

УДК [616.33-008.17-036:611.329]-092

Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов

(Кафедра и клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Evolution of concept of esophageal motor disturbances in pathogenesis of gastroesophageal reflux disease

V.T. Ivashkin, A.S. Trukhmanov

Цель публикации. Представить современные сведения о роли нарушений двигательной функции пищевода в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и механизмы формирования преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (ПРНПС) на функциональную активность антирефлюксного барьера.

Основные положения. Существует несколько составляющих механизма ПРНПС: снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, модулируемое тормозящими импульсами; уменьшение компрессии со стороны ножек диафрагмы; интенсивное сокращение продольных мышц пищевода; расслабление слоя циркулярных мышц его дистальной части. Имеются различия в механизме ПРНПС между здоровыми лицами и пациентами с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), обуславливающие то, что у здоровых субъектов в момент ПРНПС из желудка в пищевод поступает только газ в отличие от больных рефлюксной болезнью. Ожирение увеличивает возможность появления ПРНПС, ассоциированных с рефлюксом жидкого содержимого из желудка.

Заключение. С учетом понимания имеющихся регуляторных звеньев остается заманчивой реаль-

The aim of publication. To present up-to-date data on the role of disorders of motor function of the esophagus in development of gastroesophageal reflux disease and mechanisms of *transient lower esophageal sphincter relaxations* (TLESR) on functional activity of antireflux barrier.

Original positions. There are several components of TLESR mechanism: decrease of the lower esophageal sphincter pressure, modulated by inhibiting impulses; decrease of compression by crures of diaphragm; intensive contraction of longitudinal muscles of the esophagus; relaxation of circular musculature layer at its distal part. There are differences in TLESR mechanism between healthy persons and patients with *gastroesophageal reflux disease* (GERD) i.e.: at healthy subjects only gas enters the esophagus from the stomach during TLESR in contrast to patients with reflux disease. Obesity increases potential of TLESR appearance, associated with reflux of liquid contents from the stomach.

Conclusion. Taking into account comprehension of available regulatory parts, reality of influence on esophageal motility and especially LES is tempting. Studying of this function opens encouraging prospects of improvement of treatment of GERD.

Ивашкин Владимир Трофимович – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация для переписки: v.ivashkin@gastro-j.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

Трухманов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней. Контактная информация для переписки: gastro@orc.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, ММА им. И.М. Сеченова, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

ность воздействия на двигательную функцию пищевода и особенно НПС. Изучение указанной функции открывает обнадеживающие перспективы улучшения лечения больных ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера, коррекция двигательных нарушений.

Key words: gastroesophageal reflux disease, transient relaxations of lower esophageal sphincter, treatment of motor disorders.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – патология, весьма часто встречающаяся в практике как врача-гастроэнтеролога, так и терапевта. Симптомы ГЭРБ испытывают, по меньшей мере, один раз в неделю от 10 до 30% населения. Эрозивный эзофагит и *неэрозивную рефлюксную болезнь* (НЭРБ) следует считать двумя формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Согласительное совещание экспертов по проблеме НЭРБ в г. Вевё (Швейцария, 2007) утвердило следующее определение НЭРБ: «НЭРБ – это субкатегория ГЭРБ, характеризующаяся наличием симптомов, вызванных [гастроэзофагеальным] рефлюксом и снижающих качество жизни больных, без эрозий / повреждений слизистой оболочки пищевода, выявляемых при проведении обычного эндоскопического исследования, и в отсутствие антисекреторной терапии в данный момент. Подтвердить диагноз НЭРБ могут лекарственные пробы с проведением антисекреторного лечения, обнаружение патологического [гастроэзофагеального] рефлюкса или выявление специфических симптомов при проведении новых [высокотехнологичных] методов эндоскопического исследования» [12].

НЭРБ следует дифференцировать с функциональной изжогой, которая подразумевает отсутствие патологического желудочно-пищеводного рефлюкса. Пациенты с функциональной изжогой представляют гетерогенную группу с различными механизмами развития симптомов. Лекарственные пробы с применением больших доз антисекреторных препаратов нельзя считать специфичными, однако их отрицательный результат демонстрирует высокую вероятность отсутствия ГЭРБ.

