

РЕФРАКТЕРНАЯ ФОРМА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ. АКТУАЛЬНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР)

А.М. Осадчук, И.Л. Давыдкин, М.Г. Палушкина,
ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Осадчук Алексей Михайлович – e-mail: maxlife2004@mail.ru

Распространенность изжоги – основного симптома гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) – составляет около 30–40% в популяции. При этом около половины пациентов с изжогой страдают ГЭРБ. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются основными препаратами в лечении ГЭРБ. В последние годы происходит нарастание частоты рефрактерных к лечению ингибиторами протонной помпы форм (ИПП) ГЭРБ. Рефрактерные формы ГЭРБ (РФГЭРБ) отличаются значительным снижением качества жизни больного, высокой частотой возникновения пищевода Барретта, служащего фоном для формирования рака пищевода. Доказывается, что в поддержании рефрактерности ГЭРБ большое значение принадлежит перестройке диффузной эндокринной системы (ДЭС), индуцирующей нарушение процессов клеточного гомеостаза и, соответственно, повышающих риск возникновения пищевода Барретта и рака пищевода. В настоящее время предлагается большое количество средств консервативного лечения, способных противостоять развитию РФГЭРБ. Помимо традиционных средств, применяющихся в лечении РФГЭРБ (прокинетики, антациды, холеретические препараты), в качестве дополнительной терапии предлагаются альтернативные методы ведения таких пациентов. Среди перспективных средств лечения РФГЭРБ рассматриваются лекарственные средства, способные воздействовать на ДЭС (мелаксен, октреодит) и процессы клеточного гомеостаза, обладающие цитопротективным эффектом (метионин, дибикор).

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дибикор.

The prevalence of heartburn, the main symptom of gastroesophageal reflux disease (GERD) is about 30–40% in the population. While about half of patients with GERD suffer heartburn. Proton pump inhibitors (PPIs) are the primary medications in the treatment of GERD. In recent years there had been increasing the frequency of refractory to treatment with Proton pump inhibitors (PPIs) GERD. Refractory forms of GERD (RFGD) are a significant reduction in the quality of life of the patient, high frequency of Barrett's esophagus, which is the background for the formation of esophageal cancer. It is proved that in maintaining refractory GERD importance belongs to the restructuring of uterine diffuse endocrine system (DES), inducing violation processes of cellular homeostasis and thus increase the risk of Barrett's esophagus and esophageal cancer. It is now proposed to a large number of conservative treatment capable of resisting development RFGD. In addition to the traditional means used in the treatment of RFGD (prokinetic, choleretic, antacid drugs) as a complementary therapy, proposes alternative methods of such patients. Among the promising treatments RFGD are medicines that can affect the DES (melaksen, oktreodit) and the processes of cell homeostasis with citoprotective effect (methionine, dibikor).

Key words: gastroesophageal reflux disease, dibikor.

Рефрактерная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Общие положения

В последние годы гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) привлекает к себе все больше внимания. Это связано с постепенным нарастанием заболеваемости ГЭРБ в экономически развитых странах. В соответствии с этим увеличивается регистрация тяжелых, часто резистентных к про-

водимому лечению форм рефлюкс-эзофагитов и пищевода Барретта (ПБ) [1–3]. По данным различных авторов 20–50% населения России и зарубежных европейских стран с различной частотой испытывают изжогу [4–7]. При этом диагноз ГЭРБ ставится не менее, чем у 45–80% пациентов с изжогой [5, 8, 9]. Более чем у 10% пациентов с ГЭРБ развивается ПБ, служащий фоном для развития рака пищевода [10–12].

Известно, что в патогенезе ГЭРБ значительное место принадлежит нарушениям функциональной морфологии различных компонентов диффузной эндокринной системы (ДЭС) (кальретинин-, эндотелин-1-продуцирующие, мелатонин-продуцирующие, серотонин-продуцирующие, нейротензин-продуцирующие клетки), процессам клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода, находящихся под контролем регуляторных молекул (p53, Ki-67, Bcl-2), и молекуле оксида азота (NO), синтезирующейся различными клетками организма [13–20]. Прогностическое и диагностическое значение указанных факторов в формировании различных форм ГЭРБ все еще нуждается в дальнейшем исследовании. Это становится тем более важным в связи с имеющимися данными о том, что микроскопический эзофагит определяется не во всех случаях ГЭРБ, тогда как увеличение пролиферативной активности эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода, повышенная экспрессия p53 и Bcl-2 – во всех случаях заболевания [21].

