

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: новое решение старой проблемы

Е.И. Ткаченко¹, Ю.П. Успенский¹, И.Г. Пахомова¹, Н.В. Барышникова¹, А.Е. Каратеев²

¹СПбГМА им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, ²НИИ ревматологии РАМН, Москва

Широкая распространенность хронических кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) органов пищеварения, недостаточный диагностический поиск, частое развитие серьезных осложнений, необходимость крупных финансовых вложений для реализации лечебных программ обуславливают актуальность данной проблемы для практического здравоохранения. Безусловно, феноменология данной группы заболеваний в настоящий период расширилась до качественно нового уровня, выходящего за рамки собственно гастроэнтерологии, привлекая специалистов различных направлений: кардиологов, пульмонологов, отоларингологов, хирургов и даже онкологов.

В настоящее время к КЗЗ относят сравнительно большое количество заболеваний пищеварительного тракта, в развитии которых кислотно-пептический фактор имеет существенное значение. Среди данной группы заболеваний в популяции распространены: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ); язвенная болезнь; неязвенная (функциональная) диспепсия; гастропатия, индуцированная приемом нестероидных противовоспалительных препаратов; синдром Золлингера-Эллисона.

Согласно общемировой статистике, в последние десятилетия отмечается значимый рост числа больных, страдающих ГЭРБ, – наиболее ярким хрестоматийным примером кислотозависимой патологии органов пищеварения [1, 2]. Общность патогенетических механизмов формирования КЗЗ вытекает из положения, выдвинутого известным австрийским ученым К. Schwarz (1910), которое гласит: «Без кислоты нет язвы», что с современных позиций развития гастроэнтерологии позволяет утверждать: «Без кислоты нет не только язвы, но и других кислотозависимых заболеваний органов пищеварения».

История формирования представлений о ГЭРБ уходит своими корнями в античные времена, а упоминание о подобном симптомокомплексе содержится еще в трудах Авиценны. На секционном материале язвенный эзофагит впервые был выявлен в 1879 году Н. Quincke, описавшим на трех посмертных случаях эрозивно-язвенные поражения в нижних отделах пищевода как «язвы пищевода, вызванные перевариванием», и указавшим на их связь с переваривающим действием желудочного сока [3]. W. Tileston в 1906 году подтвердил наблюдения Н. Quincke, определив «пептическую язву пищевода» как самостоятельное заболевание [3]. За последние 100 лет терминология данного страдания динамично менялась, в известной мере эклектически отражая преобладание функционального (сам по себе гастроэзофагеальный рефлюкс может являться физиологическим феноменом и встречаться у абсолютно здоровых людей) или морфологического подходов к оценке природы заболевания: пептический эзофагит, рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит и др.

Впервые современный термин «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» был предложен М. Rossetti в 1966 году. В октябре 1997 г. на междисциплинарном конгрессе в Гевале (Бельгия) было оформлено признание ГЭРБ в качестве самостоятельной нозологической единицы и предложено выделять две формы заболевания: с эндоскопическими изменениями пищевода (собственно ГЭРБ) и без видимых повреждений слизистой оболочки – эндоскопически негативная форма (НЭРБ),

т.е. ГЭРБ без эзофагита [4]. А в 1999 году ГЭРБ официально вошла в Международную классификацию болезней X пересмотра (рубрика К21) и подразделяется на ГЭРБ с эзофагитом (К21.0) и ГЭРБ без эзофагита (К21.1). Тогда же было принято первое руководство по диагностике и лечению этого заболевания, основанное на принципах доказательной медицины. Наиболее частым симптомом заболевания была признана изжога, наблюдаемая как минимум у 75% пациентов [4]. Важным этапом в истории ГЭРБ стало также выделение одного из осложнений длительно существующего рефлюкс-эзофагита – пищевода Барретта, который рассматривается как предраковое в отношении аденокарциномы пищевода заболевание.

Согласно классификации ВОЗ, ГЭРБ – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным и/или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода [5, 6].

Распространенность ГЭРБ среди взрослого населения составляет до 40%. В странах Западной Европы и США широкие эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что 40% лиц постоянно (с различной частотой) испытывают изжогу – основной симптом ГЭРБ. Ежедневно в промышленно развитых странах симптомы ГЭРБ испытывают 4–10% населения, еженедельно – 30%, ежемесячно – 50% [7]. В США и Бельгии только эндоскопически позитивная ГЭРБ выявляется у 21–27% популяции, в Японии – у 16,5%, а в ряде стран Азии – приблизительно у 3–6% [1, 8]. По данным выборочных исследований в некоторых регионах России изжогу периодически испытывают до 48,5% мужчин и 51,4% женщин [9, 10]. Однако следует признать, что первое в России популяционное эпидемиологическое исследование было инициировано президентом Научного общества гастроэнтерологов России директором ЦНИИ гастроэнтерологии Л.Б. Лазебником в рамках реализации программы МЭГРЕ (Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России»). В результате были получены поистине поразительные результаты: оказалось, что распространенность ГЭРБ (наличие изжоги и/или кислой отрыжки 1 раз в неделю и чаще в течение последних 12 месяцев) составила 23,6% [11].

Исследования последних лет свидетельствуют об устойчивой тенденции к более широкому распространению ГЭРБ как в европейских странах, так и странах Азии [2, 5, 12]. Однако истинный уровень заболеваемости, по всей видимости, еще выше, если учесть, что значительная часть больных длительно наблюдается другими специалистами по поводу внепищеводных проявлений ГЭРБ [13, 14, 15]. Все это позволило еще в 1997 году на VI Объединенной европейской гастронеделе в Бирмингеме провозгласить лозунг о том, что XXI век является веком ГЭРБ [16]. В 1998 году ГЭРБ была отнесена к 5 состояниям, которые в наибольшей мере ухудшают качество жизни пациентов [17]. В настоящее время ГЭРБ является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний в амбулаторной гастроэнтерологической практике [18].

Основным терапевтическим направлением лечения ГЭРБ является использование антисекреторной терапии, «золотым стандартом» которой, согласно Генвальскому консенсусу, считаются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Последние, в свою очередь, занимают стойкие лидирующие позиции в лечении кислотозависимых заболеваний органов пищеварения в целом. Между тем известно, что история лечения кислотозависимой патологии с использованием природных кислотонейтрализующих соединений начинается с глубокой древности. Однако первые полученные путем химического синтеза антисекреторные препараты с доказанным и стандартизированным эффектом появились только в XX веке, а самые эффективные из них – в его второй половине [20]. Так, бурное развитие фармакологии привело к появлению более мощных по сравнению с препаратами беладаонны антисекреторных средств. Улучшенным преемником препаратов красавки некоторое время выступал селективный препарат пирензепин (гастроцепин), блокирующий только М1-холинорецепторы париетальных клеток главных желудочных желез. Ключевым же моментом в развитии данного направления в фармакотерапии кислотозависимых заболеваний органов пищеварения стала идентификация H₂-рецепторов париетальных клеток, что послужило толчком для разработки их фармакологических блокаторов. За это уникальное открытие James Black в 1988 г. был удостоен Нобелевской премии в области физиологии и медицины. Препараты данного класса обладали для своего времени достаточно высокой активностью, однако ряд побочных эффектов (диарея, головные боли и др.) существенно ограничивал их применение. Следующей вехой в развитии антисекреторной терапии явилось открытие в 1973 году А. Ganser и J. Forte H⁺/K⁺-АТФазы в кислотопродуцирующих клетках лягушки-быка, что послужило в дальнейшем созданию в 1979 году первого промышленного ИПП омепразола, а в последующем и других представителей данной группы препаратов.

