



## ПРЕПАРАТ УДХК (УРСОСАН) В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ВЕДЕНИИ БОЛЬНЫХ ПИЩЕВОДОМ БАРРЕТТА

Онучина Е. В.<sup>1</sup>, Цуканов В. В.<sup>2</sup>, Осипенко М. Ф.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГОУ ВПО ИГМУ Минздравсоцразвития России, Иркутск

<sup>2</sup> НИИ МПС СО РАМН, Красноярск

<sup>3</sup> ГОУ ВПО НГМУ Минздравсоцразвития России, Новосибирск

Онучина Елена Владимировна

Тел.: 89645438694

E-mail: alek-a@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить в ходе пятилетнего проспективного наблюдения возможность использования препарата УДХК (Урсосан) для терапевтического ведения больных пищеводом Барретта (ПБ) пожилого возраста.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное открытое рандомизированное исследование в параллельных группах 62 больных ПБ с длиной метаплазии менее 3 см средним возрастом 72,8±2,8 года. Методом «закрытых конвертов» больные были разделены на две равные группы. Больные первой — получали омепразол в суточной дозе 40 мг, второй — сочетали те же дозы омепразола с приемом препарата Урсосан в суточной дозе 10 мг/кг. Исходно и по истечении 4,8±1,2 года оценивали частоту пищеводных, внепищеводных и диспептических жалоб; эндоскопическую и морфологическую картину в области пищевода-желудочного перехода и нижней трети пищевода. Подтверждение или исключение диагноза ПБ при повторном исследовании производили после двукратного эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ с применением уточняющих методик для забора биопсийного материала и последующего анализа биоптатов патоморфологами из разных лечебных учреждений.

**Результаты:** комбинированная терапия омепразолом и препаратом УДХК способствовала положительной динамике, заключающейся в отсутствии определения метаплазированного эпителия у 32,3% больных ПБ, тогда как монотерапия омепразолом в суточной дозе 40 мг позволила достигнуть аналогичного результата у 6,5% пациентов ( $p = 0,01$ ). Частота диагностики эрозивного эзофагита снизилась через 5 лет терапии с 80,6% до 51,6% ( $p = 0,016$ ) в группе омепразола и с 86,7% до 16,1% ( $p < 0,001$ ) в группе приема омепразола и препарата УДХК.

**Заключение:** Проведенное исследование позволяет сделать вывод о возможности применения комбинированной терапии омепразолом и препаратом УДХК (Урсосан) в качестве перспективного средства для хемотрофики пищевода Барретта у лиц пожилого возраста.

**Ключевые слова:** пищевод Барретта; препарат урсодеоксихолевой кислоты; ингибитор протонной помпы; пожилой возраст.

### SUMMARY

**Objective:** to evaluate the five-year prospective study the possibility of using the drug UDCA (Ursosan) for the therapeutic management of patients with BE older.

**Materials and methods.** A prospective open randomized, parallel-group 62 patients of BE with a length of metaplasia less than 3 cm in average age 72.8±2.8 years. Method of «sealed envelopes» were divided into two equal groups. Patients first — received omeprazole at a daily dose of 40 mg, the second — to combine the same dose of omeprazole drug-Ursosan a daily dose of 10 mg/kg. At baseline and after 4.8±1.2 years assessed the frequency of esophageal, extraesophageal and dyspeptic complaints, endoscopic and morpho-

logical pattern of esophageal-gastric junction and lower third of the esophagus. Confirm or exclude the diagnosis of BE during follow-up study was performed after a two-fold endoscopy upper GIT using subdivision techniques for sampling biopsy material and subsequent analysis of biopsy samples pathomorphology of various medical institutions.

**Results:** The combination therapy with omeprazole and drug UDCA contributed to the positive dynamics is the lack of intestinal metaplasia in 32.3% of patients with Barrett's esophagus, whereas monotherapy with omeprazole in a daily dose of 40 mg possible to achieve a similar result in 6,5% of patients ( $p = 0,01$ ). The frequency of diagnosis of erosive esophagitis decreased after 5 years of therapy with 80.6% to 51.6% ( $p = 0.016$ ) in the omeprazole group and 86.7% to 16.7% ( $p < 0,001$ ) in the group receiving omeprazole and the preparation of UDCA

**Conclusion:** This study suggests the possibility of combined therapy with omeprazole and the preparation of UDCA (Ursosan) as a promising means for hemopreventciya Barrett's esophagus in the elderly.

