Системный иммунный ответ у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Ю.В. Евсютина[1], А.С. Трухманов[1], В.Т. Ивашкин[1], С.В. Лямина[2], И.Ю. Малышев[2]

[1] *Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Российская Федерация*
[2] *Кафедра патологической физиологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Российская Федерация*

Systemic immune response at gastroesophageal reflux disease

Yu.V. Yevsyutina[1], A.S. Trukhmanov[1], V.T. Ivashkin[1], S.V. Lyamina[2], I.Yu. Malyshev[2]

[1] *Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Moscow, the Russian Federation*
[2] *Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation*

Цель исследования. Охарактеризовать системный иммунный ответ у пациентов с различными формами *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ).

Материал и методы. В проспективное исследование вошли 45 пациентов с ГЭРБ и 10 здоровых добровольцев. Всем включенным в анализ было выполнено обследование: сбор жалоб и анамнеза, выявление факторов риска развития ГЭРБ; эзофагогастродуоденоскопия и 24-часовая pH-импедансометрия пищевода. При помощи метода проточной цитофлоуриметрии определены уров-

Aim of investigation. To characterize the systemic immune response at patients various forms of *gastroesophageal reflux disease* (GERD).

Material and methods. Overall 45 patients with GERD and 10 healthy volunteers were included in prospective study. All patients underwent following investigation: taking complaints and past history, detection of GERD risk factors; esophagogastroduodenoscopy and 24-hour pH-impedance recording. Levels of 7 cytokines were determined by flow cytofluorometry: two anti-inflammatory: IL-4 and IL-10, three proinflammatory: IL-8, IFN-γ and TNF-α and two cytokines which can

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

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»

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Лямина Светлана Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Lyamina Svetlana V. — MD, PhD, professor of chair of pathological physiology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Малышев Игорь Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Malyshev Igor Yu. — MD, PhD, professor, head of the chair of pathological physiology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

ни 7 цитокинов: двух противовоспалительных—ИЛ-4 и ИЛ-10, трех провоспалительных—ИЛ-8, ИФН-γ и ФНО-α и двух цитокинов, которые могут проявлять как противовоспалительную, так и провоспалительную активность в зависимости от условий (бивалентных)—ИЛ-2 и ИЛ-6.

Результаты. У пациентов с эрозивно-язвенным эзофагитом по сравнению с пациентами с *неэрозивной рефлюксной болезнью* (НЭРБ), пищеводом Баррета и здоровыми лицами повышена экспрессия провоспалительных цитокинов. У больных с пищеводом Баррета по сравнению с другими обследуемыми и здоровыми лицами выявлена гиперпродукция противовоспалительных цитокинов.

Уровень ФНО-α и ИЛ-8 коррелирует с общим количеством кислых рефлюксов и экспозицией кислого болюса, а уровень ИЛ-4 и ИЛ-10 — с общим числом слабощелочных рефлюксов и экспозицией слабощелочного болюса.

Высокий уровень ИЛ-8 ассоциирован с увеличением частоты рецидивирования эрозивного эзофагита в течение 2 лет, несмотря на проводимую терапию.

Выводы. Выявлена зависимость содержания цитокинов от формы ГЭРБ. У пациентов с эрозивно-язвенным эзофагитом по сравнению с больными НЭРБ и пищеводом Баррета преобладает продукция провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ИФН-γ и ФНО-α, свидетельствующая о развитии Th1-иммунного ответа организма. У пациентов с пищеводом Баррета повышена экспрессия противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10, указывающая на формирование Th2-иммунного ответа.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, системный иммунный ответ, цитокины.

demonstrate both anti-inflammatory and proinflammatory activity in relation to conditions (bivalent) — IL-2 and IL-6.

Results. Patients with erosive and/or ulcerative esophagitis in comparison to patients with *non-erosive reflux disease* (NERD), Barret's esophagus and healthy patients had increased expression of proinflammatory cytokines. In patients with Barret's esophagus in comparison to others GERD patients and healthy volunteers hyperproduction of anti-inflammatory cytokines was revealed.

TNF-α and IL-8 levels correlated to total number of acidic refluxes and exposition of acidic bolus, while IL-4 and IL-10 level — with total number of weakly alkaline refluxes and exposition of weakly alkaline bolus.

High level of IL-8 was associated with increased frequency of relapses of erosive esophagitis within 2 years, despite of carried out therapy.

Conclusions. Relation of cytokine levels to the form of GERD was revealed. At erosive and/or ulcerative esophagitis in comparison to NERD and Barret's esophagus production of proinflammatory cytokines IL-8, the IFN-γ and TNF-α prevails, that indicates development of Th1-mediated immune response. At Barret's esophagus expression of anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10 is increased, that indicates on development of Th2-immune response.

