**Неэрозивная рефлюксная болезнь**

Б.Д. Старостин, Г.А. Старостина

**Определение, распространенность**

Целесообразность рассмотрения проблемы неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) объясняется двумя обстоятельствами: во–первых, большинство пациентов с изжогой имеют НЭРБ; во–вторых, у пациентов с изжогой и неизмененной слизистой оболочкой пищевода при эндоскопическом исследовании верхних отделов желудочно–кишечного тракта (ЖКТ) результаты лечения хуже, чем при эрозивной рефлюксной болезни (ЭРБ). В соответствии с Генвальским докладом (Genval Workshop Report, 1999) к НЭРБ или эндоскопически негативной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ЭНГЭРБ) могут быть отнесены пациенты, которые отвечают определению ГЭРБ, но не имеют пищевода Барретта или других изменений слизистой оболочки пищевода (с.о.п.) [1]. Fass R., Fennerty B., Vakil N. дают другое определение: НЭРБ характеризуется присутствием типичных симптомов ГЭРБ, вызванных гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР), в отсутствие повреждения слизистой оболочки пищевода при эндоскопическом исследовании верхних отделов ЖКТ. Именно Fass R. с соавт., а также Achem S. впервые ввели термин НЭРБ [2,3].

Учитывая характер течения заболевания, взаимосвязь его с ГЭР необходимо подчеркнуть, что НЭРБ – одна из форм ГЭРБ, хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное ретроградным током желудочного содержимого в пищевод и/или экстраэзофагеально, без видимого поражения слизистой оболочки пищевода.

В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости ГЭРБ. 20% взрослого населения испытывают симптомы ГЭРБ еженедельно . Истинная заболеваемость еще более высокая, если учитывать, что значительная часть пациентов длительно наблюдаются другими специалистами по поводу хронического обструктивного бронхита, бронхиальной астмы или хронического фарингита, ларингита, дентальных эрозий и других экстраэзофагеальных проявлений ГЭРБ. Проведенное нами исследование показало, что симптомы ГЭРБ в Санкт–Петербурге встречаются хотя бы 1 раз в месяц у 64% лиц, интервьюированных методом анкетирования. В структуре ГЭРБ пациенты с неизмененной с.о.п. превалируют – 70% имеют НЭРБ и только 30% эрозивную рефлюксную болезнь (ЭРБ). Данное соотношение может быть вызвано значительнымраспространением лекарственных препаратов, устраняющих повреждение с.о.п. и принимаемых до проведения эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ. НЭРБ, также как и ЭРБ, существенно нарушают качество жизни пациентов, при этом параметры этих нарушений не зависят от наличия или отсутствия поражения с.о.п.

**Диагностика**

Клинически НЭРБ проявляется типичными (эзофагеальными) симптомами: изжога, регургитация, боль в подложечной области; атипичными (экстраэзофагеальными симптомами). Особо следует обращать внимание на симптомы «тревоги», сигнализирующие о более грозном заболевании, осложнении или онкологическом заболевании.

Атипичные симптомы могут быть представлены некардиальной загрудинной болью, симптомами поражения оториноларингофарингиальной зоны, бронхо–легочной системы, сердечно–сосудистой системы (аритмии); ротовой полости (кариес и др.). Выраженность симптомов ГЭРБ не зависит от поражения слизистой пищевода. Она может быть одинакова при НЭРБ и ЭРБ. Пациенты с изжогой и неизмененной с.о.п. представляют неоднородную группу пациентов. У 50% пациентов этой группы определяются патологические изменения при 24–часовом рН–мониторировании пищевода. Именно эти пациенты составляют группу пациентов с НЭРБ. Другие 50% не имеют нарушений при 24–часовом рН–мониторировании пищевода – это пациенты с функциональной изжогой (ФИз) в соответствии с Римскими II диагностическими критериями. Пациенты с ФИз могут быть подразделены на 2 подгруппы. В 1–й (40%) пациенты с ФИз, у которых изжога коррелирует с кислотными рефлюксами. Это пациенты с гиперчувствительным пищеводом и благоприятным ответом к кислотосупрессивной терапии, но только когда используются высокие дозы ИПП. Во 2–й подгруппе (60%) не отмечается связи между симптомами и кислотными рефлюксами. Причем у некоторых пациентов этой подгруппы симптомы заболевания возникают при минутных изменениях рН пищевода, но при этом рН не опускается ниже критических значений (рН остается выше 4). Очевидно, что у некоторых пациентов определенную роль играют некислотные факторы, например, дисмоторика. Пациенты с НЭРБ редко имеют гипотонию в областиНЭС (<10 мм рт.ст.) в отличие от пациентов с ЭРБ. Одной из возможных причин изжоги у пациентов с НЭРБ является желчный рефлюкс, который определяет выраженность поражения с.о.п.. Комбинированный рефлюкс встречается у 50% пациентов с НЭРБ, 79% с ЭРБ и 95% с пищеводом Барретта.

