

РОЛЬ НОЧНЫХ РЕФЛЮКСОВ И УРОВНЯ АДИПОНЕКТИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ В РАЗВИТИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПОВЫШЕННОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Козлова Н.М.¹, Калиновская И.Ю.¹, Сайфутдинов Р.Г.², Рыжкова О.В.¹, Федорова С.О.¹

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения РФ (Иркутск, Россия)

² Казанская государственная медицинская академия — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, Россия)

ROLE OF NIGHT REFLUXES AND SERUM ADIPONECTIN LEVEL IN DEVELOPMENT OF THE GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN YOUNG PATIENTS WITH OVERWEIGHT

Kozlova N.M.¹, Kalinovskaya I.Yu.¹, Sayfutdinov R.G.², Ryzhkova O.V.¹, Fedorova S.O.¹

¹ Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia)

² Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Kazan, Russia)

Для цитирования: Козлова Н.М., Калиновская И.Ю., Сайфутдинов Р.Г., Рыжкова О.В., Федорова С.О. Роль ночных рефлюксов и уровня адипонектина сыворотки крови в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у молодых пациентов с повышенной массой тела. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;155(7): 14–19.

For citation: Kozlova N.M., Kalinovskaya I.Yu., Sayfutdinov R.G., Ryzhkova O.V., Fedorova S.O. Role of night refluxes and serum adiponectin level in development of the gastroesophageal reflux disease in young patients with overweight. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;155(7): 14–19.

**Калиновская
Ирина Юрьевна**
Kalinovskaya Irina Yu.
pirusik@gmail.com

Козлова Н.М. — заведующий кафедрой факультетской терапии, профессор, д.м.н.
Калиновская И.Ю. — заместитель главного врача по клинико-экспертной работе
Сайфутдинов Р.Г. — заведующий кафедрой госпитальной и поликлинической терапии, профессор, д.м.н.
Рыжкова О.В. — кафедра факультетской терапии, профессор кафедры, д.м.н.
Федорова С.О. — кафедра факультетской терапии, аспирант
Kozlova N.M. — Head of the Department of Faculty Therapy, Professor, MD
Kalinovskaya I.Yu. — Deputy Chief Physician for Cliniko-expert work
Sayfutdinov R.G. — Head of the Department of hospital and ambulatory therapy, Professor, MD
Ryzhkova O.V. — Department of Faculty Therapy, Professor, MD
Fedorova S.O. — Department of Faculty Therapy, Post-graduate

Резюме

Цель: изучить влияние кислых ночных рефлюксов и уровня адипонектина сыворотки крови на развитие ГЭРБ среди молодых пациентов.

Задачи: сравнить клинические проявления ГЭРБ, данные pH-метрии, частоту развития патологических ночных кислых рефлюксов и уровень адипонектина сыворотки крови у пациентов молодого возраста с нормальной и повышенной массой тела.

Материалы и методы: в исследование вошли 62 пациента с ГЭРБ в возрасте от 21 до 44 лет включительно. Исследуемая группа (ИГ) — 31 пациент с ИМТ ≥ 25 кг/м² и группа клинического сравнения (ГКС) — 31 пациент с ГЭРБ с ИМТ < 25 кг/м². Всем обследуемым определяли антропометрические показатели и уровень адипонектина в сыворотке крови, проводили 24-часовую pH-метрию, эзофагогастродуоденоскопию с полипозиционной биопсией. Опрос пациентов по выраженности симптомов ГЭРБ проводился на основе опросника GerdQ. Качество жизни оценивали по опроснику SF-36 (The Short Form-36). Для выявления факторов риска применялся метод «случай-контроль» с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала.

Результаты: у молодых пациентов ГЭРБ с повышенной массой тела ОШ развития патологических кислых ночных рефлюксов составило 3,4 (95% ДИ 1,1–10,2, $p=0,026$), кислых дневных рефлюксов — 3,5 (95% ДИ 1,2–9,9, $p=0,023$). При эрозивной форме ГЭРБ уровень адипонектина у молодых пациентов ($Me=7,5$ пг/мл) был значимо ниже по сравнению с таковым в группе с НЭРБ ($Me=19,7$ пг/мл) ($p=0,012$).

Выводы: показано, что одним из факторов риска развития ГЭРБ является избыточная масса тела или ожирение. В патогенезе ГЭРБ у молодых лиц с избыточной массой тела и ожирением играют роль гуморальные механизмы (адипокины, в частности — адипонектин), а также анатомические и функциональные факторы (абдоминальное ожирение, патологические ночные кислые рефлюксы), что ведет к развитию эрозивного эзофagита и осложнений (пищевод Барретта).