**Key words:** Barrett's esophagus; a drug ursodeoxycholic acid; proton pump inhibitor; elderly.

## ВВЕДЕНИЕ

Пищевод Барретта (ПБ) — преднеопластическое состояние, являющееся этапом развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и способное прогрессировать до аденокарциномы пищевода (АКП) [1]. Помимо кислого желудочного содержимого к наиболее значимым факторам эволюции эпителия пищевода относят присутствие в рефлюксате желчных кислот. В экспериментальных и клинических исследованиях показана их роль в развитии более тяжелого эзофагита, появлении ПБ и АКП, а также инвазии и метастазировании последней. Среди возможных молекулярных механизмов участия желчных кислот в пищеводном воспалительном процессе и канцерогенезе обсуждают патологическую экспрессию факторов роста и онкогенов, приводящую к интенсификации клеточной пролиферации, дисрегуляции апоптоза, хромосомным повреждениям и индукции освобождения активных форм кислорода (АФК) [2; 3]. В качестве нового терапевтического агента, способного оказывать противовоспалительное и антиканцерогенное действие в пищеводе, с недавних пор рассматривают урсодеоксихолиевую кислоту (УДХК). УДХК — третичная желчная кислота, нормальная составляющая пула желчных кислот человека, но присутствующая в нем в низкой концентрации — около 3–5%. В последние годы появились первые единичные публикации по использованию ее препаратов при ПБ. В экспериментальной работе УДХК в отличие от деоксихолиевой кислоты не увеличивала экспрессию CDX-2-транскрипционного фактора и сосудистого фактора роста *in vitro* в клетках слизистой Барретта [4]. 10-минутная экспозиция УДХК на клетки ПБ без дисплазии в кислой среде снижала DNA повреждение, цитотоксичность и продукцию АФК, оказывая цитопротективный и антиоксидантный эффект [5]. Однако клинические исследования пока не так убедительны. Назначение УДХК на фоне высокодозовой терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) 9 больным ПБ со средней длиной метаплазии

7 см, в том числе трем с дисплазией легкой степени, через 6 месяцев не привело к значительным изменениям в показателях пролиферации, дифференцировки и воспаления [6]. В доступной литературе мы не встретили более длительных и с большей численностью больных клинических исследований применения УДХК в терапевтическом ведении больных ПБ в целом и пожилого возраста в частности.

Цель исследования: оценить в ходе пятилетнего проспективного наблюдения возможность использования препарата УДХК (Урсосан) для терапевтического ведения больных ПБ пожилого возраста.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное открытое рандомизированное исследование в параллельных группах по применению препарата УДХК (Урсосан) у 62 больных ПБ с протяженностью метаплазии менее 3 см и средним возрастом  $72,8 \pm 2,8$  года. Мониторинг исследования осуществлялся Локальным этическим комитетом «МУЗ Клинический госпиталь ветеранов войн» Иркутска. Перед его началом все пациенты подписали информированное согласие. Методом «закрытых конвертов» больные были разделены на две равные по численности группы. Больные первой — получали омепразол в суточной дозе 40 мг, второй — сочетали те же дозы омепразола с приемом препарата Урсосан в суточной дозе 10 мг/кг. Исходно и по истечении  $4,8 \pm 1,2$  года оценивали частоту пищеводных, внепищеводных и диспептических жалоб; эндоскопическую и морфологическую картину в области пищеводно-желудочного перехода и нижней трети пищевода. Диагностику ГЭРБ осуществляли на основании рекомендаций Монреальского консенсуса

