

# Изжога при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – механизм развития и подходы к терапии

Профессор А.С. Трухманов, к.м.н. Ю.В. Евсютина

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

## РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены основные патогенетические механизмы развития изжоги у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и современные подходы к ее терапии. Изжога является основным симптомом ГЭРБ. Механизмами ее развития выступают: патологические кислые и некислые рефлюксы, нарушение перистальтики пищевода, повышенная висцеральная гиперчувствительность. Изжога является самым частым симптомом ГЭРБ.

Звеньями патогенеза ГЭРБ выступают: нарушение антирефлюксного барьера, замедление клиренса пищевода, наличие патологических кислых, слабокислых и слабощелочных рефлюксов, снижение резистентности слизистой пищевода к повреждающим агентам, повышенная висцеральная гиперчувствительность.

Лечение ГЭРБ должно включать в себя комбинированную терапию, основу которой составляют ингибиторы протонной помпы (ИПП) в сочетании с препаратами адъювантной терапии, в частности антацидными средствами. ИПП являются препаратами выбора в лечении ГЭРБ. Назначение антацидов в комплексном лечении ГЭРБ позволяет быстро купировать изжогу, что значительно повышает качество жизни пациентов. Антацидные препараты эффективны в лечении умеренно выраженных и редко возникающих симптомов, особенно тех, которые связаны с несоблюдением рекомендованного образа жизни.

**Ключевые слова:** изжога, ГЭРБ, рефлюкс, ИПП, антациды.

**Для цитирования:** Трухманов А.С., Евсютина Ю.В. Изжога при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – механизм развития и подходы к терапии // РМЖ. 2017. № 10. С. 707–710.

## ABSTRACT

Heartburn with gastroesophageal reflux disease - the mechanism of development and approaches to therapy

Trukhmanov A.S., Evsyutina Yu.V.

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

The review presents the main pathogenetic mechanisms of heartburn in patients with gastroesophageal reflux disease and modern approaches to its therapy. Heartburn is the main symptom of gastroesophageal reflux disease. Mechanisms of its development are: pathological acid and non-acid reflux, esophageal dysperistalsis, increased visceral hypersensitivity. Heartburn is the most common symptom of gastroesophageal reflux disease.

The elements of GERD pathogenesis are: violation of the antireflux barrier, slowing of the esophagus clearance, the presence of pathological acidic, slightly acidic and slightly alkaline reflux, a decreased resistance of the esophageal mucosa to damaging agents, and increased visceral hypersensitivity.

PPIs are the drugs of choice in the treatment of GERD. Treatment of GERD should include a combination therapy, based on proton pump inhibitors in combination with adjuvant therapy, particularly antacid agents. The appointment of antacids in the complex treatment of GERD allows quickly to stop heartburn, which significantly improves the quality of life of patients. Antacid preparations are effective in treating moderately expressed and rarely occurring symptoms, especially those associated with non-compliance with the recommended lifestyle.

**Key words:** heartburn, GERD, reflux, PPI, antacids.

**For citation:** Trukhmanov A.S., Evsyutina Yu.V. Heartburn with gastroesophageal reflux disease - the mechanism of development and approaches to therapy // RMJ. 2017. № 10. P. 707–710.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) вышла на одно из первых мест по распространенности среди хронических заболеваний за последние десятилетия. Симптомы рефлюкс-эзофагита определяются у 25,9% лиц, проживающих в европейских странах [1]. Например, в Москве такие симптомы ГЭРБ, как частая и периодическая изжога обнаруживаются у 17,6 и 22,1% индивидуумов соответственно, часто и периодически беспокоящая регургитация – у 17,5 и 21,8%. При этом частота ГЭРБ в популяции составила 15,4% среди мужчин и 29,5% среди женщин [2].

