



## МИКРОБИОЦЕНОЗЫ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ БИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Джулай Г. С., Михайлова Е. С., Джулай Т. Е., Самоукина А. М.  
ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России

## MICROBIOCENOSIS OF UPPER GASTROINTESTINAL TRACT IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, ASSOCIATED WITH BILIARY PATHOLOGY

Dzhulay G. S., Mikhaylova E. S., Dzhulay T. E., Samoukina A. M.  
Tver State Medical University

Джулай Галина Семеновна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии

Михайлова Елена Сергеевна — к.м.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии

Джулай Татьяна Евгеньевна — ассистент кафедры факультетской терапии

Самоукина Анна Михайловна — к.м.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии

Михайлова Елена Сергеевна

Mikhaylova Elena S.

elenium81@mail.ru

### Резюме

**Цель.** Изучение качественных и количественных характеристик микробиоценоза полости рта и эзофагогастродуоденальной зоны у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), ассоциированной с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом (ДГЭР) как проявлением билиарной патологии.

**Материалы и методы.** У 83 больных ГЭРБ с наличием рефлюкс-эзофагита и ДГЭР классическими бактериологическими методиками изучен микробный пейзаж ротовой жидкости и биоптатов из визуально неизмененных участков слизистой нижней трети пищевода, антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Результаты.** В биоптатах из слизистой оболочки эзофагогастродуоденальной зоны больных ГЭРБ отмечалось высокое содержание стафилококков (92 %) и стрептококков (85 %) в количестве от 4,8 до 6,1 lg КОЕ/г. Бактерии семейства Enterobacteriaceae определялись в 61 % случаев в количестве 3,1–5,4 lg КОЕ/г. Грибы рода Candida были обнаружены в 59% образцов в количестве  $10^4$ – $10^7$  КОЕ. По сравнению со здоровыми людьми чаще обнаруживались бактерии, обладающие цитотоксичностью, гемолитической и лецитиназной активностью.

**Заключение.** Исследование выявило, что у больных ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, имеют место патомикробиоценозы верхних отделов пищеварительного тракта с участием условно-патогенных микроорганизмов, обладающих факторами патогенности и цитотоксичностью, что определяет хронический характер воспалительных изменений в слизистых оболочках.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 142 (6): 9–14

### Summary

**Aim.** The study of the qualitative and quantitative characteristics of microbiocenosis of the oral cavity and esophagogastro-duodenal zone in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD), associated with duodenogastroesophageal reflux (DGER) as a manifestation of biliary pathology.

**Materials and methods.** In 83 GERD patients with symptoms of reflux esophagitis and DGER we studied the microbial landscape of the oral fluid and biopsy samples from visually unaltered sections of the mucosa of the lower third of the esophagus, antrum and duodenum by the classical bacteriological methods.

**Results.** Biopsy specimens from the esophagogastrroduodenal zone mucosa in patients with GERD indicated high content of staphylococci (92 %) and streptococci (85 %) in amount of from 4,8 to 6,1 lg CFU/g. Bacteria of the Enterobacteriaceae family were defined in 61 % of cases in an amount of 3,1–5,4 lg CFU/g. Fungi of the genus *Candida* were detected in 59 % of the samples in the amount of  $10^4$ – $10^7$  CFU. Bacteria characterized by cytotoxic, hemolytic and lecithinase activity were often detected in comparison with healthy people.

**Conclusion.** The study revealed pathological microbiocenosis of upper gastrointestinal tract with opportunistic pathogens presence with factors of pathogen and cytotoxicity in patients with GERD associated with DGER, that define chronic inflammatory changes in the mucous membranes.

**Key words:** microflora of the digestive tract, gastroesophageal reflux disease, duodenogastroesophageal reflux

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 142 (6): 9–14

## Введение

Наиболее значительную часть всего микробного сообщества организм представляет микрофлора пищеварительного тракта, однако ее участие в генезе и особенностях течения целого ряда заболеваний пищеварительной системы явно недооценено, в первую очередь это касается заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта. В настоящее время повсеместно отмечается рост частоты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Высокая распространенность, рецидивирующее течение, существенное негативное влияние на качество жизни пациентов, сложность лечения ГЭРБ – все это выделяет ее среди других заболеваний органов пищеварения [1–2]. Сведений о видовом и количественном составе микрофлоры эзофага-гастроэзофагеальной зоны (ЭГДЗ) у этой категории больных недостаточно, в том числе и в зависимости от преобладающего типа рефлюкса и состава рефлюксата [3–4].

