

ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНА РЕФЛЮКСНА ХВОРОБА: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

М.А. Бичков, М.М. Яхницька

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Ключові слова:

гастроэзофагеальный рефлюкс, поширеність, патогенез.

Буковинський медичний вісник. Т.23, № 3 (91). С. 118-122.

DOI:

10.24061/2413-0737.XXIV.3.91.2019.71

E-mail: koloboc2000@gmail.com,
KMarjana@i.ua

Резюме. Важливість проблеми гастроэзофагеальной рефлюксной хвороби (ГЕРХ) визначається не тільки зростанням її поширеності, але й клінічною значимістю, зокрема можливістю існування так званих "позастравохідних" проявів хвороби, а також недостатньою ефективністю існуючих методів лікування.

Мета роботи — систематизувати сучасні теорії про етіологію, патогенез та діагностику ГЕРХ.

ГЕРХ — найпоширеніша гастроентерологічна патологія. Захворюваність у світі сягає 50% населення, остаточних даних про поширеність немає. Проте дана патологія має низку серйозних ускладнень: кровотечі, стравохід Барретта, аденокарцинома стравоходу. ГЕРХ є мультифакторним захворюванням. Основними ланками є порушення антирефлюксних механізмів та резистентності слизової оболонки стравоходу. Всі методи діагностики є інвазивними, з різною специфічністю та чутливістю.

Висновки. Детальне вивчення послідовності патогенетичних механізмів ГЕРХ дозволить розробити ранні діагностичні маркери, прослідкувати за ефективністю фармакотерапії та передбачити ймовірні ендоскопічні зміни слизової оболонки стравоходу. Жодна з окремо взятих методик діагностики не може забезпечити беззаперечне підтвердження чи заперечення наявності ГЕРХ. До того ж частина їх є дороготарісними та спричиняє відмову пацієнта через дискомфорт процедури обстеження.

Ключевые слова:

гастроэзофагеальный рефлюкс, распространенность, патогенез.

Буковинский медицинский вестник. Т.23, № 3 (91). С. 118-122.

ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

М.А. Бычков, М.М. Яхницкая

Резюме. Важность проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) определяется не только ростом ее распространенности, но и клинической значимости, в частности возможностью существования так называемых "внепищеводных" проявлений болезни, а также недостаточной эффективностью существующих методов лечения.

Цель работы — систематизировать современные теории об этиологии, патогенезе и диагностике ГЭРБ.

ГЭРБ распространенная гастроэнтерологическая патология. Заболеваемость в мире составляет 50% населения, окончательных данных о распространенности нет. Однако, данная патология имеет ряд серьезных осложнений: кровотечения, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода. ГЭРБ является мультифакторным заболеванием. Основными звеньями являются нарушения антирефлюксных механизмов и резистентности слизистой оболочки пищевода. Все методы диагностики являются инвазивными, с разной специфичностью и чувствительностью.

Выводы. Детальное изучение последовательности патогенетических механизмов ГЭРБ позволит разработать ранние диагностические маркеры, проследить за эффективностью фармакотерапии и предусмотреть возможные эндоскопические изменения слизистой оболочки пищевода. Ни одна из отдельно взятых методик диагностики не может обеспечить беспре-

кословное подтверждение или отрицание наличия ГЭРБ. К тому же часть их является дорогостоящими и вызывает отказ пациента через дискомфорт процедуры обследования.

Keywords:

gastroesophageal reflux, prevalence, pathogenesis.

Bukovinian Medical Herald. V.23, № 3 (91). P. 118-122.

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: A MODERN VIEW ON THE PROBLEM

МА. Bychkov, ММ Yakhnytska

Abstract. *The importance of the GERD problem is determined not only by the increase in its prevalence, but also its clinical significance, in particular the possibility of the existence of so-called "extra-extravascular" manifestations of the disease, as well as the inadequate effectiveness of existing treatments.*

The goal of the work. *To systematize modern theories on etiology, pathogenesis and diagnostics of GERD.*

GERD is the most common gastroenterological pathology. The incidence in the world reaches 50% of the population, there are no definitive data on prevalence. However, this pathology has a number of serious complications: bleeding, Barrett esophagus, adenocarcinoma of the esophagus. GERD is a multifactorial illness. The main links are the violation of antireflux mechanisms and damage to the resistance of the mucous membrane of the esophagus. All diagnostic methods are invasive, with different specificity and sensitivity.

