

Новый взгляд на проблему гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы

Ю.В. Евсютина, А.С. Трухманов

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

New opinion on the issue of proton pump inhibitor-refractory 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», Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Представить современные данные о причинах развития *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы (ИПП).

Основные положения. Распространенность ГЭРБ достигает 20–30% в популяции, при этом примерно 40–50% пациентов не отвечают на стандартную терапию ИПП. При ГЭРБ происходит нарушение иммунного ответа в виде дисбаланса между клеточным и гуморальным звеньями иммунитета, что может быть детерминировано как фенотипом макрофагов (M1 или M2), так и другими иммунными и неиммунными клетками.

Заключение. На настоящий момент становится ясно, что только низкой приверженностью пациентов к лечению ИПП, наличием полиморфизма

The aim of review. To present up-to-date data on the causes of proton pump inhibitor-refractory *gastroesophageal reflux disease* (GERD) development.

Summary. The prevalence of GERD reaches 20–30% of population, and approximately 40–50% of patients do not respond to standard treatment by *proton pump inhibitors* (PPI). There is a disorder of the immune response as a disbalance between cellular and humoral components of immunity at GERD, that can be determined as phenotype of macrophages (M1 or M2), and other immune and non-immune cells.

Conclusion. For the present moment it becomes clear, that low compliance of patients to PPI treatment, cytochrome P450 isoenzyme CYP2C19 polymorphism and other known reasons are unable to explain growing number of refractory GERD cases. Therefore, studying

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, State educational government-financed institution of higher professional education «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, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней 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 Aleksander S — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

изофермента CYP2C19 цитохрома P450 и другими известными причинами нельзя объяснить растущее число больных с рефрактерной ГЭРБ. Поэтому изучение заболевания на клеточном и тканевом уровнях в зависимости от типа повреждающего рефлюктата может помочь открыть новые механизмы формирования рефрактерной ГЭРБ и повысить в дальнейшем эффективность ее лечения.

Ключевые слова: рефрактерная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, цитокины, иммунный ответ.

of disease at cellular and tissue levels in relation to type of refluxate can disclose new mechanisms of refractory GERD and to increase treatment efficacy.

Key words: refractory gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, cytokines, immune response.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), согласно Монреальскому определению, представляет собой состояние, которое развивается, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает тревожащие симптомы и/или осложнения [38]. На настоящий момент выделяют две основные формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: неэрозивная рефлюксная болезнь и эрозивный эзофагит [29].

ГЭРБ является одной из самых распространенных патологий и по данным последних эпидемиологических исследований ее клинические и эндоскопические признаки можно выявить у 18,1–27,8% жителей Северной Америки, 8,8–25,95% — Европы, 2,5–7,8% — Восточной Азии, 8,7–33,1% — Средней Азии, 11,6% — Австралии и 23,0% — Южной Америки [11]. В Российской Федерации эти показатели достигают 11–15% [1]. Заболеваемость за последние 15 лет значительно возросла и составляет сегодня 5 на 1000 населения в год, что позволяет назвать ГЭРБ «болезнью XXI века» [11].

Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, в данной проблеме остается очень много нерешенных вопросов, главными из которых являются выявление пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью, встречающейся в 50–60% случаев у больных, которых периодически или постоянно беспокоит изжога, но отсутствуют эндоскопические признаки эзофагита, и пациентов с рефрактерным течением ГЭРБ, у которых проводимая терапия не только не приводит к улучшению клинической и эндоскопической картины, а наоборот, характеризуется прогрессированием болезни и ведет к появлению эрозий, язв пищевода и таких осложнений, как пептическая стриктура пищевода, кровотечения и пищевод Баррета, который относится к предраковым заболеваниям [2].

После установления зависимости заживления эрозивных поражений слизистой оболочки пищевода у больных ГЭРБ от продолжительности повышения внутрипищеводного pH в течение суток (правило Белла) и обнаружения способности ингибиторов протонной помпы (ИПП) под-

держивать необходимую длительность повышения pH в пищеводе (>4) [5] создалось впечатление, что все проблемы, связанные с лечением рассматриваемого заболевания, успешно устранены. Были определены требуемая продолжительность лечения и дозы ИПП, обеспечивающие достижение клинического и эндоскопического эффектов при лечении ГЭРБ [4].

