

Т.М. Мосейчук, д.м.н., професор, завідувач відділення захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, Т.В. Майкова, д.м.н., професор, завідувач діагностичного відділення, І.В. Кушніренко, к.м.н., Н.О. Домашнява, к.біол.н., завідувач лабораторії біохімічних досліджень, ДУ «Інститут гастроентерології АМН України», м. Дніпропетровськ

Застосування УДХК у комплексному лікуванні пацієнтів із рефрактерною ГЕРХ та ожирінням

Характеризуючи епідеміологічну ситуацію, можна зазначити, що ГЕРХ – одне з найпоширеніших захворювань людини. Результати численних епідеміологічних

Незважаючи на досягнуті останнім часом успіхи в діагностиці й лікуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), спостерігається стійка тенденція до збільшення захворюваності на цю патологію. Так, якщо в 1992 р. її симптоми відзначалися у 20-40% населення, а рефлюкс-езофагіт при цьому виявлявся лише у 2% [1], то в 2001 р., за даними Р.О. Katz, симптоми захворювання спостерігалися вже у 50% населення, а рефлюкс-езофагіт підтверджувався у 7-10% [2].

досліджень поширеності ГЕРХ у великих популяціях населення свідчать про щорічний приріст захворюваності на 2% у країнах Європи [3] і деякі розбіжності цього показника у різних регіонах світу [4-6].

Іншою глобальною проблемою охорони здоров'я в Європейському регіоні визначено ожиріння, велике медико-соціальне значення якого було підкреслено ВООЗ на конференції, присвяченій боротьбі з ожирінням (м. Стамбул, Туреччина, 2006). Актуальність проблеми для сучасної медицини обумовлена не лише високою поширеністю, а й серйозними ендокринними та метаболічними наслідками ожиріння, оскільки це захворювання є важливим фактором ризику для багатьох хронічних хвороб [7, 8], серед яких особливо значущою є ГЕРХ [9,10] та її ускладнення [11]. На думку S.T. Maune, S.A. Navago (2002), поєднання ожиріння та ГЕРХ є одним із найвагоміших факторів ризику виникнення аденокарциноми стравоходу [12]. У результаті метааналізу епідеміологічних досліджень Н. Hampel зі співавт. дійшли висновку, що збіг епідемій ожиріння і ГЕРХ повинен мати причинну асоціацію між цими хворобами і потенційними механізмами, які її пояснюють [13].

Значна увага до проблеми ГЕРХ пов'язана не тільки з чіткою тенденцією до зростання її поширеності в різних регіонах світу, а й нерідко з рефрактерністю до лікування [14, 15]. За останніми даними F. Baldi (2007), часткова або повна рефрактерність до терапії інгібіторами протонної помпи (ІПП) спостерігається у 10-40% хворих [16]. В іншому дослідженні (В.В. Dean et al., 2004) була встановлена відсутність відповіді на лікування ІПП у 63,3% пацієнтів із неерозивною ГЕРХ та у 45,5% – з ерозивним езофагітом [17]. Серед низки патогенетичних факторів рефрактерної ГЕРХ виділяють некіслотні гастроєзофагеальні рефлюкси [16].

Дуоденогастральний рефлюкс (ДГР) розглядають як феномен ретроградного надходження дуоденального вмісту в просвіт шлунка, стравоходу, а іноді й ротову порожнину. На сучасному етапі проводиться чимало досліджень, присвячених вивченню ДГР, оскільки на сьогодні він вважається одним із факторів ризику карциноми шлунка [18, 19]. Мутагенний ефект жовчі визначений недавно М. Fein зі співавт. також щодо стравоходу [20].

Метою роботи стало вивчення складу рефлюксату та оцінка ефективності урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) в лікуванні пацієнтів з рефрактерною ГЕРХ та ожирінням.