Conclusions. *A detailed study of the sequence of pathogenetic mechanisms of the GERD will allow the development of early diagnostic markers, to monitor the effectiveness of pharmacotherapy and to predict endoscopic changes in the esophagus mucosa. None of the separate diagnostic techniques can provide unconditional confirmation or rejection of the presence of GERD. In addition, some of them are expensive and cause the patient's refusal due to the discomfort of the examination procedure.*

Вступ. Як самостійна нозологія гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) класифікована на міжнародному конгресі гастроентерологів та ендоскопістів у місті Генвалі у жовтні 1997 року [1]. Незадовго після цього Всесвітня організація охорони здоров'я оголошує ГЕРХ хворобою XXI століття [2]. Від цього часу розпочалася ера активного вивчення та дослідження даної патології. Проте і на сьогодні немає офіційної статистики щодо поширеності ГЕРХ, чітко вивчених ланок патогенезу, ефективних неінвазивних широко розповсюджених методів діагностики. З 1999 р. ГЕРХ офіційно ввійшла до Міжнародної класифікації хвороб X перегляду (рубрика K21) і розподіляється на ГЕРХ з езофагітом (K21.0) та ГЕРХ без езофагіту (K21.1) [3].

На міжнародному конгресі гастроентерологів (Монреаль, 2005) було запропоноване таке визначення захворювання: ГЕРХ — це стан, що розвивається, коли рефлюкс вмісту шлунка спричиняє появу різноманітних симптомів, які турбують пацієнтів і/або спричиняють ускладнення.

Мета роботи. Систематизувати сучасні теорії про етіологію, патогенез та діагностику ГЕРХ.

Основна частина. Поширеність ГЕРХ є стабільно високою, вважається, що 40–50% населення світу страждають від даної патології [4, 21]. Максимальна поширеність спостерігається у США та країнах Західної Європи — 10–30% дорослого населення, країни Північної Америки — 14–20%, 13,5% — поширеність у Росії,

3,5% — у Китаї [5, 20]. За останні 10 років захворюваність на ГЕРХ збільшилась у три рази, щорічний приріст становить близько 5% [6]. При цьому щодня симптоми ГЕРХ зазнають 4–10% осіб, щотижня — 20–30% і щомісяця — близько 50% опитаних [7, 10]. Зокрема, досліджено, що якість життя пацієнтів з ГЕРХ нижча, ніж в осіб із нелікованими дуоденальною виразкою, стенокардією, серцевою недостатністю та гіпертензією [1, 8]. Серед 20% осіб, що відчувають печію щодня, близько половини страждають через це безсонням, зауважують зниження працездатності, дратівливість та нервові зрушення [9]. У Росії проводилося два багатоцентрові дослідження поширеності та гендерних особливостей ГЕРХ. У межах програми ВООЗ МОНІКА (Моніторинг захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань та рівня їхніх факторів ризику), у популяції дорослого населення Новосибірська 61,7% чоловіків та 63,6% жінок страждали від печії, при цьому 10,3 та 15,1% відповідно відчували печію часто або постійно. У дослідженні МЕГРЕ (Епідеміологія ГЕРХ у Росії) доведено, що поширеність ГЕРХ у цій країні становить 13,3%, від печії частіше страждають респонденти жіночої статі (13,9% порівняно з 12,5% чоловіків) [10]. У великому епідеміологічному дослідженні, проведеному в Норвегії у 2010 р., до якого було залучено понад 65 тис. осіб, встановлено, що частота печії у жінок лінійно зростає з віком, у чоловіків пік частоти печії припадає на вік 50–70 років [3, 11].