Key words: gastroesophageal reflux disease, system immune response, cytokines.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из самых распространенных заболеваний и по данным последних эпидемиологических исследований ее клинические и эндоскопические признаки можно обнаружить у 8–25% населения в зависимости от континента, расы и пола [1]. В Российской Федерации распространенность ГЭРБ достигает 12–18% [2–4].

Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения ГЭРБ, остается очень много неразрешенных вопросов, главным образом в отношении пациентов с рефрактерным течением болезни. У таких больных могут наблюдаться рецидивы эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки пищевода и развиваться такие осложнения, как пептическая стриктура пищевода, кровотечения и *пищевод Баррета* (ПБ) [5, 6]. При этом число пациентов, не ответивших на стандартную дозу ингибиторов протонной помпы 1 раз в день в течение 8 нед частично или полностью (рефрактерная форма ГЭРБ), составляет 40–50% [7, 8].

В течение долгого времени в качестве основных причин рефрактерного течения ГЭРБ рассматривались: недостаточная приверженность больных к лечению, наличие «ночных кислотных прорывов» и генетически детерминированный полиморфизм изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 цитохрома Р-450 [9].

В последние годы проблема рефрактерного течения ГЭРБ стала изучаться на тканевом и клеточном уровнях. В основу легла оценка особенностей повреждения слизистой пищевода в зависимости от характера рефлюктата (кислого, желчного или смешанного). Одним из перспективных направлений в этой области является изучение цитокинового профиля у таких пациентов.

Цитокины, являясь пептидными сигнальными молекулами, реагируют на повреждение и могут проявлять как провоспалительную, так и противовоспалительную активность [10]. Существует ряд работ, свидетельствующих о том, что при ГЭРБ может происходить нарушение иммунного ответа в виде дисбаланса между клеточным (Th1) и гуморальным (Th2) звеньями иммунитета, детерминированное, возможно, экспрессией цитокинов [11, 12]. Большинство исследований

сфокусировано на определении уровня цитокинов в тканях пищевода (локальный иммунный ответ), и практически отсутствуют работы, в которых изучался бы системный иммунный ответ организма у больных ГЭРБ.

Целью исследования было охарактеризовать системный иммунный ответ у пациентов с различными формами ГЭРБ.

Материал и методы исследования

В проспективное исследование были включены 45 пациентов с ГЭРБ: 20 с *неэрозивной рефлюксной болезнью* (НЭРБ) – 11 мужчин и 9 женщин, средний возраст 37,7±12,0 года, 20 с *эрозивно-язвенным эзофагитом* (ЭрЯЭ) – 13 мужчин и 7 женщин, средний возраст 38,3±12,5 года и 5 с пищеводом Баррета – 5 мужчин, средний возраст 34,2±9,8 года. Контрольную группу составляли 10 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы и не имеющих эндоскопических и клинических признаков ГЭРБ.

Всем включенным в анализ лицам проведено клиническое обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза, выявление факторов риска развития ГЭРБ, эзофагогастродуоденоскопию и 24-часовую pH-импедансометрию пищевода. При помощи метода проточной цитофлоуриметрии были определены уровни 7 цитокинов: двух противовоспалительных – ИЛ-4 и ИЛ-10, трех провоспалительных – ИЛ-8, ИФН-γ и ФНО-α и двух цитокинов, которые могут проявлять как противовоспалительную, так и провоспалительную активность в зависимости от условий (бивалентных) – ИЛ-2 и ИЛ-6. Так как цитокины являются биологическими медиаторами, на уровень которых могут оказывать влияние внешние и внутренние факторы, мы очень серьезно подошли к критериям включения и исключения пациентов из исследования. В частности, исключались лица с обострениями сопутствующих заболеваний или острыми заболеваниями, имевшими место в предшествующие 14 дней до включения в исследование, пациенты с тяжелой сопутствующей соматической патологией – сердца и сосудов, легких, почек, поджелудочной железы, печени, воспалительными заболеваниями кишечника – болезнь Крона, язвенный колит, системными заболеваниями соединительной ткани.

Клиническая часть работы выполнена на базе Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, лабораторная часть (определение уровня циркулирующих цитокинов) – в лаборатории клеточных биотехнологий на базе кафедры патологической физиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Протокол исследования одобрен Локальным комитетом по этике.

