0,01$ в сравниваемых группах

Бронхопровокационные пробы с ацетилхолином выявили нарушения функционального состояния холинергических рецепторов бронхов у 112 (92,6%) больных с ГЭРБ, из них у 41 (33,9%) выявлена холинергическая БГЧ и у 71 (58,7%) – холинергическая БГР. При этом средняя ПД₂₀ ацетилхолина составила 2,79 мкг, ПД₃₅ - 4,36 мкг. В зависимости от дозы ацетилхолина, вызывающего снижение показателей бронхиальной проходимости на 35% и более нами были выделены три степени БГР: высокая (< 1 мкг), средняя (1-5мкг), низкая (>5мкг). Высокая степень БГР была выявлена у 16 (13,2%) больных, средняя - у 36 (29,7%) и низкая - у 19 (15,7%).

Наращивание ингалируемых доз обзидана также приводило к значимому снижению ОФВ₁ у больных с ГЭРБ, по сравнению со здоровыми лицами (рис.5). При этом наибольшее снижение ОФВ₁ отмечалось у больных, получавших очередную ингаляцию обзидана в дозе 4 мг. Бронхопровокационные тесты с обзиданом выявили нарушения функционального состояния адренергических рецепторов бронхов у 57 (47,1%) больных с ГЭРБ, из них у 46 (38%) обнаружена адренергическая БГЧ и у 11 (9,1%) – адренергическая БГР.

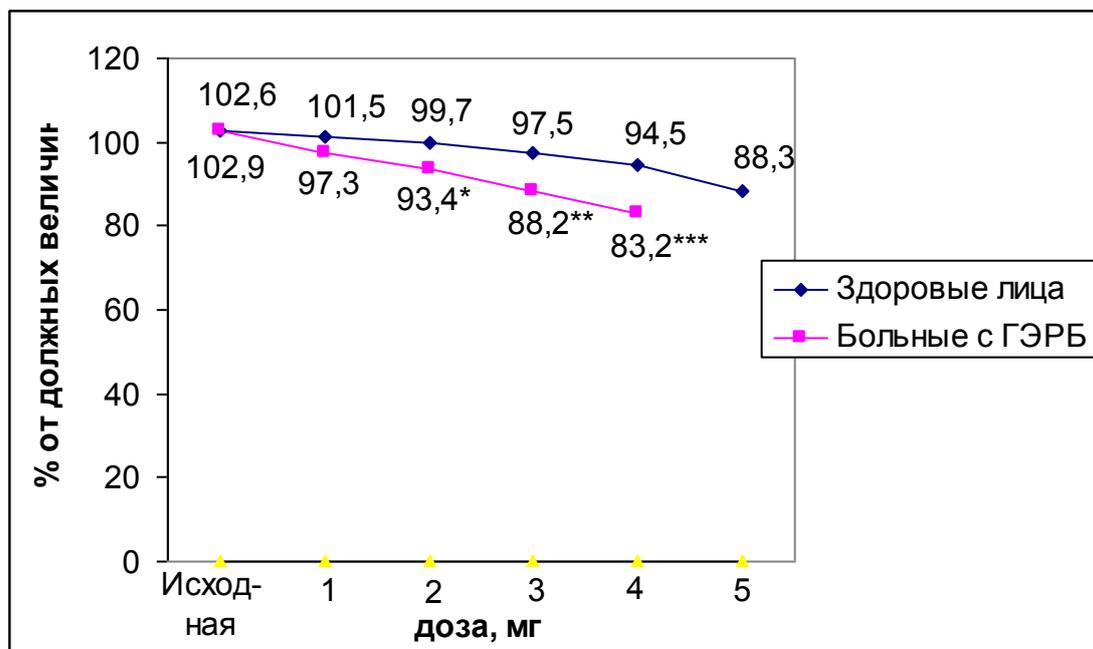


Рис.5. Динамика показателей ОФВ₁ на ингаляции возрастающих доз обзидана у больных с ГЭРБ

*Примечание:** - P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001 в сравниваемых группах

Учитывая кумулятивный эффект обзидана, нами рассчитывалась его кумулятивная доза (КД). Средняя КД₂₀ обзидана составила 7,45 мг, КД₃₅ - 8,9 мг.

Наращивание ингалируемых доз динопроста приводило к значимому снижению ОФВ₁ у больных с ГЭРБ по сравнению со здоровыми лицами (рис.6). При этом наибольшее снижение ОФВ₁ отмечалось у больных, получавших ингаляцию динопроста в дозе 10 мкг.