Наукові огляди

Пильна увага приділяється також і вивченню епідеміології "позастравохідних" симптомів ГЕРХ. Osler S. V. у 1892 р. уперше пов'язав напад ядухи з аспірацією вмісту шлунка в повітряні шляхи. У 1934 р. Gray G. виявив зв'язок між кислото залежним ураженням травного каналу та бронхіальною астмою (БА). Mendelson J. (1946) і Frieland (1966) запровадили термін «рефлекс-індукована БА». Mansfield L., Stein H. J. встановили вірогідне зниження прохідності дихальних шляхів на тлі симптому печії. Окрім того, відзначено, що в 50,0% випадків причиною болю (не зумовленого ураженням серця) у лівій половині грудної клітки є ГЕРХ, а потрапляння рефлюктанта в просвіт бронхів здатне провокувати виникнення бронхоспазму. Згідно з даними літератури, у 60–80% хворих на БА та ХОЗЛ виявляють ГЕРХ. При цьому формується патологічне коло: ГЕРХ за рахунок прямої дії та ініціації езофагобронхіального рефлексу індукує розвиток бронхоспазму і запального процесу в бронхах, у свою чергу препарати, що застосовують при БА, індукують прогресування ГЕРХ. Також приблизно у 75% пацієнтів з хронічним бронхітом тривалий сухий кашель асоціюється з ГЕРХ [7, 12, 20].

В Україні статистичні дані щодо поширеності ГЕРХ практично відсутні. Вивчення цієї патології розпочалося у 2008 році, коли опубліковано результати комплексного обстеження пацієнтів з ГЕРХ на території Львівської області та встановлено, що поширеність нозології становить 21–30% дорослого населення. Типові для ГЕРХ скарги (печію, кисле зригування, дисфагію) щоденно мають 3,3%, раз на тиждень — 17,3% пацієнтів. При цьому частота цих скарг у жінок і чоловіків практично однакова, але пік захворюваності на ГЕРХ у перших припадає на вік 17–29, а в останніх — на 20–59 років. Атипові скарги (нічні кардіалгію, задуху, кашель) має 13,1% дорослого населення, незалежно від статі. Окрім того, вперше на території України проаналізовано специфічність та чутливість методів анкетування та пробного лікування [13]. Гендерні особливості ГЕРХ вивчено в Харківській області. У 2011 році проанкетовано 1735 жителів даного регіону. І, відповідно, встановлено, що частота печії однакова серед жінок та чоловіків і зростає зі збільшенням віку незалежно від статі. Поширеність позастравохідних виявів ГЕРХ (кардіальна, пульмонологічна, оториноларингологічна форми), вірогідно, не відрізнялася серед респондентів чоловічої та жіночої статі [14].

У хворих на ГЕРХ можуть розвиватися серйозні ускладнення. Так, у 2% пацієнтів ерозивна форма ГЕРХ призводить до стравохідних кровотеч, у 8–20% хворих формуються пептичні стриктури стравоходу, а в 10% осіб розвивається стравохід Барретта, що збільшує ризик розвитку аденокарциноми стравоходу в 30–125 разів. Частота виникнення важкого езофагіту в популяції складає 5 випадків на 100000 населення [15].

ГЕРХ — багатофакторний і далеко не повністю вивчений процес.

Фактори, що призводять до ГЕРХ:

- неефективність антирефлюксних механізмів;
- «агресивна» природа і великий обсяг рефлюксного

матеріалу;

— тривалий вплив рефлюксного матеріалу на слизову стравоходу [16].

Виділяють такі антирефлюксні механізми:

1. Спроможність нижнього стравохідного сфінктера (НПС), який, у свою чергу, включає:

— підтримку тиску НПС на рівні від 15 до 25 мм рт. ст.;

— компресійно-клапанний механізм кардії (клапан Губарева);

— стискувальну дію на дистальну частину стравоходу внутрішніх ніжок діафрагми, що утворюють м'язове кільце (переважно правого);

— внутрішньочеревне розташування дистальної частини стравоходу на відстані не менше 1 см;

— поздовжні складки стравоходу, які малочутливі до кислотного вмісту, у ділянці його з'єднання з шлунком утворюють подібність пробки, що перешкоджає рефлюксу.

2. Дієвий стравохідний кислотний кліренс, що включає:

— первинну, ініційовану глотковим ковтанням, і вторинну перистальтику стравоходу;

— змивання і нейтралізацію залишкового вмісту слиною, що проковтується;

— резистентність слизової оболонки стравоходу до рефлюктата.