На сегодняшний день ИПП прочно занимают свои позиции как базисные средства лечения кислотозависимых заболеваний органов пищеварения. Современные препараты обладают высокой специфичностью и максимальным уровнем подавления базальной кислотопродукции (табл. 1).

Развитие фармакотерапии позволило достичь значительных успехов в лечении, в первую очередь, язвенной болезни, распространенность, частота рецидивов и осложненных форм которой благодаря совершенствованию антисекреторной и эрадикационной терапии неуклонно из года в год снижается [21, 22]. Вместе с тем в отношении ГЭРБ наблюдается тенденция противоположной направленности, проявляющаяся в перманентном росте заболеваемости на популяционном уровне, что предопределяет необходимость совершенствования подходов к ее лечению.

В настоящее время принципы лечения ГЭРБ, разработанные и сформулированные в Генвальских рекомендациях 1999 года и в рекомендациях 2005 года в Монреале, отражают основные тактические и стратегические направления лечения. При этом тактической целью является уменьшение выраженности клинических симптомов и улучшение качества жизни пациентов [4, 23]. Стратегические цели долгосрочного лечения –

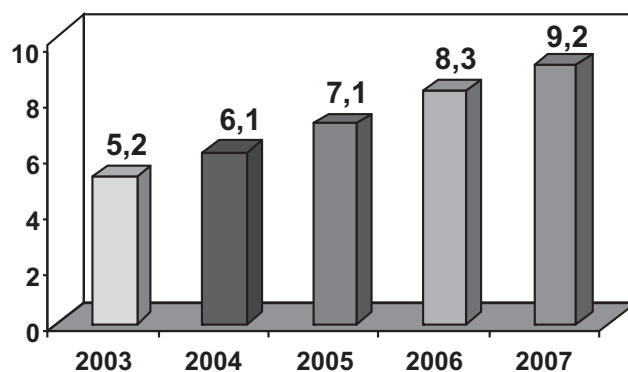


Рис. 1. Рост потребления ИПП в Великобритании (% потребления по 10 млн исследовательской базе). По оси абсцисс – годы исследования; по оси ординат – потребление ИПП в процентах.

предупреждение эрозивного повреждения слизистой оболочки пищевода, прогрессирования этого повреждения и развития осложнений, в том числе пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода [4, 24].

Первой линией лечения во всех случаях ГЭРБ постулируется назначение адекватных доз современных ИПП, которые постепенно снижают до поддерживающих с последующим их назначением в режиме «по требованию» – так называемая терапия Step-Down (от англ. «шаг вниз» – терапия с понижением интенсивности), которая рекомендована в качестве наиболее эффективной и рентабельной схемы лечения для всех форм рефлюксной болезни [4]. Для достижения успешности лечения и устойчивости ремиссии заболевания этими соглашениями рекомендуется длительный (месяцами, в некоторых случаях – годами) прием антисекреторных препаратов в постоянном, интермиттирующем режиме или режиме «on demand» (по требованию). Многочисленные рекомендации и обзоры, вплоть до настоящего времени, свидетельствуют о несомненных, с точки зрения доказательной медицины, успехах антисекреторной терапии пациентов с ГЭРБ в отношении как кратко- так и долгосрочных перспектив [12, 25, 26]. Указанные обстоятельства способствовали поистине лавинообразному увеличению объема продаж ИПП во всем мире. Так, за последние 5 лет в Великобритании ИПП стали принимать почти в 2 раза чаще (рис. 1) [27].

Вместе с тем, согласно данным, полученным исследователями из Нидерландов, длительность и системность применения ИПП во многом определяется социально-экономическим и образовательным уровнем пациентов [28]. Так, лица, имеющие низкий образовательный ценз и социальный статус, используют ИПП чаще и длительней, а наблюдаются у врача реже, тогда как пациенты с высоким уровнем образования и социально-экономическим положением не склонны к постоянному применению данных лекарственных средств.

Более того, несмотря на Генвальские рекомендации, в последние годы все чаще высказываются мнения против назначения антисекреторной терапии всем категориям больных ГЭРБ

Таблица 1. Эволюция кислотосупрессивной эффективности антисекреторных препаратов

Группа антисекреторных препаратов	Годы появления на фармацевтическом рынке	Подавление базальной желудочной кислотопродукции (%)
Неселективные холинолитики (препараты красавки)	1930-е	25–30
Селективные холинолитики (гастроцепин)	1960-е	35–45
H ₂ -гистаминоблокаторы	1972	50–70
Ингибиторы протонной помпы (ИПП)	1980-е	90–99

[29, 30, 31]. Данное обстоятельство обусловлено рядом причин. Во-первых, учитывая различные аспекты как клинического течения, так и диагностического поиска ГЭРБ, Международной рабочей группой гастроэнтерологов в 2005 году в Монреале было пересмотрено определение заболевания, описание симптомов и классификация ГЭРБ. В качестве оптимизированного было предложено следующее определение: «ГЭРБ – это состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений. При этом наиболее характерными симптомами ГЭРБ являются изжога и регургитация (срыгивание, кислая отрыжка), а наиболее распространенным осложнением – рефлюкс-эзофагит». Для оценки выраженности симптомов в отличие от Гензальского определения было принято решение ориентироваться на самочувствие пациента, а не на качество жизни. Концептуально новый подход Монреальского определения ГЭРБ акцентирует особое внимание на эпизодической изжоге, которая часто скрывается под зонтиком неэрозивной ГЭРБ. При этом различия между неэрозивной ГЭРБ и эпизодической изжогой при отсутствии эзофагита определяются термином «troublesome» («трудные, хлопотные, беспокоящие больного симптомы»).

