



УДК 616-056.527

**Т.М. СЕМИКИНА, М.А. КУНИЦЫНА, Е.И. КАШКИНА, Е.В. ЖУКОВА**

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского МЗ РФ, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

## Комплексная оценка риска и механизмов развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне ожирения

**Контактная информация:****Куницына Марина Алексеевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, тел. +7 (903) 328-94-16, e-mail: kounitsyna@mail.ru**Кашкина Елена Игоревна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, тел. +7 (927) 220-21-26, e-mail: kashkina@bk.ru**Семикина Татьяна Михайловна** — соискатель кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, тел. +7 (917) 317-31-16, e-mail: pelagia83@mail.ru**Жукова Елена Викторовна** — соискатель кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, тел. +7 (917) 309-18-01, e-mail: zhukova1981@mail.ru**Статья поступила:** 18.03.2018, **принята в печать:** 18.03.2018

Анализировалась значимость ожирения в общей структуре рисков развития ГЭРБ, а также взаимосвязь между фазами дыхания и результатами суточной рН-метрии на ее фоне. В исследовании принимали участие 101 пациент с ГЭРБ и абдоминальным ожирением, 97 с ГЭРБ без ожирения и 82 человека с различной массой тела без ГЭРБ. Средний возраст обследованных составил  $38,6 \pm 4,6$  лет. У всех обследованных оценивали клинические, рентгенологические данные и эзофагогастродуоденоскопии, определялся индекс массы тела (ИМТ). Результаты суточной рН-метрии пищевода и фаз дыхания анализировали у 46 больных. Для суточной рН-метрии использовался ацидогастромонитор АГМ-24МП «Гастроскан-24». Функция внешнего дыхания изучалась с помощью комплекса «Реакор» производства фирмы «Медиком МТД» г. Таганрог за 10-минутный интервал времени. Статистический анализ проводили с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel 2010. Определяли среднюю арифметическую ( $M$ ), ошибку средней арифметической ( $m$ ). Достоверность определяли по  $t$ -критерию Стьюдента. Взаимосвязь между количественными показателями определяли по Спирману ( $r$ ). Результаты исследования показали, что риск развития ГЭРБ у конкретного человека с ожирением определяется не только степенью его выраженности, но и наличием факторов риска. Установлено, что по своей значимости ожирение соответствует наличию у пациента 3-4 других общепризнанных факторов риска развития ГЭРБ. В ходе корреляционного анализа установлено, что у больных с ожирением количество достоверных зависимостей между фазами внешнего дыхания и результатами суточной рН-метрии в четыре раза выше, чем у лиц с нормальной массой тела, что указывает на ассоциативную, а возможно, и патогенетическую зависимость между изменением дыхания при ожирении и развитием ГЭРБ.

**Ключевые слова:** ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.**(Для цитирования:** Семикина Т.М., Куницына М.А., Кашкина Е.И., Жукова Е.В. Комплексная оценка риска и механизмов развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне ожирения. Практическая медицина. 2018, №2 (113) С. 41-46)**T.M. SEMIKINA<sup>1</sup>, M.A. KUNITSYNA<sup>1</sup>, E.I. KASHKINA<sup>1</sup>, E.V. ZHUKOVA<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, 112 Bolshaya Kazachya Str., 410012 Saratov, Russian Federation

## Comprehensive assessment of risk and development mechanisms of gastroesophageal reflux disease associated with obesity



**Kunitsyna M.A.** — Doc. Med. Sc., Professor of the Department of Hospital Therapy of the Faculty of General Medicine, tel. +7 (903) 328–94–16, e-mail: kounitsyna@mail.ru

**Kashkina E.I.** — Doc. Med. Sc., Professor of the Department of Hospital Therapy of the Faculty of General Medicine, tel. +7 (927) 220–21–26, e-mail: kashkina@bk.ru

**Semikina T.M.** — applicant of the Department of Hospital Therapy of the Faculty of General Medicine, tel. +7 (917)–317–31–16, e-mail: pelagia83@mail.ru

**Zhukova E.V.** — applicant of the Department of Hospital Therapy of the Faculty of General Medicine, tel. +7 (917) 309–18–01, e-mail: zhukova1981@mail.ru

The article was submitted on: 03 March 2018, accepted for publication on: 18 March 2018