3. Своєчасне спорожнення шлунка, яке зумовлюється нормальним станом моторно-евакуаторної і секреторної функції шлунка, внутрішньошлунковим тиском, безперешкодне проходження харчових мас через воратар у дванадцятипалу кишку. Неспроможність хоча б одного з перерахованих вище компонентів веде до ГЕРХ [13, 17, 18].

Патогенез формування бронхообструктивного синдрому (БОС) пов'язаний, імовірно, із безпосереднім потраплянням (аспірація) кислого вмісту шлунка через стравохід у трахею та бронхи. При цьому важливе патогенетичне значення мають НСІ та пепсин, які подразнюють вагусні рецептори трахеї та бронхів, призводячи до бронхоспазму, а в разі макроаспірації — і до механічної обструкції бронхів, порушення структури та захисних властивостей бронхіального слизу й сурфактанта, інтенсивного протеолізу та коагуляції структурних білків епітелію трахеї й бронхів, запального набряку стінки бронхів, сенсibiliзації та порушення функцій апарату вентиляції.

Резистентність СО стравоходу забезпечується системою, що має три основні ланки: передепітеліальний (слинні залози, залози підслизової оболонки стравоходу, що виробляють муцин, немуцинові протеїни, бікарбонати, простагландин Е2, епідермальний фактор росту і забезпечують хімічний кліренс стравоходу), епітеліальний (клітинні оболонки, комплекс міжклітинних з'єднань, клітинний транспорт, внутрішньоклітинні буферні системи, позаклітинний буфер, а також нормальна регенераторна здатність епітелію), постепітеліальний захист (реалізується за рахунок нормального кровотоку). Останніми роками під пильною увагою вчених є передепітеліальна ланка, тому що її компоненти першими контактують з

агресивними факторами. Дієвий стравохідний кліренс забезпечується змиванням та нейтралізацією вмісту слиною, що проковзується [19, 21]. Також доведено, що існує рефлекторний зв'язок між рецепторним апаратом слизової оболонки стравоходу й еферентними нервовими волокнами слинних залоз.

До факторів агресії відносяться кислий і/або лужний рефлюкс, підвищення внутрішньоабдомінального, внутрішньошлункового тиску, гіперсекреція соляної кислоти, зниження евакуаторної функції шлунка [6, 12, 20].

Сприяє рефлюксу можуть такі фактори: паління, неправильне харчування, надмірна вага й ожиріння, вагітність, прийом лікарських препаратів, портальна гіпертензія, фізичні навантаження, грижа стравохідного отвору діафрагми [21].

Однак діагностична тактика при ГЕРХ має певні труднощі, що пов'язані з різною чутливістю та специфічністю існуючих методів, а також великим розмаїттям клінічної симптоматики типових та атипичних форм захворювання. Американська гастроентерологічна асоціація запропонувала алгоритм діагностики ГЕРХ, згідно з яким виконання ендоскопічного дослідження верхніх відділів травного каналу є першим обов'язковим кроком [22]. Проте в 60,0% пацієнтів ендоскопічно захворювання не підтверджується. У такому випадку постає необхідність верифікації хвороби за допомогою методів функціональної діагностики. Так, широке поширення в діагностиці ГЕРХ у наш час отримало добуве монітування внутрішньостравохідного рН, що тривалий час вважалося "золотим стандартом". Серед неінвазивних методів дослідження хвороби доволі ефективним та простим є тест з інгібіторами протонної помпи (ІПП) [15].

Водночас є публікації, в яких заперечується кореляція симптомів ГЕРХ з даними рН-моніторингу, особливо, коли мають місце позастравохідні прояви хвороби — наприклад, хронічний кашель. Тест із ІПП при верифікації ГЕРХ деякі дослідники також піддають сумніву, спираючись на досить невисокі показники чутливості та специфічності методики, що становить відповідно 78,0% та 54,0% [17, 23].

Перспективним виглядає впровадження стравохідного мультиканального інтралумінарного імпеданс-рН-моніторингу. Завдяки цій методиці вперше сформовано поняття невисокого рефлюксу. Але висока вартість обстеження та відсутність спеціального обладнання робить широке використання цього методу обстеження досить обмеженим [19, 24].