Однако делать такие оптимистичные выводы оказалось преждевременным, ведь по данным последних публикаций число больных, не ответивших на стандартную дозу ИПП (1 раз в день в течение 8 нед) частично или полностью (рефрактерные пациенты), составляет 40–50% [10].

Долгое время основными механизмами, которые рассматривались в качестве причин рефрактерного течения ГЭРБ, являлись: недостаточная приверженность больных к лечению (включая высокую стоимость терапии), появление «ночных кислотных прорывов» (снижение pH в пищеводе <4 в ночные часы на период более 1 ч), наличие генетически детерминированного полиморфизма изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 цитохрома P450, что определяет способность метаболизировать ИПП быстро или медленно (выраженность эффекта от приема антисекреторных препаратов у «быстрых метаболизаторов» оказывается в среднем в 5 раз ниже, чем у «медленных»).

Вместе с тем стоит принять во внимание, что фармакокинетические свойства различных ИПП (AUC, C_{max} , период полувыведения) не одинаковы у медленных и быстрых метаболизаторов. В частности, биодоступность (которую отражает AUC) заметно изменяется у лиц, которые являются гомозиготными носителями мутантного гена CYP2C19 (медленные метаболизаторы), по сравнению с теми, кто представляет собой гетерозиготных носителей мутантного гена и гомозиготных носителей дикого гена CYP2C19 с высокой активностью (быстрые метаболизаторы) [34]. Соотношение AUC для быстрых и медленных метаболизаторов составляет 1,0–6,3 для омепразола, 1,0–4,7 для лансопризола, 1,0–6,0 для пантопризола, 1,0–1,8 для Париета (оригинального рабепразола) [26].

Представленные данные свидетельствуют о наименьшем влиянии полиморфизма CYP2C19 на метаболизм Париета, что важно при невозможности рутинного генетического тестирования всех пациентов перед началом терапии ИПП, особенно учитывая, что в европейской популяции более 50% населения — быстрые метаболизаторы [18]. Такое свойство Париета обеспечивает ему и лучшую клиническую эффективность у быстрых метаболизаторов, что было показано в нескольких исследованиях. Так, в полугодовом исследовании по поддержанию ремиссии ГЭРБ Париет 10 мг был в 5 раз эффективнее омепразола 20 мг и в 6 раз лансопризола 15 мг в предотвращении рецидива [33]. В 8-недельном исследовании по купированию эрозивного эзофагита с применением Париета (20 мг) продемонстрировано отсутствие различий в заживлении эрозий у быстрых и медленных метаболизаторов, тогда как с помощью лансопризола устранение эрозивного дефекта наблюдалось почти в 2 раза чаще у медленных метаболизаторов, чем у быстрых [16, 22]. В исследовании по эрадикации *Helicobacter pylori*, учитывавшем тип метаболизма, схема с Париетом оказалась эффективнее схемы с эзомепразолом, а быстрый тип метаболизма и применение комбинации с эзомепразолом были названы предикторами неудачной эрадикации [24].

С внедрением в клиническую практику 24-часовой рН-импедансометрии стало ясно, что характер патологического рефлюктата у пациентов с симптомами ГЭРБ может быть не только кислым, но и желчным и смешанным, что может объяснить неэффективность лечения с использованием только ИПП, которые, согласно клиническим рекомендациям (Российская гастроэнтерологическая ассоциация, American Gastroenterology Association, World Gastroenterology Organization), составляют основу терапии ГЭРБ [29].

Совсем недавно проблема рефрактерного течения болезни стала рассматриваться на тканевом и клеточном уровнях с акцентом на изучении повреждения слизистой оболочки пищевода в зависимости от характера рефлюктата (кислого, желчного или смешанного).

Воспаление, которое лежит в основе большинства заболеваний, реализуется через широкий спектр биологических медиаторов, куда входят вазоактивные амины и пептиды, компоненты комплемента, протеолитические ферменты, цитокины, факторы роста и медиаторы липидов. Одними из основных медиаторов воспаления являются цитокины, представляющие собой небольшие информационные пептидные молекулы, которые могут синтезироваться практически всеми типами клеток (преимущественно макрофагами, лимфоцитами, гранулоцитами). Они играют ключевую роль в регуляции межклеточных взаимодействий, оказывают стимулирующее или подавляющее влия-

ние на клетки, их рост, дифференцировку, функциональную активность и апоптоз, реагируют на повреждение, проявляя как провоспалительную, так и противовоспалительную активность [19].

