

Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии

И.В.Маев, Ю.С.Гуленченко, Д.Н.Андреев, А.Н.Казюлин, Д.Т.Дичева
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Введение

Согласно современной дефиниции гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) характеризуется спонтанным, регулярно повторяющимся забросом желудочного и/или дуоденального содержимого в пищевод, что приводит к поражению слизистой оболочки его нижнего отдела. В экономически развитых странах доля населения, страдающего ГЭРБ, достигает 20–40% [1]. Перманентная тенденция к росту распространенности, существенное влияние на качество жизни больных, а также прямые и косвенные экономические затраты здравоохранения определяют высокую актуальность проблемы совершенствования терапии пациентов, страдающих ГЭРБ.

На сегодняшний день антисекреторная терапия по-прежнему является базисной в лечении ГЭРБ. Применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) в большинстве случаев оказывается высокоэффективным в купировании симптомов заболевания, заживлении эрозивных повреждений пищевода и предотвращении осложнений. Однако в ряде случаев терапия ИПП оказывается безуспешной, и если при использовании двойной дозы ИПП или их комбинации с блокаторами гистаминовых H₂-рецепторов не удается достичь регрессии симптомов ГЭРБ, можно говорить о рефрактерной форме заболевания [2, 3]. Согласно исследованиям M.Vaezi (2004 г.) и J.Richter (2007 г.) у 5–17% пациентов с ГЭРБ двойная доза ИПП является недостаточно эффективной [4, 5]. Причины рефрактерной ГЭРБ представляют собой довольно большую группу гетерогенных факторов, к ним относятся прежде всего феномен «ночного кислотного прорыва» и дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР). Если тактика лечения первого достаточно хорошо разработана, то с ДГЭР все не так очевидно [6, 7].

Значение ДГЭР

Исследования природы рефрактерности ГЭРБ и в частности ДГЭР проводятся довольно давно. Понятие «щелочной рефлюкс» было предложено еще в 1978 г. С.Pellegrini [8]. Стоит отметить, что щелочной рефлюкс в чистом виде имеет место только у пациентов с резецированным желудком за счет заброса желчи в пищевод и отсутствия соляной кислоты желудочного сока. При наличии желудка и сохраненной кислотопродукции можно говорить лишь о смешанном рефлюксе с преобладанием одного из компонентов [9]. В исследовании S.Attwood и соавт. (1989 г.) были приведены доказательства причинно-следственной связи щелочного рефлюкса с развитием эзофагита, пищевода Баррета и аденокарциномы пищевода [10]. В 2003 г. G.Tytgat опубликовал результаты собственного наблюдения, согласно которым длительное применение ИПП не приводило к исчезновению цилиндрической метаплазии в слизистой оболочке пищевода, что позволило предположить наличие смешанных кислотно-щелочных (за счет желчи) рефлюксов на фоне нарушения сократительной активности верхних отделов желудочно-кишечного тракта [11].

Встречающиеся в литературе термины «билиарного» и «щелочного» рефлюкса являются синонимами, однако вернее всего отражает суть происходящего патоло-

гического процесса термин ДГЭР. ДГЭР проявляется регургитацией желчи из двенадцатиперстной кишки в желудок, пищевод вплоть до ротовой полости. Стоит отметить, что кислые рефлюксы могут встречаться и в норме, в то время как щелочные рефлюксы всегда являются патологическими. Принято разделение ДГЭР по «высоте» рефлюкса на дуоденогастральные, дуоденогастроэзофагеальные и дуоденогастроэзофагоральные [3, 7, 12].

Патогенез

Развитию ДГЭР способствует целый комплекс причин: снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и клиренса пищевода, повреждающие свойства рефлюктата, неспособность слизистой оболочки противостоять повреждающему действию рефлюктата и антродуоденальная дисмоторика [3, 7].