Триває пошук нових морфологічних ознак ураження слизової оболонки стравоходу при ГЕРХ. Даний метод має безперечну перевагу, що полягає в безпосередній оцінці ступеня ураження, а також можливості контролю лікування. Проте використання гістологічного дослідження має і певні труднощі в застосуванні, а саме — висока вартість обстеження та відсутність спеціального обладнання [25]. Застосування інвазивних методів має небезпеку травмазації слизової оболонки стравоходу та ризик інфікування *Helicobacter pylori*.

Останніми роками активно вивчаються неінвазивні

методи діагностики ГЕРХ, зокрема, які базуються на дослідженнях кількісних та якісних змін слини. У патогенезі ГЕРХ певну роль відіграє стан вегетативної регуляції, зміни якої впливають на стан фізико-хімічних і біохімічних властивостей слини. Також існує прямий та зворотний функціональний зв'язок між слинними залозами, який здійснюється за рахунок ваго-вагального, езофаго-саліварного рефлексу [26].

Важливість своєчасної терапії передусім зумовлена запобіганням ускладнень (насамперед стравоходу Барретта), а також покращанням якості життя хворих. Але важливу роль також відіграє модифікація стилю життя та корекція харчування пацієнта, що дають змогу зробити медикаментозне лікування ефективнішим і, найголовніше, допомагають зменшити ризик рецидиву хвороби [27].

Висновки. Детальне вивчення послідовності патогенетичних механізмів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби дозволить розробити ранні діагностичні маркери, прослідкувати за ефективністю фармакотерапії та передбачити ймовірні ендоскопічні зміни слизової оболонки стравоходу. Жодна з окремо взятих методик діагностики не може забезпечити беззаперечного підтвердження чи заперечення наявності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. До того ж частина їх є дороговартісними та спричиняє відмову пацієнта через дискомфорт процедури обстеження.

Перспективи подальших досліджень. Покращити алгоритм діагностики ГЕРХ. Розробити швидкі неінвазивні методи діагностики.

Список літератури

1. Бабак ОЯ. Как и чем выгоднее лечить гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь: медико-экономическое обоснование. Сучасна гастроентерологія. 2004; 1 (15): 54–57.
2. Лазебник ЛБ. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генова к Монреалу. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007; 5: 4–10.
3. Бабак ОЯ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. От теории к практике. Сучасна гастроентерологія. 2014; 4: 38–44.
4. Бичков МА. Гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба: шляхи вдосконалення діагностики та лікування. Здоров'я України. 2016; 3: 63.
5. Rubenstein JH. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterol Clin North Am. 2014; 43 (1):1–14.
6. Бичков МА. Стил життя та поширеність симптомів гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби у студентів. Acta medica leopolitensia. 2015; 4: 38–43.
7. Sheveleva EV, Ilkovich MM, Novikova LN, Pearley VE, Dzadzua DV, Dolinina LY. Diaphragm kinetics in pulmonary fibrosis patients and gastroesophageal reflux. Eksp Klin Gastroenterol. 2016; (9):61–65. English, Russian, Welsh
8. Фадєєнко ГД, Гальчінська ВЮ, Кушнір ІЕ. Порушення функціонального стану ендотелію та його роль у патогенезі гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби в поєднанні з ішемічною хворобою серця. Сучасна гастроентерологія. 2016; 5 (91): 9–14.
9. Лазебник ЛБ, Машарова АА, Бордин ДС. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). Терапевт. архив. 2011; 1: 45–50.
10. Yadegarfar G, Momenyan S, Khoobi M, Salimi S, Sheikhaeri A, Farahabadi M, Heidari S. Iranian lifestyle factors affecting reflux disease among healthy people in Qom. Electron Physician.