Существует немалое количество исследований, посвященных изучению цитокинового профиля при хронических воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, псориаз, рассеянный склероз и воспалительные заболевания кишечника [25, 35]. Что касается ГЭРБ, то исследования в этой области незначительны и в основном сфокусированы на небольшой группе провоспалительных цитокинов — интерлейкин 1 β (IL-1 β), интерлейкин 6 (IL-6), интерлейкин 8 (IL-8) [13, 28], что делает данное направление чрезвычайно перспективным.

Анализ предыдущих работ показал, что высокий тканевый уровень IL-8, который является мощным хемоаттрактантом и активатором лейкоцитов и других неиммунных клеток, предопределяет рецидивирование ГЭРБ в течение 3 лет несмотря на проводимую терапию [19].

Существенную роль в развитии ГЭРБ играет IL-1 β — один из главных активаторов иммунных и неиммунных клеток. В ряде исследований установлено, что высокий уровень тканевого интерлейкина 1 β служит предиктором торпидного течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, особенно при наличии продолжительного кислого рефлюкса [6].

Одним из основных продуцентов цитокинов являются макрофаги. Именно эти иммунные клетки способны изменять свой фенотип (пластичность макрофагов) под действием микроокружения. Важно отметить, что при ГЭРБ происходит нарушение иммунного ответа в виде дисбаланса между клеточным (Th1) и гуморальным (Th2) звеньями иммунитета, что может быть детерминировано соответствующим фенотипом макрофагов — M1 или M2. Согласно предыдущим исследованиям, при развитии эрозивной формы ГЭРБ активируется Th1-иммунный ответ, при развитии пищевода Баррета — Th2 [23, 42]. Макрофаги продуцируют не только про- и противовоспалительные цитокины, но и транскрипционные факторы (NF- κ B, TGF- β), фосфолипиды (platelet-activating factor — PAF) и активные формы кислорода (superoxide radical anions, singlet oxygen, hydrogen peroxide), которые определяют иммунный ответ организма [14].

Источником воспалительных медиаторов кроме макрофагов могут выступать нейтрофилы, эозинофилы, Т-лимфоциты. Они играют роль «агрессивных клеток», способных ослаблять межклеточные контакты, разрушать соседние клетки как с помощью прямого физического контакта, так и выделяя специальные растворимые медиаторы [12].

Особого внимания патофизиологов и клиницистов заслуживает многослойный плоский эпите-



Рис. 1. Воспалительный ответ в пищеводе в ответ на патологический рефлюктат у пациентов с ГЭРБ (адаптировано из Rieder F. и соавт. [32])

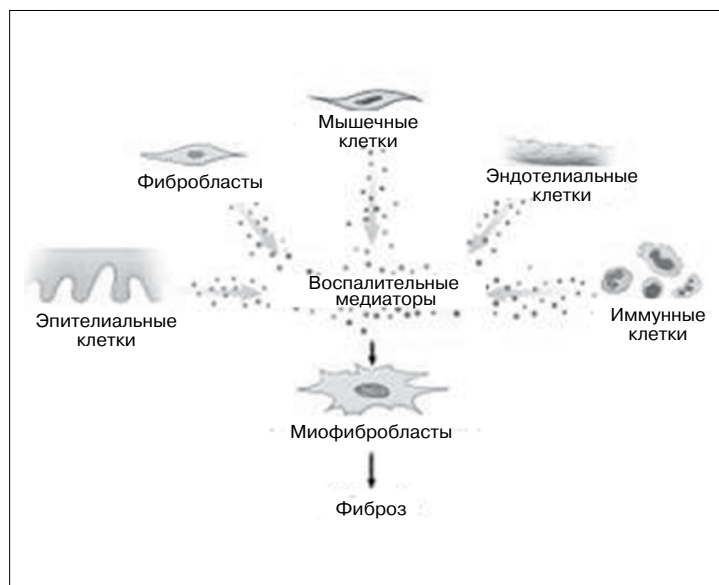


Рис. 2. Модель развития фиброза у пациентов с ГЭРБ (адаптировано из Rieder F. и соавт. [32])

лий пищевода, изучение которого может помочь приоткрыть тайну воспаления, развивающегося при ГЭРБ. Эпителий пищевода представлен 20–30 слоями кератиноцитов, обеспечивающими барьер между пищей, забрасываемым желудочным содержимым и подэпителиальным слоем. Пищеводный эпителий эмбрионально, морфологически и функционально схож с эпителием кожи, который, в свою очередь, является важнейшей иммунологической составляющей организма [40]. При этом кератиноциты пищевода могут выступать в качестве клеток, инициирующих воспаление.