Значительное падение качества жизни у пациентов, страдающих ГЭРБ, широкое распространение и хроническое течение заболевания обуславливает высокий уровень затрат на его лечение [14, 22]. Доказано, что пациенты с РФГЭРБ чаще страдают ПБ, служащим фоном для развития рака пищевода [23, 24].

Поиск перспективных средств лечения ГЭРБ связан с решением важной проблемы – тактики ведения больных с рефрактерной формой ГЭРБ (РФГЭРБ), заболеваемость которой неуклонно увеличивается [25, 26]. Так, по данным R. Fass et al., у 10–42% больных ГЭРБ не удается полностью купировать или уменьшить выраженность симптомов при назначении стандартной дозы ИПП [27]. Недавно проведенные исследования свидетельствуют о том, что у 5–17% пациентов с ГЭРБ двойная доза ИПП является недостаточно эффективной, что предполагает констатирование в данной группе больных «рефрактерности» [28, 29]. Как правило, под РФГЭРБ понимают заболевание, при лечении которого ИПП в двойной дозе или их комбинации с блокаторами H₂-гистамино-рецепторов не удается достичь купирования клинических симптомов [29, 30]. Ряд авторов к рефрактерным проявлениям ГЭРБ относят случаи, когда желудочный pH < 4 составляет более 50% регистрации времени на фоне приема ИПП [28]. S.K. Ahlawat et. al. к обычным формам ГЭРБ относят пациентов, у которых внутрижелудочная pH на фоне приема ИПП составляет < 4,0 в течение 1,7% времени, а к рефрактерным ее проявлениям случаи, когда прием антикислотных препаратов не обеспечивает достижение заданного pH в указанных временных рамках [31]. Таким образом, необходимо отметить, что РФГЭРБ в разных странах трактуется по-разному и имеет разное значение в связи с многообразием факторов, способствующих формированию рефрактерности [29]. В настоящее время основное значение в развитии РФГЭРБ отводится билиарному рефлюксу или сочетанию желчного и кислотного рефлюксов [32]. В ряде случаев предполагается генетическая предрасположенность к билиарному рефлюксу, являющемуся составной частью Smith-Magenis syndrome (SMS) [33].

Появление больных, резистентных к проводимой антикислотной терапии, связывают с неадекватным подбором ингибиторов секреции кислоты и увеличением числа тучных больных. Так, если время с pH в желудке менее 4,0 составля-

ет 7% и более, то возникают условия для формирования РФГЭРБ [34]. Нужно полагать, что причины невосприимчивой ГЭРБ многофакторные: гастропарез, ахалазия кардии, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, недостаточный контроль за pH в пищеводе по ночам («ночные рефлюксы»), наличие у больного генотипа CYP2C19, если больной получает омепразол или лансопразол, доминирование желчного рефлюкса, особенно у лиц с CYP2C19 [32, 35, 36]. Некоторые авторы к рефрактерным случаям рефлюкс-эзофагита относят наличие у больного короткого пищевода, отсутствие геликобактерного гастрита, стриктуры пищевода, прием некоторых лекарственных препаратов (НПВП, препараты железа, доксициклин, аскорбиновая кислота и т. д.), кожные заболевания (красный кожный лишай, вульгарная пузырчатка, буллезный эпидермолиз, пемфигоид), синдром Золлингера-Эллисона [35, 37, 38]. В литературе приводятся данные о возможности формирования РФГЭРБ у лиц с гиперчувствительностью слизистой оболочки пищевода к физиологическому рефлюксу при постоянном заглатывании воздуха во время еды и при сочетании кислотного и дуоденального рефлюкса [31].

Терапевтические возможности преодоления резистентности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни к лечению ингибиторами протонной помпы

Рефрактерность к антикислотной терапии связывают с типом препарата, используемого для купирования симптомов ГЭРБ. Так, в ряде случаев замена «старых» ИПП на «новые» (эзомепразол или рабепразол) приводит к нивелированию клинических проявлений заболевания [39]. В ряде случаев, при отсутствии эффекта от антикислотной терапии и препаратов урсодеоксихолевой кислоты, обладающих холеретическим и цитопротективным эффектом, в рефрактерных случаях ГЭРБ, предлагается проводить инъекционную местную терапию кортикостероидами [40], что объясняется возможностью развития эозинофильного эзофагита у данной категории больных. Показано, что эозинофильный эзофагит или эозинофильную форму ГЭРБ отличает рефрактерность к проводимой антикислотной терапии и купирование симптомов эзофагита при назначении кортикостероидов [41].