Успехи в лечении пациентов с ГЭРБ в большей степени касаются ее варианта, ассоциированного с кислым гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР), и пока не столь очевидны при наличии дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР) смешанного состава [5–7]. ДГЭР имеет преимущественно щелочной характер с коликвационным повреждающим воздействием на слизистые оболочки

ЭГДЗ компонентами дуоденального содержимого [8]. Очевидно, что химический состав рефлюксата при преобладании ГЭР либо ДГЭР на слизистые оболочки ЭГДЗ определяет количественные особенности и качественный состав колонизирующей их микрофлоры.

Явления ДГЭР главным образом имеют место при патологических состояниях билиарного тракта, сопровождающихся моторно-тоническими расстройствами зоны антродуоденального перехода, в частности у больных с хроническим бескаменным холециститом (ХБХ) и желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Клинические особенности коморбидного протекания ГЭРБ и патологических состояний билиарного тракта продолжают изучаться, в том числе и в аспекте участия дисбиотических явлений в ЭГДЗ [4, 9]. Изучение микробиоценозов желудочно-кишечного тракта при ГЭРБ способствует пониманию этиопатогенеза заболевания и его многообразных проявлений, обеспечивая разработку новых терапевтических схем лечения.

**Цель исследования:** изучение качественных и количественных характеристик микробиоценоза полости рта и эзофагагастроэзофагеальной зоны при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), ассоциированной преимущественно с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом (ДГЭР).

## Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 83 больных с патологией желчных путей в возрасте от 31 до 70 лет (мужчин – 30, женщин – 53), в том числе 38 больных хроническим бескаменным холециститом и 45 – ЖКБ. В качестве группы сравнения обследовано 10 добровольцев той же возрастной группы, у которых не было установлено какой-либо патологии органов пищеварения (обозначены как «здоровые»).

Критериями включения в группу обследования (при условии получения информированного согласия пациента) было наличие типичных для ГЭРБ жалоб (изжога, регургитация, дисфагия) в сочетании со стойким привкусом горечи, горькой отрыжкой; явлений дистального эзофагита разной степени выраженности; эндоскопически различного заброса желчи в желудок и пищевод;

эпизодов ДГЭР с  $pH > 8$  в пищеводе. Важным условием было отсутствие антибактериальной терапии в течение 6 месяцев до исследования. Критерии исключения: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; состояния после операций на желудке; злокачественные новообразования любой локализации; заболевания, протекающие со стойким снижением трудоспособности (жизнедеятельности) и качества жизни, в частности, сердечно-сосудистой и нервной систем; сахарный диабет тяжелого течения; длительный (более 1 месяца) прием нестероидных противовоспалительных препаратов.

У всех больных комплексно исследованы морфологические характеристики пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, включая

эндоскопическое исследование, микроскопическую картину гастробиоптатов, параметры рН-метрии. Стерилизация эндоскопической аппаратуры осуществлялась по методике, рекомендованной фирмой «Olympus» и исключающей дополнительную контаминацию биоптатов. Состояние билиарного тракта верифицировано данными ультразвукового сканирования, компьютерной либо магнитно-резонансной томографии брюшной полости.

Микробный пейзаж изучен у 83 больных ГЭРБ с явлениями рефлюкс-эзофагита и различными признаками ДГЭР в момент эндоскопического исследования в биоптатах из визуально неизмененных участков слизистой оболочки нижней трети пищевода, антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки. Микрофлора

полости рта изучалась по ее составу в ротовой жидкости. Микрофлора выделялась с использованием классических бактериологических методик. Идентификация чистых культур микроорганизмов проводилась путем определения культуральных, морфологических, тинкториальных и биохимических свойств. Помимо качественного и количественного состава микробиоценоза были определены признаки, ассоциированные с патогенностью: лецитиназная, каталазная, гемолитическая активность, цитотоксичность микроорганизмов.