Патологический рефлюктат, содержащий пепсин, трипсин, соляную кислоту, оказывает активирующее действие на эпителиальные клетки, которое приводит к выработке цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10), занимающих важное место в иммунном ответе [8, 15]. Развивающееся при этом хроническое воспаление происходит с вовлечением в процесс фибробластов, мышечных, иммунных и эндотелиальных клеток, приводя к фиброзу, двигательным нарушениям и формированию аденокарциномы [37] (рис. 1).

При развитии воспалительного ответа мезенхимальные клетки, включающие фибробласты, миофибробласты и гладкомышечные клетки, традиционно рассматривают как структурные компоненты, заполняющие пространство между функционально более важными клетками, однако, согласно некоторым последним исследованиям, эти клетки могут также продуцировать провоспалительные цитокины [40] и вступать во взаимодействия с Т-лимфоцитами и эозинофилами, которые выявляются у больных ГЭРБ. В дополнение к секреции продуктов воспаления мезенхимальные клетки способны модулировать иммунные функции других клеток и тем самым непосредственно влиять на продолжительность воспалительного процесса [7]. У больных ГЭРБ мезенхимальные клетки служат активным источником ИЛ-6 и ИЛ-8 [32]. Существует также ряд работ, в которых говорится о гладкомышечных клетках пищевода как о продуцентах H_2O_2 и PAF, относящихся к основным компонентам иммунного ответа [9].

Развитие фиброза у пациентов с ГЭРБ

Подчас клиницисты отмечают, что, несмотря на непродолжительное и малосимптомное течение ГЭРБ, достаточно быстро развивается стриктура пищевода, в основе которой лежат процессы фиброгенеза. При фиброзировании происходит чрезмерное накопление мезенхимальных клеток и экстраклеточного матрикса. На настоящий момент патофизиология фиброза в пищеводе ясна не до конца. Предполагают, что запусковым механизмом служит повреждение эпителия в ответ на патологический рефлюктат, что приводит к пролиферации и активации фибробластов и оседанию экстраклеточного матрикса. Основными клетками, участвующими в фиброгенезе, являются мезенхимальные клетки, выступающие источником коллагена и фибронектина.

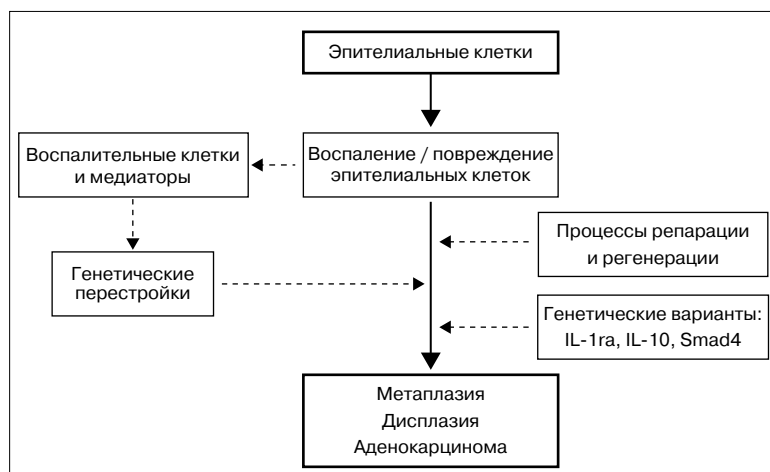


Рис. 3. Механизм воспалительно-индуцированного канцерогенеза при ГЭРБ (адаптировано из Rieder F. и соавт. [14])

Мезенхимальные клетки могут дифференцироваться в три взаимосвязанных типа клеток — фибробласты, миофибробласты и гладкомышечные клетки. Фибробласты активируются у пациентов с ГЭРБ в ответ на выброс ИЛ-6, ИЛ-8 и PAF [17] и при прямом контакте с воспалительными клетками — Т-лимфоцитами, эозинофилами и тучными клетками [41]. Хроническое воспаление, имеющее место у больных ГЭРБ, также ускоряет фиброгенез [14] (рис. 2).