Для статистического анализа полученных результатов использовался пакет программ статистической обработки данных R (Bell Laboratories, США). Качественные признаки описывались с помощью $M \pm SD$ (среднее арифметическое ± среднее квадратическое отклонение). Для оценки статистической достоверности различий между группами применяли t-критерий Стьюдента для независимых и зависимых выборок (при нормальном характере распределения), критерий Вилкоксона (при распределении, отличном от нормального), точный критерий Фишера (одно- или двусторонний). Статистически значимым уровнем различий считали вероятность не менее 95% ($p<0,05$). При проведении корреляционного анализа использовалась τ-корреляция Кендала (ранговые показатели). При этом принято, что если модуль корреляции $|\tau| \leq 0,25$ – корреляция слабая; $0,25 < |\tau| < 0,75$ – корреляция умеренная; $|\tau| \geq 0,75$ – корреляция сильная.

Результаты исследования

В таблице приведены показатели цитокинов у обследуемых с различными формами ГЭРБ и здоровых добровольцев.

Содержание цитокина ИЛ-2 было достоверно выше у пациентов с пищеводом Баррета по сравнению с больными НЭРБ ($p=0,003$), эрозивно-язвенным эзофагитом ($p=0,016$) и здоровыми добро-

Уровень циркулирующих цитокинов у пациентов с НЭРБ, эрозивно-язвенным эзофагитом и пищеводом Баррета, пг/мл

Цитокин	НЭРБ	Эрозивно-язвенный эзофагит	Пищевод Баррета	Здоровые добровольцы
ИЛ-2	6,13±0,72	9,18±1,33	12,89±1,76	5,39±1,19
ИЛ-4	4,48±0,39	7,71±3,16	16,29±1,44	2,52±0,32
ИЛ-6	4,42±0,84	5,04±0,77	5,42±0,38	7,44±0,70
ИЛ-8	7,58±0,36	18,10±0,97	3,62±0,37	2,49±0,31
ИЛ-10	3,62±0,37	5,88±0,84	8,90±0,79	1,99±0,24
ИФН-γ	34,17±28,32	76,12±81,83	13,77±12,23	24,81±10,88
ФНО-α	8,11±0,39	16,38±1,29	7,20±0,30	2,06±0,28

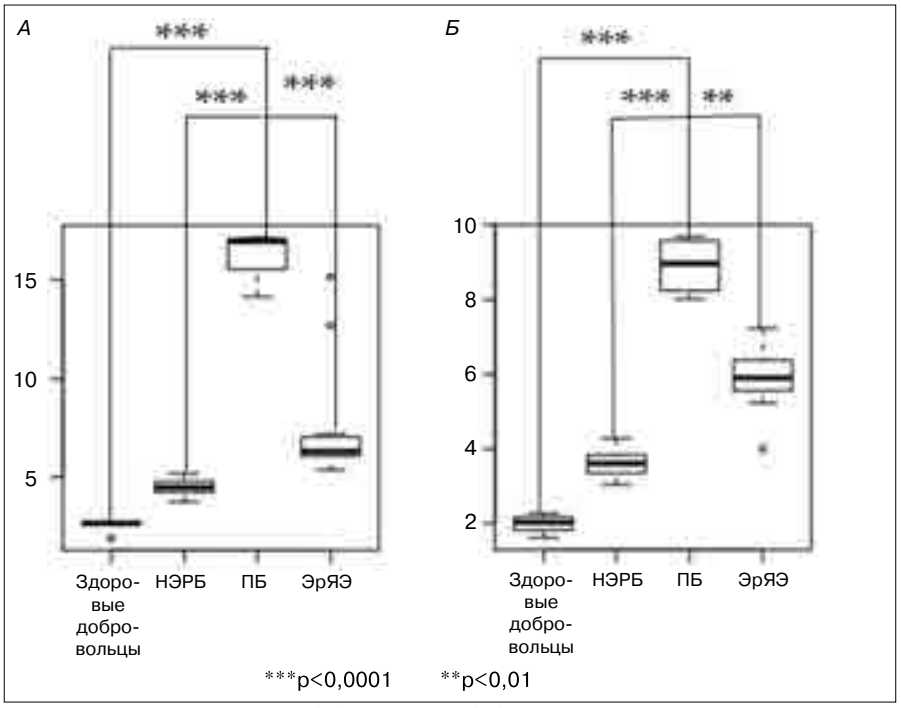

Рис. 1. Показатели ИЛ-4 (*А*) и ИЛ-10 (*Б*) у пациентов с различными формами ГЭРБ