В связи с возможным снижением порога висцеральной гиперчувствительности у пациентов с ГЭРБ (преимущественно, с незрозивной формой заболевания) в качестве альтернативных средств лечения заболевания могут рекомендоваться препараты, повышающие порог болевой импульсации. В настоящее время изучаются препараты висцеральной анальгезии: нейрокинин-антагонисты (NK1 и NK2), антагонисты N-метил-D-аспартатных рецепторов [42]. Известно, что антагонисты 5HT (5-гидрокситриптаминовых рецепторов) 3-го типа и агонисты 5HT 4-го типа (NMDA) путем влияния на рецепцию и трансмиссию болевых импульсов серотонинергическими нервными волокнами демонстрируют способность к повышению болевой порога [43].

Безусловно, с учетом повышения числа эпизодов спонтанного расслабления нижнего пищеводного сфинктера (НПС) в развитии ГЭРБ патогенетически обоснованным является применение в лечении РФГЭРБ, помимо ИПП, прокинетиков в режиме «add-on medication» («добавочной терапии») [44]. К сожалению, в современном арсенале лекарственных средств пока нет эффективных и безопасных прокинетических препаратов, удовлетворяющих необходимым требованиям.

Новой группой антисекреторных препаратов являются конкурентные по отношению к K^+ ингибиторы секреции соляной кислоты (potassium-competitiv acid blockers – P-CAB). P-CAB действуют на (K^+) –связывающий регион (H^+, K^+) –АТФазы. Известно, что для своего функционирования фермент (H^+, K^+) –АТФаза предполагает обмен внутриклеточных ионов H^+ на внеклеточные ионы K^+ , который регулируется (K^+) каналами [45, 46].

Агенты, конкурирующие с K^+ за соответствующий регион (H^+, K^+) –АТФазы, блокируют таким образом активность этого фермента. В отличие от ИПП P-CAB не требуют перехода в активную форму, реагируют не ковалентно с ферментом (H^+, K^+) –АТФазы, а конкурентно с K^+ –связывающим участком (H^+, K^+) –АТФазы. Полный эффект от P-CAB отмечается уже после первого приема препарата. Отдельные представители этого класса препаратов – сорапризан и ревапризан – находятся на стадии клинических исследований [45, 46].

К антисекреторным препаратам относятся и антагонисты гастриновых рецепторов. Учитывая структурное сходство с рецепторами холецистокинина, их часто обозначают еще как антагонисты CCK2-рецепторов. Наиболее известный препарат этой группы – итриглумид – также проходит клинические испытания [45, 46]. В качестве средств дополнительного лечения РФГЭРБ рекомендуются препараты с антацидным эффектом, обладающие цитопротективным действием (альгинаты) [47].

Важным механизмом развития и поддержания ГЭРБ являются эпизоды преходящего расслабления НПС продолжительностью более 10 сек. Считается, что эпизоды преходящего расслабления НПС служат причиной развития ГЭРБ в 60–80% случаев. Причиной преходящего расслабления НПС у пациентов с ГЭРБ может выступать избыток продукции NO и недостаточная экспрессия гамма-аминомасляной кислоты [48]. В связи с этим внедрение инновационных средств лечения ГЭРБ связывается с поиском препаратов, способных воздействовать на экспрессию NO и гамма-аминомасляной кислоты.

В качестве лекарственных средств, обладающих потенциальной возможностью блокировать преходящие расслабления НПС, рассматриваются атропин, гиосцин-п-бутилбромид, локсиглумид, N(дельта)-монометил-L-аргинин (L-NMMA), N(омега)-нитро-L-аргинин-метилэфир (L-NAME), баклофен, морфин [45, 49–51].

Агонист гамма-аминомасляной кислоты баклофен, стимулируя ГАМК_B-рецепторы, снижает частоту возникновения преходящих расслаблений НПС более чем на 50% [52]. Koek G.H. et al. в лечении РФГЭРБ, связанного с наличием желчного рефлюкса, также предлагают использовать баклофен в дозе 20 мг три раза в сутки [32]. Использование баклофена в терапии РФГЭРБ сопровождается исчезновением клинико-эндоскопических проявлений заболевания [6, 50]. В настоящее время проводится разработка аналогов баклофена, так как назначение данного препарата нередко сопровождалось развитием побочных эффектов [45].

