

ДИАГНОСТИКА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ И ЛЕЧЕНИЕ ЛАНСОПРАЗОЛОМ

Бордин Д. С., Машарова А. А.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Гастроэзофагеальная болезнь (ГЭРБ) является распространенным заболеванием органов пищеварения, частота выявления которого возрастает [1]. Помимо ухудшения самочувствия и снижения качества жизни, ГЭРБ у значительной доли больных сопровождается воспалением дистального отдела пищевода, в ряде случаев ведущим к метаплазии и развитию аденокарциномы пищевода. Рефлюкс может быть причиной внепищеводных проявлений заболевания.

Первое описание воспаления пищевода принадлежит Клавдию Галену, который во II веке н. э. отметил, что поражение пищевода может сопровождаться изжогой и болью при глотании. Более полное описание клинической картины ГЭРБ, включавшей такие симптомы, как изжога, отрыжка кислым и горьким, можно встретить в трудах Авиценны. Тем не менее еще сто лет назад ГЭРБ была малораспространенной и почти неизвестной патологией. С увеличением распространенности заболевания связан интерес к нему в XX веке, когда в отечественных (В. Х. Василенко, 1962; А. Л. Гребенев, 1965; Б. В. Петровский, 1966; Ю. В. Васильев, 1971) и зарубежных (А. Winkelstein, 1930; L. M. Bernstein, 1950; N. Barrett, 1950; M. Savary, G. Miller, 1978) работах сформировалось современное понимание патологии, приведшее к признанию ГЭРБ самостоятельной нозологической формой. Это произошло в октябре 1997 года на международном междисциплинарном симпозиуме в Генвале (Бельгия), на котором было принято первое основанное на принципах доказательной медицины руководство по диагностике и лечению ГЭРБ, опубликованное в 1999 году [2]. Согласно генвальскому определению, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ, рефлюксная болезнь) имеет место у всех больных, подвергающихся риску физических осложнений в связи с гастроэзофагеальным рефлюксом, а также тех, у кого наблюдается клинически существенное ухудшение самочувствия (качества жизни) из-за симптомов, связанных с рефлюксом, после соответствующего подтверждения доброкачественной природы этих симптомов.

В последующие годы были опубликованы многочисленные исследования, отражающие различные аспекты эпидемиологии, диагностики и ле-

чения ГЭРБ. При этом авторы отличались в трактовке нозологии, описании симптомов заболевания и критериях установления диагноза. Высказывалось мнение, что ГЭРБ, несмотря на название «болезнь», нозологической единицей не является, а представляет собой комплекс клинических симптомов и/или морфологических изменений, которые возникают в результате обратного заброса содержимого желудка в пищевод [3, 4].

Ведущим патогенетическим механизмом возникновения заболевания является патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). Он возникает вследствие недостаточности запирающего механизма кардии (в первую очередь несостоятельности нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы), а результат его воздействия на слизистую оболочку пищевода определяется составом (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, лизолецитин, панкреатические ферменты и т. д.), длительностью воздействия (определяемого адекватностью пищеводного клиренса) и собственной резистентностью слизистой. Способствует возникновению ГЭР повышение внутрибрюшного (например, при ожирении, беременности, запоре) или внутрижелудочного давления (функциональной или органической природы желудочный или дуоденальный стаз).

Проблемы нозологической идентификации ГЭРБ объясняются отсутствием надежных объективных диагностических критериев [5]. Так, эндоскопический метод позволяет выявить изменения в дистальном отделе пищевода, прежде всего рефлюкс-эзофагит, что определяет его высокую специфичность. Однако у большей части больных с жалобами на изжогу и иные рефлюкс-ассоциированные симптомы слизистая пищевода макроскопически не изменена, что делает эндоскопию малочувствительной для диагностики эндоскопически негативной формы ГЭРБ. Это тем не менее не снижает ее значения, поскольку точно предугадать эндоскопическую картину заболевания, ориентируясь на ее клиническую картину у конкретного пациента, невозможно,

в то время как именно эндоскопическая картина во многом определяет форму заболевания, тактику и продолжительность лечения.