Диагностика НЭРБ (табл. 1) базируется на клинической картине, проведении теста ингибитором протонной помпы (ИПП–тест) – эмпирическая терапия (ЭТ). Возможность и целесообразность проведения ЭТ обусловлена чрезвычайно высокой распространеностью НЭРБ, удешевлением лечения. Кроме того, ЭТ может играть роль скрининга: отсутствие эффекта или быстрое рецидивирование после прекращения ЭТ заставляет думать о необходимости проведения дополнительных методов исследования (эндоскопия, рН–мониторирование пищевода и др.). Документирование ГЭР проводится с помощью рентгеновского исследования или различных вариантов рН–мониторирования пищевода.

Установление связи симптомов заболевания с ГЭР возможно также с помощью традиционного 24–часового рН–мониторирования пищевода , теста Берштейна–Бейкера или более физиологичного теста Степенко (данные тесты могут быть использованы для определения повышенной чувствительности с.о.п.) и других вариантов рН–метрии, мультиканальной внутриполостной импедансметрии, сочетающейся с рН–метрией [4–6], определением наличия или отсутствия поражения с.о.п. с помощью эндоскопии или рентгеновского исследования верхних отделов ЖКТ. Пациенты с НЭРБ при микроскопическом исследовании эпителия с.о.п. могут иметь расширенные межклеточные пространства, базально–клеточную гиперплазию и удлинение сосочков. Гистологические изменения при НЭРБ возникают вследствие агрессивного воздействия рефлюксного содержимого и при адекватной кислотосупрессивной терапии уменьшаются.

**Прогноз течения**

Через 6 месяцев наблюдения у 58% пациентов с НЭРБ на фоне приема антацидов и/или прокинетиков возникают симптомы заболевания снова; у 15% развивается эрозивная рефлюксная болезнь; 42% пациентов остаются асимптоматичными [7]. Через 6,5 и 4,4 года 87% пациентов с симптомами ГЭРБ и неизмененной с.о.п. и нормальным 24–часовым рН–мониторированием пищевода и 79% с измененной с.о.п. продолжали жаловаться на симптомы ГЭРБ, при этом 60% продолжали принимать лекарства [8]. В исследовании McDougall c соавт. было показано, что через 3–4,5 года от начала наблюдения у 94% пациентов с НЭРБ либо сохраняются симптомы, либо пациенты продолжают принимать лекарства [9].

Данные наблюдения свидетельствуют, что пациенты с НЭРБ требуют активной антирефлюксной терапии в период обострения и последующей поддерживающей терапии ИПП, так как при отсутствии адекватной терапии НЭРБ может прогрессировать к ЭРБ, а следовательно, вследствие повреждения с.о.п. может развиваться пищевод Барретта либо заболевание будет рецидивировать. Крайне важно понимать, что несмотря на отсутствие видимого поражения с.о.п. при НЭРБ, мониторинг и лечение таких пациентов чрезвычайно целесообразны, так как повышенный риск развития аденокарциномы пищевода и в меньшей степени аденокарциномы кардии существует не только при пищеводе Барретта, но даже при существовании изжоги раз в неделю (кроме того, НЭРБ может переходить в ЭРБ) [10,11]. Большинство пациентов с НЭРБ не прогрессируют к ЭРБ, но при этом симптомы заболевания сохраняются. Характер течения заболевания изменяется в связи с широкой распространенностью различных применяемых кислотосупрессивных препаратов.