## Клиническая картина и патогенез

Типичный рефлюксный синдром включает в себя такие симптомы, как изжога, отрыжка, срыгивание, дисфагия

(нарушение прохождения пищи по пищеводу, которое пациенты ощущают как затруднение при глотании, локализованное ретростернально или у мечевидного отростка), одинофагия (боль при прохождении пищи по пищеводу во время ее проглатывания). При этом самым частым клиническим симптомом ГЭРБ является изжога. Она встречается более чем у 80% больных и усиливается при погрешностях в диете, приеме алкоголя, газированных напитков, физическом напряжении, наклонах туловища и в горизонтальном положении [3].

На настоящий момент выделяют большое число 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), снижение резистентности слизистой пищевода к повреждающим агентам [4, 5].

У пациентов с ГЭРБ происходит нарушение функции нижнего пищеводного сфинктера (НПС) за счет первичного снижения давления в нем, в результате увеличения числа преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (ПРНПС), а также по причине полной или частичной деструктуризации НПС, например, при грыже пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) [6].

Среди причин нарушения антирефлюксного барьера ведущая роль отводится 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 [7, 8].

У подавляющего большинства пациентов с ГЭРБ эпизоды рефлюкса возникают преимущественно во время ПРНПС. В этот период 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, которые в совокупности составляют подавляющее большинство больных ГЭРБ. Они могут быть причиной эпизодов рефлюкса почти в 85% случаев [7]. Необходимо отметить, что у пациентов с ГЭРБ ПРНПС в 2 раза чаще ассоциированы с кислыми рефлюксами [9].

У пациентов с ГПОД достоверно чаще возникают изжога и другие симптомы ГЭРБ. При этом причинами возникновения рефлюксов, ассоциированных с симптомами, являются: исчезновение угла Гиса, нарушение клапанного механизма кардии и уменьшение запирающей функции ножек диафрагмы [10].

Согласно данным ряда авторов, первичная недостаточность НПС имеет большое значение на начальной стадии заболевания, по мере же его прогрессирования все большую и большую роль приобретают уменьшение резистентности слизистой оболочки пищевода и продолжительность воздействия рефлюктата на нее. Результаты исследований свидетельствуют о том, что тяжесть рефлюкс-эзофагита коррелирует с длительностью контакта агрессивного рефлюктата со слизистой и определяется нарушениями пищеводного клиренса. При этом более чем у 50% пациентов с ГЭРБ выявляется снижение пищеводного клиренса, что обусловлено ослаблением перистальтических сокращений пищевода [5].

Основными компонентами рефлюктата у пациентов с ГЭРБ являются: соляная кислота, желчные кислоты, пепсин, трипсин, лизолецитин. Среди них соляной кислоте отводится ключевая роль в развитии клинических симпто-

мов (в особенности изжоги), эндоскопических и морфологических изменений. Патологические кислые рефлюксы часто являются причиной развития эрозивного эзофагита, в особенности у пациентов с часто рецидивирующей формой заболевания.

За последние годы было опубликовано большое количество исследований, в которых говорится о роли дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР) в повреждении слизистой оболочки пищевода. В частности, показано, что конъюгированные желчные кислоты (в первую очередь тауриновые конъюгаты) и лизолецитин обладают более выраженным повреждающим эффектом 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 повреждающее действие в присутствии ДГЭР усиливается на фоне медикаментозного подавления кислого рефлюкса [11]. В связи с этим необходимо помнить, что изжога у пациентов с ГЭРБ обусловлена наличием не только кислых рефлюксов, но и ДГЭР. Именно такие больные наряду с изжогой отмечают чувство горечи во рту, отрыжку горьким [12].