В изучении роли нарушений двигательной функции в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни достигнуты большие успехи. Количество работ, посвященных рассматриваемой проблеме, постоянно увеличивается, отражая ее возрастающую актуальность, поэтому становится очевидной необходимость осмысления настоящего положения дел и формулировки насущных задач, стоящих перед клиницистами. Ключевым фактором патогенеза ГЭРБ выступает патологически высокая частота эпизодов заброса содержимого желудка в пищевод. Эта дисфункция у большой части пациентов сопровождается существенным

замедлением восстановления рН дистальной части пищевода после каждого эпизода рефлюкса [5].

Нарушение пищеводного клиренса развивается вследствие комбинации двух факторов – ослабления перистальтики грудного отдела пищевода и снижения секреции слюны. Значительное увеличение секреции соляной кислоты желудка (как, например, при синдроме Золлингера–Эллисона) заметно повышает риск развития ГЭРБ, однако в подавляющем большинстве случаев ее развития желудочная секреция остается нормальной. В связи с этим понимание причин заброса содержимого желудка в пищевод оказывается наиболее важным в расшифровке патогенеза ГЭРБ.

Широко распространенное мнение довольно долго заключалось в том, что эпизоды рефлюкса развиваются из-за значительного ослабления тонуса *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС), не способного осуществлять барьерную функцию по отношению к ретроградному току желудочного содержимого. До сих пор многие исследователи придерживаются этой достаточно правдоподобной концепции. Тем не менее, указанная точка зрения нередко противоречит полученным результатам.

Начиная с 1978 г. развитие методов исследования двигательной функции пищевода дало возможность достоверно мониторировать изменение тонуса НПС в течение многих часов. Эти методы позволили визуализировать функцию НПС во время ретроградного тока желудочного содержимого в пищевод, который, в свою очередь, может быть верифицирован с помощью рН-зонда или, что является более современным, с помощью пищеводной импедансометрии.

К сегодняшнему дню накоплено огромное количество данных, свидетельствующих о том, что у подавляющего большинства больных ГЭРБ эпизоды рефлюкса возникают преимущественно в процессе так называемых *преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера* (ПРНПС) [6, 11]. В это время антирефлюксный барьер между желудком и пищеводом исчезает обычно на 10–15 с, хотя длительность ПРНПС может составлять от 3 до 30 с. Возникают ПРНПС вне какой-либо связи с актом глотания. Расслабление сфинктера в ответ на глотание существенно короче – не более 1–2 с, падение тонуса при этом имеет меньшие величины, а форма комплексов похожа друг

на друга в отличие от ПРНПС. У здоровых лиц и у пациентов с НЭРБ, а также с умеренно выраженным эрозивным эзофагитом, которые в совокупности составляют подавляющее большинство больных ГЭРБ, преходящие расслабления НПС могут быть причиной эпизодов рефлюкса почти в 85% случаев [6]. У той части больных ГЭРБ, у которых имеют место выраженный эрозивный эзофагит или большая *грыжа пищеводного отверстия диафрагмы* (ГПОД), действительно отмечаются длительные периоды низкого давления НПС (ниже 5 мм рт. ст.). Если эпизоды рефлюкса наблюдаются конкретно в указанные периоды, то логично предположить, что заброс содержимого желудка в пищевод обусловлен именно низким базальным давлением. Однако дополнительное изучение таких эпизодов приводит к заключению, что и в этом случае ПРНПС оказываются триггерным механизмом гастроэзофагеального рефлюкса. Изучение функции НПС у этой категории пациентов всегда будет сложной проблемой по причине низкого базального давления НПС.

Преходящие расслабления и ассоциированный с ними кислотный рефлюкс впервые были описаны у здоровых лиц и послужили объяснением того, почему каждый человек — кто чаще, кто реже, испытывает изжогу. Обнаружено, что растяжение желудка находящимся в нем газом выступает причинным фактором появления ПРНПС, и именно этим путем желудок освобождается от проглоченного во время еды воздуха или, например, образовавшегося при употреблении газированных напитков углекислого газа [18]. То есть отрыжка как физиологический акт совершается благодаря ПРНПС. Понимание того, что ПРНПС — нормальное событие в двигательной активности желудка и пищевода и что у многих видов животных возникает необходимость освобождать желудок от проглоченного воздуха, привело к обнаружению ПРНПС у собак, кошек и крыс. Появилась возможность изучать данное явление в экспериментах и получить сведения, раскрывающие пути чувствительной и двигательной иннервации, задействованные в появлении ПРНПС, а также их основные триггерные и регулирующие механизмы.

