

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть I). Эпидемиология, факторы риска

Б.Д. Старостин

Городская поликлиника № 38 (гастроэнтерологическое отделение), Санкт-Петербург (borslar56@yandex.ru)

В работе представлены данные метаанализа распространенности симптомов ГЭРБ в России, а также различных регионах мира (Северной и Южной Америке, Азии, Европе, Австралии). Распространенность еженедельных симптомов ГЭРБ в России варьирует от 6,4% до 23,6%, в среднем 14,5%, что сравнимо с данными по распространенности еженедельных симптомов ГЭРБ в западных странах. Наиболее высокая распространенность симптомов ГЭРБ не менее 1 раза в неделю отмечается в Северной Америке (США) – 20,8%, затем в Европе – 18,9%, Австралии и Южной Америке – 13,4%, и существенно реже в Азии – 10,2%. Выявлен общий тренд в сторону увеличения еженедельных симптомов ГЭРБ во всех регионах мира, в том числе Санкт-Петербурге от 17,8% до 22,5%, а также осложнений ГЭРБ – пищевода Барретта и аденокарцинома пищевода. Проведен анализ факторов риска развития ГЭРБ.

Показана высокая эффективность введения в антирефлюксный режим пребиотического препарата «Флоролакт» в мультицентральном исследовании. Полное устранение симптомов ГЭРБ у пациентов 1-й группы (ИПП + флоролакт) было отмечено у 60% (intention to treat – ITT) и у 70% (per protocolum – PP). Во 2-й группе (только ИПП) соответственно у 49% (ITT) и у 51% (PP), а в 3-й группе (только флоролакт) у 26% (ITT) и у 29% (PP); различия между 1-й и 2-й группами, 1-й и 3-й группами, 2-й и 3-й статистически значимы. Во всех трех группах отмечено уменьшение выраженности симптомов ГЭРБ, но более значимое – при сочетанной терапии ИПП + флоролакт.

Ключевые слова: ГЭРБ, метаанализ, пищевод Барретта, пребиотик, факторы риска, флоролакт, эпидемиология.

Введение

В последние годы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) уделяется огромное внимание. Опубликованы тысячи работ по различным аспектам ГЭРБ, более 25000 публикаций только в системе Pubmed. Ведущие гастроэнтерологические организации России – Научное общество гастроэнтерологов России (НОГР), Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА), а также гастроэнтерологические сообщества других стран мира разрабатывают позиции, консенсусы по проблемам ГЭРБ. Но по-прежнему существует много нерешенных и спорных вопросов при освещении отдельных тем, связанных с ГЭРБ.

Наиболее известными и общепринятыми документами, связанными с ГЭРБ, конечно, являются Монреальское соглашение 2006 года, одобренное всемирной организацией гастроэнтерологов, и Вевейское соглашение по неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) 2009 года (по факту публикации), позиции диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни Американского колледжа гастроэнтерологии (АКГ) 2013 года, Соглашение по лечению ГЭРБ Американской гастроэнтерологической ассоциации (АГА) и Азиатско-Тихоокеанский консенсус по лечению ГЭРБ от 2008 года, V Московское соглашение по проблемам лечения и диагностики кислотозависимых заболеваний НОГР 2013 года и многие другие. Следует признать, что по ряду позиций существуют значимые разногласия, что требует объяснения на основе современных знаний и медицины, базирующейся на доказательствах.

Определение понятия ГЭРБ

В соответствие с первым пунктом Монреальского соглашения:

ГЭРБ – состояние, которое развивается, когда рефлюкс желудочного содержимого вызывает беспокоящие симптомы и/или осложнения [1].

Данное определение имеет ряд недостатков. Прежде всего, из него невозможно понять характер течения данного заболевания, спектр поражения. Более точным является следующее определение ГЭРБ:

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное ретроградным

током рефлюксного содержимого в пищевод и/или экстраэзофагеально, протекающее с поражением или без видимого поражения слизистой оболочки пищевода и сопровождающееся нарушением самочувствия пациента.

Из данного определения становится сразу понятно, что ГЭРБ протекает хронически, может рецидивировать, с эзофагеальными и/или экстраэзофагеальными проявлениями, может быть определена в форме эрозивной или неэрозивной рефлюксной болезни и требует соответственно определенной тактики лечения. Следует согласиться с Л.Б. Лазебником, что раскрытый вариант определения ГЭРБ в отличие от Монреальского является более конкретным [2], что согласуется и с определением ГЭРБ, принятым Всемирной организацией здравоохранения.

Неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) является формой ГЭРБ, характеризуется наличием беспокоящих рефлюкс-связанных симптомов в отсутствие эрозий слизистой оболочки пищевода при обычной эндоскопии и без недавнего использования кислотосупрессивной терапии (пункт 1 Вевейского соглашения по НЭРБ) [3].

Но пациенты с функциональной изжогой (нозологическая форма в соответствии с Римскими III диагностическими критериями) тоже имеют изжогу при отсутствии повреждения слизистой оболочки пищевода. Не случайно в контексте данного определения НЭРБ следует уточнить, что симптомы заболевания коррелируют с гастроэзофагеальными рефлюксами – ГЭР (кислотными и некислотными) при 24-часовом рН-импеданс-мониторировании. Следовательно, диагноз НЭРБ может быть установлен только при проведении эндоскопического исследования и 24-часовой рН-импедансометрии с оценкой симптоматического индекса и/или более точного показателя SAP (symptom association probability – вероятность связи с симптомом) без использования в течение 2 недель до исследований ингибиторов протонной помпы (ИПП). На практике лишь в единичных центрах верификация НЭРБ происходит по данному алгоритму диагностики.

Истинная распространенность эрозивной формы ГЭРБ, безусловно, существенно более высокая, чем установлено, и наоборот, распространенность НЭРБ, скорее всего, завыше-

на. Трудно представить, что пациент в течение года, испытывая симптомы ГЭРБ, не будет принимать препараты, способные привести к заживлению слизистой оболочки пищевода – ИПП или блокаторы H₂-рецепторов гистамина. При этом 20% пациентов после приема ИПП будут оставаться в ремиссии в течение 1 года наблюдения.

Эпидемиология

Актуальность ГЭРБ объясняется, прежде всего, ее чрезвычайно высокой распространенностью и неуклонным ростом, даже в тех странах и регионах, где ранее встречалась редко.

Практически во всех странах мира определяется существенный рост заболеваемости ГЭРБ, что было подтверждено российскими и зарубежными исследованиями, как в Европе и Америке, так и в Азии. Рост заболеваемости ГЭРБ сопровождается существенным ростом основного осложнения ГЭРБ – аденокарциномы пищевода (за последние 20 лет в несколько раз).

По данным Kahrilas P.J., ГЭРБ страдают до 20% населения западных стран [4]. Позже были представлены данные, что ГЭРБ выявляется у трети взрослого населения западных стран [5, 6]. В США симптомы ГЭРБ встречаются у 15–40% взрослого населения ежемесячно, в западном мире – у 10–20% [7, 8]. 60% населения США имеют симптомы ГЭРБ в течение года и 20–30% еженедельно [9]. ГЭРБ – наиболее часто выявляемый в США диагноз из заболеваний желудочно-кишечного тракта – 8,9 миллионов в год, что существенно опережает даже пред-

ставленные суммарно заболевания, сопровождающиеся запорами, а также синдром раздраженного кишечника, дивертикулярную болезнь, желчнокаменную болезнь [10]. В странах Азии заболеваемость ГЭРБ хотя и повышается, но сохраняется существенно более низкой, варьируя от 3% до 7% симптомов ГЭРБ еженедельно [11–13]. Анализируя заболеваемость ГЭРБ, следует учитывать такие параметры, как временной отрезок (наличие симптомов заболевания ежедневно, в неделю, ежемесячно или в течение года), возраст, пол, расовую принадлежность, географическое расположение, а также использовался ли специальный опросник или нет, и другие. Применение специальных опросников ГЭРБ в сравнении с определением симптомов данного заболевания выявляет более низкие цифры ГЭРБ, что подтверждалось различными исследователями. Только при многостороннем анализе можно сравнить заболеваемость в разных регионах, странах мира. Обобщенные данные по 77671 пациенту, представленные P. Moayyedi & Axon A.T.R., выявили распространенность симптомов ГЭРБ в течение 1 месяца у 25% населения западных стран, у 12% еженедельно и у 5% ежедневно [14].

Определение распространенности ГЭРБ, как правило, базируется на основных симптомах (изжога, регургитация). Истинная распространенность существенно выше известных величин, если учитывать возможность наличия ГЭРБ с атипичными симптомами, но без основных, а также данные, в соответствии с которыми эрозивная форма ГЭРБ может выявляться даже

Таблица 1. Распространенность ГЭРБ в различных регионах России

Исследование (ссылка)	Регион	Возраст (лет)	Количество пациентов (n)	Частота изжоги в % (суммарно)	Частота изжоги и/или регургитации (не менее 1 раза в неделю) в %
Старостин Б.Д., 2000	Санкт-Петербург	18–82	1898	46,0	17,8
Курилович С.А., 2000	Новосибирск	–	1701	50,0	10,2
Лазебник Л.Б., 2004; 2007	Москва	–	1065	–	23,6
Старостин Б.Д., 2005	Санкт-Петербург	18–84	2357	56,0	16,7
Курилович С.А., 2009	Новосибирск	45–69	1040	30,0	17,0
Исаков В.А., 2008 (АРИАДНА)	11 городов	M _{ср} – 41,99	14521	59,7	22,7
Лазебник Л.Б., 2009 (МЭГРЕ)	6 городов Казань Кемерово Красноярск Рязань Санкт-Петербург Саранск	17-75 (M _{ср} – 34,8)	7812	47,5	14,1 11,3 11,6 14,1 14,3 13,4 M _{ср} = 13,1
Цуканов В.В., 2009	Восточная Сибирь	M _{ср} – 35,7 M _{ср} – 42,9 M _{ср} – 39,8 M _{ср} – 35,8	10780 6678 (европеоиды) 2085 (хакасы) 1445 (тувинцы) 572 (эвенки)	32,5 34,8 36,9 17,4	12,3 10,3 12,9 6,4
Буторин Н.Н., 2010	Хакасия	–	1411 905 (европеоиды) 506 (хакасы)	31,4 25,5	14,7 10,3
Абдулхаков С.Р., 2011	Казань	18–87	908	56,8	7,2
Старостин Б.Д., 2013	Санкт-Петербург	18–93	3754	64,0	22,5