По данным недавно опубликованного исследования Г.С.Джулай и соавт. (2014 г.), при сочетании ГЭРБ и патологии билиарной системы (хронический бескаменный холецистит и желчнокаменная болезнь) имеет место нарушение пропульсивной активности двенадцатиперстной кишки в виде сочетания явлений гастростаза и дискинезии двенадцатиперстной кишки с дискоординацией антродуоденальной и дуоденоэюнальной пропульсии и развитием дуоденогастрального рефлюкса и ДГЭР [13]. Необходимо отметить, что причинно-следственная связь функциональных расстройств пилородуоденальной зоны и билиарного тракта еще нуждается в уточнении.

На сегодняшний день представляется, что важнейшим компонентом поражения слизистой оболочки пищевода при ДГЭР является цитотоксическое действие рефлюктата, в состав которого входят желчные кислоты, лизолецитин и панкреатические ферменты (трипсин и панкреатическая фосфолипаза А) [2, 3, 12, 14]. Роль желчных кислот наиболее изучена, и им отводится ведущая роль в патогенезе повреждающего действия. Так, D.Nehra и соавт. (2003 г.) показали, что суммарная концентрация желчных кислот (в основном холевой, таурохолевой и гликохолевой) у пациентов с эрозивным эзофагитом составляла 124 ммоль/л, а с пищеводом Баррета – более 200 ммоль/л. В контрольной группе здоровых добровольцев этот показатель насчитывал 14 ммоль/л [15].

При смешанном рефлюксе в присутствии кислоты конъюгированные, тригидроксильные желчные кислоты и лизолецитин приобретают особые свойства, усиливается их цитотоксическое действие, что потенцирует разрушающее действие соляной кислоты по отношению к слизистой оболочке пищевода [1, 16]. В то же время неконъюгированные и дигидроксильные желчные кислоты, а также трипсин наиболее токсичны при нейтральном и слабощелочном pH. Назначение ИПП приводит к превалированию неконъюгированных желчных кислот над конъюгированными, а длительная антисекреторная терапия может выступать в роли патогенетического фактора метаплазии и дисплазии эпителия [1, 2, 12, 16, 17].

Данные механизмы обуславливают более тяжелые проявления эзофагита при ДГЭР, что в свою очередь ведет к повышенному риску развития метаплазии пище-

водного эпителия, пищевода Баррета и как следствие – аденокарциномы [18]. Кроме того, у некоторых пациентов установлена прямая причинно-следственная связь между наличием ДГЭР и катаральным фарингитом [19], а также пароксизмальным ларингоспазмом [20]. Наблюдения J.Galli и соавт. (2002 г.) позволили предположить роль ДГЭР в развитии рака гортани у больных, перенесших гастрэктомию или операцию Бильрот-2 [21].

Клиническая картина

Мнения о клинических особенностях ДГЭР неоднозначны. Как правило, считается, что при ДГЭР по сравнению с «кислым» рефлюксом пациенты реже предъявляют жалобы на изжогу при более частой и выраженной регургитации. Внепищеводные проявления ГЭРБ имеют зачастую более тяжелое течение и осложненные формы за счет сочетанного влияния как кислоты, так и желчи [2, 17]. При этом отмечено, что ДГЭР зачастую сопутствуют проявления диспепсии. Как правило, это жалобы на боль в эпигастрии, усиливающуюся после еды, тошноту, рвоту желчью [1, 12]. Симптом горечи во рту, который ранее считался типичным признаком билиарной диспепсии, является, по сути, проявлением «высокого» ДГЭР, причем он может наблюдаться и в отсутствие изжоги, что свидетельствует о превалировании щелочного компонента над кислым [1, 16]. При назначении ИПП возможно усиление этой симптоматики.