Ключевые слова: ГЭРБ, молодой возраст, ночной рефлюкс, ожирение, адипонектин

Summary

Aims: to investigate the effect of acidic night reflux and serum adiponectin level on the development of gastroesophageal reflux disease (GERD) among young patients.

Objectives: to compare the clinical manifestations of GERD, the pH-metry data the frequency of pathological nocturnal acid reflux and serum adiponectin level in young people with normal and overweight.

Materials and methods: the study included 62 patients with GERD at the age from 21–44 years. The study group (SG) included 31 patients with a BMI of $> 25 \text{ kg} / \text{m}^2$ and the group of clinical comparison (CCG) included 31 patients with GERD with a BMI $< 25 \text{ kg} / \text{m}^2$. The anthropometric data and serum adiponectin level were determined. 24-hour pH-metry, upper endoscopy with polypositional biopsy were performed. Survey of patients on the severity of GERD symptoms was carried out on the basis the GerdQ questionnaire. The quality of life was assessed by the SF-36 questionnaire (The Short Form-36). To identify risk factors the case-control method was used to calculate the odds ratio (OR) and 95% confidence interval.

Results: in young patients with GERD with overweight OR of developing pathological acidic night reflux were 3.4 (95% CI 1.1–10.2, $p = 0.026$), OR of developing pathological acid day refluxes 3.5 (95% CI 1.2–9.9, $p = 0.023$). In young patients with erosive form of GERD, the level of adiponectin ($Me = 7.5 \text{ pg} / \text{ml}$) was significantly lower than in the NERB group ($Me = 19.7 \text{ pg} / \text{ml}$) ($p = 0.012$).

Conclusions: the article reveals that one of the risk factors for development GERD is overweight or obesity. In the pathogenesis of GERD humoral mechanisms (adipokines, in particular, adiponectin) as well as anatomical and functional factors (abdominal obesity, abnormal nocturnal acid refluxes) play role with young people which leads to development of erosive esophagitis and complications (Barrett's esophagus).

Key words: GERD, young age, night reflux, obesity, adiponectin

Введение

Одним из факторов риска развития ГЭРБ является избыточная масса тела или ожирение. Ожирение приводит к изменениям анатомии и физиологии органов желудочно-кишечного тракта (например, расстройства двигательной функции пищевода, уменьшение давления нижнего пищеводного сфинктера, развитие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и повышение внутрижелудочного давления), что объясняет наличие связи между ожирением и ГЭРБ [1]. Показано, что при увеличении индекса массы тела (ИМТ) возрастает степень эзофагита [2]. В другом исследовании было установлено: на развитие эрозивного эзофагита влияет соотношение окружности талии к окружности бедер [3]. По данным российских авторов имеется прямая корреляция между интенсивностью и частотой изжоги (как дневной, так и ночной) и ИМТ. Однако отличия в частоте встречаемости ожирения

среди больных разными стадиями эрозивной ГЭРБ не достигают достоверных величин [4].

По мнению Д. С. Бордина, горизонтальное положение тела способствует развитию гастроэзофагеальных рефлюксов [5]. Кислые ночные рефлюксы являются особо неблагоприятными, так как непосредственно связаны с развитием эрозивного эзофагита и осложнений ГЭРБ за счет уменьшения пищеводного клиренса и пролонгации контакта соляной кислоты со слизистой оболочкой пищевода [6].

В связи с немногочисленными работами, посвященными изучению ночных кислых рефлюксов на развитие ГЭРБ, а также отсутствием исследований уровня адипонектина сыворотки крови у лиц молодого возраста, целью нашей работы явилось изучение влияния указанных рефлюксов и уровня адипонектина на развитие ГЭРБ среди молодых пациентов.

Материалы и методы

Были сформированы следующие исследуемые группы:

- 1-я группа – исследуемая группа (ИГ), состоящая из 31 пациента с ГЭРБ с ИМТ $\geq 25 \text{ кг} / \text{м}^2$ в возрасте от 21 до 44 лет включительно, из них 16 мужчин, 15 женщин.
- 2-я группа – группа клинического сравнения (ГКС), состоящая из 31 пациента с ГЭРБ с ИМТ $< 25 \text{ кг} / \text{м}^2$ в возрасте от 21 до 44 лет включительно, из них 17 мужчин, 14 женщин.

