

Роль двигательных нарушений пищевода и желудка в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Ю.В. Евсютина, А.С. Трухманов

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Российская Федерация*

The role of esophageal and stomach motility disorders in pathogenesis of gastroesophageal reflux disease

Yu.V. Yevsyutina, A.S. Trukhmanov

Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Предоставить данные, позволяющие рассматривать двигательные нарушения пищевода и желудка как одни из основных звеньев патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Основные положения. Гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь принято относить к кислото-зависимым заболеваниям, однако важную роль в ее развитии играют двигательные нарушения пищевода и желудка. У пациентов с ГЭРБ часто имеют место нарушение первичной и вторичной перистальтики пищевода, увеличение числа преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера и наличие патологических желчных рефлюксов.

Заключение. Изучению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни посвящено большое число исследований. Активно обсуждается роль двига-

The aim of review. To demonstrate that esophageal and stomach motility disorders play one of basic roles in pathogenesis of *gastroesophageal reflux disease* (GERD).

Key points. Gastroesophageal reflux disease is related to the group of acid-related diseases, however esophageal and stomach motility disorders play important role in its development. In patients with GERD disorders of primary and secondary peristalsis of the esophagus, increase of frequency of transient lower esophageal sphincter relaxations and pathologic bile refluxes are common.

Conclusion. Numerous studies are devoted to investigation of gastroesophageal reflux disease. The role of motility disorders of the esophagus and the stomach in its pathogenesis, and origin of symptoms of reflux disease and other gastro-intestinal function-

Евсютина Юлия Викторовна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: uselina@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Yevsyutina Yuliya V. — post-graduate student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: uselina@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology Sechenov First Moscow state medical university

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, руководитель лаборатории функциональной диагностики гастроэнтерологических заболеваний ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Trukhmanov Alexander S. — MD, PhD, professor, of chair of propedeutics of internal diseases, head of laboratory of functional diagnostics of gastrointestinal diseases, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology Sechenov First Moscow state medical university

тельных нарушений пищевода и желудка в ее патогенезе, а также общность происхождения симптомов рефлюксной болезни и других функциональных заболеваний *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), в частности функциональной диспепсии. У пациентов с двигательными нарушениями верхних отделов ЖКТ эффективно применение прокинетиков, к примеру итоприда гидрохлорида, который способен уменьшить количество преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера за счет снижения внутрижелудочного давления, активировать пропульсивную моторику желудка и устранить дуоденогастральный и дуоденогастроэзофагеальный рефлюксы.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, двигательные нарушения, функциональная диспепсия, желчный рефлюкс, прокинетики.

al diseases, in particular the functional dyspepsia is actively discussed. At upper gastro-intestinal motility disorders application of prokinetics is effective, e.g. itopride hydrochloride, that reduces frequency of transient lower esophageal sphincter relaxations due to decrease of intragastric pressure, activates propulsive stomach motility and eliminates duodenogastric and duodeno-gastroesophageal refluxes.

Key words: gastroesophageal reflux disease, motor disorders, functional dyspepsia, biliary reflux, prokinetics.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) в последнее десятилетие вышла на одно из первых мест по распространенности среди хронических заболеваний *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). Симптомы рефлюкс-эзофагита выявляются более чем у 25,9% лиц, проживающих в европейских странах, и 27,8% населения Северной Америки. Помимо этого, с 1995 г. стало активно возрастать количество пациентов с ГЭРБ в странах Восточной Азии [13].

На настоящий момент выделяют большое количество патогенетических факторов ГЭРБ. Основными из них являются: нарушение антирефлюксного барьера, замедление клиренса пищевода — как объемного (клиренса болюса), так и химического (клиренса кислоты), наличие патологических рефлюксов — как кислых, так и некислых (слабокислых и слабощелочных), снижение резистентности слизистой оболочки пищевода к повреждающим агентам [3, 10, 27].