**Лечение**

Лечение пациентов с НЭРБ направлено на устранение симптомов заболевания, предупреждение рецидивов и осложнений, улучшение качества жизни. Всем пациентам рекомендуется при необходимости изменение образа жизни: отказ от курения, злоупотребления алкоголем, приема определенных препаратов, которые могут вызвать поражение с.о.п. или способствовать снижению тонуса НЭС, или увеличивать частоту и продолжительность спонтанных релаксаций НЭС (индукторы ГЭРБ); борьба с избыточной массой тела, подъем головного конца кровати на 15–20 см, исключение ношения тесной одежды и диетические рекомендации (3–4–разовое регулярное питание строго в определенные часы, с последним приемом пищи не менее чем за 3 часа до сна, исключение ночных перекусов, перееданий, горизонтального положения тела сразу же после приема пищи; исключение, жирной жареной до грубой корки пищи, томатов и цитрусовых, черного кофе и крепкого чая, шоколада и шоколадных изделий, мяты перечной, газированных напитков и др.). Применявшиеся ранее антацидные препараты, алгинат–содержащие антациды, прокинетики, блокаторы Н 2 –рецепторов гистамина существенно уступают по эффективности современным антисекреторным препаратам – ИПП, о чем свидетельствуют многочисленные обзоры и мета–анализы в соответствии с критериями доказательной медицины. Только в 1 из 3 исследований эффективность антацидного препарата была выше эффекта плацебо. Эффективность прокинетиков, блокаторов Н 2 –рецепторов гистамина ограничена. Так, даже при двухкратном использовании фамотидина при НЭРБ эффективность не превышала 30%. Но ни антациды, ни прокинетики, ни блокаторы Н 2 –рецепторов гистамина не противопоставляются ИПП, а успешно сочетаются с ними, так как комбинированное применение препаратов из этих групп имеет свои определенные выгоды (улучшение моторики ЖКТ при использовании прокинетиков; цитопротективные свойства современных антацидных препаратов; борьба с эпизодическими кислотными прорывами с примением перед сном Н 2 –блокатора третьего поколения фамотидина на фоне двухразового приема ИПП).

В настоящее время не вызывает сомнений превосходство « step down » терапии, при которой лечение начинается сразу же с ингибитора протонной помпы , над « step up » терапией, при которой лечение начинают с антацида или прокинетика, а при неэффективности переходят к более сильному кислотосупрессивному препарату [12–16]. В результате при « step up » терапии – контроль симптомов через недели, медленное заживление эзофагита при его наличиии, диагностическая неопределенность, увеличение затрат на лекарства, дополнительные консультации и исследования, так как симтомы сохраняются. При « step down » терапии – контроль симптомов в пределах недели, быстрое заживление эзофагита, подтверждение диагноза, снижение материальных затрат. Особенно показательны данные двойного слепого исследования, в котором пациенты с НЭРБ начинали лечение со « step down » терапии или « step up » терапии.