Висцеральная гиперчувствительность играет важную роль в развитии изжоги и других симптомов у пациентов с НЭРБ. Так, в исследовании K.C. Trumble et al., в котором осуществлялось введение баллона в центральную часть пищевода с его дальнейшим раздуванием воздухом, было продемонстрировано, что болевой синдром возникал у пациентов с НЭРБ при значительно меньшем объеме баллона, чем у здоровых добровольцев [13]. В исследовании H. Miwa et al. показано, что боль в области мечевидного отростка в ответ на введение небольшого количества соляной кислоты возникала достоверно быстрее у пациентов с НЭРБ, по сравнению со здоровыми лицами или больными с эрозивным эзофагитом [14]. Повышенная висцеральная гиперчувствительность у пациентов с НЭРБ является следствием нарушения барьерной функции слизистой, повышения восприятия пищеводных ноцицепторов, в частности ванилоидных (transient receptor potential vanilloid-1), а также acid-sensing ion channel 3, protease-activated receptor 2, увеличением экспрессии субстанции P и кальцитонин ген-связанного пептида и сенситизации чувствительных нейронов спинного мозга [15, 16].

Пациенты с избыточной массой тела и ожирением часто отмечают изжогу и рефлюкс кислым. Взаимосвязь между ИМТ, наличием симптомов ГЭРБ, экспозицией кислоты и осложнениями ГЭРБ на настоящий момент очень хорошо изучена. В исследовании, включавшем 80 тыс. индивидуумов, было показано, что увеличение объема талии, так же как и ИМТ, ассоциировано с высокой частотой симптомов ГЭРБ [17]. В 2-х исследованиях, основанных на измерении висцерального жира при использовании КТ, оказалось, что количество абдоминального жира строго ассоциировано с риском развития и тяжестью эрозивного эзофагита [18, 19].

Висцеральный жир может накапливаться и в месте пищеводно-желудочного соединения, что частично объясняет высокую распространенность ГЭРБ у лиц с ожирением (механическая теория). Помимо этого, у пациентов с ожирением уменьшается продукция противовоспалительного адипонектина и увеличивается экспрессия провоспалительных цитокинов, таких как лептин, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-8, что может объяснять ча-

стое развитие у них эрозивного эзофагита [20]. Повышение уровня эстрогенов также связывают с возникновением симптомов ГЭРБ как у беременных, так и у женщин с ожирением (синтез эстрогенов происходит в жировой ткани) [21].

Увеличение потребления жиров животного происхождения, которое часто имеет место у лиц с избыточной массой тела, само по себе ассоциировано с усилением изжоги. M. Fox et al. показали, что рацион, богатый жирами, повышает частоту возникновения изжоги и регургитации по сравнению с рационом с низким содержанием жиров, независимо от калорийности продуктов [22]. Именно поэтому пациентам с ГЭРБ рекомендуют ограничить употребление жирной пищи. Механизмами, объясняющими возникновение симптомов ГЭРБ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, являются: замедление эвакуации желудочного содержимого, низкое давление НПС, увеличение числа ПРНПС, повышение висцеральной гиперчувствительности, наличие ГПОД [23].

ГЭРБ относится к заболеваниям, ассоциированным со снижением качества жизни. Свидетельством этого могут служить результаты многочисленных популяционных исследований, которые с помощью опросников (EQ5D, SF-36, QoLRad и др.) продемонстрировали снижение качества жизни таких больных [24, 25]. В недавно опубликованном исследовании M. Bjelović et al. было показано, что среди 1593 пациентов с диагностированной ГЭРБ 43,9% отмечали относительно удовлетворительное или плохое самочувствие, среднее количество дней с плохим самочувствием в течение месяца составляло 10,4 дня, из них 4,3 дня – с ограничением активности. Помимо этого, 24,8% включенных в анализ отмечали более 14 дней с неудовлетворительным самочувствием, 14,9% – 14 дней с расстройствами физического характера, 11,8% – 14 дней с расстройствами психологического характера, 9,4% –  $\geq 14$  дней с ограничением повседневной активности [26]. Большинство авторов подчеркивают, что качество жизни пациентов с ГЭРБ снижается пропорционально тяжести симптомов [27–29]. При этом ночные симптомы ГЭРБ ассоциированы со значительным нарушением качества жизни больных. Это важно учитывать, т. к. ночные рефлюксы являются более «агрессивными» по сравнению с дневными, что связано со снижением клиренса пищевода в этот период суток, выраженным уменьшением частоты глотательных движений и секреции слюны, физиологическим снижением тонуса НПС [30]. Негативное действие ночных рефлюксов приводит к резкому повышению риска развития аденокарциномы пищевода у пациентов, у которых отмечается наличие ночных симптомов ГЭРБ  $\geq 5$  лет (отношение шансов 10,8) [31]. Поэтому при расспросе больных необходимо обращать внимание не только на симптомы, беспокоящие в дневное время, но и на те, которые пациенты отмечают ночью. С учетом высокой распространенности заболевания нарушение качества жизни и снижение степени работоспособности, диагностика и лечение ГЭРБ принадлежат к числу социально значимых проблем современного здравоохранения.