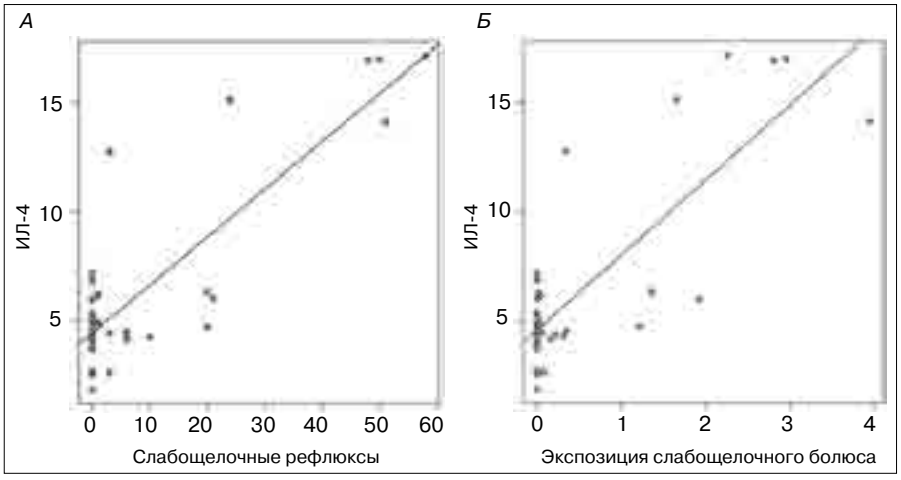

Рис. 2. Корреляции между уровнем ИЛ-4, общим количеством слабощелочных рефлюксов (*А*) и экспозицией слабощелочного болюса (*Б*)

вольцами (p=0,0007). ИЛ-2 представляет собой бивалентный цитокин, который способен обнаруживать как противо-, так и провоспалительную активность. В настоящем исследовании он проявил противовоспалительные свойства. Важно отметить, что уровень ИЛ-2 положительно коррелировал с показателями двух других противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4 (τ=0,81) и ИЛ-10 (τ=0,72).

ИЛ-6 также является бивалентным цитокином, однако в отличие от ИЛ-2, который проявил противовоспалительную активность, показатели данного цитокина были достоверно выше у здоровых добровольцев по сравнению с группой больных с ПБ (p=0,0004), эрозивно-язвенными поражениями пищевода (p<0,0001) и пациентами с НЭРБ (p<0,0001).

Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 был достоверно выше у больных с пищеводом Баррета по сравнению со здоровыми добровольцами (p=0,0005), пациентами с НЭРБ (p=0,001) и эрозивно-язвенным эзофагитом (p<0,0001) – рис. 1*А*. Корреляционный анализ выявил умеренную положительную корреляцию (τ=0,48) между уровнем ИЛ-4, общим количеством *слабощелочных рефлюксов* (СЩР) и экспозицией слабощелочного болюса (τ=0,50) – рис. 2. Это особенно интересно в контексте того, что у больных с ПБ значительно чаще по сравнению с пациентами с НЭРБ и эрозивно-язвенным эзофагитом диагностировались СЩР (p=0,01).

Уровень одного из основных провоспалительных цитокинов – ИЛ-8 был достоверно выше (p<0,0001) у больных с эрозивно-язвенным эзофагитом по сравнению с пациентами с НЭРБ, ПБ и здоровыми добровольцами – рис. 3*А*. Выявлена сильная корреляция (τ=0,76) между уровнем ИЛ-8 и общим числом кислых рефлюксов и умеренная корреляция между ИЛ-8 и экспозицией кислого болюса (τ=0,42) – рис. 4, что приобретает большой смысл с учетом того, что у пациентов с эрозивно-язвенным эзофагитом число кислых рефлюксов выше (p<0,0001) по сравнению с другими группами.

Анализ показал, что уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 достоверно выше в группе пациентов с ПБ по сравнению со здоровыми добровольцами (p=0,0005), больными НЭРБ (p<0,0001) и эрозивно-язвенным эзофагитом (p=0,015) – рис. 1*Б*. Обнаружена корреляция между уровнем ИЛ-10, общим числом СЩР (τ=0,50) и экспозицией слабощелочного болюса (τ=0,51), что, как и в случае с ИЛ-4, доказывает взаимосвязь между пищеводом Баррета, преобладанием у пациентов слабощелочных рефлюксов и Th2-иммунным ответом. Такая прямая связь