Экономический анализ обеих групп выявил существенное снижение затрат в процессе наблюдения за пациентами, начинавшими с более эффективной «step down» терапии . Не случайно « step down » терапия во всем мире признана терапией первой линии лечения пациентов как с эрозивной, так и НЭРБ [1,16–19]. В настоящее время известны 6 ингибиторов протонной помпы: омепразол, эзомепразол, составляющие омепразоловую группу; лансопразол; пантопразол; рабепразол (Париет); тенатопразол. Все 6 ИПП – высокоэффективные и безопасные препараты. При ЭРБ результаты заживления не имеют различий, о чем свидетельствуют большинство исследователей, в том числе один из ведущих гастроэнтерологов мира Kenneth DeVault. Он же отмечает, что рабепразол и лансопразол в отличие от других ИПП менее зависимы от рН, поэтому активируются значительно быстрее (отсюда более раннее стихание симптомов). К тому же рабепразол имеет более высокий показатель рКа, а потому является самым сильным ИПП и в сравнении с другими ИПП вариабельность в интрагастральном кислотосупрессивном ответе значительно меньше с рабепразолом. К тому же его клинический эффект более предсказуем [20,21]. В одной из последних монографий по ГЭРБ, в которой обсуждаются проблемы улучшения лечения заболевания на доказательно обоснованных позициях автор Walter L. Peterson, освещая консенсусное мнение в гастроэнтерологии, позицию Американской гастроэнтерологической ассоциации, оценивает различные ИПП и указывает, что при ЭРБ ни один из ИПП не имеет преимуществ; в отдельных исследованиях эзомепразол 40 мг был эффективнее омепразола 20 мг или лансопразола 30 мг при ЭРБ, причем эти результаты не определялись постоянно. Какое–либо преимущество эзомепразола над омепразолом или лансопразолом имеет отношение только к стадиям «С» и «D» по Лос–Анджелесской классификации [16].

Один из ведущих специалистов в области изучения ГЭРБ Ronny Fass отмечает – тест с рабепразолом обладает высокой чувствительностью и специфичностью [22]. Рабепразол может быть рекомендован как препарат выбора для проведения ЭТ на основании преимуществ в быстроте и выраженности действия. При проведении ЭТ рабепразол (Париет) назначается по 20 мг 2 раза в день в течение 7 дней. Позитивный тест с рабепразолом проявляется устранением симптомов заболевания (что подтверждает диагноз), но не устраняет необходимость дальнейшего лечения, так как этиопатогенетические моменты остаются. ЭТ, поддержанная ведущими гастроэнтерологическими ассоциациями мира, требует тщательного отбора пациентов для ее проведения. Четко необходимо помнить о показаниях для проведения эндоскопии верхних отделов ЖКТ: наличие симптомов тревоги, отсутствие эффекта или рецидивирование симптомов после прекращения ЭТ, атипичные симптомы, наследственная отягощенность по онкологическим заболеваниям пищевода и желудка, скрининг пищевода Барретта. Мета–анализ европейских и американских исследований по изучению ИПП в терапии кислотозависимых заболеваний, проведенный независимо друг от друга Blum A. и Miner P.; Mc Coll K.E., Kennerley P. свидетельствует, что ИПП различаются по своему действию [23–25].

Рабепразол имеет ряд преимуществ , что значимо в терапии кислотозависимых заболеваний: более ранняя кислотосупрессия; более выраженная кислотосупрессия; отсутствие связи между кислотосупрессией и генотипическим полиморфизмом CYP2C19 (поэтому эффект Париета более предсказуем). Рабепразол – единственный из всех ИПП, метаболизм которого осуществляется преимущественно неферментными путями и в меньшей степени зависим от CYP2C19 в сравнении с омепразолом и другими ИПП. Однако изучение фармакогенетики ИПП требует дальнейших исследований в соответствии с требованиями доказательной медицины в силу ряда противоречивых данных, а также недостаточного объема данных по ряду позиций. Все ИПП, исключая рабепразол, метаболизируются преимущественно через ферментную систему цитохрома Р450 и поэтому генетический полиморфизм изофермента СYP2C19 влияет на их клиренс и биодоступность, что сопровождается вариабельностью кислотосупрессивного эффекта при использовании всех ИПП, кроме рабепразола. Клиническая значимость более заметных различий от других ИПП омепразола и эзомепразола с повышением биодоступности после первой недели применения, снижением клиренса эзомепразола, обусловленногоингибированием CYP2C19 и возможные выгоды неферментного метаболизма рабепразола требуют последующих исследований.