Таблица 2. Распространенность ГЭРБ в различных странах Азии (в %)

Исследование (ссылка [по первому автору])	Страна	Распространенность изжоги и/или регургитации
Mansour-Ghanaei F., 2013 [26]	Иран	9,1
Somi M.H., 2008 [27]	Иран	26,8
Nourae M., 2007 [28]	Иран	21,2
Nourae M., 2007 [29]	Иран	6,8
Pourshams Aletaha N., 2007 [30]	Иран	12,3
Rogha M., 2006 [31]	Иран	12,9
Moghimi-Dehkordi B., 2008 [32]	Иран	29,2
Aletaha N., 2007 [33]	Иран	12,3
Pourshams A., 2005 [34]	Иран	16,3 (студенты); 8,8 (доноры); 15,1 (горожане Gonbad)
Khoshbaten M., 2003 [35]	Иран	2,7
Somi M.H., 2006 [36]	Иран	6,3
Solhpour A., 2008 [37]	Иран	9,1
Ehsani M.J., 2007 [38]	Иран	7,9
Nasseri-Moghaddam S., 2008 [39]	Иран	18,2
Saberi-Firozi M., 2007 [40]	Иран	15,4
Mahmoudi S., 2003 [42]	Иран	7,0
Moghimi-Dehkordi, 2011 [43]	Иран	2,8
Pourhoseingholi M., 2012 [44]	Иран	8,9
		$M_{cp} = 12,5 (2,7-29,2)$
Bor S., 2005 [45]	Турция	20,0
Kitapcioglu G., 2007 [46]	Турция	20,0,
Zeynel Mungan, 2012 [47]	Турция	27,5
		$M_{cp} = 22,5$
Hu W.H., 2002 [48]	Китай	4,8
Wong W.M., 2003 [11]	Китай	2,5
Wong W.M., 2004 [49]	Китай	2,7
Pan G., 2000 [50]	Китай	3,1
Wang J.H., 2004 [51]	Китай	4,1
X.-Q. Ma, 2009 [52]	Китай	6,2
Chun-Yan Niu, 2012 [53]	Китай	35,0 (уйгуры); 28,0 (ханы)
Chen T., 2012 [54]	Китай	1,7
He J., 2010 [55]	Китай	5,2
		$M_{cp} = 9,3 (1,7-35,0)$
Fujiwara Y., 2005 [12]	Япония	6,6
Watanabe Y., 2003 [56]	Япония	6,7
Hirakawa K., 1999 [57]	Япония	3-10%
		$M_{cp} = 6,6 (3,0-10)$
Cho Y.S., 2005 [13]	Корея	3,5
Bhatia S.J., 2011 [58]	Индия	7,6
Sharma P.K., 2011 [59]	Индия	5,9
Kumar S., 2011 [60]	Индия	18,7
	Индия	$M_{cp} = 10,7 (5,9-18,7)$
Shaha M., 2012 [61]	Бангладеш	5,25
Menachem Moshkowitz, 2011 [62]	Израиль	12,5
Sperber A.D., 2007 [63]	Израиль	9,3
	Израиль	$M_{cp} = 10,9$
	Азия	$M_{cp} = 10,2 (1,7-35,0)$

Примечание. В анализ включены только исследования, в которых указывалось о распространенности симптомов ГЭРБ не менее 1 раза в неделю. Обращает на себя внимание высокая распространенность симптомов ГЭРБ в таких азиатских странах, как Исламская Республика Иран – $M_{cp} = 12,5$ и, особенно, Турция (введена в данную таблицу, так как основная часть Турции входит в Азию) – $M_{cp} = 22,5$, а также данные Chun-Yan Niu (2012) по Китаю – 35,0% у уйгуров и 28,0% у ханов. Из анализа была исключена статья Mostaghni A. et al., 2009, так как в данном исследовании симптомы ГЭРБ были оценены у мигрирующих кочевников, не отражающих истинную популяцию Ирана [41].

при бессимптомном течении заболевания. Так, анализ случаев эрозивного эзофагита у пациентов, направленных на фиброэзофагогастродуоденоскопию в связи с подготовкой к оперативному пособию ($n = 357$), выявил, что практически каждый второй при этом не имел эзофагеальных или экстраэзофагеальных симптомов, что согласуется с данными, представленными Lee D. и соавторами. 43% пациентов с эрозивным эзофагитом не проявляли эзофагофаренгиальных симптомов [15].

Анализ распространенности симптомов ГЭРБ в России свидетельствует о социальной и медицинской значимости данного заболевания для различных регионов России [16]. В ходе оценки различных данных о заболеваемости ГЭРБ в России был проведен метаанализ доступных исследований. В расчет брались только исследования, в которых минимальная группа была более 300 человек, у которых были оценены изжога и/или регургитация хотя бы 1 раз в неделю (см. табл. 1). Выбор критерием распространенности изжоги и/или регургитации не менее 1 раза в неделю неслучаен и связан с тем, что названные симптомы часто характеризуются пациентами как беспокоящие, что согласуется с определением ГЭРБ в соответствии с Монреальским соглашением. К тому же наличие изжоги хотя бы 1 раз в неделю повышает риск развития аденокарциномы пищевода в 8 раз. В метаанализ вошло 11 исследований – 47247 респондентов [17–24]. Безусловно, из оцененных исследований особого внимания заслуживают исследования, проведенные Исаковым В.А. и соавторами АРИАДНА (Анализ Распространенности Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения) и Лазебником Л.Б. и соавторами МЭГРЕ (Многоцентровое исследование «Эпидемиология Гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России»). Наличие изжоги и/или регургитации не менее 1 раза в неделю в различных регионах России коле-

блется от 6,4% до 23,6%, в среднем 14,5%, что сравнимо с данными о распространенности еженедельных симптомов ГЭРБ в западных странах.

При анализе распространенности симптомов ГЭРБ в одном регионе обращает внимание тенденция дальнейшего роста распространенности ГЭРБ. За 13-летний период с 2000 по 2013 гг. наличие еженедельной изжоги и/или регургитации у респондентов в центральном районе Санкт-Петербурга возросло с 17,8% до 22,5% (различия статистически значимы). Косвенно на дальнейший рост заболеваемости ГЭРБ указывает существенное повышение выявляемости истинного пищевода Барретта (ПБ) в данном районе Санкт-Петербурга. Как видно из табл. 1, наиболее высокая распространенность еженедельных симптомов ГЭРБ встречается в самых крупных городах России, соответственно, в Москве и Санкт-Петербурге. В последнем системном обзоре эпидемиологии ГЭРБ El-Serag H.B. и соавторы указали на дефицит данных из России, Бразилии, Индии, Африки и Японии [25]. Частично наши данные восполнили этот пробел, существенно дополняя сведения, представленные в их обзоре.

Ниже представлен анализ данных о распространенности ГЭРБ в странах Азии (табл. 2) [26–48, 11, 49–55, 12, 56, 57, 13, 58–63], Европы (табл. 3) [64–68, 6, 69–78], Северной и Южной Америки (табл. 4) [79–92].

В Австралии по данным Eslick G.D., Talley N.J., 2009 и Talley N.J., Woese P., Jones M. (1998) распространенность еженедельных симптомов ГЭРБ соответственно 12,0% и 14,7% [93, 94] – $M_{cp} = 13,4$.

Наиболее высокая распространенность симптомов ГЭРБ не менее 1 раза в неделю отмечается в Северной Америке (США) – 20,8%, затем в Европе – 18,9%, Австралии и Южной Америке – 13,4%, и существенно реже в Азии – 10,2%.

Таблица 3. Распространенность ГЭРБ в различных странах Европы (в %)

Исследование (ссылка [по первому автору])	Страна	Распространенность изжоги и/или регургитации
Lulzim Çela, 2013 [64]	Албания	11,9
Deltenre Melot C., 1998 [65]	Бельгия	11,3
Mohammed I., 2005 [66]	Великобритания	21,0
Mohammed I., 2003 [67]	Великобритания	18,0
Thompson W.G., 1982 [68]	Великобритания	10,3
	Великобритания	$M_{cp} = 16,4 (10,3–21,0)$
Bollschweiler E., 2007 [6]	Германия	25,0
Jane Møller Hansen, 2009 [69]	Дания	36,0
J. Ponce, 2006 [70]	Испания	15,0
Diaz-Rubio M., 2004 [71]	Испания	9,8
	Испания	$M_{cp} = 12,4$
Valle C., 1999 [72]	Италия	7,7
Isolauri J., 1995 [73]	Финляндия	15,0
Bretagne J.F., [74]	Франция	31,3
Ronkainen J., 2005 [75]	Швеция	25,9
Nilsson, 2004 [76]	Швеция	23,0
Terry P., 2000 [77]	Швеция	16,7
Lofdahl H.E., 2011 [78]	Швеция	8,8
	Швеция	$M_{cp} = 18,6 (8,8–25,9)$
	Европа	$M_{cp} = 18,6 (7,7–36,0)$

Примечание. В анализ включены только исследования, в которых указывалось о распространенности симптомов ГЭРБ не менее 1 раза в неделю. Обращает на себя внимание крайне высокая распространенность симптомов ГЭРБ в таких странах, как Дания – 36,0%, Франция – 31,3%.

Таблица 4. Распространенность ГЭРБ в различных странах Америки (в %)

Исследование (ссылка [по первому автору])	Страна	Распространенность изжоги и/или регургитации
Friedenberg F.K., 2013 [79]	США	17,6
Yuen E., 2010 [80]	США	26,2 (все); 38,0 (испанцы); 14,7 (азиаты); 22,1 (афроамериканцы); 29,9 (белые)
Friedenberg F.K., 2010 [81]	США	25,6
Jacobson B.C., 2006 [82]	США	22,0
El-Serag H.B., 2005 [83]	США	26,0
El-Serag H.B., 2004 [84]	США	27,0 (черные); 23,0 (белые); 24,0 (другие)
Locke G.R. III, 1999 [85]	США	20,0
Locke G.R. III, 1997 [86]	США	19,8
Talley N.J., 1994 [87]	США	12,0
Talley N.J., 1992 [88]	США	13,2
Nebel O.T., 1976 [89]	США	14,0
	США	$M_{cp} = 20,8$ (12,0–38,0)
	Северная Америка	$M_{cp} = 20,8$
Chiocca J.C., 2005 [90]	Аргентина	23,0
Moraes-Filho J.P., 2005 [91]	Бразилия	11,9
Dacoll C., 2012 [92]	Уругвай	14,14 (симптомы); 4,69 (опросник)
	Южная Америка	$M_{cp} = 13,4$
	Америка	$M_{cp} = 17,1$ 4,69–38,0

Примечание. В анализ включены только исследования, в которых речь шла о распространенности симптомов ГЭРБ не менее 1 раза в неделю.