Во-вторых, результаты лечения ИПП различных клинических форм ГЭРБ остаются неоднозначными, что в большей мере относится к эндоскопически негативной ГЭРБ [18, 30]. Так, стратегия эмпирической терапии ИПП ограничена наблюдениями, согласно которым она не столь сильна в разрешении симптомов ГЭРБ, как в разрешении эзофагита [18]. И действительно, при лечении ЭРБ использование ИПП в стандартных терапевтических или, если это необходимо, удвоенных дозах позволяет добиваться заживления эрозий и язв в пищеводе практически у всех пациентов в течение 4–8 нед. При этом поддерживающая терапия в дальнейшем с ежедневным приемом стандартной (или половинной) дозы ИПП обеспечивает ремиссию более чем у 80% пациентов в течение года независимо от исходной тяжести эзофагита [22, 24]. Гораздо сложнее обстоит ситуация с эндоскопически негативной ГЭРБ, превалирование которой в структуре ГЭРБ по сравнению с ЭРБ достигает 60–70% [6] и которая у определенной части пациентов не отвечает должным образом на терапию стандартными или даже удвоенными дозами ИПП [30, 32]. Данное обстоятельство зачастую связано с отсутствием кислых рефлюксов, наличием нормальных показателей закисления дистального отдела пищевода у значительной части пациентов с НЭРБ [33, 34]. Важно отметить, что при исследовании кислотности в пищеводе между лицами, ответившими и не ответившими на терапию ИПП, не получено достоверных различий ($p > 0,05$) [34, 35].

В этих условиях попытки усилить терапию путем увеличения кратности приема антисекреторных препаратов и подключения H_2 -блокаторов к ИПП зачастую не демонстрируют положительного влияния на время экспозиции кислоты в пищеводе [18, 36].

Вместе с тем, отмечая недостаточную эффективность ИПП и кислотосупрессивной терапии в целом в лечении НЭРБ (на 10–30% ниже, чем при эрозивной форме заболевания) [32, 33], и учитывая, что для повышения эффективности этой терапии порой предлагается еще более длительное (годами) и интенсивное (в удвоенных-тройных дозах) применение препаратов названных классов, нельзя не задать вопрос: какова возможная цена столь активной и продолжительной кислотосупрессии?

Для ответа на данный вопрос следует обратиться к основным функциям и физиологическим свойствам соляной кислоты, включающим, как известно, инициацию переваривания белков; денатурацию потенциально иммуногенных белков; участие в абсорбции железа и кальция; участие в абсорбции вита-

мина V_{12} ; инактивацию потенциально патогенных микроорганизмов, поступивших *per os*, и многое другое.

В первую очередь, при угнетении кислотопroduкции на фоне длительного применения антисекреторных средств в результате значительного снижения барьерных свойств желудочного сока создаются условия для развития условно патогенной флоры как в проксимальных (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка), так и в более дистальных отделах желудочно-кишечного тракта. Этот факт нашел свое отражение во многих работах как отечественных, так и зарубежных авторов. В условиях гипо- и анацидности выявлены колонизация слизистой желудка микроорганизмами ротоглотки [37], а также избыточный бактериальный рост в проксимальных отделах тонкой кишки [21]. Кроме того, увеличивается риск возникновения кишечных инфекций [29, 39], в том числе инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, и так называемого псевдомембранозного колита [39, 40]. Choudry M. и соавт [41] сообщили, что из 138 зафиксированных авторами в течение 4 месяцев случаев острой клостридиальной инфекции, подтвержденной наличием токсина *C. difficile* в кале, 88 эпизодов (64%) возникли на фоне лечения ИПП. Исследование случай-контроль (122 эпизода острой клостридиальной инфекции и 244 – контроль, соответствующий по возрасту, полу и получаемой терапии), представленное Jayatilaka S. и соавт [42], подтверждает эти данные. Авторы выявили четкую взаимосвязь между развитием *C. difficile*-ассоциированной диареи и приемом ИПП – ОР = 2,75 (1,68–4,25), но не H_2 -блокаторов – ОР = 0,95 (0,39–2,34).

Одной из наиболее крупных работ, демонстрирующих значение данной проблемы, явилось эпидемиологическое исследование Akhtar A. и соавт. [43]. За 9-летний период они собрали информацию о 640 больных с установленным диагнозом клостридиальной диареи. 576 их этих пациентов (90%) получали антибиотики, 35 (5%) – химиотерапию. Сформировав соответствующую по полу и возрасту контрольную группу из 650 больных, получавших аналогичную терапию (83% – антибиотики, 6% – химиотерапию), исследователи выявили явное отличие в частоте использования ИПП. Их получали 45% больных с клостридиальной диареей и лишь 29% больных контрольной группы (ОР = 2,0; 1,6–2,6). Dial S. и соавт. [44], наблюдавшие когорту из 1187 больных, получавших антибиотики, выявили 81 эпизод (6,8%) диареи, вызванной клостридиями. Мультивариантный анализ показал, что использование ИПП удваивало риск развития этого осложнения – ОР = 2,1 (1,2–5,5). Авторы, проведя в 2005 г. мета-анализ всех доступных источников, суммировали риск инфекции *C. difficile* у получавших ИПП – ОР составил 2,9 (2,4–3,4), то есть, по мнению авторов, взаимосвязь абсолютно очевидна: отмечен любопытный факт, что с началом эры повсеместного использования ИПП – за последние 10–15 лет – суммарная частота клостридиальной диареи в популяции резко возросла [45]. Так, если в 1994 г. отмечался 1 эпизод этого опасного осложнения на 100 тысяч жителей, то в 2004 – 22 на 100 тысяч (!). Очевидно, что ответственность за это не может быть возложена на широкое применение антибиотиков, которые вошли в повсеместную клиническую практику гораздо раньше – еще в 40-50-е годы прошлого века. Тяжелые нарушения микробного равновесия в ЖКТ, возникающие на фоне приема ИПП, не исчерпываются, разумеется, только инфекцией *C. difficile*. Показана также взаимосвязь с активацией других патогенов – в частности, сальмонеллы и кампилобактера. Так, Leonardo J. и соавт. [46] провели мета-анализ 12 исследований (всего 2948 больных), в которых изучалась взаимосвязь между приемом ИПП и инфекцией *C. difficile*, и 6 работ (всего 11280 больных), посвященных влиянию антисекреторной терапии на развитие кишечной инфекции иной этиологии, в том числе сальмонеллеза и кампилобактериоза.

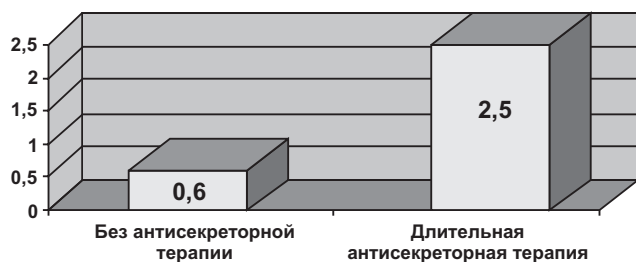


Рис. 2. Риск развития пневмонии у лиц, длительно принимающих ИПП, и лиц без антисекреторной терапии. По оси абсцисс – группы пациентов (длительно принимающих и не принимающих ИПП); по оси ординат – частота пневмонии (1000 пациентов/лет).