Перистальтика пищевода и расслабление НПС, инициированные глотанием, — это следствие возбуждения рецепторов глотки. Аfferентные стимулы направляются к чувствительному ядру (*nucleus tractus solitarius*). Последовательность событий на пути от дорсального ядра блуждающего нерва (*nucleus dorsalis*) и *nucleus ambiguus* опосредует перистальтику пищевода и расслабление НПС. Аfferентные волокна вагуса сообщаются с нейронами межмышечного сплетения, которые осуществляют расслабление. Постганглионарными трансмиссерами являются оксид азота и вазоактивный интестинальный пеп-

тид. ПРНПС, принципиальный механизм рефлюкса, осуществляются, как полагают, через те же проводящие пути. Механорецепторы, расположенные в верхней части желудка, реагируют на растяжение стенки органа и посылают сигналы в задний мозг по аfferентным волокнам блуждающего нерва. В тех центрах заднего мозга, которые воспринимают данные сигналы, происходит формирование структурированных моторных программ преходящих расслаблений, достигающих по нисходящим путям нижнего пищеводного сфинктера. Аfferентные пути осуществляются через блуждающий нерв, где оксид азота является постганглионарным нейротрансмиссером. Этот процесс весьма значительно подвержен влиянию высших центров, вследствие чего ПРНПС блокируются, например, во время глубокого сна или общего наркоза [6, 11]. Сокращение ножек диафрагмы контролируется дыхательным центром в стволе мозга и ядром диафрагмального нерва. Ножки диафрагмы получают иннервацию от правого и левого диафрагмальных нервов через N-холинорецепторы.

Тонус нижнего пищеводного сфинктера является лишь одним из компонентов антирефлюксного барьера и соответственно его изменение — один из компонентов ПРНПС. Так, в норме зона пищеводно-желудочного перехода во время спокойного вдоха дополнительно испытывает компрессию со стороны ножек диафрагмы, которые, как зажимом, сдавливают ее. Внутривентриальное давление усиливает этот эффект. Во время же ПРНПС ножки диафрагмы расслабляются. Этот процесс модулируется тормозящей иннервацией. Причем данный механизм расслабления селективен для ножек диафрагмы, тонус ее реберной части при вдохе не подвержен изменениям [6, 11]. Интенсивное сокращение продольных мышц пищевода оказывается третьим компонентом ПРНПС. Этот компонент проявляется довольно существенным смещением нижнего пищеводного сфинктера вверх — в среднем на 2, а иногда — и на 5 см [13]. Наконец, некоторые наблюдения свидетельствуют о том, что четвертым компонентом ПРНПС можно считать расслабление слоя циркулярных мышц дистальной части пищевода [7]. Мощное ингибирование функциональной активности НПС и ножек диафрагмы нивелирует компрессию пищеводно-желудочного перехода, смыкающего просвет дистальной части пищевода. Размыканию просвета активно способствует также сокращение продольной мускулатуры органа [6].

Используя чувствительные методы верификации рефлюкса (как жидкости, так и газа в дистальной части пищевода), можно обнаружить, что 90% эпизодов ПРНПС у здоровых лиц сопровождаются признаками желудочно-пищеводного рефлюкса. У больных ГЭРБ последние наблюдаются в 87% случаев ПРНПС, причем рефлюксы у