В отличие от ИПП омепразоловой группы рабепразол не нарушает моторно–эвакуаторную функцию желудка . Все приведенные выше преимущества рабепразола обусловливают более раннюю клиническую ремиссию при всех кислотозависимых заболеваниях и закономерно более высокий комплайенс. Более ранняя и выраженная кислотосупрессия, вызванная рабепразолом, приводит к тому, что уже после первого дня приема значительно больше пациентов с ГЭРБ не испытывают изжоги: 65% при приеме Париета 20 мг против 45% эзомепразола 40 мг, 33% лансопразола 30 мг, 25–32% омепразола 20 мг. Наступление клинической ремиссиии у пациентов с ГЭРБ характеризуется отсутствием симптомов в течение 7 дней. Для достижения клинической ремиссии требуется прием рабепразола 20 мг в течение 2–3 дней против 5 дней при использовании лансопразола 30 мг или эзомепразола 40 мг, и значительно больше времени потребуется при применении других ИПП. Однако в 2002 году на 67–й ежегодной конференции Американского колледжа гастроэнтерологии были приведены данные двойного слепого исследования, в котором пантопразол 40 мг значительно быстрее достигал клинической ремиссии у пациентов с ГЭРБ, чем эзомепразол 40 мг, но после 4–х недель результаты лечения были одинаковы (это согласуется с постоянно противоречивыми данными об эзомепразоле, как в случае освещения его фармакокинетических свойств, так и клинической эффективности, что было подчеркнуто и в критическом анализе данного препарата, и в монографии по гастроэзофагеальной рефлюксной болезни Американской гастроэнтерологической ассоциации) [13,16,26]. Получены данные гистологического улучшения слизистой пищевода у пациентов с НЭРБ, представленные в ходе недавно прошедших симпозиумов в Женеве (Швейцария), Марбелле (Испания) и других (в частности, уменьшение межклеточных дилатаций, базально–клеточной гиперплазии и удлинения сосочков, что может быть использовано, как критерий эффективности кислотосупрессивной терапии), при использовании рабепразола 20 мг, эзомепразола 40 мг в течение не менее четырех недель. Смомента появления на фармацевтическом рынке первого ИПП омепразола накоплен опыт применения ИПП в лечении пациентов с НЭРБ, что позволяет нам обобщить результаты мультицентрического использования их в терапии пациентов с НЭРБ. При приеме Париета 20 мг ежедневно стихание изжоги после первого дня лечения отмечалось у 88 из 133 (66%) пациентов; при приеме омепразола 20 мг у 104 из 307 (34%) пациентов; у 49 из 101 (49%) пациентов при использовании лансопразола 30 мг; у 9 из 29 (31%) пациентов при приеме пантопразола, а при использовании эзомепразола 40 мг у 17 из 35 (49%) пациентов. Однако после 4–х недель лечения различия между ИПП хотя и существовали, но не были статистически значимы. Рассматриваемые группы не имели клинически значимых различий, которые могли оказать влияние на конечные результаты. Полученные данные коррелируют с доступными литературными данными. В рандомизированном мультицентрическом маскированном исследовании комбинированная терапия Париетом и Мотилиумом в сравнении с другими вариантами лечения пациентов с НЭРБ (омепразол и Мотилиум, лансопразол и Мотилиум) обеспечивала более раннюю клиническую ремиссию, особенно значимую после 2–х недель терапии: 97% против 85% (t=2,21; t st =2,00; t>t st при р<0,05) и 84% (t=2,09; t st =2; t>t st при р<0,05).

Высокая эффективность париета у пациентов с ЭНГЭРБ приводит к снижению необходимости дополнительных исследований, консультаций, затрат на дальнейшее лечение данных пациентов и сокращает материальные затраты на медикаментозные и немедикаментозные средства [27]. Учитывая высокоэффективные свойства ИПП, Российской гастроэнтерологической ассоциацией рекомендуется пациентам с НЭРБ прием Париета 10 мг или эквивалентные дозы препаратов омепразоловой группы 20 мг или лансопразол 30 мг 1 раз в день. Основной курс лечения составляет 8 недель. В процессе лечения пациентов крайне важно представлять, будет ли лечение успешным. Предикторами лечебного исхода у пациентов с НЭРБ являются ответ к лечению в течение 5–7 дней и 2–3 дней, о чем указывают P. Sharma и N. Talley [28,29]. Как было указано выше, именно рабепразол обеспечивает более ранний ответ к лечению .