Риск развития последних оказался достаточно высок – ОР = 3,33 (1,84–6,02), даже выше, чем клостридиальной диареи – ОР = 1,96 (1,28–3,00). Это также подтверждает более позднее масштабное исследование случай-контроль Garsia Rodriguez L. и соавт. [47], включавшее 6414 больных с острым бактериальным гастроэнтеритом и 50 тысяч лиц в качестве соответствующего контроля. Было установлено, что ИПП ассоциировались с существенным нарастанием опасности развития сальмонеллеза и кампилобактериоза – ОР = 2,9 (2,5–3,5). Еще выше был риск при использовании высоких доз ИПП – ОР = 5,0 (2,7–9,3). Интересно, что прием H_2 -блокаторов не ассоциировался с нарастанием частоты гастроэнтерита.

Нельзя не отметить и факт повышенного риска развития кандидозной инфекции брюшной полости на фоне длительного применения ИПП [35].

Кроме того, в условиях медикаментозно индуцированной гипо- и ахлогидрии меняется (расширяется) эволюционно выработанная среда естественного обитания микроорганизма *Helicobacter pylori*. Гастроэнтерологам хорошо известна проблема миграции *H. pylori* из антрального отдела в область тела желудка с быстрым развитием воспалительных изменений и атрофии на фоне длительной терапии ИПП. Даже кратковременный прием ИПП, по данным ряда исследователей, сопровождается экспансией микроорганизма за пределы антрального отдела желудка, развитием воспалительных изменений тела желудка, сохраняющихся до 2 лет после отмены антисекреторной терапии [48, 49]. Примером этого является работа Kuipers E. и соавт. [50], основанная на многолетнем (в среднем 5 лет) наблюдении за когортой из 179 больных ГЭРБ, перенесших фундопликацию или непрерывно получавших ИПП. После операции ни у кого из инфицированных *H. pylori* больных не отмечалось нарастание активности и атрофии слизистой фундального отдела. В то же время среди получавших ИПП активный гастрит тела желудка с атрофией слизистой был выявлен у 18 из 59 пациентов, имевших *H. pylori*. Через 8 лет Kuipers E. и соавт. представили данные проспективного исследования, в котором больные ГЭРБ (231 человек), исходно инфицированные хеликобактером, в течение 12 месяцев получали омепразол по 20 мг в сутки. При этом в начале исследования 111 больным была проведена эрадикация *H. pylori*, а 120 – нет. Соответственно, в первой подгруппе отмечалось явное снижение выраженности как антрального гастрита, так и гастрита тела желудка. Напротив, во второй подгруппе активность гастрита тела желудка явно нарастала ($p < 0,01$). Следовательно, на фоне длительного (более 7 лет) приема ИПП примерно у трети пациентов (35%) формируется атрофический гастрит, который, как известно, является первой ступенью каскада прогрессивного развития неопластических изменений Корреа. Другим вероятным механизмом развития онкопатологии может быть выработка канцерогенов микроор-

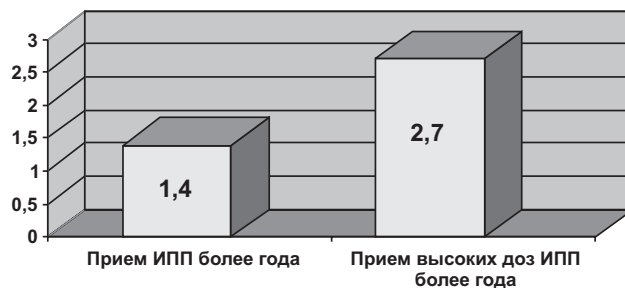


Рис. 3. Риск перелома шейки бедренной кости при приеме стандартных и высоких доз ИПП более года. По оси абсцисс – группы пациентов (принимающие стандартные и высокие дозы ИПП более года); по оси ординат – риск перелома шейки бедренной кости (ОР).

ганизмами, неинaktivированными желудочным соком [37, 38]. Благодаря этим данным, многие западные эксперты придерживаются той точки зрения, что все больные ГЭРБ, нуждающиеся в длительном приеме ИПП, должны быть обследованы на наличие *H. pylori* и при выявлении этого микроорганизма – пройти курс эрадикационной терапии. Еще одним нежелательным эффектом длительной кислотосупрессивной терапии является факт более частого возникновения инфекций дыхательной системы. При этом крайне неприятным сюрпризом оказалось наличие взаимосвязи между приемом ИПП и развитием «уличной» (негоспитальной) пневмонии. Так, у лиц, принимающих антисекреторные препараты, пневмония развивается в 4,47 раза (4,63 – ИПП; 4,24 – H_2 -блокаторы) чаще тех, кто их не принимает (рис. 2) [51]. Кроме того, у пациентов, продолжающих принимать ИПП, риск развития пневмонии в 1,89 раз выше, чем у прекративших их прием [38, 51]. В то же время Gulmez S. и соавт. [52] провели исследование случай-контроль, изучив прием антисекреторных препаратов у 7642 больных с пневмонией и у 34176 лиц без этого заболевания. Риск был значимо повышен для получавших ИПП – ОР = 1,5 (1,3–1,7), но не для тех, кто принимал H_2 -блокаторы.

Объяснений этому феномену может быть несколько. С одной стороны, нарушаются защитные свойства желудочного сока, что имеет большое значение для тяжелых больных пожилого возраста. С другой стороны, ИПП способны блокировать H^+/K^+ -АТФазу нейтрофилов, угнетая их фагоцитарную активность, способность к дегрануляции [53].

В ряде исследований показано также, что при длительном приеме ИПП возрастает риск переломов, обусловленных остеопорозом, который, вероятно, связан с нарушением всасывания кальция и торможением остеокластогенеза. Так, прием ИПП длительностью более 5 лет ведет к значимому росту риска переломов шейки бедра, а более 7 лет – сопровождается ростом общего числа переломов. Прием высоких доз ИПП больше года в 1,9 раза увеличивает риск перелома шейки бедра (рис. 3) [31].

Еще одним нежелательным эффектом, возникающим на фоне длительного приема ИПП, является факт снижения интрагастральной концентрации витамина С, особенно в биологически активной антиоксидантной форме, в результате относительной нестабильности витамина при высоком рН. ИПП также могут играть роль и в снижении биодоступности витамина С, поступающего с пищей. Этот эффект, согласно данным К. McColl [54], наиболее выражен у НР-позитивных пациентов.