### Лечение

Согласно современным клиническим рекомендациям по медикаментозной терапии ГЭРБ (Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Американская гастроэнтерологическая ассоциация), ИПП являются препаратами вы-

бора, т. к. они обеспечивают эффективный контроль над симптомами и способствуют заживлению поврежденной слизистой оболочки. Назначение ИПП в стандартной дозе 1 р./сут необходимо для лечения эрозивного эзофагита в течение не менее 8 нед. при наличии В и большей стадии по Лос-Анджелесской классификации или 2-й и большей стадии эзофагита по классификации Savary – Miller и не менее 4 нед. при наличии эзофагита (А) 1-й стадии [32].

Однако применение ИПП не всегда сопровождается быстрым исчезновением симптомов, что связано с особенностью механизма их действия – препараты вступают в ковалентную связь и необратимо блокируют только активные, встроенные в мембрану секреторных канальцев париетальной клетки, протонные насосы. Динамическое равновесие наступает в среднем к 3-м сут терапии ИПП 1-го поколения, когда заблокированными оказываются примерно 70% помп [33, 34]. При этом необходимо помнить, что мотивация и степень соблюдения пациентами схемы назначенного лечения тем выше, чем эффективнее терапия обеспечивает купирование симптомов заболевания. При этом 70% пациентов оценивают проводимое лечение как неудовлетворительное, если у них сохраняются 2 и более умеренных приступов изжоги в неделю [35]. Для быстрого купирования изжоги у пациентов с ГЭРБ применяются антациды.

Антацидные препараты эффективны в лечении умеренно выраженных и редко возникающих симптомов, особенно тех, которые связаны с несоблюдением рекомендованного образа жизни. В основном антациды используют в схемах комплексной терапии ГЭРБ [32].

Механизм действия современных антацидных средств состоит в нейтрализации свободной HCl в желудке; предотвращении обратной диффузии ионов водорода; адсорбции пепсина и желчных кислот; цитопротекции; спазмолитическом действии; нормализации гастродуоденальной эвакуации [36]. Все вышеперечисленное определяет требования, предъявляемые к современным антацидным препаратам, которые должны обладать высокой способностью к связыванию HCl и поддержанию pH на уровне 3,5–5,0; иметь высокую способность к адсорбции желчных кислот, лизолецитина и пепсина; предупреждать феномен обратного пика секреции HCl; незначительно влиять на минеральный обмен, моторную активность ЖКТ и pH мочи; обладать минимальной энтеральной абсорбцией ионов алюминия и магния; иметь оптимальное соотношение Al/Mg; устранять метеоризм; быстро купировать болевую и диспепсическую синдромы, иметь значительную продолжительность действия; иметь несколько лекарственных форм препарата; иметь приятный вкус [36, 37].