В ранее упоминавшейся работе Г.С.Джулай и соавт. изучали клинические особенности сочетанного течения ГЭРБ и патологических состояний билиарного тракта. Было установлено, что явления ДГЭР во всех случаях провоцируют изжогу, выступающую основным пищеводным симптомом, которая у 86,7% пациентов сопровождалась отрыжкой и устойчивым горьким привкусом. Эпизоды изжоги, как правило, были более продолжительными, что нередко требовало приема повторных доз антацидных препаратов. Внепищеводные симптомы регистрировались у 38,6% пациентов с ДГЭР, в их структуре 62,5% наблюдений были представлены рефлюксзависимым бронхообструктивным синдромом, в 25% – стойким неприятным запахом изо рта, в 12,5% – ощущением жжения в кончике языка. У всех пациентов имелась комбинация симптомов желудочной, кишечной и билиарной диспепсии разной степени выраженности [13].

Диагностика

Диагностика ДГЭР представляет определенные трудности. Наиболее широко в клинической практике распространена суточная рН-метрия, которая является международным стандартом диагностики ГЭРБ. Однако при определении желчного рефлюкса возможности метода обладают низкой специфичностью. Так, повышение пищеводного рН > 7 нередко может быть обусловлено не забросом дуоденального содержимого, а повышенной продукцией слюны или бикарбонатов железами пищевода [1]. Помимо этого необходимо использовать только стеклянные электроды, соблюдать определенные диетические ограничения, санировать ротовую полость перед исследованием. В случае наличия у пациента осложненной формы ГЭРБ, сформировавшихся стриктур пищевода производится их дилатация во избежание накопления слюны [1, 3].

Исследования, основанные на прямой аспирации содержимого пищевода, достаточно противоречивы и неспецифичны, что обусловлено методическими различиями, разной длительностью процедуры, зависимостью от приема и качества пищи [15].

Фиброоптическая спектрофотометрия (билиметрия) позволяет судить о наличии желчи в пищеводе или желудке посредством определения абсорбционного

спектра билирубина. Метод был зарегистрирован в 1993 г. под названием «Bilitec 2000». Суть исследования заключается в том, что при введении в просвет пищевода фиброоптического зонда световые сигналы отражаются от стенок пищевода и фиксируются оптоэлектронной системой, которая рассчитывает поглощенные излучаемого света на соответствующей длине волны (453 нм). Степень абсорбции прямо пропорциональна концентрации билирубина в просвете органа [1, 22, 23]. В связи с высокой вариабельностью результатов у одного и того же больного в зависимости от количества и состава пищи целесообразно использование стандартизированной диеты, хотя мнения исследователей на этот счет расходятся. Учитывая этот фактор, а также определенные технические трудности при выполнении исследования, данная методика не нашла широкого клинического применения [1]. Ценность билиметрии возрастает при сочетании ее с рН-метрией, что позволяет оценить профиль забрасываемых в пищевод желчных кислот и его корреляцию с уровнем рН [22].

Достаточно широко используется динамическая билисцинтиграфия с меченым мекрофенином (Бромезида^{99mTc}). Метод позволяет исследовать и измерить рефлюкс желчи из двенадцатиперстной кишки в желудок. Как правило, данный параметр оценивается при оценке функционального состояния гепатобилиарной системы, концентрационной и двигательной функции желчного пузыря и не используется отдельно для оценки ДГЭР [24].

«Золотым стандартом» исследования неких гастроэзофагеальных рефлюксов является импедансометрия пищевода. Методика основана на измерении импедансов между несколькими электродами, расположенными на специальном зонде, вводимом в пищевод пациента. В настоящее время импедансометрия пищевода обычно выполняется в комплексе с рН-метрией (импеданс-рН-метрия), для чего используются рН-электроды, расположенные на этом же зонде. Метод пищеводной импедансометрии известен давно, первые работы были выполнены J.Silny еще в 1990 г., однако широкое распространение в нашей стране он получил относительно недавно [25, 27]. За этот период были не только подтверждены данные о том, что симптомы ГЭРБ могут вызываться как кислым содержимым желудка, так и забросом в пищевод дуоденального содержимого; также выявлена связь клинических проявлений ГЭРБ с прохождением через пищевод газовых болюсов из желудка. До появления импедансометрии пищевода достоверное обнаружение неких рефлюксов, не говоря уже о газовых болюсах, было фактически невозможно [26, 27].