Побочные эффекты ИПП, помимо связанных с глубоким подавлением кислотообразующей функции желудка, могут иметь и совершенно иную природу. Несомненно, что фармакологическая мишень ИПП – H^+/K^+ -АТФаза париетальных клеток – является органоспецифическим ферментом. Однако в цитоплазме многих клеток человеческого организма ло-

Таблица 2. Виды и распределение H⁺-АТФазы в организме человека

Вид H ⁺ -АТФазы	Парietальная H ⁺ /K ⁺ -АТФаза	Вакуолярная H ⁺ -АТФаза
Расположение	Желудок (париетальные клетки)	Остеокласты
		Лейкоциты
		Эпителиальные клетки почек
Физиологическая роль	Секреция HCl	Костная резорбция
		Фагоцитоз
		Ацидификация мочи

кализуется близкий по биохимическому строению фермент – вакуолярная H⁺-АТФаза, активность которой в той или иной степени может быть подавлена при использовании ИПП. Suzuki M. и соавт. [53] суммировали возможные побочные эффекты ИПП, определяемые этим механизмом (табл. 2). Как видно, могут пострадать такие важнейшие функции, как фагоцитарная активность лейкоцитов, костная резорбция (процесс, необходимый для восстановления нормальной костной ткани) и ацидификация мочи.

Важно подчеркнуть и ревизию представлений о превентивном влиянии ИПП в отношении развития пищевода Барретта и рака пищевода, отмеченную в обзоре американской ассоциации гастроэнтерологов за 2008 год [55].

Таким образом, можно утверждать, что кислотосупрессивная терапия, несмотря на несомненную ее эффективность для больных с эрозивной рефлюксной болезнью, способна оказывать значительное негативное воздействие на здоровье человека. При этом следует признать, что она воздействует далеко не на все патогенетические механизмы ГЭРБ. Отечественное определение заболевания обращает внимание на существование иных факторов в его формировании и прогрессировании. Так, в рамках «первого московского соглашения по терапии кислотозависимых заболеваний» было предложено более полное определение ГЭРБ как «хронического, как правило, постепенно прогрессирующего заболевания, в основе которого лежат различные факторы (нарушение двигательной функции пищевода и желудка, продолжительное и периодически возникающее воздействие желудочного и дуоденального содержимого на слизистую оболочку пищевода, нервно-трофические и гуморальные нарушения), приводящие к возникновению воспалительно-дегенеративных поражений пищевода» [22].

Помимо кислотно-пептического к факторам, привносящим свой вклад в развитие ГЭРБ, следует отнести снижение резистентности слизистой оболочки пищевода и изменение тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС). Резистентность слизистой оболочки пищевода, как известно, обуславливается защитной системой, состоящей из трех основных частей: 1) *преэпителиальная защита*, включающая муцин, немучиновые протеины, бикарбонаты, простагландин E2, эпидермальный фактор роста; 2) *эпителиальная защита* – нормальная регенерация слизистой оболочки пищевода (клеточные мембраны, межклеточные соединительные комплексы, внутриклеточные и внеклеточные буферные системы; клеточная пролиферация и дифференцировка); 3) *постэпителиальная защита* (нормальный кровоток и нормальный тканевой кислотно-щелочной баланс). При развитии ГЭРБ потенциально возможным является парциальное или сочетанное ослабление всех компонентов резистентности. В свою очередь патофизиологические механизмы возникновения спонтанного (или преходящего) расслабления нижнего пищеводного сфинктера (НПС) в настоящее время активно изучаются [15]. Транзиторные релаксации НПС могут быть ответом на незаконченное глотание, вздутые живота, поэтому рефлюксные эпизоды часто возникают после приема

пищи. Среди причин, приводящих к учащению эпизодов спонтанной релаксации (расслабления) НПС, важно отметить: нарушение перистальтики пищевода; торопливую, быструю и обильную еду, во время которой проглатывается большое количество воздуха (аэрофагия); метеоризм; язвенную болезнь; дуоденостаз любой этиологии; а также избыточное употребление в пищу жирного мяса, тугоплавких жиров, мучных изделий, острых приправ, жареных блюд, поскольку эти виды пищи способствуют длительной задержке пищевых масс в желудке и повышению внутрибрюшного давления.

Существенную роль в развитии и прогрессировании ГЭРБ играет качественный состав рефлюктата, количество в нем хлористоводородной кислоты, пепсина, желчных кислот, трипсина, лизолецитина и других ингредиентов.

В настоящее время установлено, что воспалительно-деструктивные изменения слизистой оболочки пищевода при щелочном (желчном) рефлюксе более выражены, чем при изолированной кислотной агрессии [56]. Кроме того, присутствие желчи в рефлюктате повышает риск развития цилиндроклеточной метаплазии (пищевода Барретта) и малигнизации в пищеводе [57].

Можно отметить ряд других механизмов, способствующих формированию ГЭРБ. Выявлено повышение количества тучных клеток в слизистой оболочке, в эксперименте выявлена ускоренная дегрануляция этих клеток с выделением провоспалительных медиаторов (в первую очередь гистамина) [58]. Некоторые ученые обращают внимание на то, что сенсibilизация рецепторов слизистой пищевода и формирование симптомов заболевания могут быть обусловлены не только воздействием соляной кислоты, но выделением именно провоспалительных медиаторов [33]. Роль оксидантного стресса в патогенезе ГЭРБ также не вызывает сомнений. Достаточно давно установлено, что свободные радикалы играют ключевую роль в повреждении слизистой при воспалительной реакции [59].

Важную роль в инициации клинических проявлений заболевания играет повышенная чувствительность (гиперсенситивность) слизистой оболочки пищевода, характерная для функциональной патологии [4]. И, наверное, отнюдь не случайно в работах последних лет регулярно отмечается высокая частота ассоциации ГЭРБ с различной функциональной патологией органов желудочно-кишечного тракта, преимущественно с синдромом раздраженного кишечника [30]. При этом подчеркивается, что подобное сочетание характеризуется снижением эффективности антисекреторной терапии ГЭРБ.

В этих условиях проблема дисфункции центральной нервной системы в инициации гастроэзофагеального рефлюкса в последние годы приобретает все большую актуальность. Так, R. Fass и соавт. [60] отмечают, что стресс, индуцированный психологическим воздействием, приводит к снижению порога восприятия и увеличивает интенсивность восприятия инфузии кислоты в пищевод, независимо от степени повреждения слизистой оболочки. В работе B. Avidan и соавт. [61] показано, что пациенты с психическими расстройствами досто-

верно чаще, чем в контроле, предъявляли жалобы на изжогу, кашель и дисфагию. Отечественными исследователями получены очень показательные данные о связи функциональных эзофагеальных болей в области грудной клетки и моторных нарушений пищевода (в том числе и у больных рефлюксной болезнью) с различными психическими нарушениями, в числе которых встречаются депрессивные расстройства (у 52% из 84 больных), соматизированные нарушения – у 20%, чувство страха – у 36% [62]. Важно подчеркнуть, что в этих случаях отмечена недостаточная эффективность терапии прокинетики и положительный эффект психотропных препаратов.