По данным El-Serag распространенность еженедельных симптомов ГЭРБ в соответствии с исследованиями популяций в Европе, США, Азии и Южной Америке достоверно увеличивается [95]. Косвенным доказательством увеличения распространенности ГЭРБ является тенденция учащения осложненных ГЭРБ: ПБ, аденокарцинома пищевода (АКП). Так, в США установлено 6-кратное увеличение АКП, а увеличение частоты ПБ за 30-летний период возросло в 28 раз. В Европейских исследованиях распространенность ПБ повысилась в 1,6–1,8 раза за 5-летний период, в Великобритании от 0,2% до 1,6% всех эндоскопий за 1977–1996 годы [96–100].

Факторы риска ГЭРБ

Так что же способствует увеличению распространенности ГЭРБ?

Анализ многочисленных литературных источников и данных собственных наблюдений в течение более 25 лет свидетельствует, что предполагаемыми факторами риска ГЭРБ следует считать возраст, этническое происхождение и географическое положение, более высокий индекс массы тела (ИМТ), ожирение, курение, алиментарные факторы, повышенное употребление различных препаратов, способствующих развитию ГЭРБ (индукторы ГЭРБ), которые могут снижать тонус ниж-

Таблица 5. Факторы риска ГЭРБ

Демографические	Генетические	Образ жизни и другие
Возраст (+). Пол (?). Географическое положение (+). Этническое происхождение (+). ИМТ (+), ожирение (+). Беременность (+).	Отягощенный семейный анамнез (+). Отягощенный эпидемиологический анамнез (+). Генетический полиморфизм IL-1B, IL-1RN, гена ЦОГ-2, IL-10, CCND1, гена ЭФР, гена GNB3 (+).	Курение (?). Злоупотребление алкоголем (?). Характер питания: жареная пища (?), большие приемы пищи (?), прием пищи перед сном (?), ночные перекусы (?), быстрый прием пищи (?), кофе (?), чай(?), шоколад и шоколадные изделия (?), томаты и цитрусовые (?), мята (?), лук (?), чеснок (?), газированные напитки (?), поваренная соль (+), увеличение в рационе мяса, жира, холестерина, масла, кальция (?), диетические волокна (-). Прием индукторов рефлюкса (+). Более низкий доход (+). Более низкий уровень образования (+). Недостаточная физическая нагрузка (+). Регулярная физическая нагрузка (-). Нарушенный сон (+). Психосоматические факторы (?). <i>Helicobacter pylori</i> (?).

(+) – доказанный фактор риска ГЭРБ, (?) – данные в отношении фактора риска противоречивы, (-) – превентивная роль в отношении ГЭРБ.

него эзофагеального сфинктера (НЭС) или оказывать прямое раздражающее действие на слизистую оболочку пищевода: антихолинергические препараты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), кортикостероиды, нитраты у пациентов с ИБС и многие другие.

В отечественных и зарубежных исследованиях доказано влияние возраста как фактора риска развития ГЭРБ [21, 101]. Чем старше популяция, тем выше распространенность ГЭРБ. Однако, как было установлено в некоторых работах, после определенного возраста отмечается снижение показателей распространенности ГЭРБ.

Влияние пола на распространенность ГЭРБ противоречиво. С одной стороны, в некоторых исследованиях не выявлено преобладание распространенности ГЭРБ у мужчин или женщин, но, с другой стороны, в ряде исследований ГЭРБ преобладала у мужчин или женщин. Тем не менее, хорошо известно о таком факторе риска развития ГЭРБ, как беременность. Нарастание распространенности ГЭРБ происходит от первого триместра беременности к третьему [102]. В то же самое время ПБ чаще выявляется у мужчин. Преобладание мужского пола у пациентов с ГЭРБ может быть объяснено большей массой обкладочных клеток у мужчин, различиями в функционировании НЭС, более высоким ИМТ.

Не вызывает сомнений влияние на распространенность ГЭРБ таких факторов, как этническое происхождение и географическое положение. Распространенность ГЭРБ существенно ниже у азиатов, что было доказано данными исследователей из азиатских стран, а также распространенностью ГЭРБ у азиатов, проживающих в различных других (не азиатских) странах, например, в России или Израиле [8, 22, 103, 104].

Различия в распространенности ГЭРБ в регионах мира могут быть объяснены, прежде всего, тем, что термин «изжога» очень часто может быть не понят пациентами. Так, в исследовании Sprechler и соавторов термин «изжога» был понят только 35% белых американцев и лишь 13% азиатов [105]. Различия также могут быть обусловлены более низкими показателями желудочной секреции, ИМТ, потреблением в рационе жира, курением и употреблением алкоголя и, конечно, генетическим влиянием на азиатов и коренное население западных стран.

Частота рефлюксных симптомов зависит от ИМТ, причем даже при ИМТ в пределах нормы увеличение его на 3,5, в отличие от отсутствия динамики, ассоциировано с повышенным риском частого их проявления [106]. Ожирение способствует развитию ГЭРБ, нарушая анатомию и физиологию желудочно-пищеводного соединения, что в последующем приводит к развитию рефлюкс-эзофагита.

В ряде исследований было показано, что характер распределения жировой ткани может быть более важным в определении риска развития эрозивного эзофагита, ПБ и АКП [107–111]. Абдоминальное ожирение способствует развитию ГЭРБ, которая через развитие ПБ приводит к АКП. С абдоминальным ожирением ассоциированы гиперинсулинемия, резистентность к инсулину, гипергликемия и сахарный диабет. Метаанализ Sidharth Singh и соавторов выявил, что центральное ожирение независимо от ИМТ ассоциировано с эзофагеальным воспалением, ПБ и АКП, а снижение массы тела приводит к полному устранению симптомов ГЭРБ у 65% и частичному уменьшению симптомов ГЭРБ у 15% [112, 113]. Снижение массы тела необходимо рекомендовать пациентам с ГЭРБ, ассоциированной с избыточной массой тела или ожирением [114–116].

Очень противоречивы данные в отношении характера питания, различных продуктов, входящих в рацион, макро- и микронутриентов и их влияния на развитие ГЭРБ. Крепкий чай, диета с большим употреблением мяса, холестерина, поваренной соли, кальция, масла коррелируют с ГЭРБ, тогда как

потребление высокого содержания в рационе белков, углеводов, калорий от протеинов, витамина С, злаков и картофеля, фруктов и яиц снижает риск развития ГЭРБ. Большое содержание в рационе жира, холестерина, насыщенных жирных кислот связано с ГЭРБ, однако такая связь отсутствовала в других исследованиях. По данным El-Serag H.V. и соавторов диетические волокна оказывают защитную роль в отношении развития ГЭРБ, однако в исследовании Vouin M. и соавторов диетические волокна снижали частоту ГЭР, но повышали их продолжительность [117, 118].

Долгие годы факторами риска ГЭРБ (триггерами) считались жареная пища, шоколад и шоколадные изделия, черный кофе, крепкий чай (как черный, так и зеленый), томаты и цитрусовые, мята, лук и чеснок в свежем виде, газированные напитки.

В многочисленных монографиях, исследованиях указывалось на целесообразность исключения из рациона питания указанных триггеров, снижения общего содержания жира в рационе, уменьшения размеров порции, определенном времени последнего приема пищи. Однако, по данным шведского исследования, проведенного Tegge и соавторами, не было выявлено влияния данных факторов на развитие ГЭРБ, а в работе Diaz-Rubio M. и соавторов была выявлена обратная зависимость между потреблением кофе и ГЭРБ [119, 71]. В эпидемиологическом исследовании (HUNT 2), проведенном в Норвегии (65363 респондента в возрасте от 20 лет и старше, представляющих 72,8% популяции), было показано, что у людей, употребляющих более 7 чашек кофе в день, отмечается 40% снижение риска развития рефлюксных симптомов в сравнении с теми, кто употребляет менее 1 чашки в день [5]. В этом же исследовании было выявлено превентивное влияние диетических волокон. С повышением количества пищевых волокон, преимущественно за счет хлеба, риск ГЭРБ снижался статистически значимо, $p < 0,0001$. Диетические волокна предупреждают развитие рака пищевода, особенно АКП, что было доказано в исследовании Coleman H.G. и соавторов [120]. Возможными механизмами протективного действия диетических волокон является модификация ГЭР и/или контроль массы тела.

В HUNT 1 исследовании, проведенном в Норвегии (75599 респондентов в возрасте от 20 лет и выше, представляющих 88,1% популяции), было выявлено статистически значимое влияние употребления столовой соли на развитие симптомов ГЭРБ ($p < 0,0007$) [5]. Эти данные подтверждаются данными другого исследования, проведенного в Японии [121]. Употребление большого количества столовой соли может быть связано с употреблением большого количества мясных или рыбных блюд, а также дополнительным использованием соли при досоливаниях. В России большое количество соли содержат различные закуски, такие как соленые или маринованные огурцы, помидоры, грибы, квашеная капуста, чеснок и многие другие, а также в последние годы широко стали употребляться такие продукты, как суши и сашими в сочетании с различными острыми приправами.

Много говорилось о целесообразности исключения больших порций и быстрого приема пищи. Чем больше объем принятой пищи, тем больший процент пациентов имеют ГЭР. При употреблении одного и того же объема пищи за 5 минут или за 30 минут значительно большее количество рефлюксных эпизодов возникает после быстрого приема пищи.