Воспаление и канцерогенез

Заболеваемость аденокарциномой пищевода за последнюю декаду увеличивалась практически в 6 раз. При этом 5-летняя выживаемость при локальной распространенности процесса не превышает 20%, что делает это заболевание жизнеугрожающим [31]. У пациентов с пищеводом Баррета, который является осложнением ГЭРБ и предраковым состоянием, отмечается, по данным клинических исследований, 30-кратное повышение риска развития аденокарциномы [28].

Учитывая высокую актуальность проблемы пищевода Баррета, ученые всего мира направляют усилия на поиск способов, которые помогут замедлить развитие дисплазии и аденокарциномы у таких больных. Одно из последних крупных многоцентровых исследований в этой области, проведенное F. Kastelein и соавт. и включавшее 540 пациентов с пищеводом Баррета, продемонстрировало, что применение ИПП ассоциировано со снижением на 75% риска неопластической прогрессии независимо от возраста, пола пациентов, длины пищевода Баррета, наличия эзофагита, гистологической картины и использования других лекарственных препаратов [21]. При этом применение ИПП уменьшало риск неопластической прогрессии до следующих показателей в зависимости

от назначаемого препарата: омепразол 0,29 (0,08–1,10), эзомепразол 0,30 (0,08–1,12), Париет 0,10 (0,02–0,49), пантопразол 0,12 (0,02–0,65), лансопразол 1,01 (0,21–4,86). Результаты анализа наглядно показывают преимущества Париета перед другими представителями ИПП. Авторы публикации подчеркнули, что несмотря на то, что длительный прием ИПП сопряжен со значительными расходами, сегодня это единственный эффективный способ предотвращения дисплазии и аденокарциномы у больных с пищеводом Баррета, помогающий избежать дорогостоящей эндоскопической резекции слизистой оболочки, абляции и других хирургических вмешательств [3].

Возвращаясь к вопросу о воспалении, которое играет ключевую роль в канцерогенезе, необходимо отметить два различных механизма его запуска: первый реализуется через гиперпродукцию воспалительных медиаторов и активных форм кислорода иммунными клетками, второй — через усиление репаративных процессов в пищеводном эпителии (рис. 3).

На животных моделях доказано, что воспаление при ГЭРБ индуцирует оксидативный стресс, в процессе которого происходит нарушение метилирования ДНК, появляется генетическая нестабильность, что является предиктором развития аденокарциномы [36].

В основе усиленных регенеративных процессов в эпителии пищевода могут лежать соматические мутации, происходящие в результате нерасхождения хромосом во время деления и низкой способности ДНК к репарации [20]. Повышение пролиферации клеток приводит к учащению репликативных ошибок и усиленному делению клеток, которое может стать на конечных этапах неуправляемым.

Необходимо отметить, что полиморфизм гена IL-1ra, который чаще обнаруживается у пациентов с пищеводом Баррета или аденокарциномой по сравнению с больными с эрозивным эзофагитом, сопровождается повышенной продукцией ИЛ-1 β , который, как было отмечено ранее, является основным медиатором воспаления [27].

У пациентов с пищеводом Баррета даже несмотря на терапию ИПП преобладает Th2-иммунный ответ, что приводит к усиленной продукции ИЛ-4 и ИЛ-10 [13]. По данным предыдущих исследований, было показано, что полиморфизм гена ИЛ-10, приводящий к гиперпродукции указанного цитокина, в 2 раза чаще встречается у больных с пищеводом Баррета и аденокарциномой, чем с эзофагитом [27].

Заключение

На настоящий момент становится ясно, что только низкой приверженностью пациентов к лечению ИПП, наличием полиморфизма изофермента CYP2C19 цитохрома P450 и другими известными причинами нельзя объяснить растущее число

больных с рефрактерной ГЭРБ. Поэтому изучение заболевания на клеточном и тканевом уровнях в зависимости от типа повреждающего рефлюктата может помочь открыть новые механизмы формирования рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и повысить в дальнейшем эффективность ее лечения.