Среди причин нарушения антирефлюксного барьера ведущая роль отводится *преходящим расслаблениям нижнего пищеводного сфинктера* (ПРНПС). ПРНПС контролируются ваго-вагальным рефлексом и осуществляются через те же проводящие пути от дорсального ядра блуждающего нерва, которые опосредуют перистальтику пищевода и расслабление НПС у здорового человека. Механорецепторы, расположенные в верхней части желудка, реагируют на растяжение стенки органа и передают сигналы в задний мозг по афферентным волокнам блуждающего нерва. В тех центрах заднего мозга, которые воспринимают данные сигналы, происходит формирование структурированных моторных программ ПРНПС, по нисходящим путям достигающих НПС. Афферентные пути осуществляются через блуждающий нерв, где *оксид азота* (NO) является постганглионарным нейротрансмиттером. Этот

процесс в значительной мере подвержен влиянию высших центров вследствие чего, например, ПРНПС блокируются во время глубокого сна или общего наркоза [8, 31].

У подавляющего большинства пациентов с ГЭРБ эпизоды рефлюкса возникают преимущественно при ПРНПС. В это время антирефлюксный барьер между желудком и пищеводом исчезает обычно на 10–15 с. ПРНПС возникают вне связи с актом глотания у пациентов с *неэрозивной рефлюксной болезнью* (НЭРБ), а также с умеренно выраженным эрозивным эзофагитом — в совокупности эти лица составляют преобладающую часть больных ГЭРБ. Эпизоды рефлюкса возникают у них почти в 85% случаев [8]. Необходимо отметить, что у пациентов с ГЭРБ ПРНПС в 2 раза чаще ассоциированы с кислыми рефлюксами [28].

Многие препараты, способные уменьшать количество ПРНПС, включая атропин, ингибиторы NO-синтазы, антагонисты рецептора холецистокинина 1, агонисты GABA-B, не являются селективными, действующими только на верхний отдел ЖКТ, и имеют большое число нежелательных побочных реакций [11]. Поэтому клиницисты нуждаются в эффективных и безопасных средствах, способных влиять на ПРНПС.

К таким средствам можно отнести прокинетик итоприда гидрохлорид. Подтверждением влияния последнего на уменьшение количества ПРНПС служат результаты нескольких исследований. В одном из них E. Scarpellini и соавт. изучали действие итоприда на функцию НПС натощак и после приема пищи в группе из 12 здоровых добровольцев [27]. Каждому индивидууму назначали сначала в течение 3 дней 50 мг препарата за 30 мин до еды 2 раза в сутки, затем 100 мг перед приемом пищи и затем плацебо. Эффективность каждого назначения оценивали отдельно путем

проведения пищеводной манометрии с дополнительным измерением рН на уровне 5 см выше НПС. Установлено, что итоприд в дозе 50 и 100 мг не влиял на остаточное давление НПС, амплитуду и продолжительность перистальтических сокращений, индуцированное глотком расслабление НПС, в то же время оказывал тормозящее действие на возрастающее число ПРНПС, индуцированных приемом пищи.

В другой работе, опубликованной Y.S. Kim и соавт., оценивалась эффективность итоприда в дозе 150 и 300 мг в день у пациентов с ГЭРБ (степень рефлюкс-эзофагита I–II по классификации Savary–Miller). Анализ 24-часовой рН-метрии показал, что на фоне назначения итоприда уменьшилось число кислых рефлюксов (в том числе продолжительностью более 5 мин), снижались время с $\text{pH} < 4$ в пищеводе и индекс DeMeester. При применении 300 мг препарата, по сравнению с дозой в 150 мг, отмечалось статистически более значимое снижение процента времени с $\text{pH} < 4$ в пищеводе ($p=0,005$), общего времени с $\text{pH} < 4$ в пищеводе ($p=0,011$) и индекса DeMeester ($p=0,007$). При этом уменьшение общего индекса симптомов (изжога, регургитация кислым, боль в грудной клетке) происходило на фоне приема итоприда в дозе как 150 мг, так и 300 мг ($p < 0,0001$ для обоих сравнений) [17].