Механизм действия антацидов, содержащих карбонат кальция и карбонат магния, основан на нейтрализации соляной кислоты в желудке и не зависит от системной абсорбции. При взаимодействии карбоната кальция и магния с HCl происходит образование воды и растворимых минеральных солей. Несмотря на то, что Ca и Mg могут быть абсорбированы из этих веществ, степень их всасывания очень мала [38]. Если говорить о кальций-содержащих антацидах, то, по результатам исследований, примерно 15–30% пероральной дозы всасывается. У пациентов с нормальной функцией почек при использовании разрешенной суточной дозы препарата нет опасности развития гиперкальциемии [39]. R.J. Wood оценивали абсорбцию кальция у пациентов с нормальной продукцией соляной

кислоты (контроль), а также при повышении (атрофический гастрит) и снижении pH желудочного сока. Выполненный анализ продемонстрировал, что всасывание кальция в контрольной группе составило в среднем 15%, при повышенной кислотности – 19%, а при сниженном pH – 2% [40]. Если говорить о магниевых-содержащих антацидах, то, по данным С. Schaefer et al., только 5–10% пероральной дозы магния может быть абсорбировано [39].

Отличительными свойствами растворимых в желудочном соке кальция карбоната, натрия гидрокарбоната, магния оксида, магния карбоната являются: очень быстрый обезболивающий эффект, купирование изжоги вследствие большой кислотосвязывающей способности. Кислотосвязывающая емкость 1 г антацида наибольшая у окиси магния, на втором месте – карбонат кальция, затем следуют бикарбонат натрия и гидроокись алюминия [41].

Характерной особенностью препарата Ренни<sup>®</sup>, содержащего кальций карбонат и магния карбонат, можно считать скорость наступления антацидного эффекта, обусловленную быстрым повышением внутрижелудочного pH. Демонстрацией этого служат результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, сравнивавшего время наступления pH в желудке >3,0 при применении Ренни<sup>®</sup>, ранитидина, фамотидина и плацебо [42]. Анализ показал, что целевое значение pH в желудке достигалось через 5,8, 64,9, 70,1 и 240,0 мин соответственно. Необходимо отметить, что антацидные препараты превосходят по скорости наступления эффекта любые другие классы лекарственных препаратов, используемые при симптоматической терапии ГЭРБ, что позволяет быстро купировать симптомы и повысить качество жизни пациентов [43].

При назначении антацидов, содержащих карбонат кальция, врачи часто опасаются развития «кислотного рикошета» (увеличения продукции соляной кислоты после прекращения приема препарата). Этот феномен был изучен в нескольких исследованиях. В частности, в 2-х работах, оценивающих «кислотный рикошет» после однократного приема 1 или 2 таблеток Ренни<sup>®</sup>, было продемонстрировано, что средний pH в желудке в течение 60–90 мин после применения препарата, 90–120 мин, 120–150 мин и 150–180 мин не имеет статистически значимых различий по сравнению со значениями pH после приема плацебо [44]. Явление «кислотного рикошета» было также изучено в исследовании S. Hürlimann et al., которые оценивали изменение внутрижелудочного pH по данным 24-часовой pH-метрии на фоне 4-кратного применения Ренни<sup>®</sup>, Маалокса<sup>®</sup> в стандартной дозе и плацебо через 1 ч после основных приемов пищи и на ночь [45]. Проведенный анализ не выявил синдрома «кислотного рикошета» в течение 60–180 мин после применения антацидных препаратов. Отсутствие «кислотного рикошета» в вышеописанных исследованиях может объясняться входящим в состав Ренни<sup>®</sup> магнием, который способен выступать антагонистом кальций-индуцированной желудочной гиперсекреции.

Препарат Ренни<sup>®</sup> продемонстрировал свою эффективность и безопасность в купировании изжоги и таких диспепсических жалоб, как отрыжка кислым, тошнота у беременных женщин. В одном отечественном исследовании было показано, что препарат быстро устранял изжогу в течение 3–5 мин после рассасывания таблетки, при этом курсовое лечение также приводило к стойкому исчезновению изжоги уже через 5–7 дней [46]. Важно отметить, что

проведенное исследование содержания кальция в сыворотке крови не выявляло превышения нормального уровня электролита после недельного курса лечения. У одной пациентки с исходно низким уровнем кальция сыворотки (1,7 ммоль/л) через 1 нед. выявлено его повышение до нормального уровня (2,04 ммоль/л). Ни у одного из обследуемых не отмечалось изменений в кислотно-щелочном равновесии, что может быть обусловлено отсутствием системного действия препарата [46]. Все это свидетельствует о безопасности данного антацидного препарата.