Список литературы

1. *Маев И.В., Вьючкова Е.С., Шекина М.И.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — болезнь XXI века. Лечащий врач 2004; 4:10-4.
1. *Mayev I.V., Vyuchkova Ye.S., Schekina M.I.* Gastroesophageal reflux disease - a disease of XXI century. Lechaschy vrach 2004; 4:10-4.
2. *Трухманов А.С.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: Автореф дис ... д-ра мед наук. М., 2008. 48 с.
2. *Trukhmanov A.S.* Gastroesophageal reflux disease: clinical variants, prognosis, treatment: Author's abstract. PhD degree thesis. M., 2008. 48 p.
3. *Трухманов А.С., Джаяха Н.Л., Кайбышева В.О., Сторонова О.А.* Новые аспекты рекомендаций по лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Гастроэнтерол гепатол 2013; 1(4):1-9.
3. *Trukhmanov A.S., Dzahaya N.L., Kaybysheva V.O., Storonova O.A.* New aspects of guidelines on treatment of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterol gepatol 2013; 1(4):1-9.
4. *Шептулин А.А.* Современные возможности и перспективы лечения резистентных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 20 (6):81-5.
4. *Sheptulin A.A.* Modern options and prospects of treatment of resistant forms of gastroesophageal reflux disease. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2010; 20(6):81-5.
5. *Bell N.J.V., Burget D., Howden C.W., et al.* Appropriate acid suppression for the management of gastroesophageal reflux disease. Digestion 1992; 51 (suppl. 1):59-67.
6. *Cheng L., Cao W., Behar J., Fiocchi C., Biancani P., Harnett K.M.* Acid-induced release of platelet-activating factor by human esophageal mucosa induces inflammatory mediators in circular smooth muscle. J Pharmacol Exp Ther 2006; 319:117-26.
7. *Cheng L., Cao W., Fiocchi C., Behar J., Biancani P., Harnett K.M.* In vitro model of acute esophagitis in the cat. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2005; 289:860-9.
8. *Cheng L., de la Monte S., Ma J., Hong J., Tong M., Cao W., Behar J., Biancani P., Harnett K.M.* HCl-activated neural and epithelial vanilloid receptors (TRPV1) in cat esophageal mucosa. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009; 297:13-4.
9. *Cheng L., Harnett K.M., Cao W., Liu F., Behar J., Fiocchi C., Biancani P.* Hydrogen peroxide reduces lower esophageal sphincter tone in human esophagitis. Gastroenterology 2005; 129:1675-85.
10. *Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P., Ribolsi M.* Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastroesophageal reflux disease. World J Gastroenterol 2013; 19 (39):6529-35.
11. *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 (6):871-8.
12. *Fiocchi C.* Intestinal inflammation: a complex interplay of immune and nonimmune cell interactions. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 1997; 273:769-75.
13. *Fitzgerald R.C., Onwuegbusi B.A., Bajaj-Elliott M., Saeed I.T., Burnham W.R., Farthing M.J.* Diversity in the esophageal phenotypic response to gastroesophageal reflux: immunological determinants. Gut 2002; 50:451-9.
14. *Rieder F., Biancani P., Harnett K., Yeran L., Falk G.W.* Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2010; 298:571-81.
15. *Fu X., Beer D.G., Behar J., Wands J., Lambeth D., Cao W.* cAMP-response element-binding protein mediates acid-induced NADPH oxidase NOX5-S expression in Barrett esophageal adenocarcinoma cells. J Biol Chem 2006; 281:20368-82.
16. *Furuta, et al.* Effect of cytochrome P450C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole. Clin Pharmacol Ther 2002; 72 (4):453-60.
17. *Hernandez-Quintero M., Kuri-Harcuch W., Gonzalez Robles A., Castro-Munozledo F.* Interleukin-6 promotes human epidermal keratinocyte proliferation and keratin cytoskeleton reorganization in culture. Cell Tissue Res 2006; 325:77-90.
18. *Ishizaki T., Horai Y.* Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors — emphasis on rabeprazole. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13 (suppl. 3):27-36.
19. *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.
20. *Itzkowitz S.H., Yio X.* Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2004; 287:7-17.
21. *Kastelein F., Spaander M.C., Steyerberg E.W., et al.* Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11 (4):382-8.
22. *Ken Ariizumi, et al.* Therapeutic effects of 10 mg/day rabeprazole administration on reflux esophagitis was not influenced by the CYP2C19 polymorphism. J Gastroenterol Hepatol 2006; 21:1428-34.
23. *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.
24. *Kuo C.H., et al.* Rabeprazole Can Overcome the Impact of CYP2C19 polymorphism on quadruple therapy. Helicobacter 2010; 15 (4):265-72.
25. *McInnes I.B., Liew F.Y.* Cytokine networks — towards new therapies for rheumatoid arthritis. Nat Clin Pract Rheumatol 2005; 1:31-9.
26. *Ogawa R., Echizen H.* Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. Clin Pharmacokinet 2010; 49 (8):509-33.
27. *O'Riordan J.M., Abdel-Latif M.M., Ravi N., McNamara D., Byrne P.J., McDonald G.S., Keeling P.W., Kelleher D., Reynolds J.V.* Proinflammatory cytokine and nuclear factor kappa-B expression along the inflammation-metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in the esophagus. Am J Gastroenterol 2005; 100:1257-64.