Поскольку в основе патогенеза заболевания лежит патологический ГЭР, его выявление и количественная оценка могли бы стать надежным критерием диагноза. Наибольшее распространение получил суточный рН-мониторинг пищевода, позволяющий выявить патологический кислотный рефлюкс ($\text{pH} < 4,0$) и оценить его связь с симптомами болезни. В то же время нередко встречаются больные с изжогой, у которых показатели суточной рН-метрии находятся в пределах нормальных значений [6]. Одна из причин этого состоит в том, что рефлюкс, вызывающий появление ассоциированных с ним симптомов, может быть не только кислым. Новая технология рефлюкс-мониторинга — комбинированный многоканальный внутрипросветный импеданс и рН-мониторинг — дает возможность наряду с кислыми выявлять слабокислые, щелочные и газовые рефлюксы [7, 8], определить длительность воздействия желудочного содержимого на слизистую пищевода. Вероятно, эта методика по мере развития и распространения сможет занять вакантное место «золотого стандарта» в диагностике ГЭРБ, но пока она доступна лишь в крупных специализированных клиниках.

Ведущими антирефлюксными механизмами являются поддержание зоны высокого давления между желудком и пищеводом (давление покоя НСП) и нормальная перистальтика пищевода, обеспечивающая его клиренс. Выявить дисфункцию НПС и дефекты перистальтики позволяет манометрия пищевода. Тем не менее ее диагностическое значение при ГЭРБ ограничено, поскольку неэффективная моторика пищевода и сниженное давление НПС выявляются далеко не у всех больных и сами по себе не являются критериями диагноза. Показано, что давление покоя НПС нормально более чем у 60% больных ГЭРБ, однако у них наблюдается увеличение транзиторных расслаблений НСП (1–10 в час), особенно их доли, ассоциированной с ГЭР. Выявление и оценка дефектов перистальтики важны перед проведением антирефлюксной хирургии (фундопликации). Манометрия пищевода обеспечивает дифдиагностику с первичными (ахалазия) и вторичными (склеродермия) поражениями пищевода, которые могут сопровождаться изжогой и иными симптомами, характерными для ГЭРБ. Для адекватной трактовки результатов суточного рефлюкс-мониторинга принципиальным является правильное расположение пищеводного рН-датчика (на 5 см выше проксимального края НСП). Поскольку манометрическое определение уровня НПС является наиболее точным, этот метод рекомендуется в качестве вспомогательного перед рН-мониторингом [9].

В клинической практике диагностика ГЭРБ строится прежде всего на выявлении и оценке симптомов заболевания, связанных с гастроэзофагеальным рефлюксом, с учетом данных, полученных при других методах исследования. Таким образом, оценка симптомов у ряда больных является главным, а порой единственным критерием диагноза, что потребовало консенсуса относительно трактовки симптомов ГЭРБ и самой нозологии.

Эти предпосылки обеспечили актуальность научно обоснованных рекомендаций по диагностике и лечению ГЭРБ, которые были приняты Международным конгрессом гастроэнтерологов в Монреале в 2005 году. В качестве международного предложено следующее определение заболевания: *ГЭРБ — это состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений*. Наиболее характерными симптомами ГЭРБ признаны изжога и регургитация (кислая отрыжка, срыгивание пищи), а наиболее распространенным осложнением — рефлюкс-эзофагит [10]. Согласно этим рекомендациям, диагностика ГЭРБ строится в первую очередь на выявлении и оценке жалоб больного, а инструментальные методы (эзофагогастродуоденоскопия, суточный рН-мониторинг пищевода, манометрия пищевода и другие) являются дополнительными или уточняющими диагноз. В этой связи особую роль имеет «точная настройка» диагностического инструмента — единообразная и общепринятая трактовка симптомов заболевания, прежде всего изжоги и регургитации.

Наиболее сложно определение термина «изжога». Монреальское соглашение (2005) предлагает *под изжогой понимать чувство жжения за грудиной*. По нашему мнению, такое определение не является оптимальным, поскольку оно не дает возможности дифференциальной диагностики, в частности, с болью при стенокардии, которая вполне может восприниматься как чувство жжения за грудиной. В Генвальском соглашении (1997) прозвучала рекомендация не просто использовать слово «изжога», но и давать его определение как *чувства жжения, по ощущениям поднимающегося из желудка или нижней части грудной клетки вверх к шее*. Такое определение изжоги позволяет повысить чувствительность диагностики ГЭРБ (чувствительность 92%, специфичность 19%), по данным опроса, по сравнению с эндоскопией и рН-мониторингом [11].