Однако все эти алиментарные факторы риска ГЭРБ пока не имеют значимой доказательной базы, что нашло отражение в соглашении Американской гастроэнтерологической ассоциации по лечению ГЭРБ (недостаточно доказательств, чтобы давать рекомендации в пользу или против употребления тех или иных продуктов; исключение специфических продуктов в отдельных случаях у индивидуальных пациентов, например,

если пациент постоянно испытывает изжогу после употребления алкоголя, кофе или других продуктов) и позициях диагностики и лечения ГЭРБ Американского колледжа гастроэнтерологии (рутинная элиминация продуктов и блюд, которые могут быть триггерами ГЭР, включая шоколад, кофе, чай, алкоголь, кислые и/или острые блюда не рекомендуется при лечении ГЭРБ) [114–116].

Одним из значимых факторов риска ГЭРБ является курение, что было доказано в многочисленных исследованиях [5, 8, 67, 73, 122]. Курение способствует снижению давления в области НЭС, уменьшению продукции слюны, снижению эзофагеального клиренса, снижению эффективности ингибиторов протонной помпы, но в ряде исследований эти данные не подтверждались, а прекращение курения не приводило к положительной динамике симптомов ГЭРБ.

Многие исследователи считают алкоголь фактором риска развития ГЭРБ вследствие снижения эзофагеального клиренса (более выраженный эффект у белого вина), но в других исследованиях такая связь не подтверждается.

Отмечено, что ГЭРБ чаще развивается в семьях с более низким ежемесячным доходом [62], а также при более низком образовательном уровне [62, 71, 84, 123, 124], однако в исследовании Ford A.C. и соавторов более высокий социально-экономический статус был фактором риска развития ГЭРБ и ПБ [125] – парадоксальная ситуация, потому что одним из факторов риска ГЭРБ является высокий ИМТ, который ассоциирован с более низким социально-экономическим статусом.

Существующие в настоящее время данные указывают на профилактический эффект регулярных физических упражнений продолжительностью не менее 30 минут и частотой не менее 1 раза в неделю на развитие ГЭРБ. Возможно, положительный эффект физических упражнений связан с укреплением ножек диафрагмы, и, как следствие, – с повышением барьерной функции гастроэзофагеального соединения. По данным HUNT 1 исследования было выявлено статистически значимое превентивное влияние физических упражнений (бег, катание на лыжах, плавание) на развитие ГЭРБ ($p < 0,0001$) [5].

Одним из факторов риска развития ГЭРБ считается расстройство сна, что ранее, да и сейчас скорее оценивается как следствие ГЭРБ (снижение эзофагеальной перистальтики, уменьшение продукции слюны и базального давления в области НЭС в процессе сна, более частые расслабления НЭС в горизонтальном положении). Но связь между расстройствами сна и ГЭРБ может быть двунаправленной. Фазы сна влияют на пищеводные рефлексы – вторичную перистальтику пищевода и релаксационный рефлекс пищевода – верхний эзофагеальный сфинктер. Давление в области верхнего эзофагеального сфинктера (ВЭС) прогрессивно снижается с углублением фазы сна, что может приводить к эзофаголарингеальному рефлюксу; сократительный рефлекс пищевода-ВЭС и вторичная перистальтика пищевода могут быть выявлены во второй стадии фазы медленного сна и в фазе быстрого сна [126, 127]. Вторичная перистальтика и пищеводно-ВЭС сократительный рефлекс способствуют очищению пищевода от кислоты и других агрессивных факторов рефлюксного содержимого и защите дыхательных путей от рефлюксов желудочного содержимого. Следовательно, данные защитные механизмы в процессе сна ослабевают, а расстройство сна могут быть фактором риска развития ГЭРБ, что согласуется с большим исследованием, проведенным в Японии. При мультивариабельном анализе в порядке убывания по значимости наиболее важным фактором риска ГЭРБ являлся неадекватный сон, затем повышенная масса тела в подростковом возрасте, прием пищи до сна, привычка перекусывать ночью, индекс массы тела, женский пол, неадекватный завтрак, недостаточная физическая

нагрузка, возраст, применение антигипергликемических препаратов, быстрый прием пищи, злоупотребление алкоголем, гастрэктомия и сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе, курение и другие [128].

Установлена связь ГЭРБ с генетическими факторами. Так, у монозиготных близнецов статистически значимо ГЭРБ встречается существенно чаще, чем у гетерозиготных ($p < 0,001$). На генетическую связь указывает также семейный анамнез – наличие ГЭРБ у родителей и близких родственников (при этом не прослеживается возникновение ГЭРБ у супругов, что подтверждает влияние именно генетических факторов), а также генетический полиморфизм генов, влияющих на воспалительный ответ, лекарственный метаболизм, регуляцию клеточного цикла, метаболизм ксенобиотиков и другие [8, 67, 84].

Интерлейкин-1В (IL-1В) является геном, расположенным на хромосоме 2q14, кодирующим провоспалительный цитокин IL-1β. Полиморфизм гена IL-1В представлен IL-1В-511*Т и IL-1В-31*С – провоспалительные аллели, присутствие которых может приводить к повышению выраженности и распространенности гастрита с разрушением париетальных клеток, секретирующих соляную кислоту. Некоторые исследования подтвердили, что наличие IL-1В-511*Т или IL-1В-31*С аллели выполняет защитную роль развития ГЭРБ [129]. Ген IL-1RN расположен на хромосоме 2q14.2. Баланс между IL-1β и IL-1Ra (рецепторный антагонист IL-1) влияет на воспалительный ответ в тканях, который важен при многих заболеваниях, в том числе при развитии желудочной атрофии и кишечной метаплазии. IL-1RN определяет полиморфизм VNTR (variable number of tandem repeats – переменное число tandemных повторов) – 5 различных аллелей. Наиболее частые в популяции аллели IL-1RN*1 и IL-1RN*2. Наличие IL-1RN*2 (наиболее значимый мутантный вариант) ассоциировано с высоким содержанием IL-1Ra и низким IL-1β. IL-1RN*2 аллели выполняют защитную роль в отношении развития ГЭРБ у пациентов с *Helicobacter pylori* так же, как гаплотип IL-1В-511*Т/1RN*1 [130, 131]. Полиморфизм генов IL-1В и IL-1RN влияет на характер воспаления: у носителей генетически обусловленного перевеса в сторону продукции IL-1β воспаление протекает более остро, а у носителей генетически обусловленного перевеса в сторону выработки IL-1Ra воспалительный ответ более продолжителен, что может приводить к хронизации воспаления.

Ген циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) расположен на 1q25.2-q25.3 и кодирует протеин ЦОГ-2, являющийся ключевым ферментом в биосинтезе простагландина. Развитие аденокарциномы пищевода у пациентов с пищеводом Барретта и рефлюкс-эзофагитом зависит от активности ЦОГ-2 [132].

Интерлейкин-10 – хорошо известный противовоспалительный цитокин, кодируется геном IL-10, расположенным на 1q31-q32. IL-10 подавляет синтез цитокинов Th1-клетками и снижает активность макрофагов. Генотип с высокой секрецией цитокина IL-10 ассоциируется с пищеводом Барретта и аденокарциномой пищевода. Ассоциация генотипа IL-10 – 1082 с IL-12В +1188А>С ассоциируется с редуцированным риском пищевода Барретта, а комбинация IL-12В АА генотипа и IL-10 АА или АG генотипов ассоциируется с рефлюкс-эзофагитом [132].

Повышенный риск развития ГЭРБ, пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода связан с определенным генотипом А/А гена CCND1, расположенного на 11q13 [133]. Данный ген определяет регуляторный протеин циклин D1 – ключевой белок, регулирующий клеточный цикл при переходе из фазы G1 в S-фазу.

Ген эпидермального фактора роста (ЭФР) расположен на 4q25. ЭФР – пептид, состоящий из 53 аминокислот, действует как сильный митогенный фактор. Гомозиготный ва-

риант G/G генотипа EGF A61G ассоциируется с более высоким риском развития аденокарциномы пищевода, особенно у пациентов с более выраженной или длительно протекающей ГЭРБ [134, 135].

Ген GNB3 через G-протеин участвует в ответе на кислоту, нейротрансмиттеры и гуморальные факторы, модулирующие сенсорную функцию пищевода. Генетический полиморфизм GNB3 C825T определяет измененное восприятие рефлюксных событий [136].

Пациенты с ГЭРБ в исследовании Vasavi M. и соавторов имели более высокую степень hMLH1 гиперметилирования в пищеводе [137]. MLH1 – ген, расположенный на 3-й хромосоме.

Genome-wide Assotiation study (GWAS) – исследования нуклеотидных полиморфизмов выявляют доказательства связи заболевания с генетическими факторами. Такое проведенное коллективом австралийских ученых исследование установило статистически значимую генетическую дисперсию для пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода, генетическую корреляцию между ПБ и АКП, однако, не было выявлено статистически значимых результатов для ГЭРБ [138].

В настоящее время существуют доказательства связи ГЭРБ с психосоматическими/психиатрическими факторами. Тревога и депрессия являются частыми коморбидными состояниями при ГЭРБ. Ассоциация психосоматических факторов (тревога, депрессия) при ГЭРБ подтверждалась в многочисленных исследованиях [8, 48, 71, 85], но в исследовании Eslick G.D., Talley N.J. (2009) такая ассоциация отсутствовала [93].

В последние годы очень часто обсуждается возможная связь *Helicobacter pylori* (Н.р.) и ГЭРБ. На такую связь указывали данные ряда исследований, свидетельствующие о более низкой распространенности *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ. Так, по данным Raghunath A. и соавторов *H. pylori* выявлялась у 38,2% пациентов с ГЭРБ против 49,5% в контроле [139]. На популяционном уровне Н.р. и ГЭРБ негативно ассоциированы [140]. Эта ассоциация наиболее заметна для SaGа-позитивных штаммов *Helicobacter pylori*. Пациенты с осложнениями ГЭРБ (ПБ или АКП) менее часто инфицированы Н.р. Эрадикация Н.р. не вызывает и не обостряет ГЭРБ [141–143]. В 5 и 6 положениях Маастрихтского IV соглашения по лечению *H. pylori* указано, что статус Н.р. не влияет на выраженность симптомов, их рецидивирование и лечебную эффективность при ГЭРБ, а также существование негативной ассоциации между Н.р. и ГЭРБ [144].