Матеріали та методи

Обстежено 147 пацієнтів з рефрактерною ГЕРХ. Забезпечено від антропометричних характеристик із подальшим розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) хворих розподілили на 2 групи. До 1-ї групи увійшли 93 пацієнти з ожирінням (ІМТ – 34,8±0,3 кг/м²), до 2-ї – 54 хворих із нормальними показниками (ІМТ – 20,5±0,3 кг/м²). Серед обстежених було 30,2% чоловіків та 69,8% жінок віком 45,4±1,4 року. Як у жінок, так і у чоловіків 1-ї групи переважав абдомінальний тип ожиріння (у 63,2 та

60% відповідно).

Ендоскопічні дослідження (езофагогастроуденоскопія) проводилися за загальноприйнятою методикою з використанням фіброгастроуденоскопу. Головними завданнями ендоскопічного дослідження були проведення детальної оцінки стану слизової оболонки стравоходу і шлунка за допомогою напівкількісного аналізу, отримання біопсійного матеріалу для гістологічного дослідження, аспірація шлункового вмісту для його біохімічного дослідження.

Для диференційної оцінки стану слизової оболонки шлунка розраховували індекс біліарного рефлюксу (ІБР) за формулою:

$$\text{ІБР} = (7 \times \text{Н}) + (3 \times \text{КМ}) + (4 \times \text{ХЗ}) - (6 \times \text{Нр}),$$

де Н – ступінь набряку, КМ – кишкова метаплазія, ХЗ – хронічне запалення, Нр – наявність *Helicobacter pylori*. ІБР розцінювали як патологічний при його значенні ≥ 14 [21].

Для дослідження кислотоутворювальної функції шлунка проводили добу рН-метрію з розміщенням дистального кінця електрода на рівні антрального відділу. Оцінку результатів здійснювали за методикою В.М. Чорнобрового [22]. Окрім того, методика проведення добового рН-моніторингу дає можливість визначити загальну кількість лужних закидів за період моніторингу (КЛЗ), оцінити кількість тривалих закидів, визначивши кількість хвиль тривалістю понад 5 хв (КЛТЗ). На підставі отриманих даних також розраховували загальний відсоток часу залужнювання.

Концентрацію жовчних кислот у шлунковому вмісті визначали методом Reinhold, Wilson [23]. Ступінь ДГР оцінювали за допомогою ранжування концентрації жовчних кислот за Г.Г. Івановим (1978): I ступінь рефлюксу – 0,01-0,2 ммоль/л, II ступінь – 0,2-0,4 ммоль/л, III ступінь (важкий) – >0,4 ммоль/л (С.А. Касумьян, Р.А. Алібегов, 1997) [24]. Для якісного виявлення жовчних кислот і їх кількісної оцінки використовували метод тонкошарової хроматографії, що дає можливість визначити гліко- і таурококон'югати холевої, триоксихоланових і діоксихоланових кислот [25]. Таке дослідження проводили у випадку, якщо концентрація жовчних кислот перевищувала 0,1 ммоль/л.

Результати

Загальна кількість лужних закидів за добу в пацієнтів 1-ї групи була в 1,9 разу вищою, ніж у хворих 2-ї групи ($p < 0,01$) (табл. 1). Аналогічна закономірність спостерігалася і щодо кількості лужних тривалих закидів, яка у хворих 1-ї групи була в 1,7 разу більшою, ніж у хворих 2-ї групи ($p < 0,05$).

Розподіл жовчних кислот за концентрацією дозволив визначити ступені ДГР. Аналіз за χ^2 -тестом достовірних відмінностей між пацієнтами обох груп не виявив, але концентрація жовчних кислот у пацієнтів 1-ї групи із ДГР III ступеня була вищою на 22,9% ($p < 0,001$), IV ступеня – на 11,1% ($p < 0,001$) порівняно з показниками пацієнтів 2-ї групи (табл. 2). Концентрація жовчних кислот корелювала з частотою візуальної реєстрації ДГР під час проведення ендоскопії ($r = 0,492$; $p < 0,001$).

Кількість пацієнтів, у яких концентрація жовчних кислот перевищувала 0,1 ммоль/л, в 1-й групі становила 86%, а в 2-й – 70,4% ($p < 0,05$).