Для систематизации и анализа полученных результатов была создана электронная база данных. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Microsoft Office Excel. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

## Результаты

В процессе обследования больных ГЭРБ, коморбидной с билиарной патологией, установлено, что явления ДГЭР во всех случаях провоцировали изжогу, выступающую основным пищеводным симптомом, у 86,7% пациентов она сопровождалась горькой регургитацией, отрыжкой и устойчивым горьким привкусом. Отмечалась высокая частота одновременного появления изжоги и признаков билиарной диспепсии. Экстраэзофагеальные симптомы отмечали почти половина больных с ДГЭР, они были представлены рефлюкс-зависимым бронхообструктивным синдромом, режой патологией слизистой полости рта, стойким неприятным запахом изо рта и ощущением жжения в кончике языка. Другие симптомы отмечались нечасто (12,5%).

Исследование уровня рН в антральном отделе и теле желудка показало, что у больных ГЭРБ с ДГЭР в 12,8% случаев зафиксированы параметры соответствующие уровню гиперацидности, в 15,2% – нормацидности, в 10,6% – гипацидности, в 61,4% – щелочному значению рН.

Исследованиями, проведенными у практически здоровых добровольцев, установлено, что микрофлора эндоскопически интактной слизистой оболочки (СО) эзофагогастродуоденальной зоны немногочисленна как в качественном, так и в количественном отношении. Из СО пищевода наиболее часто выделялись микроорганизмы родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, несколько реже, в 10–30% – *Corynebacterium*, *Micrococcus*, *Stomatococcus*, представители семейства *Enterobacteriaceae*, *H. pylori*, *Bacteroides*, *Neisseria*, *Veillonella*.

Из СО желудка и ДПК высевались микроорганизмы родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *H. pylori*, *Corynebacterium*, *Bacillus*, *Micrococcus*, семейство *Enterobacteriaceae*, грибы рода *Candida*, *Bacteroides*, *Actinomyces*, *Neisseria* у 10–30% обследованных.

При исследовании биоптатов СО пищевода у больных ГЭРБ выявлялись до 15 родов микроорганизмов в количестве от 3,2 до 6,1 lg КОЕ/г: Чаще выявлялись бактерии родов *Streptococcus*,

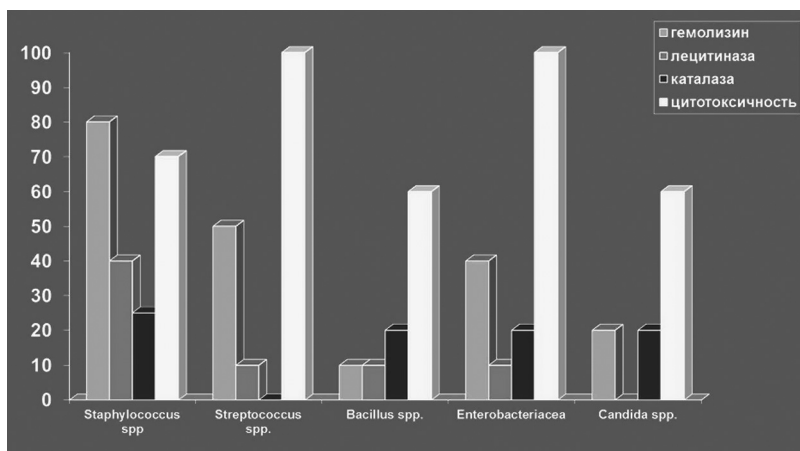
*Staphylococcus* и семейства *Enterobacteriaceae*. Чуть менее чем у половины обследованных были выделены микроорганизмы родов *Corynebacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Bacteroides* и др. Микроорганизмы выделялись существенно чаще, чем у здоровых, хотя несколько в другом количественном и качественном составе (таблица 1). По сравнению со здоровой группой выделялись псевдомонады, клебсиеллы, грибы рода кандиды и бациллы. Представители семейства *Bacillus* не обнаруживались в пищеводе у здоровых людей, а у больных частота их выявления составляла 76,8%, вероятно в связи с изменением уровня рН в этом биотопе.