Верификация определенных заболеваний и состояний существенно повышает риск выявления ГЭРБ (см. табл. 6). К таким коморбидным заболеваниям следует отнести СРК, повышающий риск последующего выявления ГЭРБ в 3 раза, язвенную болезнь, хронический гастрит и, конечно же, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), размеры которой определяют изменения НЭС, его некомпетентность, нарушенную перистальтику, более выраженное повреждение слизистой пищевода, более продолжительную экспозицию рефлюксного содержимого, большие размеры кислотного кармана; заболевания соединительной ткани, особенно склеродермию, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет (СД) 2 типа, гипертензию, высокий уровень триглицеридов и холестерина, инфаркт миокарда, стенокардию, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), а также уже указанные ранее избыточную массу тела, ожирение и, конечно, неалкогольное жировое заболевание печени (многие из этих коморбидных состояний являются компонентами метаболического синдрома). О различных коморбидных состояниях при ГЭРБ указывалось в многочисленных исследованиях [5, 145–153].

Таблица 6. Коморбидные состояния.

СРК
Язвенная болезнь
Хронический гастрит
ГПОД
Заболевания соединительной ткани
ХОБЛ
СД 2 типа
Гипертензия
Гиперхолестеринемия
Гипертриглицеридемия
Инфаркт миокарда
Стенокардия
ОНМК
Ожирение, избыточная масса тела
НАЖЗП
СРК – синдром раздраженного кишечника; ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СД – сахарный диабет; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт); НАЖЗП – неалкогольное жировое заболевание печени.

Одним из факторов риска развития ГЭРБ, как было установлено американскими исследователями, следует признать перенесенные острые кишечные бактериальные инфекции: сальмонеллез, кампилобактериоз, шигеллез и иерсиниоз, которые могут приводить к развитию функциональных заболеваний ЖКТ (постинфекционная форма СРК, диспепсия, запор) и ГЭРБ. Причем в данном исследовании было показано, что ГЭРБ после острой кишечной инфекции развивается даже чаще, чем СРК [154]. Аналогично постинфекционные желудочно-кишечные заболевания, такие как СРК, диспепсия, запор и ГЭРБ, возникали при последующем наблюдении после острого инфекционного гастроэнтерита, вызванного норовирусной инфекцией, причем ГЭРБ возникала почти в 2 раза чаще, чем СРК, в 4 раза чаще, чем диспепсия [155]. Очевидно, что перенесенное инфекционное заболевание изменяет микробиоту желудочно-кишечного тракта (необходимо также учитывать прием антибактериальных препаратов во время острой кишечной инфекции), в том числе пищевода. Таким образом, перенесенные острые кишечные инфекции следует рассматривать как факторы риска развития ГЭРБ. Вероятно, в ближайшее время будет выделена постинфекционная форма ГЭРБ по аналогии с СРК.

В настоящее время окончательно нельзя сказать, что нарушения микрофлоры пищевода ведут к развитию ГЭРБ и его осложнений, так как не известно, что первично, ведь эти нарушения биоценоза могут быть вызваны непосредственно ГЭРБ желудочно-дуоденального содержимого и приемом ИПП. Но первичны или вторичны изменения микробиоты пищевода, в любом случае они достоверно определяются при рефлюкс-эзофагите и ПБ, что требует соответствующей персонализированной направленной терапии. Является ли микробиом 2 типа фактором риска развития ГЭРБ, следует доказать в последующих исследованиях, и если ГЭРБ представляет микробиологическое заболевание, возможно применение нового варианта лечения, например, использование антибиотиков, пробиотиков или пребиотиков [156]. В любом случае, первичны или вторичны изменения микробиома пищевода, они требуют соответствующей коррекции (более оправданным представляется применение пребиотиков).

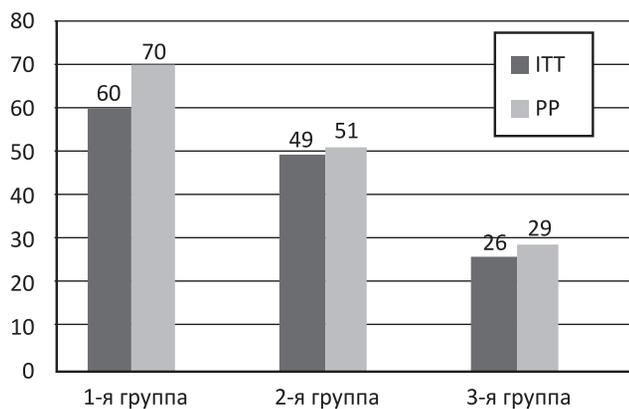


Рис. 1. Полное устранение симптомов ГЭРБ в группах (в %).
1-я группа – пациенты, принимавшие ИПП + флоролакт;
2-я группа только ИПП, а 3-я – только флоролакт.

Учитывая свойства пребиотического комплекса «Флоролакт», его влияние на факторы риска развития ГЭРБ, положительный эффект пищевых волокон на метаболические факторы риска (гиполипидемический, гипогликемический, снижение массы тела), нормализацию микрофлоры организма, возможное замещение микроорганизмов, которые способствуют снижению тонуса НЭС, нормализации моторики, нами был проанализирован прием флоролакта по 5,0 г 2 раза в день в течение 4 недель на фоне ингибитора протонной помпы. «Флоролакт®» – пребиотический препарат ООО «Аванетик», Россия, включает полусинтетический дисахарид лактитол и два типа натуральных растворимых пищевых волокон: фруктоолигосахариды (инулин) и гуммиарабик. В качестве контроля были пациенты с ГЭРБ, которые принимали ИПП в аналогичной дозе без флоролакта или только флоролакт без ИПП. В 1-й исследуемой группе 75 пациентов с ГЭРБ принимали флоролакт по 5,0 г 2 раза в день и ИПП 1 раз в день за 30–60 минут до утреннего приема пищи. Средний возраст пациентов 1-й группы 43,6 года (от 18 до 73 лет). Во 2-й (контрольной) группе (n = 73) средний возраст 42,9 года (от 18 до 74 лет). Пациенты 2-й группы принимали только ИПП 1 раз в день за 30–60 минут до утреннего приема пищи в течение 4 недель. В 3-й (контрольной) группе (n = 31) пациенты с ГЭРБ, которые прини-

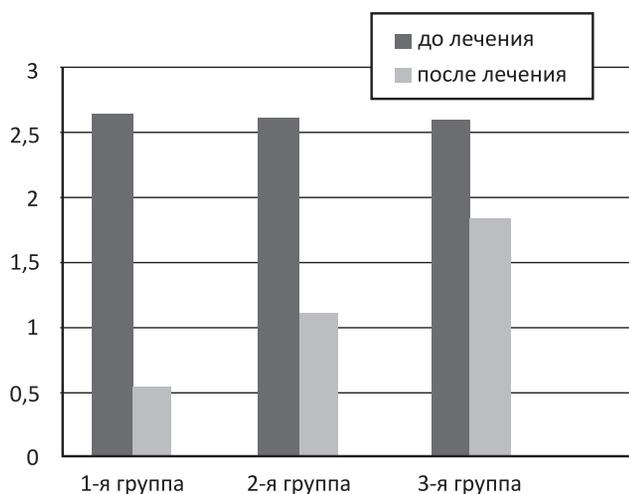


Рис. 2. Уменьшение выраженности симптомов ГЭРБ (в баллах).
Различия между 1-й (ИПП + Ф) и 2-й (ИПП) группами статистически значимы, $p < 0,01$.
Различия между 1-й и 3-й (Ф) и 2-й и 3-й группами статистически значимы, $p < 0,05$.
Здесь ИПП – ингибитор протонной помпы; Ф – флоролакт.

мали только флоролакт по 5,0 г 2 раза в день в течение 4 недель. Сравнимые группы не имели статистически значимых различий по возрастным-половым критериям, степени выраженности симптомов ГЭРБ, оцененных по балльной системе от 0 до 3, где 0 – отсутствие симптомов, 1 – слабо выраженные, 2 – умеренно выраженные, 3 – выраженные. Состав групп по эрозивной (ЭРБ) и неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) не различался, как не различался и по степени выраженности поражения у пациентов с ЭРБ (в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией). У всех пациентов диагноз ГЭРБ был установлен в соответствии с принятыми критериями.

Результаты нашего многоцентрового исследования свидетельствовали о положительной динамике во всех группах, но наиболее значимые положительные изменения отмечены в 1-й группе у пациентов, принимавших ИПП на фоне флоролакта по 1 пакету 5,0 г 2 раза в день. Полное устранение симптомов в этой группе было отмечено у 51 из 75 (60%) вошедших в исследование пациентов (intention to treat – ИТТ) и у 51 из 73 (70%) закончивших исследование по протоколу (per protocol – РР). Во 2-й группе соответственно у 36 из 73 пациентов – 49% (ИТТ) и у 36 из 71 – 51% (РР), а в 3-й группе у 8 из 31 пациента – 26% (ИТТ) и у 8 из 28 – 29% (РР); различия между 1 и 2 группами, 1 и 3 группами, 2 и 3 статистически значимы. У каждого четвертого пациента, принимавшего только флоролакт, симптомы ГЭРБ были полностью устранены, но максимальный эффект достигался при сочетанной терапии ИПП + флоролакт (рис. 1).

Уменьшение выраженности симптомов соответственно по группам было следующее: в 1-й группе от 2,65 до начала исследования к 0,54 после 4 недель лечения. Во 2-й группе от 2,61 до 1,1, а при монотерапии флоролактом – от 2,59 до 1,83. Во всех трех группах отмечено уменьшение выраженности симптомов ГЭРБ, но более значимое в 1-й группе при сочетанной терапии ИПП + флоролакт (рис. 2).

Таким образом, введение в антирефлюксный режим пребиотического препарата «Флоролакт» существенно улучшает результаты такого лечения, является патогенетически обоснованным с учетом факторов риска развития ГЭРБ.

В последующем с учетом влияния флоролакта на микрофлору организма следует определить возможный противоречивый эффект флоролакта при ГЭРБ, воздействуя на микробиом пищевода при его изменениях.

Следует помнить также о превентивном действии пищевых волокон, входящих в состав флоролакта (фруктоолигосахариды и гуммиарабика), в отношении АКП.

Персонализированная терапия пациента с ГЭРБ должна учитывать все возможные факторы риска данного заболевания, выявление которых должно быть начато уже на этапе тщательного сбора анамнеза заболевания и жизни.