Опубликовано большое количество исследований, свидетельствующих о наличии «перекреста» функциональных заболеваний — *функциональной диспепсии* (ФД), ГЭРБ и синдрома раздраженной кишки (СРК). Так, по результатам крупного популяционного исследования ($n=100\,000$), опубликованным в 2015 г., среди лиц, отвечающих критериям одного или более заболеваний (ФД, ГЭРБ и СРК), 30,7% имели синдром перекреста между двумя или тремя патологиями [24].

В большинстве случаев отмечается перекрест между ГЭРБ и ФД. Частота его обнаружения достигает 30–40% согласно данным из Японии [21], 33,8% в Бельгии [23], 13,3% в Аргентине [22] и 48,8% в США [12]. При этом в двух работах было продемонстрировано, что у пациентов с НЭРБ значительно чаще можно выявить синдром перекреста с ФД, чем у больных с эрозивным эзофагитом [20, 26].

Результаты предыдущих исследований свидетельствуют также о том, что пациенты с ГЭРБ и сопутствующими СРК и ФД хуже отвечают на терапию *ингибиторами протонной помпы* (ИПП) [34]. Некоторые авторы указывают, что сопутствующий СРК является одним из факторов, взаимосвязанных с рефрактерным течением НЭРБ [30].

Наличие у пациентов с ГЭРБ сопутствующих функциональных заболеваний ЖКТ ассоциировано со снижением качества жизни (сни-

жением работоспособности, социальной и физической активности, ухудшением качества сна). Наглядным подтверждением этому служит исследование S.W. Lee и соавт., которое включало 222 пациента с НЭРБ и эрозивным эзофагитом. Анализ показал, что ФД или СРК были выявлены у 43,8–45,8% больных с НЭРБ и у 41,3–44,4% пациентов с эрозивным эзофагитом. При этом качество жизни, оцениваемое по опроснику SF-36, было значительно ниже у обследуемых с НЭРБ и ФД по сравнению с теми, у кого была только НЭРБ ($p=0,025$), и у больных с эрозивным эзофагитом и ФД в сравнении с теми, у кого диагностирован только эрозивный эзофагит ($p=0,047$) [19].

Внедрение в клиническую практику 24-часовой рН-импедансометрии пищевода позволило говорить о том, что НЭРБ представляет собой гетерогенное заболевание [18, 29]. В частности, при помощи данного метода можно диагностировать гиперсенситивный пищевод, который характеризуется нормальной эндоскопической картиной и *вероятностью ассоциации симптома* (SAP) с кислыми и некислыми рефлюксами в условиях нормальной экспозиции кислоты. Также проведение пищеводной рН-импедансометрии дает возможность выявить у пациентов функциональную изжогу. В этом случае отсутствует положительная SAP с кислыми и некислыми рефлюксами и не повышена продолжительность экспозиции кислотного болюса.

E. Savarino и соавт. включили в анализ 200 больных с НЭРБ, среди которых у 81 было увеличено число кислых рефлюксов, у 65 отмечался гиперсенситивный пищевод и у 54 диагностирована функциональная изжога. У пациентов с функциональной изжогой значительно чаще обнаруживались диспептические симптомы, такие как раннее насыщение, чувство тяжести в эпигастральной области после еды, вздутие живота и тошнота, но не эпигастральная боль или жжение [25]. Таким образом, у лиц с функциональной изжогой часто имеет место синдром перекреста с ФД, а именно постпрандиальным дистресс-синдромом. Повышения эффективности терапии у таких пациентов можно добиться при помощи прокинетиков. По данным нескольких клинических исследований, их эффективность намного превышает плацебо у пациентов с ФД, более эффективны они также по сравнению с ИПП в лечении постпрандиального дистресс-синдрома [4, 7].