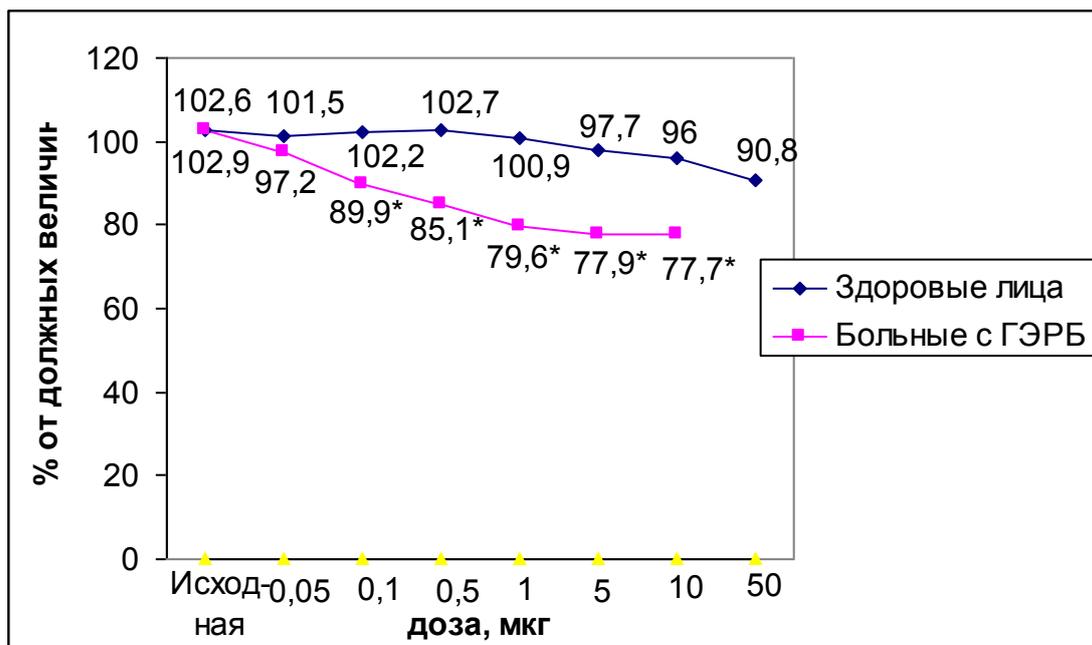


Рис. 6. Динамика показателей $ОФВ_1$ на ингаляции возрастающих доз динопроста у больных с ГЭРБ

Примечание: * - $P < 0,001$ в сравниваемых группах

Бронхопровокационные пробы с динопростом выявили нарушения функционального состояния простагландиновых рецепторов бронхов у 103 (85,1%) пациентов с ГЭРБ, из них у 43 (35,5%) отмечена простагландиновая БГЧ и у 60 (49,6%) – простагландиновая БГР. При этом средняя $ПД_{20}$ динопроста составила 2,67 мкг, $ПД_{35}$ - 4,1 мкг. В зависимости от дозы динопроста, вызывающего снижение $ОФВ_1$ на 35% и более, нами были выделены три степени БГР: высокая (< 1 мкг), средняя (1-5 мкг), низкая (>5 мкг). Высокая степень простагландиновой БГР была констатирована у 11 (8,3%), средняя - у 36 (29,7%) и низкая - у 13 (10,7%) больных с ГЭРБ.

Таким образом, у больных с ГЭРБ в основном выявляются нарушения холинергической (92,6%) и простагландиновой (85,1%) чувствительности и реактивности бронхов, реже – адренергической (47,1%). Результаты исследований позволяют предположить, что развитие бронхообструктивных нарушений у больных с ГЭРБ осуществляется в основном посредством холинергических и простагландиновых механизмов, реже - адренергических.

Выводы

1. У 21,3% с ГЭРБ выявляется хронический фарингит, у 11,8% - хронический ларингит, у 9,4% - тонзиллит, у 9,4% - хроническая обструктивная болезнь легких, у 5,5% - ринит, у 3,9% - гайморит, у 3,9% - бронхиальная астма и у 1,6% - отит.

2. У пациентов с ГЭРБ выявляется средняя прямая достоверная корреляционная связь между спирометрическими показателями бронхиальной проходи-

мости и основными эзофагеальными симптомами ГЭРБ (изжогой, горечью во рту).

3. У 92,6% больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью выявляются нарушения функционального состояния холинергических рецепторов, из них у 33,9% больных – повышенная холинергическая чувствительность и у 58,7% – холинергическая гиперреактивность бронхов.

4. У 85,1% больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью выявляются нарушения функционального состояния простагландиновых рецепторов бронхов, из них у 35,5% больных - повышенная простагландиновая чувствительность и у 49,6% – простагландиновая гиперреактивность бронхов.