Всем больным проводились измерения окружности талии, бедер, роста, веса, а также лабораторное определение адипонектина в сыворотке крови, 24-часовая рН-метрия, эзофагогастродуоденоскопия с полипозиционной биопсией. Опрос пациентов по выраженности симптомов ГЭРБ проводился на основе 3-х балльной шкалы Likert и опросника GerdQ [7]. Качество жизни оценивали по опроснику SF-36 (The Short Form-36), апробированного некоммерческим партнерством «Институт клинико-фармакологических исследований» (Санкт-Петербург, 2001).

Диагноз ставили на основании критериев диагностики ГЭРБ Монреальского консенсуса (2006). ИМТ вычисляли по формуле: отношение массы тела (кг) к росту (м) в квадрате, $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Концентрацию адипонектина в сыворотке крови определяли методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «BioVendor» (Чехия). Суточная рН-метрия проводилась на аппарате «Гастроскан» (Россия). Для статистического

анализа использовалась программа Statistica 13.0 for Windows. При сравнении двух несвязанных между собой групп использовался критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для выявления факторов риска применялся метод «случай-контроль» с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала.

Результаты

При сравнении групп не было различий по возрасту и полу ($p > 0,05$). Анализ клинических жалоб у молодых пациентов ГЭРБ в зависимости от ИМТ показал, что выраженность изжоги ($p = 0,043$) и горечи во рту была больше у пациентов с $ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$ ($p = 0,035$) по сравнению с таковой в ГКС (таблица 1). При анализе результатов суточной рН-метрии было отмечено, что кислые ночные патологические рефлюксы присутствовали у 17 пациентов (53,1%) в ИГ и у 7 (33,3%) – в ГКС ($p = 0,026$), кислые дневные патологические рефлюксы отмечены у 22 пациентов (68,7%) в ИГ и у 11 (39,3%) – в ГКС ($p < 0,05$). У 19 пациентов в ИГ и ГКС (79,1%) патологические ночные кислые рефлюксы сопровождались симптомами ночной изжоги. Щелочные ночные патологические рефлюксы были зарегистрированы у 11 пациентов (18,3%) в ИГ и у 15 (35,7%) – в ГКС ($p = 0,21$), щелочные дневные патологические рефлюксы у 6 пациентов (10,0%) в ИГ и у 12 (28,5%) – в ГКС ($p < 0,05$). У молодых пациентов ГЭРБ с повышенной массой тела отношение шансов развития патологических кислых ночных рефлюксов составило 3,4 (95% ДИ 1,1–10,2, $p = 0,026$), кислых дневных рефлюксов – 3,5 (95% ДИ 1,2–9,9, $p = 0,023$). В отношении щелочных патологических дневных и ночных рефлюксов различий в ИГ и ГКС выявлено не было ($p > 0,05$).

Как видно из таблицы 2 у пациентов ИГ с патологическими кислыми ночными рефлюксами антропометрические данные, значение опросника GerdQ были значимо выше, а показатель качества жизни (физическое функционирование) анкеты SF-36 был значимо ниже по сравнению с таковыми у пациентов без указанных рефлюксов ($p < 0,05$). НЭРБ была обнаружена у 8 пациентов (47,0%) с патологическими ночными кислыми рефлюксами и у 12 пациентов (80,0%) – без них ($p = 0,048$). Пищевод Барретта был выявлен у 6 пациентов (35,3%) с патологическими ночными кислыми рефлюксами и у 1 пациента (6,6%) – без них ($p = 0,048$). Отношение шансов развития ПБ у молодых пациентов ГЭРБ с повышенной массой тела при наличии патологических кислых ночных рефлюксов составило 7,6 (95% ДИ 0,79–73,1, $p = 0,049$). В ИГ выраженность изжоги положительно коррелировала с итоговым показателем DeMeester ($r = +0,85$, $p < 0,05$), с процентом времени с $pH < 4$ патологических ночных кислых рефлюксов ($r = +0,81$, $p < 0,05$) (рисунок 1). При сравнении ИГ и ГКС уровень адипонектина в сыворотке крови был достоверно ниже у пациентов ГЭРБ с избыточной массой тела и ожирением ($p = 0,0078$) (таблица 3).