Терапия

Понимание характера рефлюктата и патогенетических механизмов ДГЭР принципиально важно для правильного подбора лечения и обуславливает устойчивую мировую тенденцию к индивидуализации терапии ГЭРБ на основе стандартизированных схем лечения. Для профилактики и лечения ДГЭР необходимы нормализация антродуоденальной моторики, функции желчевыводящей системы и антисекреторная терапия (кроме случаев гастрэктомии или ахилии). С этой целью в мировой практике используются ИПП, препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), антациды, холестирамин, сукральфат и прокинетики [16, 28–30].

Если необходимость назначения ИПП для клиницистов достаточно очевидна, то применение других препаратов нередко вызывает непонимание. Стоит остановиться на этом подробнее.

Применение УДХК (Урсосан) обусловлено ее холеретическим, холелитическим и цитопротективным

эффектом. Под действием урсотерапии происходит конкурентное замещение в общем пуле желчных кислот токсичных гидрофобных желчных кислот на гидрофильную УДХК, что значительно снижает индуцированный гидрофобными желчными кислотами апоптоз эпителиоцитов. Так при курсовом приеме УДХК в общем пуле желчных кислот доля УДХК увеличивается с 5 до 60%. Помимо этого УДХК повышает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник, а также встраивается в фосфолипидный слой клеточных мембран, делая их более устойчивыми по отношению к повреждающим факторам. За счет этих эффектов УДХК снижается повреждающее действие рефлюктата на слизистую оболочку пищевода [31, 32]. Кроме того, под влиянием УДХК снижается литогенность желчи, что приводит к улучшению ее эвакуации из желчного пузыря. Тем самым нормализуется моторно-эвакуаторная функция желчевыводящей системы, что тесно связано с работой антродуоденальной зоны [16, 30–33].

Таким образом, УДХК можно назвать препаратом выбора, который отвечает принципам многоцелевой патогенетической терапии ДГЭР, обеспечивая цитопротективный, холеретический и холелитический эффекты, а также обладая высоким уровнем безопасности при длительном приеме. При лечении ДГЭР целесообразно назначать УДХК в суточной дозе 500 мг, по одной капсуле перед завтраком и обедом, что будет способствовать опорожнению желчного пузыря в ответ на естественные пищевые стимуляторы и обеспечит качественное участие желчи в процессе пищеварения. Тем самым будет предотвращаться выделение желчи в межпищеварительный период, что уменьшает риск возникновения ДГЭР [16].

Антацидные препараты помимо антисекреторной активности обладают адсорбирующим и обволакивающим действием. При ДГЭР антациды назначаются не столько с целью нейтрализации свободной соляной кислоты желудочного содержимого, сколько для адсорбции желчных кислот и повышения устойчивости слизистой оболочки пищевода к воздействию агрессивных компонентов рефлюктата [30, 34, 35]. Преимущество этой группы препаратов состоит в быстром достижении положительного клинического эффекта, а существование разных лекарственных форм антацидов (гель, суспензия, таблетки, жевательные таблетки) позволяет повысить приверженность пациентов лечению [3, 16].

Сукральфат относится к гастропротективным средствам благода-

ря своему свойству формировать защитную пленку, повышать синтез простагландинов, снижать активность пепсина и связывать соли желчных кислот. Необходимо помнить, что действие препарата зависит от pH среды. Сукральфат, попадая в кислую среду, растворяется и образует клейкую полимерную пастообразную массу, обладающую щелочными свойствами, которая прочно связывается белками экссудата (альбумином, фибриногеном) слизистой оболочки. При этом с неизменной слизистой он практически не взаимодействует. Образованная пленка защищает пораженные участки слизистой от влияния агрессивных факторов (желчь, пепсин, соляная кислота) в течение 6 ч [30].