Высокая эффективность рабепразола при всех формах ГЭРБ (осложненной или неосложненной) дала право Robinson M ., Cheung E ., Murthy A ., Jokubaitis L . назвать лечение ГЭРБ рабепразолом кислотосупрессивной терапией будущего ( future of acid suppression therapy ) [30]. После прекращения лечения у 60–80% пациентов с НЭРБ в течение 6 месяцев возникает рецидив, поэтому большинство пациентов будет нуждаться в проведении поддерживающей терапии. Все ИПП эффективны для поддерживающей терапии, но получаемые с рабепразолом 10 мг результаты эквивалентны использованию омепразола 20 мг или эзомепразола 20 и 40 мг. Особенно интересны результаты 5–летнего двойного слепого контролируемого исследования, в котором поддерживающая терапия рабепразолом 10 мг была так же эффективна, как и омепразолом 20 мг [31]. На 12–й UEGW были представлены данные рандомизированного плацебо–контролируемого мультицентрического исследования Ивашкина В.Т., Трухманова А.С., Маева И.В., свидетельствующие, что терапия по требованию рабепразолом 10 мг у пациентов, страдающих НЭРБ, столь эффективна и безопасна, как и постоянная поддерживающая терапия рабепразолом 10 мг [32]. Сравнивая различные варианты поддерживающей терапии одним и тем же препаратом в одинаковой дозе (рабепразол 10 мг), мы убедились в более высокой эффективности постоянной поддерживающей терапии , но требующей больших затрат на период ее проведения [33].

В целях экономии поддерживающая терапия может быть проведена в режиме « on demand » терапии (по требованию), когда препарат применяется только при возникновении симптомов. Однако данный вариант лечения имеет аргументы «за» и «против» и требует специального обсуждения. Интермиттирующая терапия – короткими курсами (по 2–3 дня) или курсами от 2 до 8 недель. При неэффективности проводится постоянная поддерживающая терапия, при которой выбранный ИПП применяется ежедневно. Безусловно, при длительном приеме ИПП необходимо учитывать количество побочных эффектов и переносимость препаратов (хуже у препаратов омепразоловой группы и лансопразола, чем у пантопразола или рабепразола). Применяется ежедневно Париет 10 мг или препараты омепразоловой группы 20 мг, но если при этом используются инновационные формы, то экономически более оправдано использование Париета .

Высокая эффективность ИПП не вызывает сомнений, но у некоторых пациентов с изжогой и неизмененной с.о.п. не удается достигнуть клинической ремиссии. В таких случаях для индукции ремиссии требуется увеличение дозы ИПП – рабепразол 20 мг или препараты омепразоловой группы 40 мг; лансопразол 60 мг в сутки. Учитывая, что у некоторых пациентов с изжогой и неизмененной с.о.п. провоцирующими являются некислотные факторы (например, дисмоторика), можно утверждать, что аксиома «нет кислоты – нет изжоги» устарела. Доказана эффективность определенных лекарственных препаратов, не оказывающих кислотосупрессивное действие. Одной из групп лекарственных препаратов, влияющих на выраженность симптомов ГЭРБ, являются препараты, механизм действия которых обусловлен ингибированием спонтанных релаксаций НЭС (СРНЭС) – уменьшение их частоты и продолжительности [34,35]. К данной группе относят агонисты g–аминомасляной кислоты (ГАМК) – GABA–B рецепторов – баклофен по 5–10 мг 4 раза в день в течение 4–х недель, что сопровождается снижением выраженности и частоты симптомов как эрозивной, так и НЭРБ. Улучшают моторику верхних отделов ЖКТ, в том числе ингибируя СРНЭС, антагонисты холецистокинина–А (декслоксиглумид, девазепид, асперлицин) и ингибиторы NO–синтетазы. Все эти препараты могут быть отнесены к современным прокинетическим препаратам. Доступным из них в России пока является только баклофен. Применение висцеральных анальгетиков (модуляторы боли) для устранения повышенной чувствительности слизистой пищевода и НЭС: трициклические антидепрессанты в малых дозах (10–50 мг), ингибиторы обратного захвата серотониновых рецепторов, винпоцетин 5 мг 3 раза в день курсом в течение 4–х недель на фоне кислотосупрессивной терапии обладал статистически значимым преимуществом в сравнении с монотерапией ИПП у пациентов как с эрозивной, так и НЭРБ. Группа висцеральных анальгетиков, оказывающих положительное влияние у пациентов с изжогой и неизмененной с.о.п., представлена в таблице 2. Использование антиоксидантов показано для лечения и предупреждения развития поражения с.о.п. у пациентов с ГЭРБ. Эффективность антиоксидантов статистически значимо превосходит эффект антацидных препаратов. В заключение следует обратить внимание на наиболее важные моменты НЭРБ: 1. Распространенность неэрозивной рефлюксной болезни превалирует в структуре ГЭРБ. 2. « Step down » терапия является первой линией терапии пациентов с НЭРБ, при этом, учитывая преимущества рабепразола, данный препарат является препаратом выбора для ее проведения и эмпирической терапии, а также последующей поддерживающей терапии. 3. Оптимизация терапии пациентов с НЭРБ осуществляется использованием современных прокинетических препаратов или висцеральных аналгетиков на фоне кислотосупрессивной терапии.