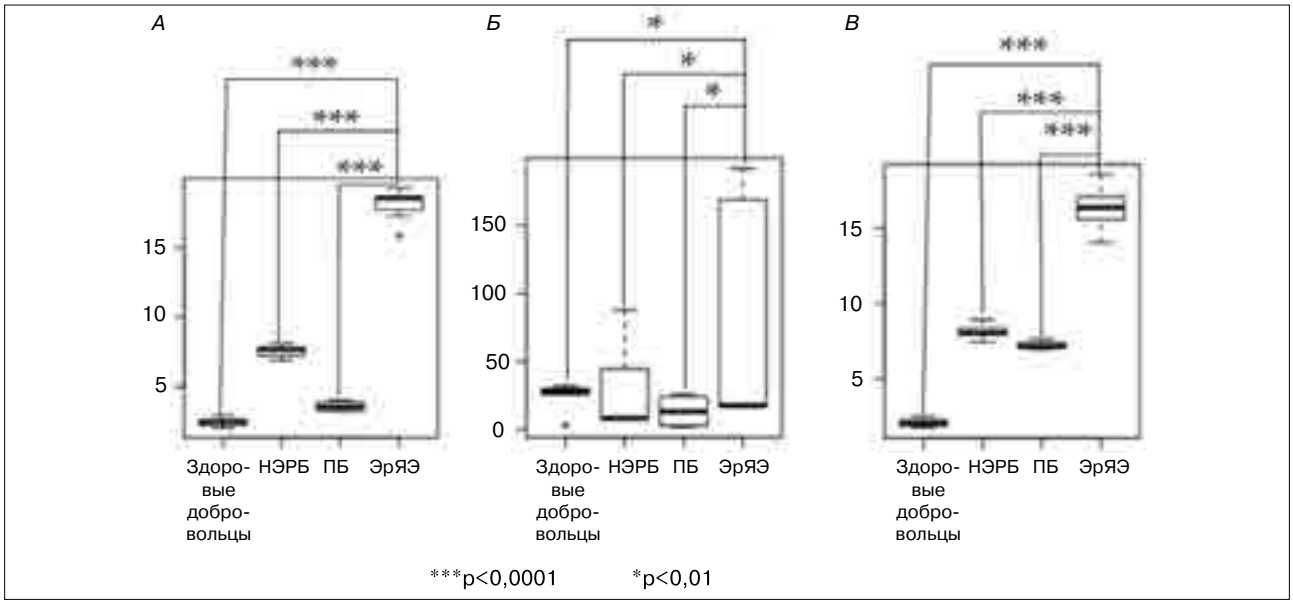

Рис. 3. Показатели ИЛ-8 (*А*), ИФН-γ (*Б*) и ФНО-α (*В*) у пациентов с различными формами ГЭРБ

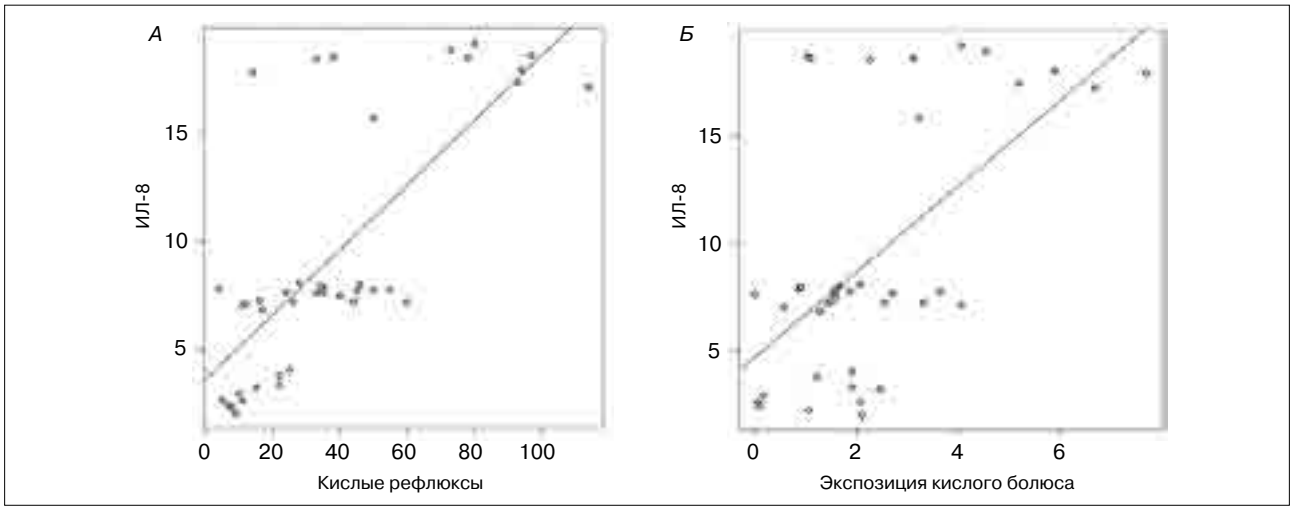

Рис. 4. Корреляции между уровнем ИЛ-8, общим количеством кислых рефлюксов (*А*) и экспозицией кислого болюса (*Б*)

подтверждается и выявленной сильной корреляцией между уровнем двух основных противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4 и ИЛ-10 (τ=0,85) – рис. 5.

Уровень ИФН-γ был достоверно выше у больных эрозивно-язвенным эзофагитом по сравнению с пациентами с ПБ (p=0,03) и здоровыми добровольцами (p=0,046) – рис. 3*Б*.