В настоящее время проходят испытания и других препаратов, способных влиять на тонус НПС: антагонистов холецистокинина (асперлицин, локсиглумид), агонистов каппарецепторов (федотонин), антагонистов 5-HT₃-рецепторов (тропизетрона, ондансетрона), препаратов соматостатина

(октреотид), ингибиторов синтазы NO (N-нитро-L-аргинин метиловый эфир – L-NAME) [46, 53–55].

В последние годы в качестве средства борьбы с РФГЭРБ в комплексной терапии заболевания предлагается использовать средства, улучшающие метаболизм NO и его метаболитов, что сокращает проявления патологического гастроэзофагеального рефлюкса. С этой целью предлагается использовать метионин в дозе 500 мг 3 раза в день в течение четырех недель [19].

С целью лечения РФГЭРБ широко обсуждаются возможности влияния на защитные факторы слизистой оболочки пищевода (простагландин E₂, эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста) [42, 45].

Пути преодоления канцерогенеза у пациентов с рефрактерной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пищеводом Барретта

Весьма перспективным является синтез и применение новых лекарственных средств, нормализующих процессы клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ, эффективных при рефрактерной к терапии ИПП форме заболевания, профилактирующих развитие ПБ и рака пищевода. Сегодня активно изучается фармакологическая эффективность таурина (дибикор), мелатонина (мелаксен), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), как средств канцеропревенции. Препаратом, способным положительно влиять на процессы клеточного обновления, является дибикор, действующим началом которого является таурин. Таурин является естественным метаболитом серосодержащих аминокислот. Установлено, что таурин способен восстанавливать нарушенный обмен веществ, является мощным антиоксидантом и цитопротектором [56–60]. Установлена способность таурина тормозить апоптоз, снижать избыточную пролиферацию эпителиоцитов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, влияя на основные регуляторные молекулы (p53, Ki-67, Bcl-2) [59, 61–64]. Доказывается способность таурина препятствовать входу кальция в клетку и, тем самым, блокировать апоптозный сигнал [65]. S. Kato et al. показали, что таурин оказывает положительный эффект на восстановление СОЖ при хеликобактер-ассоциированных заболеваниях (гастрите и язве); данный эффект опосредуется через способность дибикора соединяться с монохлорамином, в избытке образующимся при H. pylori-инфекции [62]. Комплексное применение дибикора в составе традиционных схем эрадикации повышает их эффективность [59]. Показано, что применение дибикора снижает уровень малонового альдегида и пероксинитрита. Последнее позволяет сделать вывод о том, что дибикор, подобно метионину, выступает корректором обмена NO, ограничивая его патологическое действие у пациентов с ГЭРБ [66]. Таурин играет роль иммуномодулятора. Так, он обладает способностью ингибировать в макрофагах и других клетках продукцию NO, фактора некроза опухоли – альфа, провоспалительных простагландинов, интерлейкинов и прочих медиаторов воспаления. Предполагается, что свои эффекты таурин может реализовывать через взаимодействие с транскрипционными факторами семейства NF-каппа-B, контролирующими функцию генов провоспалительных молекул. Таурин блокирует указанные факторы транскрипции, и синтез медиаторов воспаления не происходит [67]. Все это свидетельствует о

необходимости использования дибикора в схемах лечения различных форм ГЭРБ с целью борьбы с резистентностью заболевания к ИПП, оптимизации процессов клеточного гомеостаза и, соответственно, профилактики возникновения пищевода Барретта (ПБ) и рака пищевода.