В последующем в случае рефрактерного характера симптомов ГЭРБ могут быть применены исследования генотипического полиморфизма цитохрома P450 CYP2C19, выявляющие пациентов, которые быстро метаболизируют ИПП, а следовательно, у них в процессе лечения должны быть использованы ИПП, метаболизм которых не зависит от CYP2C19 – пантопразол, рабепразол, либо более высокие дозы ИПП (омепразол, эзомепразол, лансопразол).

Знание эпидемиологии заболевания определенного региона – это первый шаг на пути предупреждения и лечения данного заболевания.

Gastroesophageal reflux disease (Part I). Epidemiology, risk factors Starostin B.

Outpatient clinic No. 38 (Department of Gastroenterology), St. Petersburg, Russia

Abstract

In this work, data meta-analysis of the prevalence of GERD symptoms in Russia, as well as various regions of the world (North and South America, Asia, Europe, Australia). The prevalence of weekly GERD symptoms in Russia varies from 6.4% to 23.6%, on average, 14.5%, which is comparable with the data of the prevalence of weekly GERD symptoms in Western countries. The highest prevalence of GERD symptoms for at least 1 times a week in North America (USA) 20.8%, then in Europe by 18.9%, Australia and South America 13.4%, and significantly less in Asia to 10.2%. The general trend was revealed towards increasing weekly GERD symptoms in all regions of the world, including St. Petersburg from 17.8% to 22.5%, and complications of GERD – Barrett's esophagus and adenocarcinoma of the esophagus. Analysis of risk factors for developing GERD was performed.

Presented data high efficiency introduction in antireflux regime of prebiotic Florolact in multicentral study. Complete removal of symptoms GERD in patients of 1st group (PPI + Florolact) was observed in 60% (intention to treat – ITT) and 70% (per protocol – PP). In the 2nd group (only PPI) respectively in 49% (ITT) and 51% (PP), and in group 3 (only Florolact) 26% (ITT) and 29% (PP); differences between the 1 and 2 groups, 1 and 3 groups, 2 and 3 are statistically significant. In all three groups observed decrease in the severity of symptoms of GERD, but more significant in concomitant therapy PPI + Florolact.

Keywords: Barrett's esophagus, epidemiology, GERD, Florolact, meta-analysis, prebiotics, risk factors.

ЛИТЕРАТУРА

- Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. and the Global Consensus Group. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 1900–1920.
- Лазебник Л.Б., Лу Е.Д. Шаг вперед к победе над изжогой // *Фарматека.* – 2013. – № 6. – С. 44–48.
- Modlin I.M., Hunt R.H., Malfertheiner P. et al. Diagnosis and Management of Non-Erosive Reflux Disease – The Vevey NERD Consensus Group // *Digestion.* – 2009. – Vol. 80. – P. 74–88.
- Kahrilas P.J. Gastroesophageal reflux disease // *JAMA.* – 1996. – Vol. 276. – P. 983–988.
- Nilsson M., Johnsen R., Ye W. et al. Prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms and influence of age and sex // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 39. – P. 1040–1045.
- Bollschweiler E., Knoppe K., Wolfgarten E. et al. Prevalence of reflux symptoms in the general population of Cologne // *Z. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 45. – P. 177–181.
- Johanson J.F. Epidemiology of esophageal and supraesophageal reflux injuries // *Am. J. Med.* – 2000. – Vol. 108 (suppl. 4a). – P. 99S–103S.
- Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A. et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut.* – 2005. – Vol. 54. – P. 710–717.
- Gastroesophageal reflux disease (GERD) Hospitalization in 1998 and 2005 – HCUP-US Home Page // <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb44.jsp>.
- Peery A.F., Dellon E.S., Lund J. et al. Burden of Gastrointestinal Disease in the United States: 2012 Update // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 143, No. 5. – P. 1179–1187.
- Wong W.M., Lai K.C., Lam K.F. et al. Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastro-oesophageal reflux disease in a Chinese population: a population-based study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 18. – P. 595–604.
- Fujiwara Y., Higuchi K., Watanabe Y. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and gastroesophageal reflux symptoms in Japan // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 20. – P. 26–29.
- Cho Y.S., Choi M.G., Jeong J.J. et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Asan-si, Korea // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 747–753.
- Moayyedi P., Axon A.T.R. Review article: gastro-oesophageal reflux disease – the extent of the problem // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 22 (Suppl. 1). – P. 11–19.
- Lee D., Lee K.J., Kim K.M. et al. Prevalence of asymptomatic erosive esophagitis and factors associated with symptoms presentation of erosive esophagitis // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2013; 48, No. 8. – P. 906–912.
- Старостин Б.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // *Русский медицинский журнал.* – 1997. – Т. 5, № 2.
- Старостин Б.Д. Оптимизация лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *РЖГГК.* – 2007. – № 4. – С. 4–10.
- Курилович С.А., Решетников В.О. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири. – Новосибирск, 2000. – 165 с.
- Решетников О.В., Курилович С.А., Вовас М. и др. Желудочно-кишечные симптомы у взрослого населения Новосибирска: распространенность и факторы риска // *Терапевтический архив.* – 2009. – № 2. – С. 11–16.
- Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С. и др. Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2008. – № 1. – С. 20–29.
- Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // *Терапевтический архив.* – 2011. – № 1. – С. 45–50.
- Цуканов В.В., Хоменко О.В., Ржавичева О.С. и др. Распространенность *Helicobacter pylori* и ГЭРБ у монголоидов и европеоидов Восточной Сибири // *РЖГГК.* – 2009. – № 3. – С. 38–41.
- Буторин Н.Н., Ржавичева О.С., Хоменко О.В. и др. Распространенность и факторы риска изжоги в организованной популяции административного центра Республики Хакасия // *РЖГГК.* – 2010. – № 2. – С. 39–43.
- Абдулхаков С.Р., Абдулхаков Р.А. Распространенность симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в г. Казани // *Практическая медицина.* – 2011. – № 1. – С. 82–85.
- El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut.* – 2014. – Vol. 63, No. 6. – P. 871–880.
- Fariborz M.-G. et al. The epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a survey on the prevalence and the associated factors in a random sample of the general population in the Northern part of Iran // *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.* – 2013. – Vol. 4, No. 3. – P. 175–182.
- Somi M.H. et al. Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease in Tabriz, Iran // *Iranian. J. Publ. Health.* – 2008. – Vol. 37. – P. 85–90.
- Nourai M. et al. Hygiene could affect GERD prevalence independently: A population-based study in Tehran // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 1353–1360.
- Nourai M. et al. Epidemiology of gastroesophageal reflux symptoms in Tehran, Iran: a population-based telephone survey // *Arch. Iran. Med.* – 2007. – Vol. 10, No. 3. – P. 289–294.
- Pourshams A., Aletaha N. et al. Gastroesophageal reflux disease in Iranian general population: The prevalence and risk factors // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132. – P. A-485.
- Rogha M. et al. Gastroesophageal Reflux Disease in Esfahan // *Gavaresh.* – 2006. – Vol. 11, No. 3. – P. 145–149.
- Moghami-Dehkordi B. et al. Study of Non-Specific Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease: A Population-based Study // *Knowledge & Health.* – 2008. – Vol. 4. – P. 10–13.
- Aletaha N., Pourshams A., Nourai M. et al. The Role of Psychosocial Disorders in Gastroesophageal Reflux Disease // *Govaresh.* – 2007. – Vol. 12. – P. 92–97.
- Pourshams A., Rahmani A.R., Hatami K. Gastroesophageal Reflux Disease in Iran // *Govaresh.* – 2005. – Vol. 10. – P. 48–53.
- Khoshbaten M. Gastro-oesophageal reflux disease in north-western Tabriz, Iran // *Indian J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 22. – P. 138–139.
- Somi M.H. et al. Prevalence and precipitating factors of gastroesophageal reflux disease in a young population of Tabriz, Northwest of Iran // *Saudi Med. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1878–1881.