Важной особенностью применения прокинетического препарата итоприда у пациентов с ФД является сохранение эффекта на протяжении, как минимум, 4 нед после его отмены. Свидетельством этого служат результаты проспективного многоцентрового исследования IV фазы, проведенного в России [6]. В анализ были включены 96 пациентов с ФД, которые в течение 8 нед получали

итоприда гидрохлорид (Ганатон) в дозе 50 мг 3 раза в день. Эффективность терапии оценивалась по шкале GPA (Global Patient Assessment — Глобальная оценка состояния пациентом) и LDQ (Leeds Dyspepsia Questionnaire — Лидсовский опросник диспепсии). Установлено, что терапевтический эффект, оцениваемый на фоне приема итотрида на 4, 8 и 12-й неделе, по данным GPA был достигнут у 53,76, 85,71 и 82,22% больных соответственно. Средний показатель по LDQ на 8-й неделе был значительно меньше, чем в начале исследования (2,09 и 9,36 балла; $p < 0,001$). Важно отметить, что через 4 нед после окончания лечения общая тяжесть ФД, определяемая по LDQ, снизилась до 2,01 балла, что говорило в пользу сохранения терапевтического эффекта после прекращения приема итотрида.

Можно выделить несколько клинических характеристик синдрома перекреста ФД и ГЭРБ. В исследовании R.S. Choung и соавт. было показано, что инсомния значительно чаще встречается у пациентов, имеющих симптомы ГЭРБ и диспепсии, чем среди тех, кто страдает данными заболеваниями по отдельности [12]. К.А. Gwee и соавт. продемонстрировали, что предикторами низкого ответа на терапию ИПП у больных ГЭРБ являются вздутие живота, наличие симптомов тревоги и сопутствующий СРК [15]. А в работе A.J. Wang, в которую было включено 153 пациента с ГЭРБ, было показано, что наличие СРК и ФД сопряжено с отсутствием ответа на терапию ИПП [33]. Таким образом, присутствие диспептических симптомов и признаков ФД служит одним из факторов, ассоциированных с рефрактерным течением ГЭРБ.

В последние годы появилось много сообщений о роли *дуоденогастрального* (ДГР) и *дуоденогастроэзофагеального* (ДГЭР) рефлюксов в повреждении слизистой оболочки желудка и пищевода. В частности, согласно результатам проведенных исследований, конъюгированные желчные кислоты (в первую очередь, тауриновые конъюгаты) и лизолецитин обладают более выраженным повреждающим действием на слизистую пищевода при кислом pH, что определяет их синергизм с соляной кислотой в патогенезе эзофагита. Неконъюгированные желчные кислоты и трипсин более токсичны при нейтральном и слабощелочном pH, т. е. их повреждающий эффект в присутствии ДГЭР усиливается на фоне медикаментозного подавления кислого рефлюкса [1].

Наличие желчных рефлюксов может быть потенциальной причиной сохранения симптомов у больных ГЭРБ, получающих ИПП. Желчные кислоты оказывают сильное повреждающее влияние на слизистую пищевода. Воздействуя только на кислотную продукцию, мы можем способствовать попаданию «чистого» желчного рефлюктата в пищевод. Это, в свою очередь, может приво-

дить к усилению воспаления и пролиферации клеток [16]. Особенно важно учитывать данный аспект у пациентов с пищеводом Баррета, у которых рефлюкс часто бывает неким и лечение только с использованием антисекреторных препаратов не всегда дает положительный эффект.

В ходе нашего собственного исследования, включавшего 35 больных ГЭРБ, ответивших на терапию ИПП в стандартной дозе в течение 8 нед, и 35 человек с сохраняющимися жалобами несмотря на проводимое лечение ИПП установлено, что косвенные признаки ДГР по данным эндоскопического исследования достоверно чаще (71%) обнаруживаются у обследуемых с рефрактерной формой заболевания по сравнению с ответившими на терапию (42%) — $p = 0,013$ [2].