Показатели провоспалительного цитокина ФНО-α были достоверно выше (p<0,0001) у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями пищевода по сравнению с контрольной группой, больными НЭРБ и теми, кто имел пищевод Баррета – рис. 3*В*. Выявлена положительная корреляция (τ=0,69) между уровнем ФНО-α, общим числом кислых рефлюксов и экспозицией кислого болюса (τ=0,48), которые, как уже отмечалось ранее, заметно выше у пациентов с эрозивно-язвенным эзофагитом. Учитывая же тот факт, что уровни ФНО-α и ИЛ-8 коррелируют между собой (τ=0,88), наглядно подтверждается положительная связь между преобладанием провоспалительного ответа у данных пациентов и повышением числа кислых рефлюксов (рис. 6).

При сопоставлении показателей содержания цитокинов с клинической картиной заболевания была найдена характерная особенность – достоверная корреляция высокого уровня ИЛ-8 с частотой рецидивирования эрозивного эзофагита в течение 2 лет, несмотря на проводимую терапию. Анализ показал, что с повышением уровня ИЛ-8 пропорционально возрастает частота рецидивирования эрозивного поражения слизистой пищевода (p<0,001). Так, при концентрации ИЛ-8 от 5 до 10 пг/мл рецидив наблюдался в 10–40% случаев, тогда как при уровне от 15 до 20 пг/мл – у 80% больных (рис. 7).

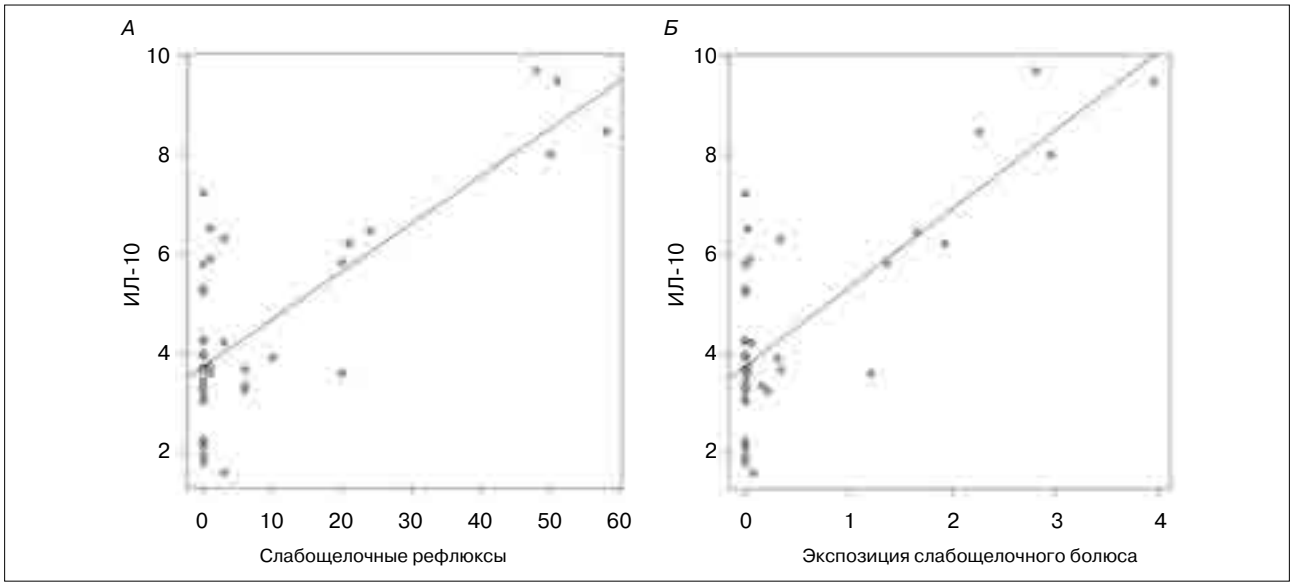

Рис. 5. Корреляции между уровнем ИЛ-10, общим количеством слабощелочных рефлюксов (*А*) и экспозицией слабощелочного болюса (*Б*)