Таблица 1
Различия клинических симптомов ГЭРБ у молодых пациентов (Ме, верхний, нижний квартиль)

Симптом (баллы)	Исследуемая группа	Группа клинического сравнения	p
Изжога	2 [2;3]	1 [1;2]	0,043
Отрыжка	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1,0
Боли в верхнем эпигастрии	2 [1; 2]	1 [1,5; 2]	0,68
Тошнота	1,5 [1; 2]	1 [1; 1]	0,73
Горечь во рту	2 [1; 2]	1 [1; 2]	0,035

Примечание:
p – статистическая значимость различий показателей между группами (критерий Манна-Уитни)

Таблица 2
Антропометрические, клинические показатели у пациентов ГЭРБ молодого возраста с патологическими кислыми ночными рефлюксами и без указанных рефлюксов (Ме, верхний и нижний квартиль)

Показатель	ИГ с патологическими ночными КР (n=17)	ИГ без патологических ночных КР (n=15)	p
ОТ, см	102 [96; 110]	90 [86; 98]	0,004
ИМТ, кг/м²	30,4 [29,2; 33,9]	27,1 [26,4; 30,2]	0,01
ОТ/ОБ	0,91 [0,89; 0,96]	0,84 [0,81; 0,90]	0,0087
Итоговый балл опросника GerdQ, балл	12 [10; 12]	10 [8; 11]	0,006
PF, у.е.	90 [85; 95]	100 [95; 100]	0,001

Примечание:
ИГ – исследуемая группа, ГКС – группа клинического сравнения, КР – кислый рефлюкс, ОТ – окружность талии, ИМТ – индекс массы тела, ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер, PF – физическое функционирование по опроснику SF-36, p – статистическая значимость различий показателей между группами (критерий Манна-Уитни)

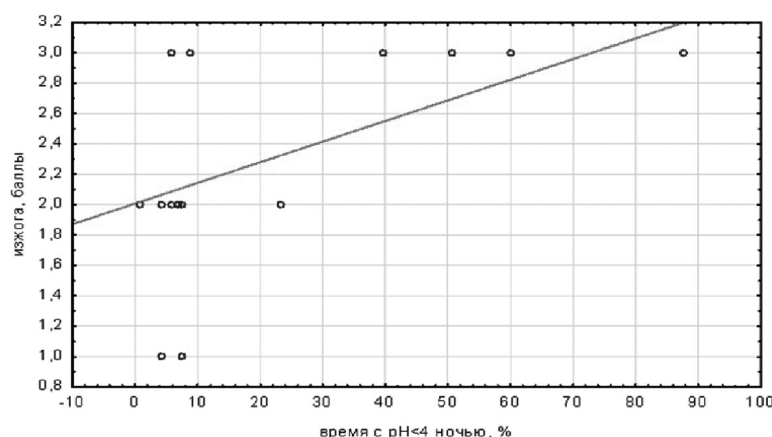


Рисунок 1.

Взаимосвязь между временем с pH<4 в ночное время и выраженностью изжоги у молодых пациентов ГЭРБ с повышенной массой тела. $r=+0,81$, $p<0,05$

Номер группы	Группа	Адипонектин, пг/мл	P
1	ИГ (n=31)	5,82 [4,11; 20,81]	$P_{1-4}=0,0078$
2	ИГ с изб.массой тела (n=16)	18,54 [11,25; 27,90]	$P_{2-3}=0,0063$
3	ИГ с ожирением (n=15)	4,22 [0,00; 5,01]	$P_{2-3}=0,0063$
4	ГКС (n=31)	17,1 [8,19; 25,8]	$P_{1-4}=0,0078$

Таблица 3

Значения уровня адипонектина в сыворотке крови у молодых пациентов ГЭРБ в зависимости от ИМТ (Ме, верхний квартиль; нижний квартиль)

Примечание:

ИГ – исследуемая группа, ГКС – группа клинического сравнения, p – статистическая значимость различий показателей между группами (критерий Манна-Уитни)

Показатель	ИГ «А» (n=9)	ИГ «В» (n=17)	p
ИМТ, кг/м ²	30,4 [29,7; 35,0]	28,5 [26,7; 30,8]	<0,01
ОТ, см	110,0 [102,0; 112,0]	92,5 [86,0; 99,0]	<0,01
ОТ/ОБ	0,96 [0,91; 0,98]	0,87 [0,82; 0,91]	0,01
Показатель DeMeester	90,4 [74,4; 187,7]	15,9 [10,1; 26,6]	0,034

Таблица 4

Различия между двумя подгруппами в ИГ в зависимости от уровня снижения адипонектина (Ме, верхний и нижний квартиль)

Примечание:

ИГ «А» – исследуемая группа со сниженным значением уровня адипонектина сыворотки крови (ниже 11,4 пг/мл), ИГ «В» – исследуемая группа со значением уровня адипонектина сыворотки крови выше 11,4 пг/мл, ОТ – окружность талии, ИМТ – индекс массы тела, ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер, p – статистическая значимость различий показателей между группами (критерий Манна-Уитни)

У молодых пациентов с эрозивной формой ГЭРБ уровень адипонектина (Ме=7,5 пг/мл) был значительно ниже по сравнению с таковым в группе с НЭРБ (Ме=19,7 пг/мл) ($p=0,012$).