**Список литературы**

1. Dent J., Brun J., Fendrick A.M., et al., on behalf of the Genval Workshop Group. An Evidence–based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report //Gut.–1999.–Vol. 44.–P. S1–S16.

2. Fass R, Fenerty B, and Vacil N. Nonerosive Reflux Disease – Current Concepts and Dilemmas //Am J Gastroenterol.–2001;96(2):303–314.

3. Ashem SR. Endoscopy–negative gastroesophageal reflux disease: the hypersensitive esophagus //Gastroenterol Clin North Am.–1999.–28.–P.893–904.

4. Старостин Б.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь //Русский Медицинский Журнал.–1997.– №2.–С. 72–80.

5. Sifrim D.D., et al. Gastro–oesophageal reflux monitoring: Review and consensus report on detection and definitions of acid, non–acid, and gas reflux //Gut.–2004;53:1024–31.

6. Castell D.O., et al. The next era in the management of esophageal reflux: A concise review. New dimensions in understanding reflux mechanisms: The evolving role of impedance monitoring; 12th United European Gastroenterology Week, Prague, Czech Republic, 28 September 2004.

7. Pace F, Santalucia F, Bianchi Porro G. Natural history of gastro–oesophageal reflux disease without oesophagitis //Gut.–1991.–32.–Р.845–8.

8. Trimble KC, Douglas S, Pryde A, Heading RC. Clinical characteristics and natural history of symptomatic but not excess gastroesophageal reflux //Dig Dis Sci.–1995.–40.–Р.1098–1104.

9. McDougall NJ, et al. Disease progression in gastro–oesophageal reflux disease as determined by repeat oesophageal pH monitoring and endoscopy 3 to 4,5 years after diagnosis //Eur J Gastroenterol Hepatol.–1997.–9.–P.1161–7.

10. Lagergren J. et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma //N Engl J Med.–1999.–Vol. 340.–№11.–P. 825–879.

11. Locke III R.G. Natural history of nonerosive reflux disease Is all gastroesophageal reflux disease the same ? What is the evidence ? //Gastroenterol Clin N Am.–2002.–31.–P.S59–S66.

12. Ramakrishnan A, and Katz P.O. Pharmacologic Management of Gastroesophageal Reflux Disease //Current Gastroenterology Reports.–2002;4:218–224.

13. Cash B. Clinical Applications of Proton–Pump Inhibitors. American College of Gastroenterology 67th Annual Scientific Meeting. www.Medscape.com. CME circleSM .