Помимо этого у пациентов с рефрактерной формой заболевания отмечались замедление химического клиренса вне зависимости от положения тела (стоя 57 и 28 с; лежа 112 и 47 с соответственно) и замедление объемного клиренса в горизонтальном положении (31,03 и 17,13 с), достоверно выше было число дистальных и проксимальных («высоких») кислых и слабокислых рефлюксов, а также оказалась повышенной 24-часовая экспозиция кислого и слабокислого болюсов. Все это свидетельствует о том, что кроме соляной кислоты, которая отрицательно воздействует на слизистую пищевода, заметную роль в повреждении играют и компоненты желчи.

Важно отметить, что применение метода логистической регрессии позволило выявить несколько независимых (от пола, возраста, индекса массы тела, наличия грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, количества кислых и некислых рефлюксов, длительности течения заболевания) предикторов рефрактерного течения ГЭРБ: наличие ДГР ($p = 0,031$), замедление химического ($p = 0,006$) и объемного ($p = 0,032$) клиренса в горизонтальном положении [2].

Таким образом, у пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ имеет место повышение числа кислых и слабокислых рефлюксов и нарушение первичной и вторичной перистальтики пищевода, что сопровождается увеличением времени нахождения кислого и слабокислого болюсов в пищеводе.

Анализ результатов нашего исследования позволил обнаружить еще одну интересную особенность: дискинезия желчевыводящих путей встречалась достоверно чаще (71%) у пациентов, рефрактерных к лечению ИПП, по сравнению с больными, ответившими на терапию (42%) — $p = 0,02$. Это может объясняться тем, что нарушение моторики желчевыводящих путей и желчного пузыря, приводящее к неравномерному, а порой и избыточному поступлению желчи в двенадцатиперстную кишку, способствует развитию ДГЭР, который невозможно полностью устранить с помощью антисекреторных препаратов.

Подтверждением этому служит несколько фактов: *во-первых*, косвенные признаки ДГР, как было отмечено ранее, с большей достоверностью выявлялись при рефрактерной форме ГЭРБ, *во-вторых*, диспептические жалобы (отрыжка горьким, чувство горечи по утрам и в течение дня) достоверно чаще встречались у пациентов, рефрактерных к проводимой терапии ($p=0,038$ и $p=0,0005$ соответственно) [2].

Желчные рефлюксы оказывают непосредственное влияние и на слизистую желудка. При этом главными повреждающими факторами являются желчные кислоты, которые способствуют солюбилизации липидов мембран поверхностного эпителия, и лизолецитин, образующийся из лецитина желчи под воздействием фосфолипазы панкреатического секрета [9]. К основным причинам развития ДГР относятся нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленные расстройством антродуоденальной координации и дисфункцией пилорического сфинктера, а также замедлением эвакуации из желудка его содержимого. Снижение эвакуаторной способности желудка, в свою очередь, способствует увеличению продолжительности контакта желчи и панкреатического секрета со слизистой оболочкой, что тем самым повышает риск развития структурных изменений последней [9].

Препаратами выбора в лечении пациентов с рефлюкс-гастритом, обусловленным моторными расстройствами желудка и двенадцатиперстной кишки, могут считаться прокинетики, в частности итоприда гидрохлорид (оригинальный препарат Ганатон) в дозе 50 мг 3 раза в день. Итоприда гидрохлорид активирует пропульсивную мото-

рику желудка за счет антагонизма с допаминовыми D_2 -рецепторами и дозозависимого ингибирования активности ацетилхолинэстеразы, что сопровождается высвобождением ацетилхолина и подавлением его разрушения [5]. Препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому его применение не сопряжено с повышением риска развития экстрапирамидных побочных эффектов [32]. Помимо этого, итоприду не свойственна тропность к рецепторам сердца 5-НТ4, которая служит причиной нежелательных лекарственных реакций в виде нарушения его функции (удлинение интервала $Q-T$), характерных для цизаприда и других прокинетикических препаратов [6, 14].