Під час визначення складу жовчних кислот встановлена наявність лише їх глікококон'югованих фракцій. Таурококон'юговані фракції виявлялися в слідових концентраціях, що не давало змоги надати їх кількісну оцінку.

Вміст вторинних глікоді- та триоксихоланових кислот у пацієнтів обох груп достовірно не відрізнявся, але концентрація глікохолевої кислоти у пацієнтів 1-ї групи була на 30,4% вищою, ніж у пацієнтів 2-ї групи ($p < 0,01$) (табл. 3).

Під час оцінки біопатів слизової оболонки шлунка в усіх обстежених пацієнтів зареєстровані запальні зміни в антральному відділі та майже у всіх – у тілі шлунка. Клітинна щільність запального інфільтрату в слизовій оболонці тіла шлунка хворих із нормальною масою тіла

відповідала I та II ступеню, тоді як у переважної частини пацієнтів 1-ї групи вона була в межах II та III ступеня, що і обумовило підвищення середнього балу на 15% ($p < 0,05$). За ступенем вираженості запального інфільтрату в антральному відділі шлунка хворі обох груп суттєво не відрізнялися, однак у 1-й групі запалення III ступеня виявляли в 2,9 разу частіше ($p < 0,05$). Активне запалення слизової оболонки тіла шлунка в пацієнтів 1-ї групи спостерігалось в 1,4 разу частіше, ніж у хворих 2-ї групи ($p < 0,05$).

Частота наявності атрофічних змін в антральному відділі шлунка була характерною для більшості пацієнтів обох груп. Щодо таких змін в тілі шлунка, то ця тенденція зберігалася лише в 1-й групі, тоді як у 2-й групі атрофічні зміни слизової оболонки реєструвалися в 1,8 разу рідше ($p < 0,001$). За ступенем вираженості атрофії також виявлені особливості: якщо у пацієнтів 1-ї групи вона була майже однаковою як у тілі, так і в антральному відділі шлунка, то у хворих 2-ї групи тяжкість атрофічних змін переважала у тілі шлунка порівняно з антральним відділом ($p < 0,001$). Причому наявність атрофії в слизовій оболонці тіла шлунка асоціювалася з показниками лужного закиду: загальним відсотком часу із рівнем рН > 5 ($r = 0,383$; $p = 0,009$), за денний період дослідження ($r = 0,383$; $p = 0,007$), кількістю лужних закидів за день ($r = 0,351$; $p = 0,017$).

Під час порівняльного аналізу атрофічних змін в антральному відділі шлунка виявлено, що у хворих 1-ї групи вони були вираженішими порівняно з пацієнтами 2-ї групи (зокрема, зміни II ступеня реєструвалися в 4,5 разу частіше; $p < 0,001$).

Таблиця 1. Показники добового рН-моніторингу, що характеризують лужні закиди

Показник	1 група (n=93)	2 група (n=54)
КЛЗ	154,5±20,0**	81,2±12,3
КЛТЗ	4,8±0,6*	2,8±0,5
% часу з рН > 5	26,6±5,2	26,0±5,4

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достовірність відмінностей між показниками хворих 1-ї та 2-ї груп.

Таблиця 2. Характеристика вмісту жовчних кислот у шлунковому соку

Ступінь ДГР	1 група (n=93)		2 група (n=54)	
	M±m, ммоль/л	%	M±m, ммоль/л	%
Норма	0,004±0,002	9,7	0,004±0,003	11,1
I ступінь	0,115±0,004	76,3	0,106±0,006	66,7
II ступінь	0,258±0,005*	10,7	0,210±0,009	14,8
III ступінь	0,510±0,009*	3,2	0,459±0,010	7,4

* $p < 0,001$ – достовірність відмінностей між показниками хворих 1-ї та 2-ї груп.

Таблиця 3. Вміст жовчних кислот у шлунковому соку

Жовчна кислота	1 група (n=80)	2 група (n=38)
	M±m	M±m
Глікохолева кислота, ммоль/л	0,090±0,005*	0,069±0,006
Глікодіоксихолева кислота, ммоль/л	0,188±0,007	0,188±0,008

* $p < 0,01$ – достовірність відмінностей між показниками хворих 1-ї та 2-ї груп.