В гастробиоптатах из антрального отдела желудка больных определялось до 18 родов микроорганизмов с преобладанием *Staphylococcus* (95%), *Streptococcus* (71%), *Bacillus* (76%) и бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (62%) в количестве 3,1–5,4 lg КОЕ/г, несколько реже – *Bacteroides*, *Lactobacillus* и грибы рода *Candida*. В отличие от здоровых в СО желудка больных выявлялись пептококки, пептострептококки, клебсиеллы, вейлонеллы и сerratии. Обращает на себя внимание факт появления как в пищеводе, так и в желудке клебсиелл и других микроорганизмов, представляющих госпитальные инфекции. Также выше и частота встречаемости анаэробной микрофлоры. Возможно, это связано с активацией анаэробного типа гликолиза, приводящего к повышению жизнедеятельности условно-патогенных штаммов анаэробов, в частности бактериоидов.

В биоптатах из области видимо здорового участка слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в основном выделялись стафилококки, стрептококки, энтеробактерии и бациллы. Количество микроорганизмов достигало 3,3–5,2 lg КОЕ/г. Реже обнаруживались бактериоиды, энтерококки, вейлонеллы, пептококки и пептострептококки. Другие микроорганизмы встречались у меньшего числа обследованных – от 18 до 2%. У этих пациентов, по сравнению со здоровыми, обнаружены пептококки, пептострептококки, вейлонеллы, псевдомонады, нейссерии, эубактерии, а также микроорганизмы родов *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*,

**Рисунок 1.**

Ферментативная активность микроорганизмов, выделенных из биоптатов СО больных ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР



**Таблица 1.**

Количественная характеристика микрофлоры СО ЭГДЗ здоровых и больных ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР

Количество микроорганизмов ЭГДЗ (lg КОЕ/г)	Здоровые, n=10	Больные ГЭРБ с ДГЭР	
		ХБХ, n=38	ЖКБ, n=45
Пищевод	3,46 ± 0,52	4,51 ± 0,62*	4,68 ± 0,8*
Желудок	3,52 ± 0,59	4,31 ± 0,61*	4,87 ± 0,73*/**
ДПК	3,64 ± 0,77	4,42 ± 0,45*	4,79 ± 0,87*/**

**Примечание:**

\* достоверность различий с группой здоровых (P<0,001),

\*\* достоверность различий с группой хронического холецистита (P<0,05), n – численность группы

**Таблица 2.**

Частота встречаемости и количество микроорганизмов полости рта у здоровых и пациентов с ГЭРБ с ДГЭР

Микроорганизмы ротовой жидкости	Здоровые		Больные ГЭРБ с ДГЭР	
	Частота обнаружения,%	Количество, lg КОЕ/мл	Частота обнаружения,%	Количество, lg КОЕ/мл
Стрептококки	100	8,63±0,35	82,7	6,84±0,44
Стафилококки	80	7,51±0,49	97,5	5,70±0,93
Лактобактерии	70	7,56±0,67	32,4*	4,36±0,37*
Пептострептококки	60	7,21±0,71	87,6	6,10±0,78
Пептококки	40	5,68±0,65	73,5*	6,48±0,53
Нейссерии	40	4,31±0,36	52,3	5,32±0,61
Бактероиды	40	5,12±0,64	65,8*	6,34±0,36
Вейллонеллы	30	4,96±0,42	48,9*	5,94±0,20
Бациллы	30	4,34±0,26	76,8*	5,72±0,76*
Дрожжеподобные грибы	30	3,25±0,34	39,9	5,31±0,44
Эшерихии	30	4,33±0,52	69,4*	5,68±0,66*
Актиномицеты	20	4,59±0,31	34,8	6,37±0,23
Klebsiela, Proteus, Pseudomonas и др.	-	-	37,3*	4,63±0,96*

**Примечание:**

\* показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически здоровых лиц (p<0,05)

Enterobacter, Prevotella. Данный факт, вероятно, следует связывать с избыточной контаминацией слизистых бактериями из верхних дыхательных путей, ротоглотки или с феноменом транслокации фекальной флоры в условиях нарушения или недостаточности защитных механизмов СО. Видимо, изменения качественного состава микрофлоры выражаются повышением активности тех родов микроорганизмов, которые задействованы в дегидроксилировании желчных кислот, а именно аэробных микроорганизмов (в частности, эшерихий и бацилл) и анаэробов (некоторых штаммов родов бактероидов, клостридий и др.).