В работе Гриневича В.Б., Саблина О.А. [63] также показано, что в клиническую картину ГЭРБ (особенно эндоскопически негативной ее формы) несомненный вклад вносят компоненты психосоматической детерминации. Авторы исследовали двигательную функцию пищевода методом внутриводной импедансометрии, а также оценивали психологический статус и качество жизни пациентов: при наличии эндоскопических изменений в пищеводе не отмечено нарушений психологического статуса, тогда как у пациентов с эндоскопически негативной ГЭРБ выявлялись повышенные уровни личностной и реактивной тревожности, депрессии, социально-психологической дезадаптации. При оценке качества жизни были выявлены более низкие показатели при эндоскопически негативных вариантах ГЭРБ, чем при наличии эрозий (в последнем случае у пациентов чаще выявлялись изменения моторики пищевода в виде нарушения его вторичной перистальтики на фоне удлинения общего времени внутрипищеводного pH < 4 более 1 часа в сутки).

Исходя из всего вышесказанного, можно утверждать, что ГЭРБ, по взятой с определенным приближением аналогии с язвенной болезнью, возникает вследствие дисбаланса между агрессивными факторами рефлюктата и факторами защиты, развивающегося на фоне нарушения сенсорной функции верхних отделов пищеварительного тракта.

Существующие проблемы в лечении ГЭРБ, в первую очередь ее эндоскопически негативной формы, стимулируют поиск оптимальных подходов к ведению больных. Так, в настоящее время появляются принципиально новые препараты, способные оказывать комплексное воздействие на различные пути патогенеза, прежде всего, неэрозивной формы заболевания. Отметим, что концепция об оптимальности выбора ИПП – а их создание, безусловно, явилось выдающимся достижением в области гастроэнтерологии – для лечения эрозивного эзофагита на нынешнем уровне знаний и накопленного клинического опыта пересмотру не подлежит. Одним из примеров такого дифференцированного подхода можно считать появившийся относительно недавно на российском фармацевтическом рынке (в Европе опыт применения составляет около 25 лет) альгинатсодержащий препарат «Гевискон форте», который, с одной стороны, подобно антацидам не влияет на механизмы выработки соляной кислоты в желудке, то есть, иными словами, не изменяет его нормальную физиологию, а с другой, согласно многочисленным литературным свидетельствам, обладает существенными временными рамками для поддержания внутрипищеводного pH > 4, что является неотъемлемым условием достижения клинико-эндоскопической ремиссии эзофагита [64].

Основные фармакологические и клинические эффекты Гевискона форте связаны с наличием альгиновой кислоты, которая представлена в препарате в виде альгината натрия (1000 мг/10 мл). Кроме того, в составе препарата содержатся гидрокарбонат калия (200 мг/10 мл) и ряд вспомогательных компонентов, полностью сбалансированных по своему составу.

Клинические возможности альгинатов в гастроэнтерологии многогранны. Так, их цитопротективные свойства связаны с образованием защитной пленки и созданием условий для

синтеза простагландинов E2, что используется для стимуляции заживления эрозивно-язвенных дефектов, гемостатические – проявляются в способности останавливать местные желудочные кровотечения. При взаимодействии альгината натрия с хлористоводородной кислотой желудочного сока, происходит образование гелевого барьера-плота, который механически предохраняет слизистую оболочку пищевода от дальнейшего воздействия соляной кислоты и пепсина, что проявляется в значительном ослаблении диспепсических и болевых ощущений. Одновременно альгинатам присущи также сорбционные свойства в отношении желчных кислот и лизолецитина, что уменьшает риск развития и прогрессирования антрального рефлюкс-гастрита и обеспечивает протекцию «щелочного» рефлюкса желудочного содержимого в пищевод.

Именно в формировании механического барьера-плота, который предупреждает заброс содержимого желудка в пищевод, заключается основной механизм действия Гевискона форте (нами уже упоминалось, что к основным патогенетическим аспектам развития ГЭРБ относится не только кислотно-пептический фактор, но и двигательная дисфункция пищевода, что проявляется частыми и длительными гастроэзофагеальными рефлюксами). При этом гидрокарбонат калия, являясь источником CO₂, придает плоту «плаучесть», тогда как вспомогательное вещество – карбонат кальция связывает друг с другом длинные молекулы альгината для укрепления образовавшегося защитного барьера. Антирефлюксные свойства Гевискона форте можно назвать в некотором роде универсальными не только по значимости и временному интервалу, но и по качественным характеристикам. Создавая защитный барьер на поверхности желудочного содержимого, Гевискон форте способен значительно и длительно (более 4,5 ч) уменьшать количество как патологических гастроэзофагеальных, так и дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов, создавая тем самым условия физиологического «покая» для слизистой оболочки пищевода.

Важно подчеркнуть отсутствие системного действия Гевискона форте, механизм которого имеет физическую природу.

Указанные преимущества Гевискона форте, несомненно, могут позволить достичь положительных результатов в лечении эндоскопически негативного варианта ГЭРБ (НЭРБ), а также форм заболевания, рефрактерных к терапии антисекреторными средствами. При этом, в случае необходимости, возможно рассмотрение использования Гевискона форте как в варианте монотерапии, так и в комбинации с ИПП (в отношении категории больных с эрозивным эзофагитом, совместном течении ГЭРБ с язвенной болезнью, а также хроническим панкреатитом) для достижения аддитивного эффекта [65]. Особенно важно подчеркнуть, что одновременный прием Гевискона форте и ИПП не влияет на фармакокинетику последних, а также на формирование и длительность альгинатного барьера.

Отдельно следует выделить перспективы использования Гевискона форте пациентами пожилого возраста, у которых нередко встречается атрофия слизистой оболочки желудка и преобладает, как правило, неокислотный рефлюкс, когда коррозийное действие на слизистую пищевода оказывают щелочные компоненты рефлюктата (лизолецитин, желчные кислоты и др.). Принципиально важно, что преимущества Гевискона форте в лечении ГЭРБ и отсутствие системного эффекта вполне обоснованно нашли применение у беременных и кормящих женщин [66].

Указанные направления лечения ГЭРБ соотносятся также с перспективами использования в гастроэнтерологической практике препаратов комбинированного действия на основе гвайазулена (вещества растительного происхождения, оказывающего кислотонейтрализующее, антиоксидантное, противовоспалительное и иные полезные для лечения КЗЗ действия) и диметикона – пеногасителя, эффективно купирующего мете-



Рис. 4. Варианты дифференцированного подхода к ведению пациентов с ГЭРБ и эпизодической изжогой.

оризм [67]. Гвайазулен-содержащие препараты наряду с альгинатами являются ярким примером терапии, основанной на использовании природных соединений, то есть терапии наиболее физиологической, наиболее безопасной и в то же время полностью соответствующей строгим клиническим показаниям в лечении больных.

Учитывая вышесказанное, тактика ведения пациентов с ГЭРБ и эпизодической изжогой должна базироваться на дифференцированном подходе (рис. 4).