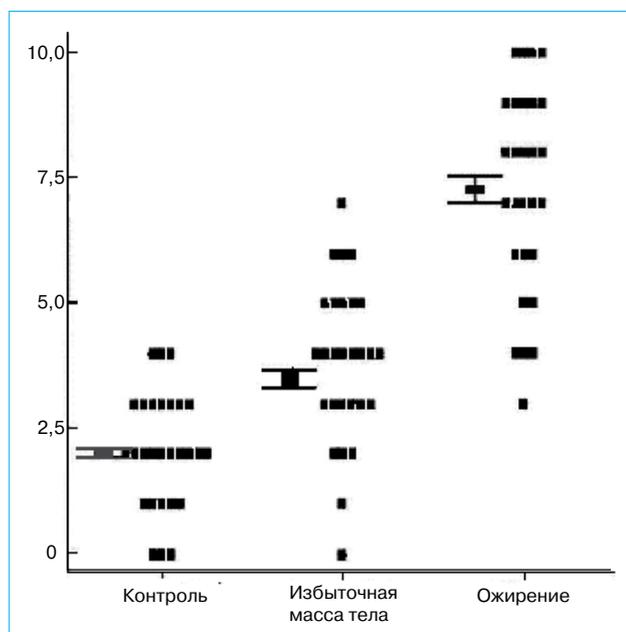


Рис. 1. Количество эпизодов преходящих расслаблений нижнего пищевого сфинктера в течение 2 ч после еды в зависимости от массы тела больных ГЭРБ

них оказываются кислыми ($\text{pH} < 4$) или слабокислыми ($4 \leq \text{pH} < 7$) чаще, чем у здоровых субъектов [16]. То есть существуют различия в механизме ПРНПС между этими категориями обследуемых, обуславливающие то, что у здоровых в момент ПРНПС из желудка в пищевод поступает только газ в отличие от больных рефлюксной болезнью. Имеются свидетельства того, что ожирение увеличивает возможность появления ПРНПС, ассоциированных с рефлюксом жидкого содержимого из желудка в пищевод. По данным J.C. Wu (рис. 1), количество эпизодов ПРНПС в течение 2 ч после еды у больных с ожирением и избыточной массой тела статистически достоверно превышает таковое у здоровых лиц ($7,3 \pm 2,0$ vs $3,8 \pm 1,6$ vs $2,1 \pm 1,2$, $p < 0,001$) [17].

Исследование, проведенное в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии ММА им. И.М. Сеченова, продемонстрировало значение избыточной массы тела для развития ГЭРБ. Средний индекс массы тела (ИМТ) в группе больных ГЭРБ составил у

мужчин $27 \pm 3,5$, у женщин $29 \pm 4,6$, в контрольной группе – $23 \pm 1,9$ и $27 \pm 5,3$. Полученные данные представлены в таблице. В группе с ГЭРБ пациентов с избыточной массой тела и ожирением было больше (54%), чем в контроле (29%). В обеих группах женщины чаще страдали ожирением, чем мужчины ($p = 0,04$).

Интенсивность и частота изжоги (как дневной, так и ночной) прямо зависели от показателей ИМТ, что соответствует предрасположенности людей с избыточной массой тела к гастроэзофагеальному рефлюксу. Однако зависимость выраженности эрозивного эзофагита от ИМТ имела корреляцию невысокой степени, отличия в частоте ожирения среди больных разными формами эрозивной ГЭРБ также не достигали достоверных величин.

По нашим данным, имеется прямая связь ИМТ и основных показателей суточного мониторирования рН (рис. 2). В частности, степень избыточной массы тела коррелирует с длительностью снижения рН в пищеводе до 4 и ниже. Следовательно, при избыточной массе тела и ожирении слизистая оболочка пищевода дольше подвергается воздействию кислого содержимого желудка. Одной из причин можно назвать повышение внутрибрюшного давления, способствующее гастроэзофагеальному рефлюксу.

В большинстве исследований по данной проблеме установлено, что частота эпизодов ПРНПС у пациентов с ГЭРБ равна таковой у здоровых субъектов. Однако в этих исследованиях имеется ряд потенциальных противоречий, связанных с отсутствием в дизайне целей сравнения частоты ПРНПС в группах обследуемых [15]. Результаты работы, выполненной P. Kahrilas и соавт. для решения данной проблемы, показали, что при растяжении желудка у больных ГЭРБ с наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы количество ПРНПС в 2 раза превышает их соответствующее количество у пациентов без грыжи и у здоровых лиц [9].