Холестирамин относится к группе секвестрантов желчных кислот, обладает комплексообразующим действием и свойствами адсорбента. Он препятствует всасыванию желчных кислот и холестерина в кишечнике, связывая их с образованием комплексов, выводящихся с каловыми массами. Стоит отметить, что в настоящее время в России отсутствуют допущенные к применению лекарственные средства, содержащие холестирамин, а широкому применению препарата в мировой клинической практике препятствуют большое количество побочных эффектов и наличие альтернативных адсорбирующих средств с лучшим профилем безопасности [36].

Применение прокинетики в терапии ДГЭР обусловлено их воздействием на антродуоденальную координацию и уменьшением частоты спонтанных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера. На сегодняшний день в качестве прокинетики используются метоклопрамид, домперидон и итоприда гидрохлорид. Клиницисты все чаще отдают предпочтение последнему препарату в силу его эффективности (за счет двойного механизма действия) и хорошей переносимости [16, 29, 30]. Итоприда гидрохлорид (Итомед®) в отличие от метоклопрамида и домперидона активизирует высвобождение ацетилхолина, в то же время препятствуя его деградации. Препарат метаболизируется флавиновзависимой монооксигеназой и не взаимодействует с лекарственными средствами, метаболизирующимися ферментами системы цитохрома P-450 [33, 37, 38]. Это особенно актуально, учитывая необходимость назначения сразу нескольких препаратов при лечении рефрактерной ГЭРБ и ДГЭР [37]. Итоприда гидрохлорид при ГЭРБ рекомендовано назначать по 50 мг 3 раза в сутки, за 30 мин до приема пищи [37, 39].

Заключение

Таким образом, несмотря на целый ряд применяемых лекарственных препаратов и успехи в понимании многокомпонентного патогенеза заболевания, лечение ГЭРБ и, в частности, ДГЭР до сих пор остается непростой задачей. Комплексный подход позволяет повысить эффективность терапии, снизить риск развития осложнений, уменьшить выраженность клинических проявлений и улучшить качество жизни больных. Для этого стандартные схемы лечения дополняют препаратами, влияющими на разные звенья патогенеза. При ДГЭР это прежде всего препараты УДХК. Обладая цитопротективными, холергическими и холелитическими эффектами, УДХК уменьшает повреждающее действие рефлюктата на слизистую оболочку пищевода. Патогенетически обоснованной является комбинация УДХК (Урсосан) с прокинетиками (Итомед®), способствующая нормализации нарушенной моторно-эвакуаторной функции билиарного тракта и улучшению антродуоденальной координации.