Таблиця 4. Вміст жовчних кислот у шлунковому соку до і після лікування

Ступінь ДГР	До лікування (n=42)		Після лікування (n=42)	
	M±m, ммоль/л	%	M±m, ммоль/л	%
Норма	0	0	0,0065±0,010	35,7*
I ступінь	0,115±0,004	83,3	0,106±0,006	64,3
II ступінь	0,258±0,005	11,9	0	0
III ступінь	0,510±0,010	4,8	0	0

* $p < 0,001$ – достовірність відмінностей між показниками хворих до та після лікування

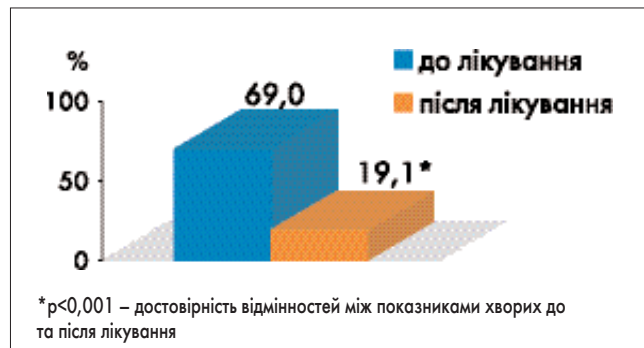


Рис. 1. Динаміка виявлення ДГР за даними ультразвукового дослідження

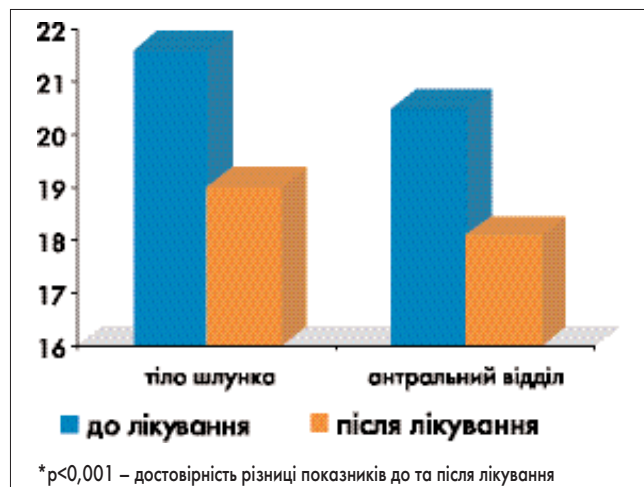


Рис. 2. Індекс біліарного рефлюксу до та після лікування

Враховуючи, що однією з причин атрофічних змін є склерозування слизової оболонки, було проведено аналіз цього показника, який дозволив встановити підвищення частоти склерозу власної пластинки слизової антрального відділу шлунка порівняно зі слизовою у тілі шлунка в 1,4 разу у хворих 1-ї групи ($p < 0,05$) та в 2 рази – у пацієнтів 2-ї групи ($p < 0,05$). Водночас за середнім показником ступеня вираженості склеротичні зміни суттєво не відрізнялися: у тілі шлунка пацієнтів обох груп вони відповідали I та II ступеню, в антральному відділі в 1-й групі II ступінь спостерігався в 2,1 разу частіше, ніж у 2-й ($p < 0,05$).

Отже, майже у всіх обстежених хворих був виявлений хронічний гастрит. Враховуючи, що одним з основних механізмів розвитку хронічного гастриту, особливо атрофічного, є порушення фізіологічної регенерації слизової оболонки, під час аналізу її стану звертали особливу увагу на ознаки, які характеризують дисрегенераторні процеси. Ступінь вираженості гіперплазії у пацієнтів 1-ї групи порівняно з хворими 2-ї був вищим як у тілі шлунка ($p < 0,001$), так і в антральному відділі ($p < 0,05$). Частота виявлення гіперплазії слизової антрального відділу пацієнтів 1-ї групи прямо корелювала з ІМТ ($r = 0,261$; $p = 0,028$). Виявлений прямий кореляційний зв'язок між наявністю гіперплазії і кількістю лужних закидів за нічний період моніторингу: у слизовій оболонці тіла шлунка ($r = 0,802$; $p = 0,002$) та в слизовій антрального відділу шлунка ($r = 0,686$; $p = 0,003$).