Методы регистрации двигательной активности пищевода, применяющиеся как в амбулаторных, так и стационарных условиях, демонстрируют устойчивость антирефлюксной функции нижнего пищевого сфинктера к повышению внутри-

Распределение пациентов с ГЭРБ и лиц контрольной группы по индексу массы тела

Группа	Показатели ИМТ	Количество больных по показателям ИМТ, %
Пациенты с ГЭРБ	Норма	46
	Избыточная масса тела (>25)	39
	Ожирение (>30)	15
Контрольная	Норма	71
	Избыточная масса тела (>25)	25
	Ожирение (>30)	4

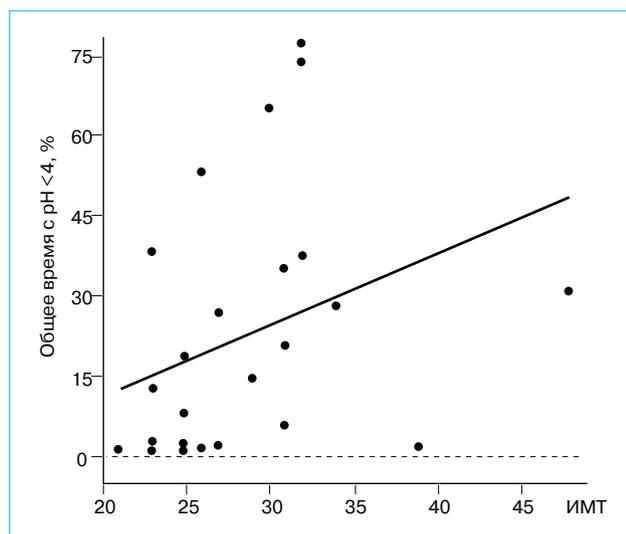


Рис. 2. Общее время с pH < 4 в пищеводе за сутки и индекс массы тела у пациентов с ГЭРБ: кривая линейной регрессии

брюшного давления, вызванного обычной двигательной активностью человека в течение дня. В то же время если подобный эпизод повышения давления случайно совпадает с преходящим расслаблением НПС, то вероятность кислого рефлюкса существенно увеличивается [6]. В целом расшифровка тонких механизмов влияния повышения внутрибрюшного давления на формирование гастроэзофагеального рефлюкса — это одно из наиболее перспективных направлений изучения проблемы ГЭРБ.

Сегодня в понимании двигательных нарушений при ГЭРБ следует руководствоваться парадигмой взаимного влияния между преходящими расслаблениями НПС и последствиями деструктуризации пищеводно-желудочного соединения. Она включает в себя несколько компонентов. Слабость ножек диафрагмы, выраженная в различной степени, приводит либо к задержке во времени начала воздействия, либо к существенной деградации самого компрессионного эффекта влияния сокращения диафрагмы на нижний пищеводный сфинктер. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы в зависимости от ее размеров и строения оказывает целый спектр механических воздействий на НПС, ухудшая антирефлюксную функцию как во время ПРНПС, так и/или на собственно тоническую составляющую сфинктера. Следует понимать, что наиболее важным следствием деструктуризации зоны пищеводно-желудочного соединения, оказывается то, что это приводит к забросу из желудка в пищевод относительно больших объемов жидкого содержимого в период ПРНПС.

Процессы, приводящие к деструктуризации зоны пищеводно-желудочного перехода, окончательно не расшифрованы, хотя очевидно, что они должны быть связаны со слабостью структур

соединительной ткани. Представляют интерес недавно опубликованные данные о связи развития ГЭРБ на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы с геном коллагена III альфа I типа [4]. Безусловно, возможны ситуации, когда факторы, приводящие к появлению рефлюкса на фоне ПРНПС, могут вызвать его и вне преходящих расслаблений. Это может иметь место в случаях исходно низкого тонуса НПС.

По нашим наблюдениям, у больных ГЭРБ относительно низкий базальный тонус НПС выявляется в среднем в 35,3% случаев. Среднее значение тонуса НПС составляет $11,6 \pm 1,8$ мм рт. ст. ($15,6 \pm 1,7$ мм рт. ст. у больных НЭРБ и $9,6 \pm 0,9$ мм рт. ст. у пациентов со 2–3-й степенью тяжести рефлюкс-эзофагита), в контроле аналогичные показатели составляют $27,0 \pm 2,9$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). По данным исследования двигательной функции пищевода*, ГПОД у пациентов с ГЭРБ обнаруживается в 52,9% случаев. При проведении рН-метрии* можно выявить, что все показатели у подавляющего большинства больных ГЭРБ со сниженным тонусом НПС значительно и достоверно отличаются от соответствующих показателей в норме. Общее время с pH < 4 повышено у 94,4% таких больных, итоговый показатель — у 88,9%.