[1]. Степень повреждения слизистой пищевода оценивали по модифицированной версии Лос-Анджелесской классификации [7]. ПБ верифицировали путем гистологического исследования биоптатов, полученных методом четырехквadrантной биопсии с интервалом в 2 см, а также из отдельных очагов измененной слизистой [8]. Подтверждение или исключение диагноза ПБ при повторном исследовании производили после двукратного эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ с применением уточняющих методик (хромоэндоскопии и эндоскопии с увеличением) для забора биопсийного материала и последующего анализа биоптатов патоморфологами из разных лечебных учреждений. ДГР определяли в ходе проведения ЭФГДС и полипозиционной рентгеноскопии при забросе содержимого из ДПК в желудок. Завершили исследование все в него включенные. Статистическую обработку выполнили с применением прикладных программ *Microsoft Excel 2003* и *Statistica 6.0*. Для сравнения средних значений анализируемых показателей использовали *U*-критерий Манна—Уитни, категориальных показателей — хи-квадрат-тест. Для оценки эффективности вмешательств рассчитывали ЧБНЛ

(число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь определенного благоприятного результата). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обе группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, антропометрическим данным, длительности ГЭРБ, злоупотреблению табакокурением и приемом алкоголя, а также наличию сочетанных заболеваний органов пищеварения (табл. 1). В обеих группах обращала на себя внимание высокая частота патологии панкреато-билиарной зоны. При этом ДГР диагностировали у каждого второго больного (48,4%).

По истечении  $4,8 \pm 1,2$  года в группе больных ПБ, принимавших препарат УДХК, наблюдали более полное купирование пищеводных, внепищеводных и диспептических жалоб (табл. 2). Вероятность персистирования пищеводных жалоб на фоне монотерапии ИППП была в 2,8 раза, а боли в эпигастрии — в 6,0 раза выше по сравнению с группой больных ПБ, получавших комбинированное

Таблица 1

| ИСХОДНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПБ. |         |                                        |                                               |           |
|-------------------------------------------------|---------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------|
| Показатели                                      |         | 1. Поддерживающая терапия ИППП, $n=31$ | 2. Поддерживающая терапия ИППП ± УДХК, $n=31$ | $P_{1-2}$ |
| Средний возраст (годы)                          |         | $72,7 \pm 2,9$                         | $72,9 \pm 2,8$                                | 0,78      |
| Мужчины                                         | Абс. ч. | 16                                     | 16                                            | 1,0       |
|                                                 | %       | 53,3                                   | 53,3                                          |           |
| Средняя длительность заболевания (годы)         |         | $3,1 \pm 2,5$                          | $3,2 \pm 1,9$                                 | 0,86      |
| ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ )                  |         | $27,9 \pm 3,3$                         | $27,9 \pm 3,2$                                | 1,0       |
| Курящие                                         | Абс. ч. | 13                                     | 14                                            | 0,80      |
|                                                 | %       | 41,9                                   | 45,2                                          |           |
| Выпивающие                                      | Абс. ч. | 12                                     | 13                                            | 0,79      |
|                                                 | %       | 38,7                                   | 41,9                                          |           |
| ГПОД                                            | Абс. ч. | 14                                     | 13                                            | 0,80      |
|                                                 | %       | 45,2                                   | 41,9                                          |           |
| ДГР                                             | Абс. ч. | 15                                     | 15                                            | 1,0       |
|                                                 | %       | 48,4                                   | 48,4                                          |           |
| Патология билиарной зоны                        | Абс. ч. | 21                                     | 22                                            | 0,78      |
|                                                 | %       | 67,7                                   | 70,9                                          |           |
| Хронический панкреатит                          | Абс. ч. | 12                                     | 13                                            | 0,79      |
|                                                 | %       | 38,7                                   | 41,9                                          |           |