Заключение

Изучению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни посвящено большое число исследований. Активно обсуждается роль двигательных нарушений пищевода и желудка в ее патогенезе, а также общность происхождения симптомов рефлюксной болезни и других функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, в частности функциональной диспепсии. У пациентов с двигательными нарушениями верхних отделов ЖКТ эффективно применение прокинетики, к примеру итоприда гидрохлорида, который способен уменьшить количество преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера за счет снижения внутрижелудочного давления, активировать пропульсивную моторику желудка и устранить дуоденогастральный и дуоденогастроэзофагеальный рефлюксы.

Список литературы

1. Буеверов А.О., Лапина Т.Л. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофagита. Фарматека 2006; 1:1-5.
1. Buyeverov A.O., Lapina T.L. Duodenogastroesophageal reflux as the cause of reflux - esophagitis. Farmateka 2006; 1:1-5.
2. Евсютина Ю.В. Клинико-морфологические характеристики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы: Автореф ... канд мед наук. М., 2015:24 с.
2. Yevsyutina Yu.V. Clinical and morphological features of gastroesophageal reflux disease, refractory to proton pump inhibitors: Author's abstract. MD degree thesis. M., 2015:24 p.
3. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Недостаточный ответ на терапию ингибиторами протонного насоса: причины и тактика ведения пациентов. Тер арх 2015; 2:85-9.
3. Yevsyutina Yu.V., Trukhmanov A.S. Inadequate treatment response to proton pump inhibitors: causes and treatment approach. Ter arkh 2015; 2:85-9.
4. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Л.Т. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. М., 2013. 36 с.
4. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Lapina T.L. et al. Diagnostics and treatment of functional dyspepsia: clinical guidelines. M., 2013. 36 p.
5. Инструкция по применению лекарственного препарата Ганатон®.
5. Instruction leaflet for Ganaton®.
6. Касьяненко В.И., Денисов Н.Л., Васильев Ю.В. Применение итоприда при симптомах функциональной диспепсии в России: результаты проспективного открытого многоцентрового клинического исследования IV фазы. Тер арх 2014; 8:35-41.
6. Kasyanenko V.I., Denisov N.L., Vasil'yev Yu.V. Application of itopride at functional dyspepsia in Russia: data of IV phase prospective open multicenter clinical trial. Ter arkh 2014; 8:35-41.
7. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Современный алгоритм диагностики и лечения синдрома функциональной диспепсии. Мед совет 2013; 10:6-10.
7. Mayev I.V., Samsonov A.A., Andreyev D.N. et al. Modern algorithm of diagnostics and treatment of functional dyspepsia syndrome. Med sovet 2013; 10:6-10.
8. Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Кайбышева В.О., Сторонова О.А. Новые аспекты рекомендаций по лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Гастроэнтерол гепатол 2013; 1(4):1-9.
8. Trukhmanov A.S., Dzhakhaya N.L., Kaybysheva V.O., Storonova O.A. New points on gastroesophageal reflux disease treatment recommendations. Gastroenterol hepatol 2013; 1(4):1-9.