Научное общество гастроэнтерологов России (НОГР) с учетом Генвальских и Монреальских рекомендаций и на основе традиции отечественной школы приняло национальное определение изжоги, которое получило одобрение VII съезда НОГР 21 марта 2007 года: *изжога — чувство жжения за грудиной и/или «под ложечкой», распространяющееся снизу вверх, индивидуально возникающее в поло-*

жении сидя, стоя, лежа или при наклонах туловища вперед, иногда сопровождающееся ощущением кислоты и/или горечи в глотке и во рту, нередко связанное с чувством переполнения в эпигастрии, возникающее натощак или после употребления какого-либо вида твердых или жидких пищевых продуктов, алкогольных или неалкогольных напитков или акта табакокурения [12].

Механизмы формирования ощущения изжоги остаются не до конца понятными [13]. В качестве постулата принято, что возбуждение хеморецепторов пищевода происходит как при непосредственном воздействии кислого рефлюкса, так и опосредованно через медиаторы воспаления, что приводит к возникновению симптомов [14]. Было показано, что у больных с изжогой и регургитацией частота их возникновения прямо зависит от выраженности патологического рефлюкса. Вместе с тем не каждый эпизод ГЭР сопровождается симптомами. Косвенные доказательства того, что наиболее частой причиной изжоги является воздействие кислоты на слизистую пищевода, были получены в исследованиях, в которых оценивалась эффективность средств, угнетающих секрецию кислоты у больных ГЭРБ. Так, в метаанализе клинических исследований было показано, что вероятность устранения изжоги нарастает по мере увеличения степени угнетения секреции кислоты (относительный риск изжоги при назначении прокинетиков — 0,86 (ДИ 0,73–1,01); антагонистов H_2 -рецепторов — 0,77 (ДИ 0,60–0,99); ингибиторов протонного насоса — 0,37 (ДИ 0,32–0,44) [15]. Наряду с кислым ГЭР изжога может быть следствием рефлюкса дуоденального содержимого, нарушений моторики пищевода и повышенной чувствительности его слизистой, связанной с расстройством центральной и периферической иннервации [16].

В качестве определения регургитации (срыгивания пищи, кислой отрыжки) мы рекомендуем использовать Монреальское: **под регургитацией следует понимать попадание содержимого желудка вследствие рефлюкса в ротовую полость или нижнюю часть глотки.**

Определение частоты симптомов рефлюкса имеет весьма ограниченное диагностическое значение. Во многом это связано с тем, что выраженность и частота их возникновения не отражают наличие и степень тяжести эзофагита. При постановке диагноза следует в первую очередь ориентироваться на то, беспокоят пациента симптомы рефлюкса или нет, вне зависимости от их частоты и длительности. Тем не менее количественные критерии весьма полезны при проведении эпидемиологических исследований. Наиболее широкое распространение в качестве инструмента при эпидемиологических исследованиях получил опросник ГЭРБ клиники Мэйо [17], который в качестве количественного определения ГЭРБ рассматривает наличие изжоги

и/или кислой отрыжки как минимум раз в неделю в течение последних 12 месяцев.

Эпидемиологические исследования, проведенные с использованием опросника клиники Мэйо, показали, что распространенность ГЭРБ в странах Западной Европы и Северной Америки составляет 10–20%, а в странах Азии — около 5% [18]. Сопоставимые данные демонстрируют эпидемиологические исследования, проведенные в последние годы в России. Так, согласно исследованию, проведенному ЦНИИ гастроэнтерологии в 2003 году в Москве, распространенность ГЭРБ составляет 23,6% [19]. Недавно завершенное «Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ), проведенное в 2005–2007 гг. Научным обществом гастроэнтерологов России в шести городах Российской Федерации (Санкт-Петербурге, Красноярске, Кемерове, Саранске, Казани и Рязани), выявило распространенность ГЭРБ 13,3% (11,3–14,3%).