Таблица 2

| ДИНАМИКА ПИЩЕВОДНЫХ, ВНЕПИЩЕВОДНЫХ И ДИСПЕПТИЧЕСКИХ ЖАЛОБ<br>В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ (АБС. Ч/%) |         |                                      |             |                                             |             |                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------|-------------|---------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|
| Показатели                                                                                  |         | Поддерживающая терапия<br>ИПП, n =31 |             | Поддерживающая терапия<br>ИПП + УДХК, n =31 |             | P                                    |
|                                                                                             |         | 1. Исходн.                           | 2. Ч/з 5 л. | 3. Исходн.                                  | 4. Ч/з 5 л. |                                      |
| Изжога                                                                                      | Абс. ч. | 24                                   | 11          | 24                                          | 4           | $p_{1-2}=0,001$                      |
|                                                                                             | %       | 77,4                                 | 35,5        | 77,4                                        | 12,9        | $p_{3-4}=0,00001$<br>$p_{2-4}=0,04$  |
| Отрыжка                                                                                     | Абс. ч. | 18                                   | 11          | 19                                          | 4           | $p_{1-2}=0,07$                       |
|                                                                                             | %       | 58,1                                 | 35,5        | 61,3                                        | 12,9        | $p_{3-4}=0,0001$<br>$p_{2-4}=0,04$   |
| Хр. кашель                                                                                  | Абс. ч. | 7                                    | 5           | 7                                           | 0           | $p_{1-2}=0,52$                       |
|                                                                                             | %       | 22,6                                 | 16,1        | 22,6                                        | 0           | $p_{3-4}=0,005$<br>$p_{2-4}=0,02$    |
| Перш. в горле                                                                               | Абс. ч. | 6                                    | 5           | 7                                           | 0           | $p_{1-2}=0,74$                       |
|                                                                                             | %       | 19,3                                 | 16,1        | 22,6                                        | 0           | $p_{3-4}=0,005$<br>$p_{2-4}=0,02$    |
| Боли в эпига-<br>стрии                                                                      | Абс. ч. | 21                                   | 12          | 21                                          | 2           | $p_{1-2}=0,02$                       |
|                                                                                             | %       | 67,7                                 | 38,7        | 67,7                                        | 6,4         | $p_{3-4}=0,00001$<br>$p_{2-4}=0,002$ |
| Тяжесть<br>в эпигастрии                                                                     | Абс. ч. | 10                                   | 7           | 9                                           | 0           | $p_{1-2}=0,39$                       |
|                                                                                             | %       | 32,3                                 | 22,6        | 29,0                                        | 0           | $p_{3-4}=0,001$<br>$p_{2-4}=0,005$   |

лечение. К моменту завершения исследования дополнительный прием препарата УДХК характеризовался отсутствием внепищеводных жалоб и тяжести в эпигастрии. Тогда как в группе принимавших только ИПП их доля составила 16,1% и 22,6% соответственно.

Частота диагностики эрозивного эзофагита снизилась через 5 лет терапии с 80,6% до 51,6% ( $p = 0,016$ ) в группе ИПП; с 86,7% до 16,1% ( $p < 0,001$ ) в группе приема ИПП и препарата УДХК (табл. 3). Более заметная положительная эндоскопическая динамика была зарегистрирована в обеих группах тяжелых эрозивных эзофагитов. Однако если в группе монотерапии их уровень стал ниже в 1,8, то в группе комбинированной терапии — в 6,3 раза.

Наиболее заметными результатами исследования явились регрессия короткого сегмента кишечной метаплазии у части больных и отсутствие появления диспластических изменений в пищеводе у всех больных на фоне приема УДХК в сочетании с ИПП за пятилетний период наблюдений (табл. 3). Первую наблюдали в 10 случаях (32,3%) в группе ИПП + препарат УДХК и только в 2 случаях (6,5%) — в группе ИПП (ЧБНЛ 1,6; ДИ: 1,3–2,3,  $p = 0,00001$ ). У 5 (16,1%) больных из группы ИПП

на фоне кишечной метаплазии обнаружили развитие дисплазии (в 3 случаях легкой, в 2 — тяжелой степени). В группе ИПП + препарат УДХК неопластическую прогрессию не регистрировали (ЧБНЛ 6,2; ДИ: 3,4–21,4,  $p = 0,02$ ). Низкие значения ЧБНЛ, особенно при оценке регрессии кишечной метаплазии, демонстрируют высокую клиническую значимость полученных результатов.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Объяснений обнаруженных эффектов УДХК при ПБ может быть несколько. Прием ИПП способен нормализовать не более 50% ДГР [9; 10] и даже их интенсифицировать [11]. Между тем ДГР является причиной частичного высвобождения кислотонестойчивых ИПП в желудке со снижением их биодоступности и продолжительности основного фармакодинамического эффекта [12]. В свою очередь, монотерапия ИПП за счет стимуляции роста кишечной бактериальной микрофлоры не только увеличивает продукцию токсичных вторичных желчных кислот [13; 14], но, изменяя pH, способна модулировать их эффекты. Так, в модели