Так, пациентам с эпизодической изжогой (как правило, реже 1 раза в неделю), не доставляющей беспокойство, возможно проведение эмпирической антирефлюксной терапии альгинатами (Гевискон форте). Больным с эндоскопически негативной формой ГЭРБ также показана антирефлюксная терапия, при недостаточной эффективности которой необходима детализация психосоматического компонента данного страдания с последующим назначением препаратов анксиолитического или антидепрессивного действия. При наличии эрозивно-язвенных поражений пищевода терапией первой линии являются ИПП. Для достижения аддитивного эффекта возможно совместное применение ИПП и антирефлюксных препаратов (например, ИПП и Гевискона форте, о чем упоминалось выше).

Таким образом, учитывая возможность развития целого ряда неблагоприятных эффектов длительной кислотосупрессии и патогенетической неоправданности или недостаточности назначения ИПП в терапии значительного числа больных ГЭРБ, следует признать, что необходим взвешенный и дифференцированный подход к назначению на длительный период мощных подавителей желудочной секреции на основе суммарной оценки потенциальных выгод и рисков данной терапии и соблюдения принципа «*no!i posere*» – не навреди. Требуется выработка принципиально новых подходов к лечению ГЭРБ с применением препаратов, обладающих высоким профилем безопасности (например, альгинаты или гвайазулен-содержащие средства), что позволяет существенно повысить эффективность терапии, а также качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Исаков В.А.* Эпидемиология ГЭРБ: восток и запад // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Специальный выпуск. – 2004. – № 5. – С. 2–6.
2. *Lim L.G., Ho K.Y.* Gastroesophageal reflux disease at the turn of millennium // World. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 9, No. 10. – P. 2135–2136.
3. *Dent J.* From 1906 to 2006 – a century of major evolution of understanding of gastro-oesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. & Therapeutics. – 2006. – Vol. 24, No. 9. – P. 1269–1281.
4. *Dent J., Brun J., Fendrick A.M.* An evidence-based appraisal of reflux disease management: the Genval Workshop Report // Gut. – 1999. – Vol. 44. – P. 1–16.
5. *Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А.* Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генвала к Монреалу // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. – 2007. – № 5. – С. 4–10.
6. *Маев И.В., Трухманов А.С.* Неэрозивная рефлюксная болезнь с позиций современной гастроэнтерологии: клинические особенности и влияние на качество жизни пациентов // Рус. Мед. Журн. – 2004. – Т. 12, № 23. – С. 1344–1348.
7. *Bohmer C.J., Klinkenberg-Knol E.C., Niezen-de-Boer R.C. et al.* The prevalence of gastro-oesophageal reflux disease based on non-specific symptoms in institutionalized, intellectually disabled individuals // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1997. – Vol. 9, No. 2. – P. 187–190.
8. *Allescher H.D.* Diagnosis of gastroesophageal reflux // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. – 2002. – Vol. 91, No. 18. – P. 779–790.
9. *Курилович С.А., Решетников В.О.* Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири. – Новосибирск, 2000. – 165 с.
10. *Цуканов В.В., Гаркун О.Л.* Клинико-морфологические особенности Н. pylori-ассоциированных заболеваний у сельского населения Тывы // Рос. журн. гастроэнт., гепатол., колопрокт. – 2002. – № 5 (прил. 17). – С. 41.
11. *Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А.* Общество против изжоги // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. – 2007. – № 4. – С. 5–10.
12. *Исаков В.А.* Новая парадигма ГЭРБ и длительная терапия ингибиторами протонного насоса // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. – 2006. – № 4. – С. 53–58.
13. *Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н.* Эзофагеальные и экстраэзофагеальные проявления ГЭРБ: основы диагностики и лечения. Харьков: Харьковский гос. мед. универ., 2005.
14. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.* Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. – М.: Триада-X, 2000. – 180 с.
15. *Саблин О.А.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ее внепищеводные проявления: клинико-диагностическое значение двигательных дисфункций верхних отделов пищеварительного тракта: Дис. ... д-ра мед. наук – СПб., 2004. – 316 с.
16. *Шентулин А.А.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Spicilium medicum. – 2000. – Т. 2, № 7. – С. 32–37.
17. *Revicki D.A., Wood M., Maton P.N. et al.* The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life // Am. J. Med. – 1998. – Vol. 104. – P. 252–258.
18. *American gastroenterological association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 135. – P. 1383–1391.*
20. *Миницикин О.Н.* Место современных антацидных препаратов в лечении кислотозависимых заболеваний // Лечащий врач. – 2001. – № 5–6. – С. 8–10.
21. *Добровольский О.В., Сереброва С.Ю.* Терапия язвенной болезни и проблемы сохранения микроэкологии желудочно-кишечного тракта // Рус. мед. журн. – 2007. – Т. 15, № 16. – С. 1–7.
22. *Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Григорьев П.Я. и соавт.* Терапия кислотозависимых заболеваний (проект «Первое московское соглашение», 5 февраля 2003 г.) // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. – 2003. – № 4. – С. 1–15.
23. *Quigley E.M.* Factors that influence therapeutic outcomes in symptomatic gastroesophageal reflux disease // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 4, No. 3. – P. 218–224.