В последние годы в лечении ГЭРБ и, особенно, ее рефрактерных форм рекомендуется использование препарата мелатонина (мелаксен) [68]. Мелатонин – нейрого르몬, продуцируемый эпифизом, является основным регулятором биологических ритмов. Мелатонин представляет собой 5-метокси-N-ацетилированный дериват серотонина. Мелатонин обладает широким спектром жизненно важных эффектов: гипотермическим, антиоксидантным, противоопухолевым, адаптогенным, иммуномодулирующим; принимает участие в регуляции сна, поведения, пролиферации и дифференцировки клеток, регуляции уровня холестерина, зрительных функций. Показано, что мелатонин продуцируется ЕС-клетками ЖКТ; концентрация мелатонина в пищеварительном канале в 10–100 раз выше, чем в крови и в 400 раз выше, чем в эпифизе. Доказано, что мелатонин ингибирует ЦГМФ, в связи с чем стимулирует тонус НПС, что имеет большое значение для предупреждения гастроэзофагеального рефлюкса. Мелатонин обладает прямым регулирующим действием на гладкие мышцы пищеварительного тракта, стимулируя (в высоких концентрациях) или угнетая (в низких) перистальтику кишечника [69–71]. В экспериментах показано, что мелатонин угнетает продукцию соляной кислоты и обладает антихеликобактерным действием [72]. Он обладает мощным антиоксидантным эффектом, что позволяет предупреждать повреждения слизистой оболочки пищеварительного тракта под воздействием различных агрессивных факторов [71, 73]. Кроме собственных антиоксидантных свойств, мелатонин способен стимулировать активность антиоксидантных ферментов – глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, а также ингибировать NO-синтазу [74, 75]. Показан мощный цитопротективный эффект препарата мелатонина (мелаксен) при язвенной болезни [72, 76, 77], тяжелых формах рефлюкс-эзофагита [69].

В последние годы показан профилактический эффект НПВП в плане прогрессирования ПБ и возникновения рака пищевода. Торможение канцерогенеза НПВП связывается с их способностью снижать продукцию ЦОГ-2, провоспалительных цитокинов и экспрессии индуцибельной NO-синтазы, повышающихся при кишечной метаплазии слизистой оболочки пищевода [78]. Прием НПВП способствует частичной нормализации экспрессии регуляторных молекул (p53, Ki-67) и, соответственно, процессов клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода [79–82].

Y. Fujiwara et al. полагают, что большинство случаев рефрактерности ГЭРБ на данном этапе развития гастроэнтерологии требует хирургического или эндоскопического методов лечения [29]. Данной точки зрения придерживается и ряд других авторов [83]. Тем не менее, существуют данные, свидетельствующие о том, что в большинстве случаев антирефлюксные хирургические вмешательства не приводят к полной отмене антисекреторных средств и не обеспечивают достаточный уровень профилактики аденокарциномы у больных с ГЭРБ и ПБ [84].



ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Шентулин А.А. Алгоритм диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. РМЖ. 2003. Том 11. № 14. С. 839–841.
2. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Каратеев А.Е. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: новое решение старой проблемы. Consilium medicum. 2009. № 8. С. 5–13.
3. Lim S.L., Goh W.T., Lee J.M. et al. Contributing Members of the Community Medicine GI Study Group. Changing prevalence of gastroesophageal reflux with changing time: Longitudinal study in an Asian population. J. Gastroenterol. Hepatol. 2005. V. 20. P. 995–1001.
4. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Мананников И.В. Изжога как один из основных критериев ГЭРБ (результаты одного эпидемиологического исследования). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004. № 1. С. 164–165.
5. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» («МЭГРЕ»). Тер. архив. 2011. № 1. С. 45–50.
6. Старостин Б.Д. Оптимизация лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 4. С. 4–10.
7. Dent J., Armstrong D., Delaney D.C. et al. Symptom evaluation in reflux disease: Proceedings of a workshop held in Marrakech, Morocco. Gut. 2004. V. 53. P. 1–65.
8. Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз и лечение. Автореф. доктор. мед. наук. М. 2008. 42 с.
9. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология: избранные разделы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 416 с.
10. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Жук Е.А. и соавт. Пищевод Барретта – современное состояние проблемы. Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 4. С. 11–19.
11. Cook M.B., Wild C.P., Forman D. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. Am. J. Epidemiol. 2005. V. 11. P. 1050–1061.
12. Irani S., Parkman H.P., Thomas R. Increased Barrett's esophagus for the decade between 1991 and 2000 at a single university medical center. Dig. Dis. Sci. 2005. № 11. P. 2141–2146.
13. Ахмедов Т.Р. Морфогенез метаплазий, дисплазий и аденокарцином в пищеводе Барретта (иммуногистохимическое исследование). Автореф. канд. мед. наук. Москва. 2007. 19 с.
14. Опарин А.Г., Опарин А.А., Лобунец О.А. и др. Патогенетические механизмы формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у студентов с учетом психосоматического статуса. Сучасна гастроентерологія. 2010. № 1 (51). С. 21–23.
15. Осадчук М.А., Калинин А.В., Липатова Т.Е. и др. Роль диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе и исходе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 3. С. 35–40.
16. Осадчук М.А., Калинин А.В., Липатова Т.Е. и др. Роль диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе и исходе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 3. С. 35–40.
17. Осадчук М.А., Осадчук А.М., Балашов Д.В. и др. Рефрактерная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинико-эндоскопические, функциональные и морфофункциональные критерии. Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011. № 2. С. 30–36.
18. Пирогов С.С., Карсладзе А.И. Молекулярно-генетические исследования в диагностике и оценке неопластической прогрессии пищевода Барретта. Сибирский онкологический журнал. 2008. № 1 (25). С. 85–94.
19. Черемушкина Н.В. Особенности метаболизма оксида азота при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва. 2008. 25 с.
20. Binat M., Gurski R.R., Fagundes R.B. et al. P53 and Ki-67 overexpression in gastroesophageal reflux disease-Barrett's esophagus and adenocarcinoma sequence. Diseases of the esophagus official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus ISDE. 2009. V. 22, Issue. 7. P. 588–595.
21. Ayhan S., Nalbant O.A., Isigay A. et al. Immunohistochemical analysis of Ki-67, p53 and Bcl-2 expression related to histological features in gastroesophageal reflux disease. Turk J Gastroenterol. 2010. Sep. V. 21 (3). P. 199–205.