Таблица 3

| ДИНАМИКА ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ (АБС. Ч/%) |         |                                            |             |                                                   |             |                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Показатели                                                                            |         | Поддерживающая терапия ИПП<br><i>n</i> =31 |             | Поддерживающая терапия ИПП + УДХК<br><i>n</i> =31 |             | <i>p</i><br>ЧБНЛ (95%ДИ)                                                |
|                                                                                       |         | 1. Исходн.                                 | 2. Ч/з 5 л. | 1. Исходн.                                        | 2. Ч/з 5 л. |                                                                         |
| НЭРБ                                                                                  | Абс. ч. | 6                                          | 15          | 5                                                 | 26          | $p_{1,2}=0,01$<br>$p_{3,4}=0,00001$<br>$p_{2,4}=0,003$<br>3,8 (1,7–7,3) |
|                                                                                       | %       | 19,4                                       | 48,4        | 16,1                                              | 83,9        |                                                                         |
| АВ-ЭРБ                                                                                | Абс. ч. | 7                                          | 6           | 7                                                 | 2           | $p_{1,2}=0,75$<br>$p_{3,4}=0,07$<br>$p_{2,4}=0,13$<br>7,8 (3,4–18,8)    |
|                                                                                       | %       | 22,6                                       | 19,4        | 22,6                                              | 6,4         |                                                                         |
| CD-ЭРБ                                                                                | Абс. ч. | 18                                         | 10          | 19                                                | 3           | $p_{1,2}=0,04$<br>$p_{3,4}=0,00001$<br>$p_{2,4}=0,03$<br>4,4 (2,4–11,2) |
|                                                                                       | %       | 58,1                                       | 32,3        | 61,3                                              | 9,7         |                                                                         |
| КМ                                                                                    | Абс. ч. | 31                                         | 29          | 31                                                | 21          | $p_{1,2}=0,15$<br>$p_{3,4}=0,00001$<br>$p_{2,4}=0,01$<br>3,9 (2,2–13,9) |
|                                                                                       | %       | 100,0                                      | 93,5        | 100,0                                             | 67,7        |                                                                         |
| ДЛС+ДТС                                                                               | Абс. ч. | 0                                          | 5           | 0                                                 | 0           | $p_{1,2}=0,02$<br>$p_{3,4}=1,0$<br>$p_{2,4}=0,02$<br>6,2 (3,4–21,4)     |
|                                                                                       | %       | 0                                          | 16,1        | 0                                                 | 0           |                                                                         |

ОЕЗ3 вторичные желчные кислоты активировали онкоген *c-myc* при pH 4,0, фактор транскрипции NF-κB — при pH 6,5, индукцию пролиферации при нейтральной pH [15]. При поддерживающей терапии с применением препарата УДХК у больных, имеющих ДГР, происходит вытеснение токсичных желчных кислот из пула. Кроме того, УДХК нейтрализует их действие путем супрессии факторов роста, ингибирования клеточной пролиферации, индукции апоптоза, супрессии ангиогенеза и метастазирования, связывания АФК и стимуляции продукции компонентов системы антиоксидантной защиты [16; 17], обуславливая редукцию метаплазии и превенцию дисплазии. Учитывая ведущее значение неокислотных механизмов в генезе симптомов заболевания у пожилых больных ПБ [18], вполне закономерным представляется большая эффективность применения комбинированной терапии ИПП и препарата УДХК для их купирования. Известно, что частота ДГР и содержание желчных кислот в пищеводе нарастают по мере увеличения тяжести

эрозивного эзофагита [19; 20], что объясняет особенно высокую вероятность устранения фоновых эрозивных изменений у больных, принимавших Урсосан, в CD-ЭРБ группе больных ПБ.