В ходе исследования нами была выделена группа пациентов со сниженным значением уровня адипонектина (меньше 11,4 пг/мл) сыворотки крови (ИГ «А») (n=9), в которой отмечались: повышенный ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, увеличение показателя DeMeester (таблица 4).

В ИГ «А» со сниженным значением адипонектина (меньше 11,4 пг/мл) по данным ЭГДС у 2 пациентов была степень А эзофагита, у 2 – степень В, у 5 – степень С, у 2 пациентов – пищевод Барретта. Риск развития эрозивных форм ГЭРБ (степени В и С) в ИГ «А» выше по сравнению с группой пациентов ГЭРБ с ИМТ>25 кг/м² и уровнем адипонектина выше 11,4 пг/мл (ИГ «В») ($p=0,049$).

Обсуждение полученных результатов

В основной группе патологические ночные кислые рефлюксы встречались чаще, чем в контрольной (53,1% и 33,3%, соответственно, $p=0,026$). Симптомы ночной изжоги испытывали 79,1% пациентов с патологическими ночными кислыми рефлюксами. Было установлено, что у молодых пациентов ГЭРБ с повышенной массой тела с патологическими кислыми ночными рефлюксами были повышены антропометрические данные (ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ),

значения опросника GerdQ и снижено физическое функционирование по результатам анкеты качества жизни SF-36 ($p<0,05$) в сравнении с таковыми у пациентов без патологических кислых рефлюксов.

В нашем исследовании при ИМТ≥25 кг/м² отношение шансов развития патологических кислых ночных рефлюксов составило 3,4 (95% ДИ 1,1–10,2, $p=0,026$), дневных рефлюксов – 3,4 (95% ДИ 1,2–9,9, $p=0,023$). Установлено, что патологические ночные

рефлюксы являются фактором риска развития пищевода Барретта у молодых лиц с повышенной массой тела.

У пациентов ГЭРБ молодого возраста с избыточной массой тела отмечено снижение уровня адипонектина в сыворотке крови, причем при эрозивной форме ГЭРБ уровень адипонектина ниже, чем при неэрозивной форме, что указывает на адипонектин как возможный патогенетический фактор развития ГЭРБ. Установлено, что наиболее значимыми факторами возникновения эрозивной формы ГЭРБ у молодых лиц являются абдоминальное ожирение и наличие патологических ночных кислых рефлюксов.

Наши данные во многом близки результатам J. Mermelstein: у пациентов с избыточной массой тела и ожирением отмечались патологические кислые рефлюксы в положении лежа по данным 24-часовой рН-метрии [8]. По данным американских исследователей в 57% случаев ночная изжога была связана с патологическими ночными кислыми рефлюксами (средний возраст $59,5 \pm 15,3$ лет, среднее значение ИМТ $27,9 \pm 6,5$ кг/м²), и именно данные рефлюксы приводили к развитию резистентных к стандартной терапии ИПП форм ГЭРБ [9].

У пациентов основной группы с патологическими кислыми ночными рефлюксами отношение шансов

развития пищевода Барретта составило 7,6 (95% ДИ 0,79–73,1, $p=0,049$). Имеется работа, которая противоречит нашим данным. В работе М. Halland распространенность пищевода Барретта не отличалась у пациентов с наличием и без ночных симптомов ГЭРБ (средний возраст 57,2 года), но в то же время при однофакторном анализе было продемонстрировано, что молодой возраст, повышенный ИМТ связаны с появлением ночного рефлюкса, а при многофакторном анализе вышеуказанные связи подтвердить не удалось [10]. Другими авторами было показано, что у пациентов с пищеводом Барретта сильнее выражены кислые рефлюксы в положении лежа на спине по сравнению с пациентами ГЭРБ без пищевода Барретта [11]. По данным В. В. Цуканова пациенты ГЭРБ пожилого возраста (от 60 до 75 лет) чаще жаловались на ночную изжогу по сравнению с пациентами зрелого возраста (от 36 до 60 лет) [12].