Вид кривой записи двигательной функции пищевода и нижнего пищеводного сфинктера в период преходящих расслаблений НПС имеет характерные особенности и четко отличается от вида кривой записи расслаблений НПС во время глотка. До 10 с перед ПРНПС кривая демонстрирует наличие тонуса сфинктера с четкими фазами дыхательных движений, отражающими компрессию этой зоны ножками диафрагмы. За 10 с до ПРНПС видно быстрое и полное падение тонуса вплоть до внутрижелудочного базального уровня. Датчик, воспринимающий изменение давления в глотке, показывает отсутствие глотательного движения вплоть до появления признаков рефлюкса как такового. Перистальтические волны, появляющиеся вслед за глотками в течение 4 с после такого рефлюкса, не проводятся к дистальной части грудного отдела пищевода, что отражает торможение деятельности циркулярного слоя мышц при расслаблениях НПС. ПРНПС нивелирует барьер между желудком и пищеводом, созданный тоническим сокращением нижнего пищеводного сфинктера, и продолжается до 30 с. Этот паттерн четко дифференцируется с кривой, индуцируемой глотком, характеризующейся градиентом перистальтических волн вдоль грудного отдела пищевода, быстрым, неполным расслаблением сфинктера, сохранением дыха-

* Исследование двигательной функции пищевода и внутрипищеводная рН-метрия выполняются с использованием аппаратуры и программного обеспечения отечественной компании «Исток Система».

тельных движений диафрагмы. Во время ПРНПС дыхательные волны отсутствуют, что дает четкое инструментальное доказательство селективного ингибирования сокращения ножек диафрагмы в период переходящих расслаблений.

С учетом понимания имеющихся регуляторных звеньев остается заманчивой возможность влияния на двигательную функцию пищевода и особенно НПС. В течение последних лет было опубликовано значительное количество работ, в которых исследовалось воздействие на рецепторы нейронов, регулирующих деятельность пищевода. Было показано, что некоторые средства снижают частоту ПРНПС, в частности антагонисты холецистокинина А, антихолинергические агенты, антагонисты рецепторов серотонина типа 3, ингибиторы NOS, морфин, соматостатин и агонисты рецепторов ГАМК типа В. Многие из этих средств неприменимы в клинической практике вследствие побочных эффектов или недостаточной эффективности при пероральном приеме.

Препаратом нового поколения прокинетики при лечении ГЭРБ в сочетании с функциональной диспепсией является итоприда гидрохлорид (ганатон). Это новый препарат с комбинированным механизмом действия — антагонистическим в отношении дофаминовых рецепторов и блокирующим активность ацетилхолинэстеразы. Влияние итоприда в дозе 300 мг в день на выраженность гастроэзофагеального рефлюкса было оценено по изменению клинической картины ГЭРБ и показателям внутрипищеводной рН-метрии в работе Y.S. Kim и соавт. [10]. У больных достоверно снижалась интенсивность симптомов ГЭРБ, уменьшалось время с рН<4 в пищеводе, снижался показатель deMeester. Это позволяет сделать вывод о том, что итоприд, назначаемый по 100 мг 3 раза в день, влияет на уменьшение гастроэзофагеального рефлюкса и поэтому потенциально

эффективен в лечении пациентов с ГЭРБ [10]. В исследовании, предпринятом К. Inoue и соавт. [8], было показано, что в группе из 30 пациентов с неязвенной диспепсией и рефлюкс-эзофагитом, принимавших итоприд в дозе 50 мг 3 раза в день в течение 8 нед, существенное улучшение состояния наступило у 20. Авторы пришли к заключению, что препарат весьма эффективен в устранении симптомов, прежде всего изжоги, у пациентов с ГЭРБ и неязвенной диспепсией.