9. *Шептулин А.А.* Хронический гепатит С: патогенез, диагностика и лечение. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2007; 27(4):47-50.
9. *Sheptulin A.A.* Chronic hepatitis C: pathogenesis, diagnostics and treatment. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2007; 27(4):47-50.
10. *Ang D., Sifrim D., Tack J.* Mechanisms of heartburn. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2008; 5:383-92.
11. *Boeckxstaens G.E.* Reflux inhibitors: a new approach for GERD? Curr Opin Pharmacol 2008; 8:685-9.
12. *Choung R.S., Locke G.R., Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Talley N.J.* Overlap of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the general population: one disease or distinct entities? Neurogastroenterol Motil 2012; 24:229-34.
13. *El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J.* Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2014; 63:871-80.
14. *Gupta S., Kapoor V., Kapoor B.* Itopride: A novel prokinetic agent. Science 2004; 6(2):106-8.
15. *Wee K.A., Hwang J.E., Ho K.Y., Yeoh K.G., Lum C.F., Ang P.K.* In-practice predictors of response to proton pump inhibitor therapy in primary care patients with dyspepsia in an Asian population. J Clin Gastroenterol 2008; 42:134-8.
16. *Hvid-Jensen F., Pedersen L., Funch-Jensen P., Drewes A.M.* Proton pump inhibitor use may not prevent high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. Aliment Pharmacol Ther 2014; 39(9):984-91.
17. *Kim Y.S., et al.* Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. World J Gastroenterol 2005; 11(27):4210-4.
18. *Kohata Y., Fujiwara Y., Machida H., et al.* Pathogenesis of proton-pump inhibitor-refractory non-erosive reflux disease according to multichannel intraluminal impedance-pH monitoring. J Gastroenterol Hepatol 2012; 27(Suppl 3):58-62.
19. *Lee S.W., Chang C.S., Lien H.C., Peng Y.C., Wu C.Y., Yeh H.Z.* Impact of overlapping functional gastrointestinal disorders on the presentation and quality of life of patients with erosive esophagitis and non-erosive reflux disease. Med Princ Pract 2015; 24(5):1-5.
20. *Noh Y.W., Jung H.K., Kim S.E., Jung S.A.* Overlap of erosive and non-erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria. J Neurogastroenterol Motil 2010; 16:148-56.
21. *Ohara S., Kawano T., Kusano M., Kouzu T.* Survey on the prevalence of GERD and FD based on the Montreal definition and the Rome III criteria among patients presenting with epigastric symptoms in Japan. J Gastroenterol 2011; 46:603-11.
22. *Olmos J.A., Pogorelsky V., Tobal F., et al.* Uninvestigated dyspepsia in Latin America: a population-based study. Dig Dis Sci 2006; 51:1922-9.
23. *Piessevaux H., de Winter B., Louis E., et al.* Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. Neurogastroenterol Motil 2009; 21:378-88.
24. *Rasmussen S., Jensen T.H., Henriksen S.L., Hastrup P.F., Larsen P.V., Søndergaard J., Jarbøl D.E.* Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. Scand J Gastroenterol 2015; 50(2):162-9.
25. *Savarino E., Pohl D., Zentilin P., et al.* Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. Gut 2009; 58:1185-91.
26. *Savarino V., Savarino E.* Is acid relevant in the genesis of dyspeptic symptoms associated with non-erosive reflux disease? Eur J Gastroenterol Hepatol 2008; 20:252-4.
27. *Scarpellini E., Vos R., Blondeau K., et al.* The effects of itopride on esophageal motility and lower esophageal sphincter function in man. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33:99-105.
28. *Sifrim D., Holloway R., Silny J., Tack J., Lerut A., Janssens J.* Composition of the postprandial refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2001; 96:647-55.
29. *Sifrim D., Zerbib F.* Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. Gut 2012; 61:1340-54.
30. *Su Youn Nam, Kum Hei Ryu, Bum Joon Park.* Irritable bowel syndrome is associated with gastroesophageal reflux symptom but not erosive esophagitis. J Neurogastroenterol Motil 2013; 19(4):521-31.
31. *Tack J.* Recent developments in the pathophysiology and therapy of gastroesophageal reflux disease and non-erosive reflux disease. Curr Opin Gastroenterol 2005; 21:454-60.
32. *Talley N.J., Tack J., Ptak T., et al.* Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. Gut 2008; 57:740-6.
33. *Wang A.J., Wang H., Xu L., et al.* Predictors of clinical response of acid suppression in Chinese patients with gastroesophageal reflux disease. Dig Liver Dis 2013; 45:296-300.
34. *Zerbib F., Belhocine K., Simon M.* Clinical, but not esophageal pH-impedance, profiles predict response to proton pump inhibitors in gastroesophageal reflux disease. Gut 2012; 61:501-6.