Цікавою є також пряма кореляція між виявленням кишкової метаплазії у слизовій оболонці шлунка і показниками лужного закиду: загальною кількістю закидів та кількістю тривалих закидів за весь період ($r = 0,313$; $p = 0,029$ та $r = 0,320$; $p = 0,025$ відповідно), загальним відсотком часу залужнювання ($r = 0,352$; $p = 0,014$).

Частота виявлення дисплазії слизової оболонки в тілі шлунка також виявляє залежність від лужного рефлюксу і корелює із загальним часом з рівнем рН > 5 ($r = 0,348$; $p = 0,016$) і денним часом з рівнем рН > 5 ($r = 0,409$; $p = 0,003$).

Розрахований ІБР для тіла шлунка достовірної різниці між групами не мав, а для антрального відділу шлунка в 1-й групі перевищував такий у 2-й групі на 14% ($p < 0,01$). Кореляційний аналіз виявив прямий зв'язок ІБР для тіла шлунка з наявністю атрофії ($r = 0,565$; $p < 0,001$), склерозу власної пластинки слизової оболонки ($r = 0,370$; $p = 0,007$) та гіперплазії ($r = 0,370$; $p = 0,007$). Для антрального відділу простежувалися аналогічні взаємозв'язки між показником ІБР та атрофією слизової оболонки ($r = 0,467$; $p < 0,001$).

Таким чином, у пацієнтів з рефрактерною ГЕРХ, поєднуючи ожирінням, спостерігається збільшення епізодів ДГР порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла. Збільшення концентрації глікокон'югованих фракцій первинних жовчних кислот, а саме глікохолевої

у пацієнтів з ожирінням, поглиблює негативно дію ДГР на структуру слизової оболонки, що проявляється більшою частотою виявлення атрофічних, гіперпластичних змін.

Отримані результати дослідження стали підставою для оптимізації лікувальних заходів, спрямованих на корекцію виявлених порушень і усунення основних факторів, які сприяють формуванню рефрактерності ГЕРХ. Оскільки однією з причин розвитку рефрактерної ГЕРХ у хворих з ожирінням є наявність у рефлюксатів жовчних кислот, а саме їх глікокон'югованих фракцій, тому для зменшення пулу жовчних кислот і усунення їх токсичності до лікувальних заходів введений препарат УДХК Урсосан (PRO.MED.CS.Praha a.s.) у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу протягом 6 міс.

УДХК не має детергентних властивостей і здатна захищати клітинні мембрани. Дозування здійснювалося на підставі даних А.Ф. Hofmann та Т. Pusch, U. Beuers, згідно з якими у жовчі людини частка УДХК в загальній кількості жовчних кислот становить близько 1%, а в разі її перорального прийому в дозі 10 мг/кг щоденно її вміст зростає до 30-60% за одночасного зменшення вмісту первинних жовчних кислот [26, 27].

Для покращення стану моторно-евакуаторної функції шлунка у пацієнтів з ожирінням нами було включено в лікувальний комплекс прокінетик домперидон, що відновлює антродуоденальну координацію та забезпечує нормальну шлункову евакуацію. Препарат призначали по 10 мг тричі на добу за 30 хв до їди протягом 3 тиж. До лікувального комплексу включали колоїдний субцитрат вісмуту, враховуючи його властивість захищати поверхню слизової оболонки від впливу шлункового соку, посилювати синтез простагландинів, стимулювати утворення слизу й секрецію бікарбонат-іонів, знижувати активність пепсину. Препарат призначали по 1 таблетці 4 рази на добу за 30 хв до їди протягом 4 тиж.

Вплив комплексної терапії оцінювали через 6-8 міс після проведеної терапії у 42 хворих з рефрактерною ГЕРХ, поєднаною з ожирінням, у яких вдалося досягти високого комплаєнсу.