Применение антацидов в составе комплексной терапии ГЭРБ ассоциировано с повышением качества жизни пациентов. Так, в работе И.В. Маева и соавт. проводилось сравнение показателей качества жизни больных ГЭРБ после 8 нед. монотерапии ИПП и комбинированной терапии ИПП и антацидным препаратом. Результаты анализа показали, что пациенты, получавшие комплексное лечение, имели не только выраженную положительную динамику в клинической картине ГЭРБ, но и достоверное улучшение эмоционального состояния (значительное уменьшение частоты плохого настроения, беспричинного уныния, плаксивости, повышенной утомляемости, нарушения сна, болезненной фиксации тревожных мыслей на состоянии своего здоровья) [47]. Таким образом, комбинация ИПП с препаратами адьювантной терапии, в частности антацидными средствами, является более предпочтительной, чем монотерапия ИПП [48].

### Заключение

Изжога является основным симптомом ГЭРБ. Механизмами ее развития выступают патологические кислые и не-кислые рефлюксы, нарушение перистальтики пищевода, повышенная висцеральная гиперчувствительность. Лечение ГЭРБ должно включать в себя комбинированную терапию, основу которой составляют ИПП. Назначение антацидов в комплексном лечении ГЭРБ позволяет быстро купировать изжогу, что значительно повышает качество жизни пациентов.

### Литература

1. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut*. 2014. Vol. 63. P. 871–880.
2. Bor S., Lazebnik L.B., Kitapcioglu G. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow // *Dis Esophagus*. 2016. Vol. 29(2). P. 159–165.
3. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Ведение пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ // *PMJ*. 2015. № 28. С. 1684–1688 [Evsjutina Ju.V., Truhmanov A.S. Vedenie pacientov s refrakternoj formoj GJeRB // *RMZh*. 2015. № 28. S. 1684–1688 (in Russian)].
4. Vatie J., Ramdani A., Vitre M.T., Mignon M. Antacid activity of calcium carbonate and hydroalcalte tablets. Comparison between in vitro evaluation using the «artificial stomach duodenum» model and in vivo pH metry in healthy volunteers // *Arzneimittelforschung*. 1994. Vol. 44(4). P. 514–518.
5. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Джахая Н.Л. Нарушения пищевода клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции // *РЖГК*. 2012. № 2. С. 14–21 [Storonova O.A., Truhmanov A.S., Dzhahaja N.L. Narusheniya pishhevodnogo klirensa pri gastrojezofageal'noj refljusknoj bolezni i vozmozhnosti ih korrekcii // *RZhGGK*. 2012. № 2. S. 14–21 (in Russian)].
6. Кайбышева В.О. Реакция пищевода на кислый и щелочной рефлюксы у больных ГЭРБ: Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 2015 [Kajbysheva V.O. Reakcija pishhevoda na kislyj i shhelochnoj refljuxy u bol'nyh GJeRB: Avtoreferat diss. ... k.m.n. M., 2015 (in Russian)].
7. Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Кайбышева В.О., Сторонова О.А. Новые аспекты рекомендаций по лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Гастроэнтерология и гепатология*. 2013. № 1(4). С. 1–9 [Truhmanov A.S., Dzhahaja N.L., Kajbysheva V.O., Storonova O.A. Novye aspekty rekomendacij po lecheniju bol'nyh gastrojezofageal'noj refljusknoj bolezni'ju // *Gastrojenterologija i gepatologija*. 2013. № 1(4). S. 1–9 (in Russian)].
8. Tack J. Recent developments in the pathophysiology and therapy of gastroesophageal re ux disease and nonerosive re ux disease // *Curr Opin Gastroenterol*. 2005. Vol. 21. P. 454–460.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>