Основными целями терапии ГЭРБ является купирование симптомов, улучшение самочувствия (качества жизни), лечение и предотвращение осложнений, прежде всего рефлюкс-эзофагита. Теоретически, исходя из патогенеза заболевания, в качестве основных направлений такой терапии рассматривают уменьшение объема и модификацию состава рефлюктанта, повышение антирефлюксной функции нижнего пищеводного сфинктера, снижение градиента давления, направленного из желудка в пищевод, усиление клиренса (очистки) пищевода, защиту слизистой пищевода от повреждающего воздействия рефлюктанта. Лечение предусматривает рекомендации по изменению образа жизни и диеты, фармакотерапию (антисекреторные препараты, прокинетики, антациды, альгинаты), при неэффективности которых возможно хирургическое лечение (лапароскопическая фундопликация и др.).

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных терапии ГЭРБ, до настоящего времени не принята единая концепция фармакотерапии данной нозологии. В качестве альтернативных рассматриваются две стратегии медикаментозного лечения. Первая из них, «поэтапно возрастающая» (step-up treatment), предусматривает на начальном этапе лечения изменение образа жизни и диету, а также применение антацидных препаратов или альгинатов. При неэффективности данной схемы последовательно осуществляется переход ко второму (блокаторы H_2 -рецепторов гистамина и/или прокинетики) и третьему (ингибиторы протонной помпы (ИПП), комбинация ИПП и прокинетиков или альгинатов) этапам. На практике при неэффективности начального

этапа, как правило, сразу переходят к третьему. Вторая стратегия — «поэтапно снижающаяся» терапия (step-down treatment), при которой изначально лечение проводится ИПП и лишь после достижения клинического и эндоскопического эффекта больных постепенно переводят на прием поддерживающих доз ИПП, терапию «по требованию», в том числе прием антацидов или альгинатов для купирования симптомов [20, 21].

Рекомендации использования «поэтапно снижающейся» стратегии базируются на результатах метаанализов работ, посвященных сравнительной оценке эффективности использования блокаторов желудочной секреции, в которых было показано, что частота заживления эрозий слизистой оболочки пищевода в течение 12 недель лечения при применении ИПП превышает 80%, а при использовании блокаторов H_2 -рецепторов гистамина не достигает 50% [22]. В свою очередь, эти данные объясняет правило Белла, согласно которому эрозии пищевода заживают в 80–90% случаев при поддержании уровня pH пищевода выше 4 не менее 16–22 часов в сутки [23]. Такой уровень подавления кислотопродукции желудка достигается лишь при использовании ИПП, в связи с чем они признаны наиболее эффективными препаратами в лечении ГЭРБ [24]. Таким образом, «поэтапно снижающаяся» стратегия терапии имеет существенное преимущество при осложненной рефлюкс-эзофагитом форме заболевания, поскольку не только быстро купирует симптомы заболевания, но и существенно сокращает сроки заживления эрозий слизистой оболочки пищевода. Длительность инициальной терапии полной дозой ИПП в такой ситуации должна быть не менее 6–8 недель. Это связано с тем, что, несмотря на быстрое

наступление клинического эффекта, сохраняются ультраструктурные изменения слизистой оболочки пищевода (расширение межклеточных промежутков), что и является причиной рецидивов ГЭРБ после отмены ИПП [25]. Такая тактика медикаментозной терапии ГЭРБ нашла отражение в Стандартах диагностики и терапии кислотозависимых заболеваний (Третье Московское соглашение, 2005) [26] и рекомендована к использованию в России.

При эндоскопически негативной ГЭРБ (классическом рефлюксном синдроме по Монреальской классификации) целью лечения является контроль симптомов, нормализация самочувствия и качества жизни. У этой весьма неоднородной категории больных преимущества «поэтапно снижающейся» стратегии не столь очевидны и выбор стратегии определяется индивидуально, исходя из характера, частоты и выраженности симптомов, личностных особенностей больного. Так, у ряда больных симптомы могут успешно купироваться антацидами или альгинатами, а при достаточно частом появлении выраженных симптомов предпочтение следует отдавать ИПП, назначая их в полной дозе не менее 3–4 недель с последующим переходом на поддерживающее лечение или терапию «по требованию».

Ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол) являются замещенными бензимидазолами, которые отличаются радикалами в пиридиновом и бензимидазольном кольцах. Это слабые основания, которые накапливаются в участках с высокой кислотностью, где трансформируются в химически активную форму и необратимо связываются с H^+ , K^+ -АТФ-азой (протонной помпой) париетальной клетки, блокируя кислотопродукцию. Восстановление продукции

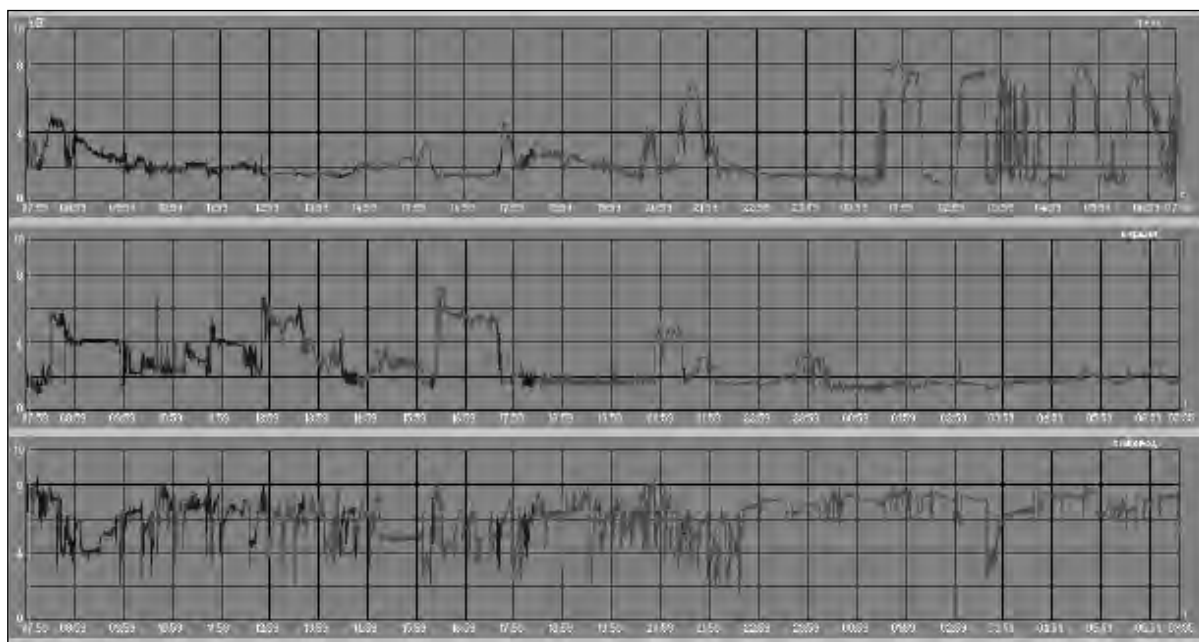


Рис. 1. Данные суточного pH-мониторинга больного III. до назначения терапии: среднее значение pH в теле желудка 2,7, в кардии — 2,6. Обобщенный показатель DeMeester 28,32 (в норме < 14,72), число эпизодов ГЭР pH < 4 в пищевода 5% (в норме < 4,2).

соляной кислоты происходит после синтеза новых протонных помп, свободных от связи с активным метаболитом ИПП, поэтому продолжительность их эффекта определяется скоростью обновления протонных помп. ИПП метаболизируются в печени с участием изоформ цитохрома P450. Все препараты данной группы имеют одинаковый механизм действия, при этом каждый ИПП имеет особенности абсорбции, биодоступности и метаболизма, времени начала и продолжительности антисекреторного действия. К примеру, биодоступность омепразола, первого зарегистрированного ИПП, после начального приема составляет 40% и повышается до 60% к седьмой дозе. В отличие от него биодоступность уже первой дозы лансопризола составляет 80–90%.