В группе здоровых количество микроорганизмов варьировало в пределах от 3,52 до 3,94 lg КОЕ/г. В исследуемой группе пациентов количество микроорганизмов, как правило, превышало 4 lg КОЕ/г (в частности, стрептококков, стафилококков, энтеробактерий, бацилл, пептококков, псевдомонад,

превотелл, нейсерий и вейллонелл) и в среднем составляло 4,27 ± 0,63 lg КОЕ/г.

У здоровых из биоптатов СО пищевода, желудка и 12-перстной кишки микроорганизмы выделялись как в виде монокультуры, так и в сочетании от 2-х до 7-и культур. В среднем сочетание выделенных культур составило 3,39 ± 2,3. Среди пациентов с ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, бактерии выделялись в сочетании от двух до 10 родов, в среднем 4–6 культур в биоптате, что больше, чем у здоровых людей. Чаще выявлялись сочетания стафилококков со стрептококками, бактероидами, энтеробактериями и бациллами.

Выделенные из СО эзофагогастродуоденальной зоны здоровых людей микроорганизмы имели узкий спектр ферментативной активности (уреаза, гемолизин), а частота ее выявления была невысокой. Цитотоксичность эти бактерии не проявляли.

При изучении биохимических свойств выделенной микрофлоры у больных обнаружены высокие показатели признаков, ассоциированных с патогенностью (рисунок 1). Так, по сравнению с бактериями, выделенными из СО здоровых людей, в большем числе случаев обнаруживались гемолитические стафилококки и стрептококки. В отличие от здоровых лиц, были выделены штаммы бактерий, обладающие гемолитической активностью, представляющие роды *Neisseria*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Veillonella*, *Bacillus*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Peptococcus*, *E.coli*. У пациентов с ГЭРБ, протекающей коморбидно с ХБК и ЖКБ, были идентифицированы бактерии, обладающие лецитиназной активностью: стафилококки, стрептококки, бациллы, энтеробактерии. Цитотоксическими свойствами обладало большинство выделенных из СО больных микроорганизмов,

а именно, стафилококки, стрептококки, энтеробактерии (цитробактеры, энтеробактеры, сerratии, ацинетобактеры, эшерихии) и грибы рода *Candida*.

Изменения микробиоценоза полости рта у больных с ГЭРБ в сравнении с практически здоровыми характеризуются увеличением частоты обнаружения пептококков, бактероидов, вейлонелл, бацилл, эшерихий, а также появлением представителей условно патогенной микрофлоры, которые у здоровых не определялись (таблица 2). Рост количества всех вышеописанных видов микроорганизмов также статистически значим. Количество микроорганизмов, формирующих биоценоз, значительно превышало  $4 \lg \text{КОЕ/мл}$ . В то же время в этом биоценозе отмечалось снижение частоты выявления лактобацилл и стрептококков. Микроорганизмы представлены в ассоциациях от 2 до 10 (в среднем  $6,33 \pm 1,71$ ) штаммов.

## Обсуждение

В последние десятилетия стала актуальной проблема коморбидного течения заболеваний. И дело здесь не только в обнаружении закономерно связанных между собой коморбидных пар и триад нозологий, но и в необходимости выработки сбалансированной лечебной стратегии и тактики в условиях сочетанного протекания хронических заболеваний, касаются ли они одной или нескольких вовлеченных в процесс систем органов [9]. С этой точки зрения исследование течения коморбидных нозологических пар «ГЭРБ – хронический бескаменный холецистит» и «ГЭРБ – желчнокаменная болезнь» представляется оправданным и своевременным.