28. O'Shaughnessy A., Kelloff J., Gordon B., Dannenberg J., Hong K., Fabian J., Sigman C., Bertagnoli M., Stratton P., Lam S., Nelson G., Meyskens L., Alberts S., Follen M., Rustgi K., Papadimitrakopoulou V., Scardino T., Gazdar F., Wattenberg W., Sporn B., Sakr A., Lippman M., von Hoff D. Treatment and prevention of intraepithelial neoplasia: an important target for accelerated new agent development. *Clin Cancer Res* 2002; 8:314-46.
29. Philip O. Katz, Lauren B. Gerson, Marcelo F. Vela. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:308-28.
30. Pietrzak A.T., Zalewska A., Chodorowska G., Krasowska D., Michalak-Stoma A., Nockowski P., Osemlak P., Paszkowski T., Rolinski J.M. Cytokines and anticytokines in psoriasis. *Clin Chim Acta* 2008; 394:7-21.
31. Pohl H., Welch H.G. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:142-6.
32. Rieder F., Cheng L., Harnett M., Chak A., Cooper S., Isenberg G., Ray M., Katz A., Catanzaro A., O'Shea R., Post B., Wong R., Sivak V., McCormick T., Phillips M., West A., Willis E., Biancani P., Fiocchi C. Gastroesophageal reflux disease-associated esophagitis induces endogenous cytokine production leading to motor abnormalities. *Gastroenterology* 2007; 132:154-65.
33. Saitoh T., et al. Influences of CYP2C19 polymorphism on recurrence of reflux esophagitis during proton pump inhibitor maintenance therapy. *Hepatogastroenterology* 2009; 56:703-6.
34. Samer C.F., Lorenzini K. Ing, Rollason V., Daali Y., Desmeules J.A. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol Diagn Ther* 2013; 17:165-84.
35. Schmitz T., Chew L.J. Cytokines and myelination in the central nervous system. *Sci World J* 2008; 8:1119-47.
36. Seril D.N., Liao J., Yang G.Y., Yang C.S. Oxidative stress and ulcerative colitis-associated carcinogenesis: studies in humans and animal models. *Carcinogenesis* 2003; 24:353-62.
37. Souza R.F., Huo X., Mittal V., Schuler C.M., Carmack S.W., Zhang H.Y., Zhang X., Yu C., Hormi-Carver K., Genta R.M., Spechler S.J. Gastroesophageal reflux may cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism, not by caustic (acid) injury. *Gastroenterology* 2009; 137:1776-84.
38. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. and the Global Consensus Group. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1900-20.
39. Vogel J.D., West G.A., Danese S., de la Motte C., Phillips M.H., Strong S.A., Willis J., Fiocchi C. CD40-mediated immune-nonimmune cell interactions induce mucosal fibroblast chemokines leading to T-cell transmigration. *Gastroenterology* 2004; 126:63-80.
40. Williams I.R., Kupper T.S. Immunity at the surface: homeostatic mechanisms of the skin immune system. *Life Sci* 1996; 58:1485-507.
41. Xu X., Rivkind A., Pikarsky A., Pappo O., Bischoff C., Levi-Schaffer F. Mast cells and eosinophils have a potential profibrogenic role in Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 200; 39:440-7.
42. 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.