Отечественные исследования [1–3] также демонстрируют высокую эффективность итоприда в лечении больных ГЭРБ. Так, О.Н. Минушкин и Ю.Н. Лощина наблюдали стабильную положительную клиническую динамику: изжога уменьшилась к 7-му дню лечения у всех больных и была полностью купирована на 8-й день терапии в 90% случаев. По результатам Российского многоцентрового клинического исследования было отмечено, что у больных с изжогой применение итоприда в течение 4 нед привело к полному устранению симптома в 60,4%, значительному уменьшению ее выраженности — в 27,8%, отрыжка исчезла полностью у 48,1%, значительно уменьшилась у 34,7% пациентов, регургитация (срыгивание) — соответственно у 88,1 и 11,9%. Терапия итопридом характеризовалась высокой приверженностью больных к лечению и отсутствием серьезных побочных эффектов. В стандартных дозах итоприд не приводит к повышению уровня пролактина в крови, увеличению секреции гастрина и желудочной секреции [14].

Заключение

В целом дальнейшее изучение двигательной функции пищевода открывает обнадеживающие перспективы улучшения лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Клинические аспекты функциональной диспепсии и эффективность ганатона (итоприда гидрохлорида) в ее лечении // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 6. — С. 17–22.
2. Маев И.В., Самсонов А.А., Одинова А.Н. Перспективы применения нового прокинетики с двойным механизмом действия в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фарматека. — 2009. — № 2. — С. 1–5.
3. Минушкин О.Н., Лощина Ю.Н. Эффективность применения препарата Ганатон в лечении больных ГЭРБ // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии и гепатологии. — 2008. — № 3. — С. 20–24.
4. Asling B., Jirholt J., Hammond P. et al. Collagen type III alpha I is a gastroesophageal reflux disease susceptibility gene and a male risk factor for hiatus hernia // Gut. — 2009. — Vol. 58. — P. 1063–1069.
5. Boeckxstaens G.E. Review article: the pathophysiology of gastroesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 26. — P. 149–160.
6. Dent J. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease and novel options for its therapy // Neurogastroenterol. Motil. — 2008. — Vol. 20 (suppl. 1). — P. 91–102.
7. Dent J., Holloway R.H., Toouli J., Dodds W.J. Mechanisms of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux // Gut. — 1988. — Vol. 29. — P. 1020–1028.
8. Inoue K. et al. Effect of itopride hydrochloride on the digestive symptoms of chronic gastritis with reflux esophagitis // Clin. Med. — 1999. — Vol. 15, N 11. — P. 1803–1809.
9. Kahrilas P.J., Shi G., Manka M., Joehl R.J. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118. — P. 688–695.
10. Kim Y.S. et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: A pilot study // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11, N 27. — P. 4210–4214.
11. Mittal R.K., Holloway R.H., Penagini R. et al. Transient lower esophageal sphincter relaxation //

- Gastroenterology. — 1995. — Vol. 109. — P. 601–610.
12. *Modlin I.M., Hunt R.H., Malfertheiner P.* et al. Nonerosive reflux disease — defining the entity and delineating the management // *Digestion.* — 2008. — Vol. 78 (suppl 1). — P. 1–5.
 13. *Pandolfino J.E., Zhang Q.G., Ghosh S.K.* et al. Transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux: mechanistic analysis using concurrent fluoroscopy and high-resolution manometry // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 131. — P. 1725–1733.
 14. *Sawant P., Kalokhe S., Patil S.* Itopride: A new armamentarium for the management of gastric motility disorders // *Gastroenterology Today.* — 2002. — Vol. 6. — P. 1–6.
 15. *Sifrim D., Holloway R.* Transient lower esophageal sphincter relaxations: how many or how harmful? // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 2529–2532.
 16. *Sifrim D., Holloway R., Silny J.* et al. Composition of the postprandial refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 647–655.
 17. *Wu J.C., Mui L.M., Cheung C.M.* et al. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation // *Digestion.* — 2007. — Vol. 132, N 3. — P. 883–889.
 18. *Wyman J.B., Dent J., Heddl R.* et al. Control of belching by the lower esophageal sphincter // *Gut.* — 1990. — Vol. 31. — P. 639–646.