Наукові огляди

- 2018; 10 (4):6718–24.
11. Wang Z, Shaheen NJ, Whiteman DC, Anderson LA, Vaughan TL, Corley DA, El-Serag HB, Rubenstein JH, Thrift AP. Helicobacter pylori Infection Is Associated With Reduced Risk of Barrett's Esophagus: An Analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *Am J Gastroenterol*. 2018 Jun 8;
 12. Seif Amir Hosseini A, Beham A, Uhlig J, Streit U, Uhlig A, Ellenrieder V, Joseph AA, Voit D, Frahm J, Uecker M, Lotz J, Biggemann L. Intra- and interobserver variability in the diagnosis of GERD by real-time MRI. *Eur J Radiol*. 2018 Jul;104:14–19.
 13. Острогляд АВ. Перший досвід вивчення епідеміології гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в Україні. *Сучасна гастроентерологія*. 2006; 1 (27): 30–32.
 14. Бабак МО. Гендерні особливості поширеності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Сучасна гастроентерологія*. 2011; 3: 11–16.
 15. Alexeeva O, Keswani RN, Pandolfino JE, Liebovitz D, Gregory D, Yadlapati R. Electronic Clinical Decision Support Tools for Obesity and Gastroesophageal Reflux Disease: The Provider's Perspective. *Am J Gastroenterol*. 2018 Jun 1.
 16. El-Zimaity H, Di Pilato V, Novella Ringressi M, Brcic I, Rajendra S, Langer R, Dislich B, Tripathi M, Guindi M, Riddell R. Risk factors for esophageal cancer: emphasis on infectious agents. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 May 31.
 17. Suyu H, Liu Y, Jianyu X, Luo G, Cao L, Long X. Prevalence and Predictors of Silent Gastroesophageal Reflux Disease in Patients with Hypertension. *Gastroenterol Res Pract*. 2018 Apr 23;2018:7242917.
 18. Hasegawa K, Sato S, Tanimura K, Fuseya Y, Uemasu K, Hamakawa Y, Sato A, Mishima M, Muro S, Hirai T. Gastroesophageal reflux symptoms and nasal symptoms affect the severity of bronchitis symptoms in patients with chronic obstructive-pulmonary disease. *Respir Investig*. 2018 May;56 (3):230–37.
 19. Tabrez ES, Hussain A, Rao S, Jagadeesh A, Peela JR, Tabrez SSM. Gastroesophageal Reflux Disease: A Review of Symptomatic Management. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2018;28 (1):87–92.
 20. Akiyama J, Kuribayashi S, Baeg MK, de Bortoli N, Valitova E, Savarino EV, Kusano M, Triadafilopoulos G. Current and future perspectives in the management of gastroesophageal reflux disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 May 16.
 21. Zhong C, Liu K, Wang K, Liu H, Su H, Wu J, Duan L. Developing a diagnostic understanding of GERD phenotypes through the analysis of levels of mucosal injury, immune activation, and psychological comorbidity. *Dis Esophagus*. 2018 May 10.
 22. Драгомирецкая НВ. Эволюция в понимании патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и путей совершенствования ее терапии. *Сучасна гастроентерологія*. 2016; 3 (89): 81–88.
 23. Коруля ІА, Романенко МС. Гастроєзофагеальний і дуоденогастральний рефлюкс: механізми виникнення та шляхи корекції. *Сучасна гастроентерологія*. 2015; 6 (86): 61–64.
 24. Степанов ЮМ, Кушніренко ІВ, Мосійчук ЛН, Демешкина ЛВ, Петишко ОП. Особенности показателей рн-мониторинга у пациентов с ГЭРБ в сочетании с дисфункцией сфинктера Одди. *Гастроентерологія*. 2015; 4 (58): 10–14.
 25. Dewan KR, Patowary BS, Bhattarai S, Shrestha G. Barrett's Esophagus in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *J Nepal Health Res Coun*. 2018 Jul 3;16 (2):144–48. PubMed PMID: 29983427.
 26. Дорофеев АЭ, Матяш ЛА. Особенности коморбидного течения и диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома раздраженной кишки у пациентов гастроэнтерологического профиля. *Сучасна гастроентерологія*. 2017; 2 (94): 28–35.
 27. Чернявский ВВ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Практические вопросы и возможные пути решения. Рациональная фармакотерапия. 2009; 4: 15–19.
- ### References