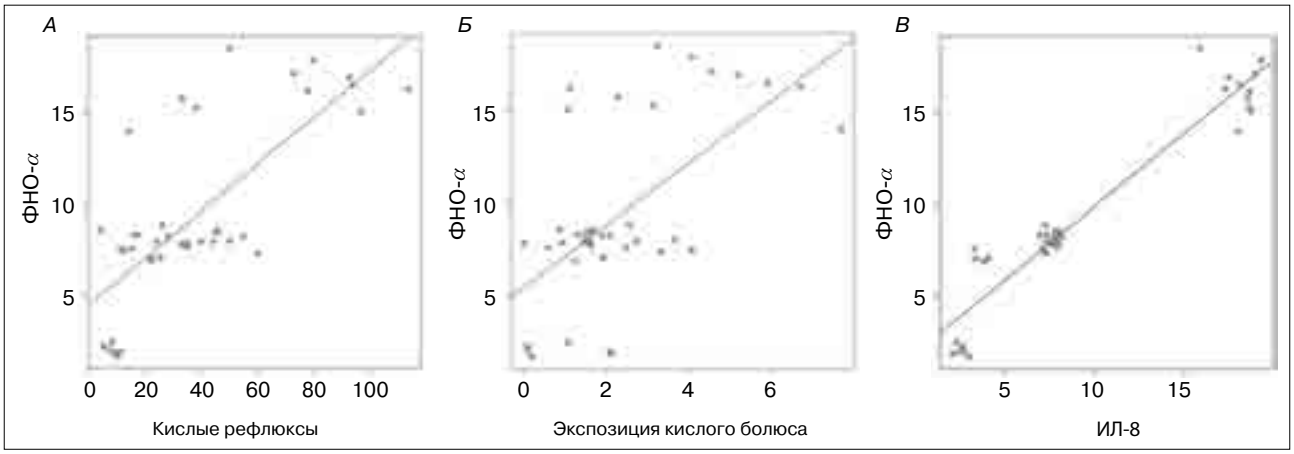

Рис. 6. Корреляции между уровнем ФНО-α, общим количеством кислых рефлюксов (*А*), экспозицией кислого болюса (*Б*) и ИЛ-8 (*В*)

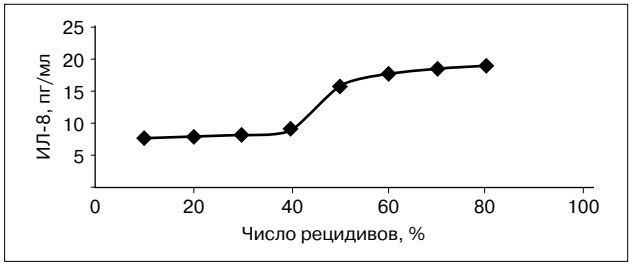

Рис. 7. Частота рецидивирования эрозивного эзофагита в зависимости от уровня ИЛ-8

Обсуждение результатов исследования

Целью настоящего исследования было изучение у пациентов с ГЭРБ системного иммунного ответа. Для этого мы определяли сывороточную концентрацию цитокинов: провоспалительных (ИЛ-8, ИФН-γ, ФНО-α), противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) и бивалентных (ИЛ-2, ИЛ-6). Установлено, что у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями пищевода, по сравнению с больными с ПБ и НЭРБ преобладает продукция указанных провоспалительных цитокинов, что говорит о развитии у этих больных Th1-иммунного ответа.

В противоположность этому у пациентов с ПБ по сравнению с больными эрозивно-язвенным эзофагитом, НЭРБ и здоровыми лицами была достоверно выше продукция обоих противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10). Такие результаты свидетельствуют о преобладании у больных с пищеводом Баррета Th2-иммунного ответа.

Выполнение корреляционного анализа позволило выявить взаимосвязь между системным иммунным ответом у пациентов с ГЭРБ и показателями 24-часовой pH-импедансометрии пищево-

да. Оказалось, что концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-8 и ФНО-α) коррелировала с общим числом кислых рефлюксов и экспозицией кислого болюса, тогда как уровень противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) коррелировал с общим количеством слабощелочных рефлюксов (τ=0,48) и экспозицией слабощелочного болюса. Среди изученных литературных источников мы не обнаружили работ, которые были посвящены сопоставлению экспрессии цитокинов, показателей 24-часовой pH-импедансометрии пищевода и формы ГЭРБ. Таким образом, нами впервые был проведен корреляционный анализ между этими данными и найдены вышеописанные корреляции.

В ходе исследования выявлена взаимосвязь между уровнем провоспалительного цитокина ИЛ-8 и частотой рецидивирования эрозивного эзофагита. Показано, что с увеличением сывороточной концентрации ИЛ-8 пропорционально возрастает число рецидивов эрозивного эзофагита в течение двух лет, несмотря на проводимое лечение. При изучении данных литературы была найдена только одна работа, в которой продемонстрировано, что у больных с высоким уровнем ИЛ-8, измеренным в слизистой пищевода в течение трех лет, происходило рецидивирование эрозивного эзофагита [10]. Таким образом, по результатам настоящего исследования впервые установлено, что ИЛ-8, обнаруживаемый в системном кровотоке, может быть использован в качестве маркёра, предопределяющего течение ГЭРБ.