Ретроградний закид рідини з дванадцятипалої кишки фіксували в 3,7 разу рідше, ніж до лікування ($p < 0,001$) (рис. 1).

Зменшення ступеня ДГР підтвердилося також результатами дослідження вмісту жовчних кислот у шлунковому секреті (табл. 4). Незважаючи на те що в понад половину пацієнтів у шлунковому аспіраті жовчні кислоти були виявлені, однак більш ніж у третини з них їх концентрація знизилася до допустимих значень ($p < 0,001$), а у решти хворих не перевищувала I ступеня.

Після лікування, за гістологічними даними, частота запальних змін у слизовій оболонці тіла шлунка зменшилася в 2,1 разу ($p < 0,001$). Хронічний гастрит у стадії загострення спостерігався в 4,3 рази рідше ($p < 0,001$) та, як правило, відповідав I ступеню вираженості. В антральному відділі шлунка вираженість запальних змін після лікування зменшилася в 1,7 разу ($p < 0,001$). Кількість хворих з активним запаленням зменшилася в 2 рази ($p < 0,001$), а за його наявності вираженість у переважної частини пацієнтів відповідала I ступеню.

Проведене лікування дало можливість досягти достовірного зниження негативного впливу жовчі на слизову оболонку шлунка, що підтверджується зменшенням показника ІБР. Так, якщо до лікування його значення перевищували норму в тілі шлунка у 47,6% хворих, то після лікування – у 33,3% пацієнтів. При цьому відбулося зменшення середнього балу з 21,6 \pm 0,6 до 19,0 \pm 0,3, що становило 12% ($p < 0,001$). Також була проаналізована динаміка показника ІБР для антрального відділу шлунка: відбулося істотне зниження середнього балу, який зменшився зі значення 20,5 \pm 0,6 до 18,1 \pm 0,3, що становило 11,7% ($p < 0,001$) (рис. 2).

Висновки

- Застосування препарату УДХК Урсосану у комплексному лікуванні пацієнтів із рефрактерною ГЕРХ, поєднаною з ожирінням, завдяки відсутності детергентних властивостей, здатності знижувати вміст первинних жовчних кислот у біліарному рефлюксаті дає можливість зменшити патологічний вплив дуоденогастрального рефлюксу на стан слизової оболонки шлунка і формування гіпер- та метапластичних змін слизової оболонки шлунка.

- Позитивний результат лікування, що підтверджувався достовірним зменшенням індексу біліарного

рефлюксу для тіла та антрального відділу шлунка, спостерігався в разі застосуванні Урсосану в дозі 10 мг/кг маси тіла щоденно.