22. Масловский Л.В. Эпидемиологические, клинко-диагностические и терапевтические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Автореф. доктор. мед. наук. Москва. 2008. 46 с.
23. Онучина Е.В. Клинические проявления, факторы риска и эффективность лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста. Автореф. доктор. мед. наук. Красноярск. 2011. 45 с.
24. Corley D.A., Kubo A., Levin T.R. et al. Race, ethnicity, sex and temporal differences in Barrett's oesophagus diagnosis: a large community-based study, 1994–2006. *Gut*. 2009. V. 58 (2). P. 182–8.
25. Park W., Vaezi M.F. Esophageal impedance recording: clinical utility and limitations. *Curr Gastroenterol Rep*. 2005. Jun. V. 7 (3). P. 182–189.
26. Pritchett J.M., Aslam M., Slaughter J.C. et al. Efficacy of esophageal impedance/pH monitoring in patients with refractory gastroesophageal reflux disease, on and off therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009. Jul. V. 7 (7). P. 743–8. Epub. 2009. Mar. 9.
27. Fass R., Dickman R. Nonerosive reflux disease. *GI Motility online* (2006) doi:10.1038/gimo.42.
28. Richter J. The refractory GERD patient. *World Gastroenterol. News*. 2007. V. 12. P. 11–13.
29. Vaezi M.F. Refractory GERD: acid, nonacid, or not GERD? *Am J Gastroenterol*. 2004. Jun. V. 99 (6). P. 981–988.
30. Fujiwara Y., Higuchi K., Yamamori K. et al. Pathogenesis and treatment of refractory gastroesophageal reflux disease in Japanese patients. *Nippon Rinsho*. 2004. Aug. V. 62 (8). P. 1510–1515.
31. Ahlawat S.K., Mohi-Ud-Din R., Williams D.C. et al. A prospective study of gastric acid analysis and esophageal acid exposure in patients with gastroesophageal reflux refractory to medical therapy. *Dig Dis Sci*. 2005. Nov. V. 50 (11). P. 2019–2024.
32. Koek G.H., Sifrim D., Lerut T. et al. Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut*. 2003. Oct. V. 52 (10). P. 1397–1402.
33. Chou I.C., Tsai F.J., Yu M.T. et al. Smith-Magenis syndrome with bilateral vesicoureteral reflux: a case report. *J. Formos Med Assoc*. 2002. Oct. V. 101 (10). P. 726–728.
34. Mattar S.G., Qureshi F., Taylor D. et al. Treatment of refractory gastroesophageal reflux disease with radiofrequency energy (Stretta) in patients after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc*. 2006. V. 20 (6). P. 50–54.
35. Ткач С.М., Кузнецов Ю.Г. Рефрактерная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современные подходы к диагностике и лечению. *Здоровье Украины*. 2007. № 20 (1). С. 37–39.
36. Shimoyama Y., Kuribayashi S., Maeda M. et al. Test of refractory gastroesophageal reflux disease. *Nippon Rinsho*. 2004. Aug. V. 62 (8). P. 1475–1482.
37. Abid S., Mumtaz K., Jafri W. et al. Pill-induced esophageal injury: endoscopic features and clinical outcomes. *Endoscopy*. 2005. V. 37. P. 470–474.
38. Wise J., Murray J. Esophageal manifestations of dermatologic diseases. *Current Gastroenterol. Report*. 2002. № 4. P. 205–212.
39. Richter J. The refractory GERD patient. *World Gastroenterol. News*. 2007. V. 12. P. 11–13.
40. Pregon I., Hritz I., Tulassay Z. et al. Peptic esophageal stricture: medical treatment. *Dig Dis*. 2009. V. 27 (1). P. 31–7. Epub. 2009.
41. Straumann A., Hruz P. What's new in the diagnosis and therapy of eosinophilic esophagitis? *Curr Opin Gastroenterol*. 2009. Jul. V. 25 (4). P. 366–373.
42. Wolfe M.M., Lowe R.C. Investing in the Future of GERD. *J. Clin. Gastroenterol*. 2007. V. 41. P. 209.
43. Fass R., Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut*. 2009. V. 58. P. 295–309.
44. Tack J. Medical treatment: optimizing the old and introducing the new. 17 United European Gastroenterology Week. Syllabus of the Postgraduate Teaching Programme. London. 2009. P. 175–178.
45. Кайбышева В.О., Труханов А.С., Ивашкин В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы. *Росс. журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии*. 2011. № 4. С. 4–13.
46. Шентулин А.А. Современные возможности и перспективы лечения резистентных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010. № 6. С. 81–85.