Литература

1. Буеверов А.О., Латина Т.Л. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофагита. *Фарматека*. 2006; 1: 22–7.
2. Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Палушкина М.Г. Рефрактерная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Актуальные и нерешенные вопросы консервативной терапии. *Мед. альманах*. 2012; 1: 29–34.
3. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам. *Cons. Med*. 2013; 8: 30–4.
4. Vaezi MF. Refractory GERD: acid, nonacid, or not GERD? *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (6): 981–8.
5. Richter J. The refractory GERD patient. *World Gastroenterol News* 2007; 12: 11–3.
6. Cicala M, Emerenziani S, Guarino MP, Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (39): 6529–35.
7. Moraes-Filho JP. Refractory gastroesophageal reflux disease. *Arq Gastroenterol* 2012; 49 (4): 296–301.
8. Pellegrini CA, DeMeester TR, Wernly JA et al. Alkaline gastroesophageal reflux. *Am J Surg*. 1978; 135 (2): 177–84.
9. Tinazzi S, Valesi MG, Ferrari R. Alkaline reflux after gastric resection using the Billroth II method. *Chir Ital* 1983; 35 (6): 843–50.
10. Attwood SA, DeMeester TR, Bremner CG et al. Alkaline gastroesophageal reflux: Implications in the development of complications in Barrett's columnar-lined lower esophagus. *Surgery* 1989; 106: 764–70.
11. Tytgat GNJ. What is the rate of occurrence of esophageal columnar metaplasia after long-term PPI therapy? In: *Barrett's esophagus*. John Libbey Eurotext 2003; 1: 73–7.
12. Бабак О.Я. Желчный рефлюкс: методы патогенетической терапии. *Здоровье Украины*. 2006; 3: 25–6.
13. Джулай Г.С., Секарева Е.В., Червинец В.М. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ассоциированная с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом, у больных с билиарной патологией: особенности течения и микробного биоценоза эзофагогастроэзофагеальной зоны. *Терапевт. арх.* 2014; 2: 17–22.
14. Dixon M, Neville P, Mapsone N et al. Bile reflux gastritis and Barrett's esophagus: Further evidence of a role for duodenogastroesophageal reflux. *Gut* 2001; 49: 359–63.
15. Nebra D. Composition of the refluxate. In: *Barrett's esophagus*. John Libbey Eurotext 2003; 1: 18–22.
16. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2012; 4: 18–22.
17. Vaezi MF, Richter JE. Synergism of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barrett' esophagus. *Surgery* 1995; 117: 699–704.
18. Gutcow CA, Schroder W, Holscher AH. Barrett's esophagus: what is the poison – alkaline, biliary or acidic reflux? *Dis Esophagus* 2002; 15: 5–9.
19. Poelmans J, Feeustra L, Tack J. The role of DGER in unexplained excessive throat phlegm. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 824–32.
20. Poelmans J, Tack J, Feenstra L. Paroxysmal laryngospasm: atypical but underrecognised supraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1868–74.
21. Galli J, Cammarota G, Galo L et al. The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2002; 112: 1861–65.
22. Pace F, Sangaletti O, Pallotta S et al. Biliary reflux and non-acid reflux are two distinct phenomena: a comparison between 24-hour multichannel intraesophageal impedance and bilirubin monitoring. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1031.
23. Vaezi MF, Lacamera RG, Richter JE. Validation studies of Bilitec 2000: an ambulatory duodenogastric reflux monitoring system. *Am J Physiol* 1994; 267: G1050.
24. Радионуклидная диагностика для практических врачей. Практическое руководство. Под ред. Ю.Б.Лилиманова, В.И.Черновна. Томск: STT, 2004.
25. Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *J Gastrointest Motil* 1991; 3: 151–62.
26. Гриневиц В.Б. Мониторинг pH, желчи и импедансмониторинг в диагностике ГЭРБ. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2004; 6: 119–21.
27. Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Возможности внутрипищеводной pH-импедансометрии в диагностике ГЭРБ. *РЖГТК*. 2013; 2: 4–16.
28. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гончаренко А.Ю. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы. *Мед. вестн. МВД*. 2013; 3: 9–14.
29. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Cons. Med. Гастроэнтерология*. 2013; 2: 9–14.
30. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Мир фармации и медицины*. 2013; 4: 15–6.
31. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты. *Cons. Med*. 2008; 6: 460–3.
32. Amaral JD, Viana RJ, Ramalho RM et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J Lipid Res* 2009; 50 (9): 1721–34.
33. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. и др. Дифференцированная тактика лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В сб.: *Актуальные проблемы гастроэнтерологии*. М.: ГИТ МВД России, 2012; с. 71–9.
34. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Роль и место антацидов в современных алгоритмах терапии кислотозависимых заболеваний. *Фарматека*. 2013; 2: 65–72.
35. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014; 2: 15–24.
36. Mabrut JY, Collard JM, Baulieux J. Duodenogastric and gastroesophageal bile reflux. *J Chir (Paris)* 2006; 143 (6): 355–65.
37. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. и др. Терапевтическая роль прокинетических препаратов в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Мед. совет*. 2014; 4: 66–70.
38. Walwaikar PP, Kulkarni SS, Bargaje RS. Evaluation of new gastrointestinal prokinetic (ENGLIP-1) study. *J Indian Med Assoc* 2005; 103 (10): 559–60.
39. Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8 (6): 690–6.