37. *Solhpour A. et al.* Gastro-esophageal reflux symptoms and body mass index: no relation among the Iranian population // *Indian J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 27. – P. 153–155.
38. *Ehsani M.J., Maleki I., Mohammadzadeh F. et al.* Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Tehran // *Iran J. Gastroenterol., Hepatol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 1419–1422.
39. *Nasseri-Moghaddam S. et al.* Epidemiological study of gastro-oesophageal reflux disease: reflux in spouse as a risk factor // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 28. – P. 144–153.
40. *Saberi-Firozi M. et al.* Risk factors of gastroesophageal reflux disease in Shiraz, southern Iran // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13. – P. 5486–5491.
41. *Mostaghni A. et al.* Prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux disease in Qashqai migrating nomads, southern Iran // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15. – P. 961–965.
42. *Mahmoudi S., Pourshams A., Akbari M. et al.* The prevalence of irritable bowel syndrome and gastroesophageal reflux disease among Tehran university students // *Govaresh.* – 2003. – Vol. 8, No. 4. – P. 159–62.
43. *Moghim-Dehkordi B., Vahedi M., Khoshkrood M.B. et al.* Economic burden of gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia: A community-based study // *Arab. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 12, No. 2. – P. 86–89.
44. *Pourhoseingholi M.A., Moghim-Dehkordi B. et al.* Epidemiological features of gastro-oesophageal reflux disease in Iran based on general population // *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.* – 2012. – Vol. 5, No. 1. – P. 54–59.
45. *Bor S. et al.* Gastroesophageal reflux disease in a low income region in Turkey // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 75–65.
46. *Kitapcioglu G., Mandiracioglu A., Bor C.C. et al.* Overlap of symptoms of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the community // *Turk. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 14–19.
47. *Mungan Z.* Prevalence and demographic determinants of gastroesophageal reflux disease (GERD) in the Turkish general population: A population-based cross-sectional study // *Turk. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 23, No. 4. – P. 323–332.
48. *Hu W.H., Wong W.M., Lam C.L. et al.* Anxiety but not depression determines health care-seeking behaviour in Chinese patients with dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population-based study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16. – P. 2081–2088.
49. *Wong W.M., Lai K.C., Lam K.F. et al.* Onset and disappearance of reflux symptoms in a Chinese population (a 1-year follow-up study) // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20. – P. 803–812.
50. *Pan G., Xu G., Ke M. et al.* Epidemiological study of symptomatic gastroesophageal reflux disease in China: Beijing and Shanghai Chin // *J. Dig. Dis.* – 2000. – Vol. 1. – P. 2–8.
51. *Wang J.H., Luo J.Y., Dong L. et al.* Epidemiology of gastroesophageal reflux disease (a general population-based study in Xi'an of Northwest China) // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10. – P. 1647–1651.
52. *Ma X.-Q., Cao Y., Wang R. et al.* Prevalence of, and factors associated with, gastroesophageal reflux disease: a population-based study in Shanghai, China // *Diseases of the Esophagus.* – 2009. – Vol. 22. – P. 317–322, 904.
53. *Niu C.-Y., Zhou Y.-L., Yan R. et al.* Incidence of gastroesophageal reflux disease in Uyghur and Han Chinese adults in Urumqi // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, No. 48. – P. 7333–7340.
54. *Chen T., Lu M., Wang X., Yang Y., Zhang J., Jin L., Ye W.* Prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux symptoms in a Chinese retiree cohort // *BMC Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 12. – P. 161.
55. *He J., Ma X., Zhao Y. et al.* A population-based survey of the epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China // *BMC Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 94.
56. *Watanabe Y., Fujiwara Y., Shiba M. et al.* Cigarette smoking and alcohol consumption associated with gastro-oesophageal reflux disease in Japanese men // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 38. – P. 807–811.
57. *Hirakawa K., Adachi K., Amano K. et al.* Prevalence of non-ulcer dyspepsia in the Japanese population // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – Vol. 14. – P. 1083–1087.
58. *Bhatia S.J., Reddy D.N., Ghoshal U.C. et al.* Epidemiology and symptom profile of gastroesophageal reflux in the Indian population: report of the Indian Society of Gastroenterology Task Force // *Indian J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 30, No. 3. – P. 118–127.
59. *Sharma P.K. et al.* Prevalence, severity and risk factors of symptomatic gastroesophageal reflux disease among employees of a large hospital in northern India // *Indian J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 30. – P. 128–134.
60. *Kumar S., Sharma S., Norboo T. et al.* Population based study to assess prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux disease in a high altitude area // *Indian J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 30, No. 3. – P. 135–143.
61. *Shaha M., Perveen I., Alamgir M.J. et al.* Prevalence and risk factors for gastro-oesophageal reflux disease in the North-Eastern part of Bangladesh // *Bangladesh Med. Res. Counc. Bull.* – 2012. – Vol. 38, No. 3. – P. 108–113.
62. *Moshkowitz M., Horowitz N., Halpern Z. et al.* Gastroesophageal reflux disease symptoms: Prevalence, sociodemographics and treatment patterns in the adult Israeli population // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17, No. 10. – P. 1332–1335.
63. *Sperber A.D., Halpern Z., Shvartzman P. et al.* Prevalence of GERD symptoms in a representative Israeli adult population // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41. – P. 457–461.
64. *Cela L., Kraja B., Hoti K., Toçi E., Muja H., Roshi E., Burazeri G.* Lifestyle characteristics and gastroesophageal reflux disease: a population-based study in Albania // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2013. – ID: 936792.
65. *Deltenre M.C., van Wilder Ph. et al.* Heartburn in Belgium: A population-based epidemiological study // *Gastroenterology.* – 1998. – Vol. 114 (Suppl.). – P. A100–A101.
66. *Mohammed I. et al.* Risk factors for gastro-oesophageal reflux disease symptoms: a community study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 21. – P. 821–827.
67. *Mohammed I., Cherkas L.F., Riley S.A. et al.* Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. – P. 1085–1089.
68. *Thompson W.G., Heaton K.W.* Heartburn and globus in apparently healthy people // *Can. Med. Assoc. J.* – 1982. – Vol. 126. – P. 46–48.
69. *Hansen J.M., Wildner-Christensen M., Schaffalitzky de Muckadell O.B.* Gastroesophageal Reflux Symptoms in a Danish Population: A Prospective Follow-Up Analysis of Symptoms, Quality of Life, and Health-Care Use // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 2394–2403.
70. *Ponce J., Vegazo O., Beltra B. et al.* Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in Spain and associated factors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 23. – P. 175–183.
71. *Diaz-Rubio M., Moreno-Elola-Olaso C., Rey E. et al.* Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 19. – P. 95–105.
72. *Valle C., Broglia F., Pistorio A. et al.* Prevalence and impact of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease // *Dig. Dis. Sci.* – 1999. – Vol. 44. – P. 1848–1852.
73. *Isolaari J., Laippala P.* Prevalence of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease in an adult population // *Ann. Med.* – 1995. – Vol. 27. – P. 67–70.
74. *Bretagne J.F., Richard-Molard B., Homorat C. et al.* Gastroesophageal reflux in the French general population: national survey of 8000 adults // *Presse Med.* – 2006. – Vol. 35, No. 1, Pt. 1. – P. 23–31.
75. *Ronkainen J., Aro P., Storskrubb T. et al.* High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: A Kalixanda study report // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 40. – P. 275–285.
76. *Nilsson M., Johnsen R., Ye W., Hveem K., Lagergren J.* Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux // *Gut.* – 2004. – Vol. 53, No. 12. – P. 1730–1735.
77. *Terry P., Lagergren J., Wolk A. et al.* Reflux-inducing dietary factors and risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia // *Nutr. Cancer.* – 2000. – Vol. 38. – P. 186–191.
78. *Lofdahl H.E., Lane A., Lu Y. et al.* Increased population prevalence of reflux and obesity in the United Kingdom compared with Sweden: a potential explanation for the difference in incidence of esophageal adenocarcinoma // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 23. – P. 128–132.
79. *Friedenberg F.K., Makipour K., Palit A. et al.* A Population-Based Assessment of Heartburn in Urban Black Americans // *Dis. Esophagus.* – 2013. – Vol. 26, No. 6. – P. 561–569.

80. *Yuen E., Romney M., Toner R.W., Cobb N.M., Katz P.O., Spodik M., Goldfarb N.I.* Prevalence, knowledge and care patterns for gastroesophageal reflux disease in United States minority populations // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 32. – P. 645–654.
81. *Friedenberg F.K. et al.* Prevalence and risk factors for gastroesophageal reflux disease in an impoverished minority population // *Obes. Res. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 4, No. 4. – P. e261–e269.
82. *Jacobson B.C. et al.* Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2340–2348.
83. *El-Serag H.B. et al.* Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 1243–1250.
84. *El-Serag H.B. et al.* Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126. – P. 1692–1699.
85. *Locke G.R. III et al.* Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux // *Am. J. Med.* – 1999. – Vol. 106. – P. 642–649.
86. *Locke G.R. III et al.* Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota // *Gastroenterology.* – 1997. – Vol. 112. – P. 1448–1456.
87. *Talley N.J., Fett S.L., Zinsmeister A.R. et al.* Gastrointestinal tract symptoms and self-reported abuse: a population-based study // *Gastroenterology.* – 1994. – Vol. 107. – P. 1040–1049.
88. *Talley N.J., Zinsmeister A.R., Schleck C.D. et al.* Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study // *Gastroenterology.* – 1992. – Vol. 102. – P. 1259–1268.
89. *Nebel O.T., Fornes M.F., Castell D.O.* Symptomatic gastroesophageal reflux: Incidence and precipitating factors // *Am. J. Dig. Dis.* – 1976. – Vol. 21. – P. 953–956.
90. *Chiocca J.C., Olmos J.A., Salis G.B. et al.* Prevalence, clinical spectrum and atypical symptoms of gastro-oesophageal reflux in Argentina: A nationwide population-based study // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2005. – Vol. 22. – P. 331–342.
91. *Moraes-Filho J.P., Chinzon D., Eisiq J.N. et al.* Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population // *Arq. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 122–127.
92. *Dacoll C., Umpierre V., Tomasso G. et al.* Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Uruguay // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 35, No. 7. – P. 460–467.
93. *Eslick G.D., Talley N.J.* Gastroesophageal reflux disease (GERD): risk factors, and impact on quality of life—a population-based study // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 43, No. 2. – P. 111–117.
94. *Talley N.J., Boyce P., Jones M.* Identification of distinct upper and lower gastrointestinal symptom groupings in an urban population // *Gut.* – 1998. – Vol. 42. – P. 690–695.
95. *El-Serag H.B.* Time Trends of Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* – 2007. – Vol. 5, No. 1. – P. 17–26.
96. *Pohl H., Welch H.G.* The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2005. – Vol. 97. – P. 142–146.
97. *Conio M., Cameron A.J., Romero Y. et al.* Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's oesophagus in Olmsted County, Minnesota // *Gut.* – 2001. – Vol. 48. – P. 304–309.
98. *van Soest E.M., Dieleman J.P., Siersema P.D. et al.* Increasing incidence of Barrett's oesophagus in the general population // *Gut.* – 2005. – Vol. 54. – P. 1062–1066.
99. *Hirschler D., Borovicka J., Neuweiler J. et al.* Increased detection rates of Barrett's oesophagus without rise in incidence of oesophageal adenocarcinoma // *Swiss. Med. Wkly.* – 2003. – Vol. 133. – P. 507–514.
100. *Caygill C.P., Reed P.L., Johnston B.J. et al.* A single centre's 20 years' experience of columnar-lined (Barrett's) oesophagus diagnosis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – Vol. 11. – P. 1355–1358.
101. *Морозов С.В., Ставраки Е.С., Исаков В.А.* Распространенность изжоги у пожилых пациентов городских амбулаторно-поликлинических учреждений в России // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2010. – № 12. – С. 17–23.
102. *Malferteiner S.F. et al.* A prospective longitudinal cohort study: evolution of GERD symptoms during the course of pregnancy // *BMC Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 12. – P. 131.
103. *Moshkowitz M., Horowitz N., Halpern Z. et al.* Gastroesophageal reflux disease symptoms: Prevalence, sociodemographics and treatment patterns in the adult Israeli population // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17, No. 10. – P. 1332–1335.
104. *Sharma P., Wani S., Romero Y., Johnson D., Hamilton F.* Racial and geographic issues in gastroesophageal reflux disease // *AmJ Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103, No. 11. – P. 2669–2680.
105. *Spechler S.J., Jain S.K., Tendler D.A. et al.* Racial differences in the frequency of symptoms and complications of gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16. – P. 1795–800.
106. *Jacobson B.C., Somers S.C., Fuchs C.S. et al.* Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354, No. 22. – P. 2340–2348.
107. *Lagergren J.* Influence of obesity on the risk of esophageal disorders // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 8. – P. 340–347.
108. *Corley D.A., Kubo A., Levin T.R. et al.* Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133, No. 1. – P. 34–41.
109. *Edelstein Z.R., Farrow D.C., Bronner M.P. et al.* Central adiposity and risk of Barrett's esophagus // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133. – P. 403–411.
110. *El-Serag H.B., Ergun G.A., Pandolfino J. et al.* Obesity increases esophageal acid exposure // *Gut.* – 2007. – Vol. 56. – P. 749–755.
111. *Derakhshan M.H., Robertson E.V., Fletcher J. et al.* Mechanism of association between BMI and dysfunction of the gastro-oesophageal barrier in patients with normal endoscopy // *Gut.* – 2012. – Vol. 61. – P. 337–343.
112. *Singh S., Sharma A.N., Murad M.H., Buttar N.S., El-Serag H.B., Katzka D.A., Iyer P.G.* Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 11, No. 11. – P. 1399–1412.
113. *Singh M. et al.* Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial // *Obesity (Silver Spring).* – 2013. – Vol. 21, No. 2. – P. 284–290.
114. *American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease* // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 135. – P. 1383–1391.
115. *Fock K.M., Talley N.J., Fass R. et al.* Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: update // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 23, No. 1. – P. 8–22.
116. *Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F.* Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 108. – P. 308–328.
117. *El-Serag H.B., Satia J.A., Rabeneck L.* Dietary intake and the risk of gastro-oesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers // *Gut.* – 2005. – Vol. 54, No. 1. – P. 11–17.
118. *Bouin M. et al.* Does the supplementation of the formula with fibre increase the risk of gastro-oesophageal reflux during enteral nutrition? A human study // *Clinical Nutrition.* – 2001. – Vol. 20, No. 4. – P. 307–312.
119. *Terry P., Lagergren J., Wolk A. et al.* Reflux-inducing dietary factors and risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia // *Nutr. Cancer.* – 2000. – Vol. 38. – P. 186–191.
120. *Coleman H.G., Murray L.J., Hicks B. et al.* Dietary fiber and the risk of precancerous lesions and cancer of the esophagus: a systematic review and meta-analysis // *Nutr. Rev.* – 2013. – Vol. 71, No. 7. – P. 474–482.
121. *Murao T., Sakurai K., Mihara S., Marubayashi T., Murakami Y., Sasaki Y.* Lifestyle change influences on GERD in Japan: a study of participants in a health examination program // *Dig. Dis. Sci.* – 2011. – Vol. 56, No. 10. – P. 2857–2864.
122. *Ruigomez A., Wallander M.A., Johansson S. et al.* Natural history of gastroesophageal reflux disease diagnosed in UK general practice // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20. – P. 751–760.
123. *Nocon M., Keil T., Willich S.N.* Prevalence and sociodemographics of reflux symptoms in Germany—results from a national survey // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 23. – P. 1601–1605.
124. *Dore M.P., Maragkoudakis E., Fraley K. et al.* Diet, lifestyle and gender in gastro-oesophageal reflux disease // *Dig. Dis. Sci.* – 2008. – Vol. 53, No. 8. – P. 2027–2032.