В перекрестном исследовании у 72 здоровых добровольцев при сравнении эффективности однократного и повторного приема ИПП было показано, что лансопризол 30 мг подавляет кислотность быстрее, чем рабепразол 20 мг [27]. При этом средний внутрижелудочный pH и процент времени с $\text{pH} > 4$ были достоверно значительно выше, а среднее значение $\text{AUC} [\text{H}^+]$ значительно ниже в течение первых 5 часов после приема лансопризола по сравнению с рабепразолом. Такое различие, возможно, отражает фармакокинетические свойства двух препаратов: t_{max} после приема 30 мг лансопризола (1,6 ч) было меньше, чем после приема 20 мг рабепразола (4,0 ч), как на 1-й, так и на 5-й день. Авторы отметили при этом, что более быстрое начало действия лансопризола вряд ли клинически значимо при длительном приеме, однако может являться преимуществом при начале терапии у пациентов с постоянной изжогой.

Подобные данные получены в перекрестном исследовании эффекта ИПП в первый день приема, когда при сравнении однократной дозы препарата (лансопризола 30 мг, рабепразола 20 мг, пантопризола 40 мг, омепразола 20 мг, формы омепразола МАПС 20 мг) и плацебо у здоровых добровольцев лансопризол и рабепразол показали наибольший эффект в отношении снижения внутрижелудочного pH [28]. В другом исследовании у здоровых добровольцев было показано преимущество первой дозы рабепразола, однако отмечено что дневной и ночной pH были выше при приеме рабепразола и лансопризола, чем при приеме пантопризола и омепразола [29].

В настоящее время большинство исследователей сходятся в том, что эффективность различных ИПП в курсовом лечении ГЭРБ существенно не отличается. Так, в ходе двойного слепого рандомизированного многоцентрового исследования эффективности двухнедельной терапии лансопризолом 30 мг/сут или эзомепразолом 40 мг/сут, в котором участвовали 3034 больных ГЭРБ, не было выявлено статистических отличий их эффективности в купировании дневной и ночной изжоги, а также в частоте побочных эффектов [30]. Исследование этих препаратов (лансопризол 30 мг/сут и эзомепразол 40 мг/сут) как для купирования симптомов, так и для заживления эрозивного эзофагита у 284 больных эрозивной ГЭРБ также продемонстрировало их эквивалентную эффективность [31].