Выводы

Выявлена зависимость уровня цитокинов от формы ГЭРБ. У пациентов с эрозивно-язвенным эзофагитом по сравнению с больными НЭРБ и пищеводом Баррета преобладает продукция провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ИФН-γ и ФНО-α, свидетельствующая о развитии Th1-иммунного ответа. У пациентов с пищеводом Баррета повышена экспрессия противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10, указывающая на формирование Th2-иммунного ответа организма.

Высокий уровень ИЛ-8 ассоциирован с увеличением частоты рецидивирования эрозивного эзофагита в течение двух лет, несмотря на проводимую терапию.

Уровень ФНО-α и ИЛ-8 коррелирует с общим количеством кислых рефлюксов и экспозицией кислого болюса, а уровень ИЛ-4 и ИЛ-10 — с общим числом слабощелочных рефлюксов и экспозицией слабощелочного болюса.

Список литературы

1. *El-Serag H.B., Ergun G.A., Pandolfino J., Fitzgerald S., Tran T., Kramer J.R.* Obesity increases esophageal acid exposure. Gut 2007; 56:749-55.
2. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.* Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Пособие для врачей. М., 2010.
2. *Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S.* Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: Manual for doctors. M., 2010.
3. *Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А., Джулай Г.С., Бутов М.А., Абдулхаков Р.А., Еремина Е.Ю., Тарасова Л.В., Сафонова О.В., Фирсова Л.Д., Кожурина Т.С.* Восстановление качества жизни устранением и предотвращением изжоги алгинатом: результаты многоцентрового исследования ВИА АПИА. Эксперим клин гастроэнтерол 2010; 6:70-6.
3. *Lazebnik L.B., Bordin D.S., Masharova A.A., Dzhulay G.S., Butov M.A., Abdulkhakov R.A., Yeremina Ye.Yu., Tarasova L.V., Safonova O.V., Firsova L.D., Kozhurina T.S.* Improvement of quality of life by relief and prevention of heartburn using alginates: data of multicenter study VIA APIA. Eksperim klin gastroenterol 2010; 6:70-6.
4. *Маев И.В., Вьючкова Е.С., Щекина М.И.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — болезнь XXI века. Лечащий врач 2004; 4:10-4.
4. *Mayev I.V., Vyuchkova Ye.S., Schekina M.I.* Gastroesophageal reflux disease - disease of XXI century. Lech vrach 2004; 4:10-4.
5. *Трухманов А.С.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: Автореф дис … д-ра мед наук. М., 2008. 48 с.
5. *Trukhmanov A.S.* Gastroesophageal reflux disease: clinical variants, prognosis, treatment: Author's abstract. PhD degree thesis. M., 2008. 48 p.
6. *Евсютина Ю.В., Трухманов А.С.* Недостаточный ответ на терапию ингибиторами протонного насоса: причины и тактика ведения пациентов. Тер арх 2015; 2:85-9.
6. *Yevsyutina Yu.V., Trukhmanov A.S.* Insufficient treatment response to proton pump inhibitors: causes and management approach. Ter arkh 2015; 2:85-9.
7. *Bytzer P., van Zanten S.V., Mattsson H., Wernersson B.* Partial symptomresponse to proton pump inhibitors in patients with nonerosive reflux disease or reflux esophagitis — a post hoc analysis of 5796 patients. Aliment Pharmacol Ther 2012; 36:635-43.
8. *Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P., Ribolsi M.* Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. World J Gastroenterol 2013; 19(39):6529-35.
9. *Булгаков С.А.* Феномен ночного кислотного прорыва на фоне лечения ингибиторами протонной помпы и его терапевтическая коррекция. Фарматека 2012; 13:62-6.
9. *Bulgakov S.A.* The phenomenon of night acid breakthrough during treatment with proton pump inhibitors and its therapeutic correction. Pharmateca 2012; 13:62-6.
10. *Isomoto H., Inoue K., Kohno S.* Interleukin-8 levels in esophageal mucosa and long-term clinical outcome of patients with reflux esophagitis. Scand J Gastroenterol 2007; 42:410-1.
11. *Kohata Y., Fujiwara Y., Machida H., Okazaki H., Yamagami H., Tanigawa T, Watanabe K., Watanabe T., Tominaga K., Wei M., Wanibuchi H., Arakawa T.* Role of Th-2 cytokines in the development of Barrett's esophagus in rats. J Gastroenterol 2011; 46(7):883-93.
12. *Zhong Y.Q., Lin Y., Xu Z.* Expression of IFN-γ and IL-4 in the esophageal mucosa of patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus and their relationship with endoscopic and histologic grading. Dig Dis Sci 2011; 56(10):2865-70.