Больные хорошо переносили длительное лечение Урсосаном. У 4 из них наблюдали преходящее послабление стула, что на фоне исходно высокой частоты запоров не являлось причиной прекращения приема препарата. Таким образом, использование препарата УДХК (Урсосана) в сочетании с ИПП для поддерживающей терапии больных ПБ сохраняет клиническую и эндоскопическую ремиссию заболевания, а также способствует регрессии короткого сегмента ПБ и предотвращению трансформации метапластических изменений в диспластические. Проведенное исследование позволяет сделать вывод о возможности применения препарата УДХК — Урсосана в качестве перспективного средства хемотрофики ПБ и поддерживающей терапии эрозивной формы рефлюксной болезни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Vakil N., van Zanten S., Kahrilas P. et al. The Montreal Definition and Classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 1900–1920.
2. Dvorak K., Watts G. S., Ramsey L. et al. Expression of bile acid transporting proteins in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 302–309.
3. Avissar N. E., Toia L., Hu Y. et al. Bile acid alone, or in combination with acid, induces CDX2 expression through activation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) // *J. Gastrointest. Surg.* — 2009. — Vol. 13. — P. 212–222.
4. Burnat G., Rau T., Elshimi E. et al. Bile acids induce overexpression of homeobox gene CDX-2 and vascular endothelial growth factor (VEGF) in human Barrett's esophageal mucosa and adenocarcinoma cell line // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42. — P. 1460–1465.
5. Goldman A., Condon A., Adler E. et al. Protective effects of glycodeoxycholic acid in Barrett's esophagus cells // *Dis. Esophagus.* — 2010. — Vol. 23, № 2. — P. 83–93.
6. Bozikas A., Marsman W. A., Rosmolen W. D. et al. The effect of oral administration of ursodeoxycholic acid and high-dose proton pump inhibitors on the histology of Barrett's esophagus // *Dis. Esophagus.* — 2008. — Vol. 21. — P. 346–354.
7. Lundell L. R., Dent J., Bennet J. R. Endoscopic assessment of oesophagitis clinical and functional correlates and further validation of Los Angeles classification // *Gut.* — 1999. — Vol. 45. — P. 72–180.
8. Tytgat G. N. The value of esophageal histology in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in patients with heartburn and normal endoscopy // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2008. — Vol. 10, № 3. — P. 231–234.
9. Todd J. A., Basu K. K., de Caestecker J. S. Normalization of oesophageal pH does not guarantee control of duodenogastro-oesophageal reflux in Barrett's oesophagus // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21, № 8. — P. 969–975.
10. Kunsch S., Neesse A., Linhart T. et al. Impact of pantoprazole on duodeno-gastro-esophageal reflux (DGER) // *Z. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 47. — P. 277–282.
11. Orr W. C. Review article: sleep-related gastro-oesophageal reflux as a distinct clinical entity // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 31. — P. 47–56.
12. Сереброва С. Ю. Нарушения моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки как возможная причина изменений фармакокинетики и фармакодинамики кишечнорастворимых препаратов у пациентов с язвенной болезнью // *Биомедицина.* — 2006. — Т. 5. — С. 48–50.
13. Lombardo L., Foti M., Ruggia O. et al. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 8 (6). — P. 504–508.
14. Sital R. R., Kusters J. G., De Rooij F. W. et al. Bile acids and Barrett's oesophagus: a sine qua non or coincidence? // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 243. — P. 11–17.
15. Stamp D. H. Bile acids aided by acid suppression therapy may be associated with the development of esophageal cancers in westernized societies // *Med. Hypotheses.* — 2006. — Vol. 66. — P. 154–157.
16. Amaral J. D., Viana R. J., Ramalho R. M. et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid // *J. Lipid. Res.* — 2009. — Vol. 50, № 9. — P. 1721–1734.
17. Arisawa S., Ishida K., Kameyama N. et al. Ursodeoxycholic acid induces glutathione synthesis through activation of PI3K/Akt pathway in HepG2 cells // *Biochem. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 77. — P. 858–866.
18. Schneider J. H., Kuper M. A., Konigsrainer A. et al. Non-acid Gastroesophageal reflux measured using multichannel intraluminal impedance in older patients // *J. Gastrointest. Surg.* — 2010. — Vol. 14. — P. 17–23.
19. Xu X. R., Li Z. S., Zou D. W. et al. Role of duodenogastro-esophageal reflux in the pathogenesis of esophageal mucosal injury and gastroesophageal reflux symptoms // *Can. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 20. — P. 91–94.
20. Monaco L., Brillantino A., Torelli F. et al. Prevalence of bile reflux in gastroesophageal reflux disease patients not responsive to proton pump inhibitors // *World. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 334–338.