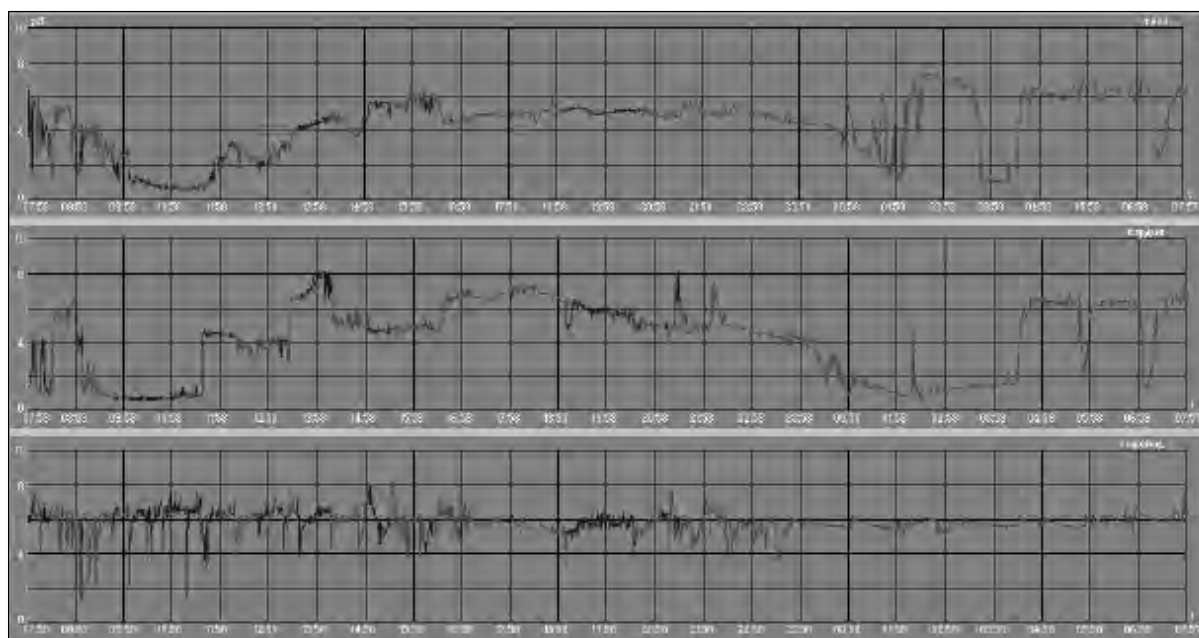


Рис. 2. Данные суточного pH-мониторинга больного Ш. после первого приема лансопризола 30 мг: среднее значение pH в теле желудка 4,2, в кардии — 5,8. Обобщенный показатель DeMeester 3,8, число эпизодов ГЭРБ 12, $\text{pH} < 4$ в пищеводе 1%.