47. Strugala V., Avis J., Jolliffe I.G. et al. The role of an alginate suspension on pepsin and bile acids – key aggressors in the gastric refluxate. Does this have implications for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease? *J Pharm Pharmacol*. 2009. V. 61 (8). P. 1021–8.
48. Holloway R.H. Systemic pharmacomodulation of transient lower esophageal sphincter relaxations. *Am J Med*. 2001. № 3. P. 111–113.
49. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных состояний. М.: Медпрактика. М. 2004. С. 6–19.
50. Степанов Ю.М., Арби Мохамед. Эффективность баклофена в лечении ГЭРБ рефрактерной к антисекреторной терапии. *Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010. Т. 20. № 5. Прил. № 36. С. 159.
51. Титтат Г. Патогенез ГЭРБ. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Специальный выпуск. 2004. № 5. С. 6–11.
52. Cicciaglione A.F., Marzio L. Effect of acute and chronic administration of the GABA (B) agonist baclofen on 24 hour pH metry and symptoms in control subjects and in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 2003. V. 52 (4). P. 464–70.
53. Тропская Н.С., Соловьева Г.И., Попова Т.С. Влияние L-NAME на электрическую активность желудка и тонкой кишки в раннем послеоперационном периоде. Материалы 10-й Рос. гастроэнтерол. недели, 25–28 окт. 2004 г., Москва. *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2004. № 5. Прил. № 23. С. 123.
54. Тропская Н.С. Механизмы послеоперационных нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка и тонкой кишки и их фармакологическая коррекция. Автореф. доктор. биол. наук. Москва. 2009. 42 с.
55. Debinski H.S., Kamm M.A. New treatments for neuromuscular disorders of the gastrointestinal tract. *Gastrointestinal J Club*. 1994. V. 2. P. 2–11.
56. Кахновский И.М., Королева Е.В., Захарченко В.Н. и др. Таурин в лечении сахарного диабета. *Клиническая фармакология и терапия*. 1997. № 6. С. 3–6.
57. Крючкова И.В., Адамчик А.С. Возможности коррекции нарушений углеводного обмена и суточного профиля артериального давления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. *Фарматека*. 2009. № 15. С. 106–110.
58. Моисеенко Е.Е., Лосева Н.В., Моисеенко Е.Е. Опыт применения препарата Дибикор в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени. *Фарматека*. 2010. № 15. С. 93–97.
59. Осадчук А.М., Милова-Филиппова Л.А., Кветной И.М. Эрадикационная терапия и процессы пролиферации и апоптоза в желудке больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *Клин. мед*. 2009. № 5. С. 43–47.
60. Шестопалова Е.Л. Клиническая эффективность таурина в комплексном лечении хронического гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Волгоград. 2008. 20 с.
61. Спасов А.А., Зайченко С.И., Черников М.В. и соавт. Изучение влияния мизопростола и таурина на монохлораминовый ульцерогенез у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006. № 3. С. 309–311.
62. Kato S., Umeda M., Takeeda M. et al. Effect of taurine on ulcerogenic response and impaired ulcer healing induced by monochloramine in rat stomachs. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2002. Apr. V. 16 (2). P. 35–43.
63. Rockel N., Esser C., Grether-Beck S. et al. The osmolyte taurine protects against ultraviolet B radiation-induced immunosuppression. *J Immunol*. 2007. Sep. 15. V. 179 (6). P. 3604–12.
64. Suzuki M., Miura S., Suematsu M. et al. *Helicobacter pylori*-associated ammonia production enhances neutrophil-dependent gastric mucosal cell injury. *Am J Physiol*. 1992. Nov. V. 263 (5 Pt 1). P. 719–25.
65. El-Idrissi A. Taurine increases mitochondrial buffering of calcium: role in neuroprotection. *Amino Acids*. 2008. Feb. V. 34 (2). P. 321–8.
66. Занозина О.В. Возможности коррекции окислительного стресса у больных сахарным диабетом с помощью Дибикора. *Фарматека*. 2010. № 16. С. 73–76.
67. Casey R.G., Gang C., Joyce M. et al. Taurine attenuates acute hyperglycaemia-induced endothelial cell apoptosis, leucocyte-endothelial cell interactions and cardiac dysfunction. *J. Vasc Res*. 2007. V. 44 (1). P. 31–9.
68. Старостин Б.Д. Мелатонин в лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2011. № 2–3. С. 85.
69. Каменир В.М. Роль азота оксида и мелатонина в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Сучасна Гастроентерологія*. 2009. № 2. С. 125–128.