В нашем исследовании у пациентов с патологическими кислыми ночными рефлюксами было значимо ниже физическое функционирование (показатель качества жизни анкеты SF-36) по сравнению с пациентами без указанных рефлюксов. Наиболее близкими к нашим оказались результаты А. Rydén: у 46% пациентов ночные рефлюксы отрицательно влияли на сон, что сказывалось на качестве жизни [13].

Заключение

В патогенезе ГЭРБ у молодых лиц с избыточной массой тела и ожирением играют роль гуморальные механизмы (адипокины, в частности – адипонектин) и анатомические, функциональные факторы (абдоминальное ожирение, патологические ночные кислые рефлюксы), что ведет к развитию

более тяжелых форм ГЭРБ (степени В и С эрозивного эзофагита) и осложнений (пищевод Барретта). Поэтому ранняя диагностика ГЭРБ и проведение адекватной терапии приобретают особое значение у этой категории пациентов для профилактики развития осложнений.

Литература | Reference

1. Mitchell DR¹, Derakhshan MH¹, Wirz AA¹, Ballantyne SA², McColl KEL³. Abdominal Compression by Waist Belt Aggravates Gastroesophageal Reflux, Primarily by Impairing Esophageal Clearance. *Gastroenterology*, 2017, vol. 152, no8, pp. 1881–1888.
2. Khan A, et al. Impact of obesity treatment on gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*, 2016, vol. 22, no 4, pp. 1627–1638.
3. Lee S.W., et al. Impact of Obesity on a Chinese Population with Erosive Esophagitis and Barrett's Esophagus. *Gut and Liver*, 2016, vol 12, pp. 167–169.
4. Звенигородская Л.А., Хомерики С.Г., Бондаренко Е.Ю. ГЭРБ при ожирении: клинические, функциональные и морфологические особенности, подходы к терапии. *Вестник семейной медицины*. 2014, № 3, с. 15–17.
Zvenigorodskaya L. A., Homeriki S. G., Bondarenko E.YU. GERD in obesity: clinical, functional and morphological features, approaches to therapy. *Vestnik semejnoj mediciny*. 2014, no. 3, pp. 15–17.
5. Бордин Д.С., Колбасников С.В., Кононова А.Г. ГЭРБ: типичные проблемы терапии и пути их преодоления. *Доктор.Ру. Гастроэнтерология*. 2016, № 1, с. 14–18.
Bordin D. S., Kolbasnikov S. V., Kononova A. G. GERD: typical problems of therapy and ways to overcome them. *Doktor.Ru. Gastroenterologiya*. 2016, no. 1, pp. 14–18.
6. Subramanian Ch.R., Triadafilopoulos G. Refractory gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Rep*. 2015, vol.3, no1, pp. 41–53.
7. Jonasson C., Wernersson B., Hoff D. A., Hatlebakk J. G. Validation of the GerdQ questionnaire for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013, vol. 37, no5, pp. 564–572.
8. Joseph Mermelstein, Alanna Chait Mermelstein, Maxwell M Chait. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018, no 11, pp. 119–134.
9. Евсютина Ю.В., Трухманов А. С. Недостаточный ответ на терапию ингибиторами протонного насоса: причины и тактика ведения пациентов. *Терапевтический архив*. 2015, том 87, № 2, с. 85–89.
Evsyutina YU.V., Truhmanov A. S. Insufficient response to proton pump inhibitor therapy: causes and management of patients. *Tera-pevticheskij arhiv*. 2015, vol. 87, no. 2, pp. 85–89.
10. Halland M, Katzka D. and Iyer P. G. Recent developments in pathogenesis, diagnosis and therapy of Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol*. 2015, vol. 21, no 21, pp. 6479–6490.
11. Elias PS¹, Castell DO². The Role of Acid Suppression in Barrett's Esophagus. *Am J Med*. 2017, vol. 130, no 5, pp. 525–529.
12. Цуканов В. В. Частота и клинические аспекты внепищеводных синдромов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью пожилого возраста. *Тер архив*. 2016, том 88, № 2, с. 28–32.
Tsukanov V. V. Frequency and clinical aspects extraesophageal syndromes in patients with gastroesophageal reflux disease elderly. *Ter arhiv*. 2016, vol. 88, no. 2, pp. 28–32.
13. Rydén A. et al. Night-time symptoms and their impact on sleep in patients with gastroesophageal reflux disease who have a partial response to proton pump inhibitors: a qualitative patient interview study. *Patient*. 2013, vol. 6, no 4, pp. 307–314.