24. *Bytzer P.* Goals of therapy and guidelines for treatment success in symptomatic gastroesophageal reflux disease patients // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98, No. 3. – P. 31–39.
25. *Лануна Т.Л.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: изменчивая и консервативная позиция // *РМЖ «Болезни органов пищеварения»*. – 2009. – Том 9, № 1. – С. 1–4.
26. *Lagergren J., Bergstrom R., Lindgren A. et al.* Symptomatic Gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340, No. 11. – P. 825–831.
27. *Shonde A., Vinogradova Y., Leighton M. et al.* Use of aspirin and proton pump inhibitors in 10 million patient database // *Gut.* – 2008. – Vol. 57 (suppl II). – A14.
28. *Van Boxel O.S., Hagens M.P., Smout A.J. et al.* The influence of socioeconomic status on proton pump inhibitor use in a large population in the Netherlands // *Gut.* – 2008. – Vol. 57 (suppl. 2). – P. 14–15.
29. *Laine L., Ahnen D., McClain C. et al.* Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol. 14. – P. 651–668.
30. *Monnikes H., Dorfler H. et al.* Does the presence of IBS-like symptoms influence the response of GERD patients to PPI therapy // *Gut.* – 2008. – Vol. 57 (suppl II). – A101.
31. *Targownik L.E., Lix L.M., Prior H.J. et al.* Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures // *Can. Med. Assoc. J.* – 2008. – Vol. 179. – P. 319–326.
32. *Ishino Y., Sugano K.* Acid-suppressive strategy against gastroesophageal reflux diseases and non-erosive reflux diseases: the alternative of proton-pump inhibitors or H₂ receptor antagonists // *Nippon Rinsho.* – 2007. – Vol. 65, No. 5. – P. 891–894.
33. *Пасечников В.Д.* Функциональная изжога – проявление неэрозивной рефлюксной болезни или нарушение висцерального восприятия в пищеводе? // *Consilium Medicus.* – 2003. – Т. 5, № 6. – С. 312–318.
34. *Fass R.* Distinct phenotypic presentations of Gastroesophageal reflux disease: a new view of the natural history // *Dig. Dis.* – 2004. – Vol. 22, No. 22. – P. 100–107.
35. *Cat T.B.* The Annals of Pharmacotherapy. – 2008. – Vol. 42, No. 2. – P. 185–191.
36. *Kromer W., Kruger U., Huber R. et al.* Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates // *Pharmacology.* – 1998. – Vol. 56. – P. 56–70.
37. *Kokkola A., Sipponen P., Arkkila P. et al.* Does the eradication of *Helicobacter pylori* delay the diagnosis of gastric cancer? // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 43, No. 12. – P. 1456–1460.
38. *Canani R.B., Cirillo P., Roggero P. et al.* Therapy with gastric acidity inhibitors increases risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia // *Pediatrics.* – 2006. – Vol. 117. – P. 817–820.
39. *Cunningham R.* Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* disease: further evidence from the community // *Can. Med. Assoc. J.* – 2006. – Vol. 175. – P. 757–758.
40. *Dial S., Delaney J.A.C., Schneider V. et al.* Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy // *Med. Assoc. J.* – 2006. – Vol. 175. – P. 745–748.
41. *Choudhry M., Soran H., Ziglam H.* Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in patients with *Clostridium difficile*-associated disease // *QJM.* – 2008. – Vol. 101, No. 6. – P. 445–448.
42. *Jayatilaka S., Shakov R., Eddi R. et al.* *Clostridium difficile* infection in an urban medical center: five-year analysis of infection rates among adult admissions and association with the use of proton pump inhibitors // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 2007. – Vol. 37, No. 3. – P. 241–247.
43. *Akhtar A.J., Shaheen M.* Increasing incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in African-American and Hispanic patients: association with the use of proton pump inhibitor therapy // *J. Natl. Med. Assoc.* – 2007. – Vol. 99, No. 5. – P. 500–504.
44. *Dial S., Ahrasadi K., Manoukian C. et al.* Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies // *CMAJ.* – 2004. – Vol. 171, No. 1. – P. 33–38.
45. *Dial S., Delaney J., Barkun A. et al.* Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294, No. 23. – P. 2989–2995.
46. *Leonard J., Marshall J., Moayyedi P.* Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102, No. 9. – P. 2047–2056.
47. *García Rodríguez L., Ruigómez A., Panés J.* Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5, No. 12. – P. 1418–1423.
48. *Graham D.Y., Opekun A.R., Yamaoka Y. et al.* Early events in proton pump inhibitor-associated exacerbation of corpus gastritis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 17, No. 2. – P. 193–200.
49. *Meining A., Bossecker H., Caspary W.F. et al.* H₂-receptor antagonists and antacids have an aggravating effect on *Helicobacter pylori* gastritis in duodenal ulcer patients. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1997. – Vol. 11, No. 4. – P. 729–734.
50. *Kuipers E.Y., Lundell L., Klinkenberg-Knol E.C. et al.* Atrophic Gastritis and *Helicobacter pylori* Infection in Patients with Reflux Esophagitis Treated with Omeprazole or Fundoplication // *The New England Journal of medicine.* – 1996. – Vol. 334, No. 16. – P. 1018–1022.
51. *Laheij R., Sturkenboom M., Hassing R.-J. et al.* Risk of Community-Acquired Pneumonia and Use of Gastric Acid-Suppressive Drugs // *J. Am. Med. Assoc.* – 2004. – Vol. 292. – P. 1955–1960.
52. *Gulmez S., Holm A., Frederiksen H. et al.* Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study // *Arch Intern Med.* – 2007. – Vol. 167, No. 9. – P. 950–955.
53. *Suzuki M., Suzuki H., Hibi T.* Proton pump inhibitors and gastritis // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2008. – Vol. 42, No. 2. – P. 71–75.
54. *McCull K.E.L.* Effect of Proton Pump Inhibitors on Vitamins and Iron // *The American Journal of Gastroenterology.* – Vol. 104 (suppl. 2). – P. S5–S9.
55. American gastroenterological association technical review on the management of gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 135. – P. 1392–1413.
56. *Пасечников В.Д., Иващенко О.И., Силько Е.Н. и др.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с атипичными клиническими проявлениями // *Гедеон Рихтер в СНГ.* – 2000. – № 3. – С. 36–40.
57. *Dixon M.F., Axon A.T.R.* Bile reflux gastritis and Barrett's esophagus: Further evidence of a role for duodenogastroesophageal reflux? // *Gut.* – 2001. – Vol. 49. – P. 359–363.
58. *Barclay R.L., Dinda P.K., Morris G.P. et al.* Morphological evidence of mast cell degranulation in an animal model of acid-induced esophageal mucosal injury // *Dig. Dis. Sci.* – 1995. – Vol. 40, No. 8. – P. 1651–1658.
59. *Oh T.Y., Lee J.S., Ahn B.O. et al.* Oxidative damages are critical in pathogenesis of reflux esophagitis: implication of antioxidants in its treatment // *Free Radic. Biol. Med.* – 2001. – Vol. 30, No. 8. – P. 905–915.
60. *Fass R., Malagon I.B., Naliboff B. et al.* // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 118, No. 4. – A637.
61. *Avidan B., Sonnenberg A., Giblovich H. et al.* Reflux symptoms are associated with psychiatric disease. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2001. – Vol. 15. – P. 1907–1912.
62. *Фролькис А.В.* Современная фармакотерапия в гастроэнтерологии. – СПб.: СпецЛит, 2000. – 190 с.
63. *Гриневиц В.Б., Саблин О.А.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ее внепищеводные проявления: современные представления о диагностике и лечении. – СПб.: Берста, 2004. – 172 с.
64. *Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Ткаченко Е.И.* Первый в России опыт использования Гевискона в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *РМЖ «Гастроэнтерология»*. – 2007. – Т. 15, № 22. – С. 1–4.
65. *Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Бубякина В.Н.* Патогенетическое обоснование перспектив клинического использования альгинат-содержащего препарата «Гевискон» у пациентов с хроническим панкреатитом, сочетающимся с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *РМЖ «Гастроэнтерология»*. – 2007. – Т. 15, № 28. – С. 2171–2176.
66. *Линдору С.В., Резнел П., Сайкс Дж. и др.* Открытое многоцентровое исследование по оценке безопасности и эффективности нового средства от изжоги («Гевискон форте») во время беременности // *ЦЖСР.* – 2003. – Том 57, № 3. – С. 1–6.
67. *Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Каратеев А.Е. и др.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические основы дифференцированной тактики лечения // *Эксперимен. и клин. гастроэнтерол.* – 2009. – № 2. – С. 104–114.