5. У 47,1% больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью выявляются нарушения функционального состояния адренергических рецепторов бронхов, при этом у 38% - повышенная адренергическая чувствительность и у 9,1% – адренергическая гиперреактивность бронхов.

6. По всей видимости, бронхообструктивные нарушения у пациентов с ГЭРБ осуществляются в основном посредством холинергических и простагландиновых механизмов, реже - адренергических.

Литература

1. Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У. Бронхолегочные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: особенности патогенеза, клиники и диагностики // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 2. С. 1.

2. Балабанцев А.Г., Богданов В.В., Лукашик Н.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клиника, диагностика, особенности проявлений со стороны Лор-органов. 19.09.2007. URL: <http://consilium.com.ua/profile/225/stuff/id-1146/> (дата обращения: 13.01.2013).

3. Исаков В.А., Морозов С. В., Ставраки Е. С., Комаров Р. М. Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008. №1. С.20-29.

4. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г. Симптом изжоги: привычный дискомфорт или серьезная проблема? // ФАРМАТЕКА. 2011. №10. С. 18-25.

5. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г., Сергеева Т.А. Бронхолегочные и орофарингеальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. URL: <http://www.consilium-medicum.com/article/7314> (дата обращения 11.01.2013).

6. Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С., Васильев Ю. В., Ткаченко Е. И. с соавт. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» («МЭГРЕ») //Терапевтический архив. 2011. №1. С.45–50.

7. Тайгибова А.Г., Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н., Ахмедова П.Н., Ханзаева Р.М., Рамазанов М.М., Рамазанова О.Г. Гастроэзофагеальная реф-

люксовая болезнь и его легочные проявления // Современные наукоемкие технологии. 2010. № 2. С. 119-121.

8. Тайгибова А.Г., Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н., Ахмедова П.Н., Ханзаева Р.М., Рамазанов М.М., Рамазанова О.Г. Механизмы развития гиперреактивности бронхов // Современные наукоемкие технологии. 2010. № 2. С. 115-117.

9. Тайгибова А.Г., Чамсутдинов Н.У., Омаров О.М., Керимова А.М., Абдулманапова Д.Н., Ахмедова П.Н. Фармакотерапия гиперреактивности бронхов у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Современные наукоемкие технологии. 2010. № 2. С. 117-119

10. Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: Автореф. дис. ... докт.мед.наук. М,2008. 41с.

11. Чамсутдинов Н.У. Лечение заболеваний гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой // Вестник новых медицинских технологий. 2004. Т. XI. № 4. С. 82.

12. Чамсутдинов Н.У. Морфофункциональная оценка состояния желудочно-кишечного тракта у больных бронхиальной астмой // Вестник новых медицинских технологий. 2004. Т. XI. № 4. С. 85.

13. Чамсутдинов Н.У. Бронхиальная астма и желудочно-кишечный тракт. М.: Медицина, 2005.249 с.

14. Abubakr A. Bajwa, Faisal Usman, Vinny Samuel, James D. Cury, Adil Shujaat. Impact of GERD on Common Pulmonary Diseases // Northeast Florida Medicine. 2011. Vol.62. №1. P.31-34.

15. Bor S., Kitapcioglu G., Solak Z.A., Ertlav M., Erdinc M. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease // J. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol.25. №2. P. 309-313.

16. Dent J, El-Serag H.B., Wallander M.A. et al. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: A systematic review // Gut. 2005. Vol.54. P.710–717.]

17. Gaddam S., Sharma P. Shedding light on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in India—a big step forward // Indian J Gastroenterol. 2011. Vol.30 (3). P.105–107. URL: <http://medind.nic.in/ica/t11/i3/icat11i3p105.pdf>. (дата обращения – 12.01.2013)

18. Gajanan S. Gaude. Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease // Ann. Thorac. Med. 2009. Vol.4. №3. P. 115–123.

19. Kinoshita Y, Adachi K, Hongo M, Haruma K. Systematic review of the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Japan. // J Gastroenterol. 2011. Vol.46 (9). P.1092-1103. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21695373> (дата обращения - 10.01.2013).

20. Rogha M., Behraves B., Pourmoghaddas Z. Association of gastroesophageal reflux disease symptoms with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // J. Gastrointest. Liver. Dis. 2010. Vol. 19. № 3. P. 253-256.].

21. Salis G. Systematic review: Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Latin America // Acta Gastroenterol Latinoam. 2011. Vol.41 (1). P.60-69. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21539070> (дата обращения - 12.01.2013).