14. Tytgat G.N. Review article: long–term use of proton pump inhibitors in GORD – help or hindrance? //Aliment Pharmacol Ther.–2001;15(Suppl 2):6–9.

15. Gastro–oesophageal Reflux disease in Adults. Guidelines for Clinicians. Digestive Health Foundation. The Gastroenterological Society of Australia, 3rd Edition,2001.

16. Paterson W.L. Improving the Management of GERD. Evidence–based therapeutic strategies, American Gastroenterological Association, Consensus Development Panel, Consensus Opinion in Gastroenterology,2002.

17. DeVault KR., Castell DO and The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology //Am J Gastroenterol.–1999.–Vol. 94.–№6.–P. 1434–1442.

18. Katelaris P., et al. Special report. Gastro–oesophageal Reflux Disease in Adults: Guidelines for Clinicians // Aliment Pharmacol Ther.–2002.–17(8).–Р.825–833.

19. Cтаростин Б.Д. Ингибиторы протонной помпы //Русский Медицинский Журнал.–1998.– №19.–С. 1271–1280.

20. DeVault K. Acute relief of gastroesophageal reflux disease //PractGastroenterol.–2002.–26(8).–Р.24–36.

21. Katz F.O. and Frissora C. The Pharmacology and Clinical Relevance of Proton Pump Inhibitors // Current Gastroenterology Reports.–2002.–4.–Р.459–462.

22. Fass R. Medical Management of GERD //DDW 2002.

23. Blum A. PPI Are Not All Equal: An Approach to GERD Therapy Based on Evidence of Recent Clinical Trials (European Trials). www.Medscape.com. CME circleSM .

24. Miner P. The PPI Are Not All Equal: An Approach to GERD Therapy Based on Clinical Trials (US Trials). www.Medscape.com. CME circleSM .

25. Mc Coll KE, Kennerley P. Proton pump inhibitors – differences emerge in hepatic metabolism //Dig Liver Dis.–2002.–34(7).–461–467.

26. Castell DO, Fennerty MB, Johnson DA, Kahrilas PJ. A critical analysis of the new PPI esomeprazole //AGA New Drug Review.–2001,September.–P.3–20.

27. Старостин Б.Д. Выбор ингибитора протонной помпы //Военно–медицинский журнал.–2001.–12.–30–40, 96.

28. Sharma P. Nonerosive Reflux Disease: Treatment and Predictors of Response to Treatment //American College of Gastroenterology 67th Annual Scientific Meeting,2002.

29. Talley N.J, et al. Predictors of treatment response in patients with endoscopy–negative reflux disease (ENRD) //Am J Gastroenterol.–2002.–97(9, Suppl).–S12, abstract 36.

30. Robinson M, Cheung E, Murthy A, Jokubaitis L. Rabeprazole efficacy in erosive GERD: subgroup analyses from the future of acid suppression therapy (F.A.S.T.) trial //Am J Gastroenterol.–2001.–96.–9(Suppl. 1).–P.S33–S34.

31. Thjodleifsson B., Morocutti A., Bardhan K.D. A 5–year, double–blind, randomized comparison of rabeprazole and omeprazole in GORD maintenance treatment efficacy results //Gut.– 2002.–50.–a4–a7, abstract 013.

32. Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Maev I.V. On–demand long–therm management of patients suffering from non–erosive GERD with rabeprazole 10 mg //Gut.–2004;53(Suppl):A101(MON–G–144).

33. Старостин Б.Д. «Step in» терапия при ГЭРБ //Гастроэнтерология Санкт–Петербурга.–2003.–№2–3.–С.158(591).

34. Ciccaglione A.F., et al. Effects of One Month Treatment with GABA–B Agonist Baclofen on Gastro–Esophageal Reflux and Symptoms in Patients with Gastro–Esophageal Reflux Disease DDW 2002, abstract 102365.

35. Ciccaglione A.F., Marzio L. Effect of acute and chronic administration of the GABAB agonist baclofen on 24 hour pH metry and symptoms in control subjects and in patients with gastro–oesophageal reflux disease //Gut.– 2003.–52.–P.464–470.