1. Babak OYa. Kak i chem vygodnee lechit' gastroezofageal'nyuyu refluksnyuyu bolezni': mediko-ekonomicheskoe obosnovanie [How and what is more profitable to treat gastroesophageal reflux disease: medical and economic rationale]. *Suchasna gastroenterolohiia*. 2004;1:54–7. (in Russian).
 2. Lazebnik LB, Bordin DS, Masharova AA. Sovremennoe ponimanie gastroezofageal'noy refluksnoy bolezni: ot Genvalya k Monreal'yu [Modern understanding of gastroesophageal reflux disease: from Genval to Montreal]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2007;5:4–10. (in Russian).
 3. Babak OYa. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni'. Ot teorii k praktike [Gastroesophageal reflux disease. From theory to practice]. *Suchasna gastroenterolohiia*. 2014;4:38–46. (in Russian).
 4. Bychkov MA. Hastroezofoaheal'na refluksna khvoroba: shliakhy vdoskonalennia diahnostyky ta likuvannia [Gastroesophageal reflux disease: pathways improving diagnosis and treatment]. *Zdorov'ia Ukrainy*. 2016;3:63. (in Ukrainian).
 5. Rubenstein JH, Chen JW. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43 (1):1–14.
 6. Bychkov MA, Mahl'ovana HM. Styl' zhyttia ta poshyrenist' symptomiv hastroezofoaheal'noi refluksnoi khvoroby u studentiv [Lifestyle and symptom prevalence gastroesophageal reflux disease in students]. *Acta medica Leopoliensia*. 2015;21 (4):38–42. (in Ukrainian).
 7. Sheveleva EV, Ilkovich MM, Novikova LN, Pearley VE, Dzadzua DV, Dolina LY. Diaphragm kinetics in pulmonary fibrosis patients and gastroesophageal reflux. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2016; (9):61–5.
 8. Fadiencko HD, Hal'chins'ka VYu, Kushnir IE, Chernova VM, Solomentseva TA, Shapkin AS. Porushennia funktsional'noho stanu endoteliu ta yoho rol' u patohenezi hastroezofoaheal'noi refluksnoi khvoroby v poiednanni z ishemichnoiu khvoroboiu sertsia [Violation functional state of the endothelium and its role in pathogenesis gastroesophageal reflux disease combined with ischemic disease the heart]. *Suchasna gastroenterolohiia*. 2016;5:9–14. (in Ukrainian).
 9. Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, Vasil'ev YuV, Tkachenko EI, Abdulkhakov RA, et al. Rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya «Epidemiologiya gastroezofageal'noy refluksnoy bolezni v Rossii» (MEGRE) [The results of the multicenter study "Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia" (MEGRE)]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2011;83 (1):45–50. (in Russian).
 10. Yadegarfar G, Momenyan S, Khoobi M, Salimi S, Sheikhhaeri A, Farahabadi M, et al. Iranian lifestyle factors affecting reflux disease among healthy people in Qom. *Electron Physician*. 2018;10 (4):6718–24.
 11. Wang Z, Shaheen NJ, Whiteman DC, Anderson LA, Vaughan TL, Corley DA, et al. Helicobacter pylori Infection Is Associated With Reduced Risk of Barrett's Esophagus: An Analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *Am J Gastroenterol*. 2018;113 (8):1148–55.
 12. Seif Amir Hosseini A, Beham A, Uhlig J, Streit U, Uhlig A, Ellenrieder V, et al. Intra- and interobserver variability in the diagnosis of GERD by real-time MRI. *Eur J Radiol*. 2018;104:14–9.
 13. Ostrohljad AV. Pershyi dosvid vyvchennia epidemiolohii hastroezofoaheal'noi refluksnoi khvoroby v Ukraini [The first experience of studying epidemiology gastroesophageal reflux disease in Ukraine]. *Suchasna gastroenterolohiia*. 2006;1:30–2. (in Ukrainian).
 14. Babak MO. Henderni osoblyvosti poshyrenosti hastroezofoaheal'noi refluksnoy khvoroby [Gender features of prevalence gastroesophageal reflux disease]. *Suchasna gastroenterolohiia*. 2011;3:11–6. (in Ukrainian).
 15. Alexeeva O, Keswani RN, Pandolfino JE, Liebovitz D, Gregory D, Yadlapati R. Electronic Clinical Decision Support Tools for Obesity and Gastroesophageal Reflux Disease: The Provider's Perspective. *Am J Gastroenterol*. 2018;113 (6):916.
 16. El-Zimaity H, Di Pilato V, Novella Ringressi M, Brcic I, Rajen-