Література

1. Spechler S.J. Epidemiology and natural history of gastro-oesophageal reflux disease // *Digestion*. – 1992. – Vol. 51, Suppl. 1. – P. 24-29.
2. Katz P. Gastroesophageal reflux disease – state of the art // *Rev. Gastroenterol. Disord.* – 2001. – № 1. – P. 128-138.
3. El-Serag H.B. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systemic review // *H.B. El-Serag // Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – № 5. – P. 17-26.
4. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *J. Dent, H.B. El-Serag, M.-A. Wallander et al. // Gut.* – 2005. – № 54. – P. 710-717.
5. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States // *H.B. El-Serag, N.J. Petersen, J. Carter et al. // Gastroenterology.* – 2004. – № 126. – P. 1692-1699.
6. Nocon M. Prevalence and sociodemographics of reflux symptoms in Germany – results from a national survey // *M. Nocon, T. Keil, S.N. Willich // Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – № 23. – P. 1601-1605.
7. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults // *E.E. Calle, C. Rodriguez, K. Walker-Thurmond et al. // N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – № 17. – P. 1625-1638.
8. Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study // *S. Delgado-Aros, G. Richard Locke, M. Camilleri et al. // The American Journal of Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 99. – № 9. – P. 1801-1806.
9. Abdominal obesity and the risk of Barrett's esophagus // *H.B. El-Serag, P. Kvasil, J. Hacken-Bitar et al. // The American Journal of Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 100. – Issue 10. – P. 2151-2156.
10. Does body mass index differ between patients with Barrett's esophagus and patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease? // *L.B. Gerson, N. Ullah, R. Fass et al. // Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* – 2007. – Vol. 25. – Issue 9. – P. 1079-1086.
11. Moayyedi P. Barrett's esophagus and obesity: the missing part of the puzzle // *P. Moayyedi // Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. – № 2. – P. 301-303.
12. Mayne S.T. Diet, obesity and reflux in the etiology of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in humans // *S.T. Mayne, S. A. Navarro // J. Nutr.* – 2002. – № 132. – P. 3467-3470.
13. Hampel H. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications // *H. Hampel, N.S. Abraham, H.B. El-Serag // Ann. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 143. – № 3. – P. 199-211.
14. Richter J.E. How to manage refractory GERD // *J.E. Richter // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol., Hepatol.* – 2007. – Vol. 4. – № 12. – P. 658-664.
15. Management of gastroesophageal reflux disease (GERD) with refractory to standard dose of proton pump inhibitor // *K. Iwakiri, N. Kawami, Y. Tanaka et al. // Nippon Rinsho.* – 2007. – Vol. 65. – № 5. – P. 913-920.
16. Baldi F. PPI Non responsive heartburn // *F. Baldi // 15th united European Gastroenterology Week (27-31 October, 2007) – Paris: Le Palais des Congres de Paris, France.* – 2007. – P. 141-149.
17. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease // *B.B. Dean, A.D. Jr. Gano, K. Knight et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – № 2. – P. 656-664.
18. Alkaline reflux gastritis: early and late results of surgery // *B. Zobolas, G.H. Sakorafas, I. Kouroukli et al. // World J. Surg.* – 2006. – Vol. 30. – № 6. – P. 1043-1049.
19. Bremner C.G. Bile in the oesophagus // *C.G. Bremner, R.J. Mason // British Journal of Surgery Published Online.* – 2005. – Vol. 80. – Issue 11. – P. 1374-1376.
20. Fein M. Carcinogenesis in reflux disease – in search for bile-specific effects // *M. Fein, J.H. Peters, T.R. DeMeester // Microsurgery.* – 2007. – Vol. 27. – № 8. – P. 647-650.
21. Bile reflux index after therapeutic biliary procedures // *S. Kuran, E. Parlak, G. Aydog et al. // BMC Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 8. – № 1. – P. 4.
22. Внутрішньопорожнинна рН-метрія шлунково-кишкового тракту: Практичне керівництво // [за ред. В.М. Чернوبرого]. – Вінниця: Логос, 1999. – 80 с.
23. Клініко-лабораторна оцінка функціонального стану секреторних залоз шлунка: метод. рекомендації // [за ред. А. І. Руденко] – К., 2004. – 23 с.
24. Чургуліа М.З. Выбор хирургической тактики при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки по данным ультразвукового исследования желудка и двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: 14.00.27 «Хирургия» // М.З. Чургуліа. – Великий Новгород, 2007. – 27 с.
25. Лежава Д.И. Количественное определение желчных кислот в желчи методом тонкослойной хроматографии // *Д.И. Лежава // Лаб. дело.* – 1969. – № 1. – С. 38-41.
26. Hofmann A.F. Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug // *A.F. Hofmann // Scand. J Gastroenterol.* – 1994. – 204. – P. 1-15.
27. Pusch T. Ursodeoxycholic acid treatment of vanishing bile duct syndromes // *T. Pusch, U. Beuers // World J. Gastroenterol.* – 2006. – June 14. – 12(22). – P. 3487-3495.

Р.с. П.05.00/01848 от 23.01.2006 UA/3636/01/01 or 17.08.2005

В цьому році компанії ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с. виповнилось 20 років.

За детальною інформацією про препарат Урсосан звертайтеся до Представництва ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с. в Україні:
04210, м. Київ, просп. Героїв Сталінграда, 4, корп. 8, оф. 22
Тел.: (044) 251-71-65,
www.promed.cz, e-mail: office@promedcs.kiev.ua