125. Ford A.C. *et al.* Ethnicity, Gender, and Socioeconomic Status as Risk Factors for Esophagitis and Barrett's Esophagus // *Am. J. Epidemiol.* – 2005. – Vol. 162. – P. 454–460.
126. Bajaj J.S., Bajaj S., Dua K.S. *et al.* Influence of sleep stages on esophago-upper esophageal sphincter contractile reflex and secondary esophageal peristalsis // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130. – P. 17–25.
127. Schey R., Dickman R., Parthasarathy S. *et al.* Sleep deprivation is hyperalgesic in patients with gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133. – P. 1787–1795.
128. Yamamichi N., Mochizuki S., Asada-Hirayama I. *et al.* Lifestyle factors affecting gastroesophageal reflux disease symptoms: a cross-sectional study of healthy 19864 adults using FSSG scores // *BMC Medicine.* – 2012. – Vol. 10. – P. 45.
129. Ando T., El-Omar E.M., Goto Y. *et al.* Interleukin 1B proinflammatory genotypes protect against gastro-oesophageal reflux disease through induction of corpus atrophy // *Gut.* – 2006. – Vol. 55. – P. 158–164.
130. Chourasia D., Achyut B.R., Tripathi S. *et al.* Genotypic and functional roles of IL-1B and IL-1RN on the risk of gastroesophageal reflux disease: the presence of IL-1B-511*T/IL-1RN*1 (T1) haplotype may protect against the disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 2704–2713.
131. Ghoshal U.C., Chourasia D. Genetic factors in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease // *Indian J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 30, No. 2. – P. 55–62.
132. Moons L.M., Kusters J.G., van Delft J.H. *et al.* A pro-inflammatory genotype predisposes to Barrett's esophagus // *Carcinogenesis.* – 2008. – Vol. 29. – P. 926–931.
133. Casson A.G., Zheng Z., Evans S.C. *et al.* Cyclin D1 polymorphism (G870A) and risk for esophageal adenocarcinoma // *Cancer.* – 2005. – Vol. 104. – P. 730–739.
134. Lanuti M., Liu G., Goodwin J.M. *et al.* A functional epidermal growth factor (EGF) polymorphism, EGF serum levels, and esophageal adenocarcinoma risk and outcome // *Clin Cancer Res.* – 2008. – Vol. 14. – P. 3216–3222.
135. Cheung W.Y., Zhai R., Kulke M.H. *et al.* Epidermal growth factor A61G gene polymorphism, gastroesophageal reflux disease and esophageal adenocarcinoma risk // *Carcinogenesis.* – 2009. – Vol. 30. – P. 1363–1367.
136. de Vries D.R., ter Linde J.J., van Herwaarden M.A. *et al.* Gastroesophageal reflux disease is associated with the C825T polymorphism in the G-protein beta3 subunit gene (GNB3) // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 281–285.
137. Vasavi M., Ponnala S., Gujjari K. *et al.* DNA methylation in esophageal diseases including cancer: special reference to hMLH1 gene promoter status // *Tumori.* – 2006. – Vol. 92. – P. 155–162.
138. Ek W.E., Levine D.M., D'Amato M. *et al.* Germline Genetic Contributions to Risk for Esophageal Adenocarcinoma, Barrett's Esophagus, and Gastroesophageal Reflux // *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* – 2013. – Vol. 105, No. 22. – P. 1711–1718.
139. Raghunath A., Hungin A.P.S., Wooff D. *et al.* Prevalence of Helicobacter pylori in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review // *BMJ.* – 2003. – Vol. 326. – P. 737.
140. Cullen D., Hawkey G., Greenwood D. *et al.* H. pylori and gastroesophageal reflux disease: a community-based study // *Helicobacter.* – 2008. – Vol. 13. – P. 352–360.
141. Yaghoobi M., Farrokhyar F., Yuan Y. *et al.* Is there an increased risk of GERD after Helicobacter pylori eradication?: a meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 1007–1013.
142. Moayyedi P., Bardhan C., Young L. *et al.* Helicobacter pylori eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 121. – P. 1120–1126.
143. Qian B., Shijie M., Shang L. *et al.* Effect of H. pylori eradication on gastroesophageal reflux disease // *Helicobacter.* – 2011. – Vol. 16. – P. 255–265.
144. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. *et al.* The European Helicobacter Study Group (EHS). Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report // *Gut.* – 2012. – Vol. 61. – P. 646–664.
145. Nwokediuko S.C. Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease: a review // *ISRN Gastroenterol.* – 2012. – ID: 391631.
146. Patti M.G., Gasper W.J., Fisichella P.M. *et al.* Gastroesophageal reflux disease and connective tissue disorders: pathophysiology and implications for treatment // *Journ. of Gastrointestinal Surgery.* – 2008. – Vol. 12, No. 11. – P. 1900–1906.
147. Bonatti H., Achem S.R., Hinder R.A. Impact of changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease on its diagnosis and treatment // *J. Gastrointest. Surg.* – 2008. – Vol. 12. – P. 373–381.
148. Eslick G.D., Talley N.J. Gastroesophageal reflux disease (GERD): risk factors, and impact on quality of life—a population-based study // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 43. – P. 111–117.
149. Roman S., Pandolfino J.E. Environmental-life style related factors // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 24, No. 6. – P. 846–859.
150. Jansson C., Nordenstedt H., Wallander M.A. *et al.* Severe symptoms of gastro-oesophageal reflux disease are associated with cardiovascular disease and other gastrointestinal symptoms, but not diabetes: a population-based study // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2008. – Vol. 27. – P. 58–65.
151. Nomura M., Tashiro N., Watanabe T., Hirata A., Abe I., Okabe T., Takayanagi R. Association of symptoms of gastroesophageal reflux with metabolic syndrome parameters in patients with endocrine disease // *ISRN Gastroenterol.* – 2014. – ID: 863206.
152. Fujikawa Y., Tominaga K., Fujii H. *et al.* High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with non-alcoholic fatty liver disease associated with serum levels of triglyceride and cholesterol but not simple visceral obesity // *Digestion.* – 2012. – Vol. 86, No. 3. – P. 228–237.
153. Miele L., Cammarota G., Vero V. *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease is associated with high prevalence of gastro-oesophageal reflux symptom // *Dig. Liver Dis.* – 2012. – Vol. 44, No. 12. – P. 1032–1036.
154. Porter C.K., Choi D., Cash B. *et al.* Pathogen-specific risk of chronic gastrointestinal disorders following bacterial causes of foodborne illness // *BMC Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 13. – P. 46.
155. Porter C.K., Faix D.J., Shiao D. *et al.* Postinfectious Gastrointestinal Disorders Following Norovirus Outbreaks // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 55, No. 7. – P. 915–922.
156. Yang L., Lu Z., Nossa C.W. *et al.* Inflammation and Intestinal Metaplasia of the Distal Esophagus Are Associated With Alterations in the Microbiome // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 137, No. 2. – P. 588–597.