- 70.** Konturek J.W., Thor P., Lukashyk A. et al. Endogenous nitric oxide in the control of esophageal motility in humans. *J. Physiol. Pharmacol.* 1997. V. 48 (2). P. 201-209.
- 71.** Konturek S.J., Brzozowski I. Role of COX-2 and PGE-2 system in gastric ulcer healing effects of proton pump inhibitors, histamine-H2 antagonists and melatonin. *J. Physiol. Pharmacol.* 2006. V. 57 (suppl. 2). P. 67.
- 72.** Малиновская Н.К., Рапопорт С.И., Жернакова Н.И. и соавт. Антихеликобактерные эффекты мелатонина. *Клин. мед.* 2007. № 3. С. 40-43.
- 73.** Thor P.J., Krolczyk G., Gil K. et al. Melatonin and serotonin effects on gastrointestinal motility. *J. Physiol. Pharmacol.* 2007. V. 58 (suppl.6). P. 97-105.
- 74.** Голубев А.В. Биохимия продления жизни. Успехи геронтологии. 2003. № 12. С. 57-76.
- 75.** Tanahashi T. Pathophysiologocal significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract. *J. gastroenterol.* 2003. V. 38. № 5. P. 421-430.
- 76.** Жернакова Н.И. Клиническая нейроиммуноэндокринология язвенной болезни у людей пожилого возраста. Автореф. доктор. мед. наук. СПб. 2009. 36 с.
- 77.** Кветной И.М., Комаров Ф.И., Осадчук М.А. и др. Динамика показателей клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка под влиянием различных схем противорецидивного лечения язвенной болезни. *Клиническая медицина.* 2010. № 2. С. 50-53.
- 78.** Duan L., Wu A.H., Sullivan-Halley J. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric adenocarcinomas in Los Angeles County. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008. Jan. 17 (1). P. 126-34. Epub 2008. Jan. 9.
- 79.** Abnet C.C., Freedman N.D., Kamangar F. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastric and oesophageal adenocarcinomas: results from a cohort study and a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2009. V. 100. P. 551-7.
- 80.** Dai Y., Wang W.-H. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in prevention of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006. May 14. V. 12 (18). P. 2884-2889.
- 81.** Rhonda F. Souza, Stuart J. Spechler. Concepts in the prevention of adenocarcinoma of the distal esophagus and proximal stomach. *CA Cancer J. Clin.* 2005. V. 55. P. 334-351.
- 82.** Vaughan T.L., Dong L.M., Blount P.L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of neoplastic progression in Barrett's esophagus: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2005. Vol. 6. № 12. P. 945-952.
- 83.** Velasco M.J., Ortiz V., Ponce J. Gastroesophageal reflux disease refractory to esomeprazole. *Gastroenterol. Hepatol.* 2005. Feb. V. 28 (2). P. 65-77.
- 84.** Spechler S.J., Lee E., Ahnen D. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001. V. 285 (18). P. 2331-2338.