С целью повышения эффективности лечения больных и обеспечения его доступности ВОЗ рекомендовало использование дженериков (копий препаратов) в рамках программы «Основные лекарственные средства». В настоящее время в ЦНИ-ИГ проходит исследование клинической эффективности и безопасности лансопризола компании KRKA под торговой маркой лансоптол, выпускаемого в виде капсул в дозе 30 мг. Исследование в начальной стадии, первые результаты весьма обнадеживающие. Острые лекарственные тесты у больных ГЭРБ, проведенные нами, демонстрируют его хороший антисекреторный эффект, наступающий через 60–80 минут после приема первой дозы препарата. На рис. 1 и 2 показан пример суточного рН-мониторинга у больного ГЭРБ до назначения лансоптола и эффект первой дозы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jones, R. H. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care in Europe: clinical presentation and endoscopic findings/R. H. Jones, A. P. S. Hungin, J. Phillip et al.//Eur. J. Gen. Pract. — 1995. — Vol. 1. — P. 149–155.
2. Dent, J. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop report/J. Dent, J. Brun, A. M. Fendrick et al.//Gut. — 1999. — Vol. 44. — P. 1–16.
3. Иваников, И. О. Рациональная диагностика и терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни/И. О. Иваников, В. А. Исаков, И. В. Маев//Тер. арх. — 2004. — № 2. — С. 71–75.
4. Рысс, Е. С. Некоторые актуальные проблемы функциональной патологии пищевода/Е. С. Рысс//Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2002. — № 1. — С. 6–9.
5. Stanghellini, V. Systematic review: do we need a new gastroesophageal reflux disease questionnaire?/V. Stanghellini, D. Armstrong, H. Monnikes et al.//Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 19, № 5. — P. 463–479.
6. Johnston, B. T. Are esophageal symptoms reflux-related? A study of different scoring systems in a cohort of patients with heartburn/B. T. Johnston, J. S. Collins, R. J. McFarland et al.//Amer. J. Gastroenterol. — 1994. — Vol. 89. — P. 497–502.
7. Tutuian, R. Reflux monitoring: Role of combined multichannel intraluminal impedance and pH/R. Tutuian, D. O. Castell//Gastrointest. Endoscopy Clin. N. Am. — 2005. — Vol. 15. — P. 361–371.
8. Bredenoord, A. J. Addition of esophageal impedance monitoring to pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in patients off PPI/A. J. Bredenoord, B. L. A. M. Weusten, R. Timmer et al.//Therapy Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1–7.
9. Бордин, Д. С. Методология и возможности манометрии в диагностике заболеваний пищевода/Д. С. Бордин, С. Бор, Ю. В. Васильев//Тер. арх. — 2007. — № 4. — С. 63–71.
10. Vakil, N. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus/N. Vakil, S. V. van Zanten, P. Kahrilas et al.//Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1900–1920.
11. Carlsson, R. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease/R. Carlsson, J. Dent, E. Bolling-Sternevald et al.//Scand. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 33. — P. 1023–1029.
12. Лазебник, Л. Б. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генвала к Монреалю/Л. Б. Лазебник, Д. С. Бордин, А. А. Машарова//Эксперим. и клинич. гастроэнтерол. — 2007. — № 5. — С. 4–10.
13. Dickman, R. The pathophysiology of GERD/R. Dickman, R. Fass//Gastroesophageal reflux disease. principles of disease, diagnosis, and treatment; eds.: F. A. Grranderath, T. Kamolz, R. Pointher. — Wien — NewYork: Springer, 2006. — P. 13–22.
14. Fass, R. Differential effect of long-term esophageal acid exposure on mechanosensitivity and chemosensitivity in humans/R. Fass, B. Naliboff, L. Higa et al.//Gastroenterology. — 1988. — Vol. 115. — P. 1363–1373.
15. Van Pinxteren, B. Shortterm treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease/B. Van Pinxteren, M. E. Numan, P. A. Bonis et al.//Cochrane Database Syst. Rev. — 2004. — Vol. 4. — CD002095.
16. Лазебник, Л. Б. Изжога и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: проблемы и решения/Л. Б. Лазебник//Тер. арх. — 2008. — № 2. — С. 5–11.
17. Locke, G. R. A new questionnaire for gastroesophageal reflux disease/G. R. Locke, N. J. Talley, A. L. Weaver et al.//Mayo Clin. Proc. — 1994. — Vol. 69:539–547.
18. Dent, J. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review/J. Dent, H. B. El-Serag, M. A. Wallander et al.//Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 710–717.
19. Bor, S. The prevalence of gastroesophageal reflux in Moscow/S. Bor, L. B. Lazebnik, G. Kutapcioglu et al.//J. Clin. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 40, Suppl. 4. — S199.
20. Циммерман, Я. С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние проблемы и дискуссионные вопросы/Я. С. Циммерман//Эксперим. клинич. гастроэнтерол. — 2004. — № 2. — С. 70–78.
21. Vigeri, S. Improving opportunities for effective management of gastroesophageal reflux disease/S. Vigeri, M. Tonini, C. Scarpinato et al.//Dig. Liv. Dis. — 2001. — Vol. 33. — P. 719–729.
22. Holtmann, G. The clinical usefulness of PPIs: Are they all the same? (Yes)/G. Holtmann//PPIs: Are they all the same? — The Ultimate Debate. — 10 UEGW. — Geneva: Absrtact Book, 2002. — P. 10–11.
23. Bell, N. J. V. Appropriate acid suppression for the management of gastroesophageal reflux disease/N. J. V. Bell, D. Burget, C. W. Howden et al.//Digestion. — 1992. — Vol. 51, Suppl. 1. — P. 59–67.
24. Moss, S. F. GERD 2003 — a consensus on the way ahead/S. F. Moss, D. Armstrong, R. Arnold et al.//Digestion. — 2003. — Vol. 67, № 3. — P. 111–117.
25. Васильев, Ю. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь/Ю. В. Васильев//Избранные главы клинической гастроэнтерологии; под. ред. Л. Б. Лазебника. — М: Анахарсис; 2005. — С. 7–30.
26. Стандарты. Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе ассоциированных с *Helicobacter pylori* (Третье Московское соглашение)//Эксперим. и клинич. гастроэнтерол. — 2005. — № 3. — С. 3–6.
27. Tolman, K. G. Comparison of the effects of single and repeated oral doses of lansoprazole and rabeprazole on ambulatory 24-hour intragastric pH in healthy volunteers/K. G. Tolman, J. Taubel, S. Warrington et al.//Clin. Drug Invest. — 2006. — Vol. 26, № 1. — P. 21–28.
28. Miner, P. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study/P. Miner, P. O. Katz, Y. Chen et al.//Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98. — P. 2616–2620.
29. Pantoflickova, D. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors/D. Pantoflickova, G. Dorta, M. Ravic et al.//Aliment Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 17. — P. 1507–1514.
30. Chey, W. Lansoprazole and esomeprazole in symptomatic GERD. A double-blind, randomized, multicentre trial in 3000 patients confirms comparable symptom relief/W. Chey, B. Huang, R. L. Jackson//Clin. Drug Invest. — 2003. — Vol. 23, № 2. — P. 69–84.
31. Howden, C. W. Evidence for therapeutic equivalence of lansoprazole 30 mg in the treatment of erosive oesophagitis/C. W. Howden, E. D. Ballard II, W. Robieson//Clin. Drug Invest. — 2002. — Vol. 22, № 2. — P. 99–109.