Выявленные типичные воспалительные изменения в слизистых оболочках антрального отдела желудка и дистального отдела пищевода у данной категории больных сочетаются с микробным дисбалансом верхних отделов пищеварительного тракта в виде роста количественного и изменения качественного состава мукозной микрофлоры.

Условно-патогенные микроорганизмы характеризовались наличием цитотоксической, гемолитической, лецитиназной, уреазной активности, что позволяет предположить их активное участие в реализации воспалительных процессов. Это согласуется с мнением Е.И. Ткаченко и соавт. [10] о том, что широкое распространение дисбиозов является одним из важнейших факторов, определяющих наблюдаемое в настоящее время увеличение частоты и тяжести острых и хронических заболеваний пищеварительного тракта.

Установленные особенности протекания ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, у пациентов с патологическими состояниями билиарного тракта заставляют искать новые терапевтические подходы, базирующиеся, в том числе, на коррекции патомикробиоценозов мукозной флоры пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, хотя такой подход пока не входит в обязательную программу лечения патологии ЖКТ.

## Выводы

1. Микробиоценоз верхних отделов пищеварительного тракта, включая полость рта, у больных ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, характеризуется увеличением количественного и изменением качественного состава мукозной микрофлоры, причем условно-патогенные микроорганизмы отличаются наличием факторов патогенности и цитотоксичностью, что предполагает их активное участие в реализации воспалительных процессов в слизистых оболочках.
2. У больных ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, в условиях действия рефлюксата смешанного химического состава патомикробиоценоза эзофагогастроудоденальной зоны выступают одним из факторов, определяющих хронический характер

- воспалительных изменений в слизистых оболочках пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.
3. Ряд общих характеристик микрофлоры полости рта и эзофагогастроудоденальной зоны делает возможным использовать изучение микрофлоры доступной ротовой жидкости для оценки состояния микробиоты пищеварительного тракта для оптимизации выбора адекватной коррекции на стадии функционального микробного дисбаланса.
4. Наличие у пациента рецидивирующей патологии полости рта неясного генеза необходимо интерпретировать с точки зрения возможных внепищеводных проявлений ГЭРБ.

## Литература

1. Лазебник Л. Б., Ткаченко Е. И., Абдулганиева Д. И. и соавт. Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (V Московские соглашения). Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2015. – № 3–4. – С. 12–18.
2. Hopper A. D. Improving the diagnosis and management of GORD in adults. Practitioner. – 2015. – № 259 (1781). – P. 27–32.
3. Чернин В. В., Бондаренко В. М., Червинец В. М. и соавт. *Helicobacter pylori* как составная часть микробиоценоза микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны в норме и при патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 8. – С. 66–72.
4. Джулай Г. С., Секарева Е. В., Червинец В. М. и соавт. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ассоциированная с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом, у больных с билиарной патологией: особенности течения и микробного биоценоза эзофагогастродуоденальной зоны. Терапевтический архив. – 2014. – № 2. – С. 17–21.
5. Маев И. В., Гуленченко Ю. С., Андреев Д. Н. и соавт. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. Consilium Medicum. – 2014. – Т. 16, № 8. – С. 5–8.
6. Самсонов А. А., Голубев Н. Н., Андреев Н. Г. и соавт. Подходы к диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом. Фарматека. – 2012. – № 10. – С. 10–15.
7. Kahrilas P. J., Keefer L., Pandolfino J. E. Patients with refractory reflux symptoms: What do they have and how should they be managed. J. Neurogastroenterol. Motil. – 2015. – № 27 (9). – P. 1195–2001.
8. Bredenoord A. J., Hemmink G. J. M., Smout A. J. P. M. Relationship between gastro-oesophageal reflux pattern and severity of mucosal damage. J. Neurogastroenterol. Motil. – 2009. – № 21 (8). – P. 807–812.
9. Вёрткин А. Л. Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 74–79.
10. Ткаченко Е. И., Орешко Л. С., Ситкин С. И. Гастроэнтерология XXI века с позиций многомерной биологии. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2012. – № 2–3. – С. 2–4.