*The conducted study was focused on analyzing the role of obesity as a part of general risks of developing the GERD (gastroesophageal reflux disease), as well as the interaction between respiratory phases and the results of the 24 hour pH-metry under GERD. The study involved 101 patients with GERD and abdominal obesity, 97 patients with GERD without obesity and 82 patients of various body weights without GERD. The mean age of the examined people was  $38.6 \pm 4.6$  years. For all of them, X-ray and esophagogastroduodenoscopy data and the body mass index (BMI) were examined. In 46 patients, 24-hour esophagus pH-metry and respiratory phases were analyzed. The 24-hour pH-metry was performed with acid-gas monitor AGM-24MP Gastroscan-24. The external respiration function was studied with Reakor complex manufactured by Medicom MTD (the town of Taganrog), during a 10-minute time interval. The statistical analysis was carried out using the standard Microsoft/Excel 2010 software. The arithmetic mean ( $M$ ) and the arithmetic mean error ( $m$ ) were determined. The reliability was determined by applying the Student's  $t$ -test. The interaction between the quantitative indicators was determined by applying Spearman's approach ( $r$ ).*

*The study results showed that the risk of developing GERD in a particular person with obesity is conditioned not only by the degree of its severity, but also by the presence of risk factors. The correlation analysis showed that in obese patients the number of reliable dependences between the respiratory phases and the 24-hour pH-metry results is four times higher than in individuals with normal body weight, which points to an associative and possibly pathogenetic relationship between the change in respiration in the case of obesity and GERD development.*

**Key words:** obesity, gastroesophageal reflux disease.

**(For citation:** Semikina T.M., Kunitsyna M.A., Kashkina E.I., Zhukova E.V. Comprehensive assessment of risk and development of gastroesophageal reflux disease associated with obesity. Practical Medicine. 2018, №2 (113) P. 41-46)

В последнее время гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) привлекает к себе внимание ученых и практикующих врачей многих стран мира, что обусловлено ростом ее распространенности. Согласно Монреальскому консенсусу (2006), ГЭРБ определяется как состояние, развивающееся в случаях, когда заброс содержимого желудка в пищевод вызывает у больного причиняющие неудобства симптомы и/или приводит к развитию осложнений [1, 2].

К наиболее значимым патогенетическим факторам риска развития ГЭРБ относят недостаточность нижнего пищеводного сфинктера и снижение резистентности слизистой оболочки пищевода к химическому воздействию рефлюктата [3]. По данным литературы, доказанными факторами риска развития ГЭРБ считают возраст, место проживания, этническое происхождение, ожирение, беременность, наследственную предрасположенность, прием индукторов рефлюкса, низкий уровень доходов и т.п. [4] К спорным причинам развития ГЭРБ относят курение, злоупотребление алкоголем, психоэмоциональный стресс, нарушение режима питания и т.п. [5]

Среди перечисленных факторов риска особо следует выделить ожирение, которым страдает от 20 до 30 % взрослого населения во всем мире [6]. Имеются данные, что частота рефлюксных симптомов зависит от ИМТ, причем даже незначительное его увеличение приводит к появлению изжоги. В других исследованиях установлено, что снижение массы тела способствует полному устранению симптомов ГЭРБ у 65 % больных и у 15 % к частичному снижению их выраженности [7, 8].

Важно отметить, что на фоне ожирения ГЭРБ является только в 40–70 % случаев, в связи с чем его можно отнести не к определяющим, а способствующим факторам риска. Можно предположить, что уже при существующих факторах риска развития ГЭРБ ожирение у конкретного человека является триггерным механизмом развития заболевания, а количественная оценка значимости данного фактора требует дальнейшего изучения [9, 10]. Согласно современным представлениям, висцеральное ожирение приводит к повышению внутрибрюшного давления, что сопровождается высоким риском развития грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и манифестации ГЭРБ. Однако, как отмечалось выше, указанный фактор риска реализуется только у части лиц с ожирением, в связи с чем механизм развития ГЭРБ на фоне ожирения требует дальнейшего анализа.

**Цель исследования** — разработать критерии и методы индивидуального подхода к оценке риска развития ГЭРБ у конкретного больного с ожирением и уточнить механизм формирования данной патологии.

#### Материал и методы

Обследованы 101 пациент с ГЭРБ и абдоминальным ожирением, 97 больных ГЭРБ без ожирения и 82 с различной массой тела без ГЭРБ. Средний возраст обследованных составил  $38,6 \pm 4,6$  лет. У всех больных оценивали клинические, рентгенологические данные, эзофагогастроэоденоскопии. Результаты суточной рН-метрии пищевода и фаз дыхания определяли у 46 больных.



Определялся индекс массы тела (ИМТ). Для точной рН-метрии использовался ацидогастромонитор АГМ-24МП «Гастроскан-24». Функция внешнего дыхания изучалась с помощью комплекса «Реакор» производства фирмы «МедикомМТД» г. Таганрог за 10-минутный интервал времени. Статистический анализ проводили с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel 2010. Определяли среднюю арифметическую (М) ошибку средней арифметической (m). Достоверность определяли по t-критерию Стьюдента. Взаимосвязь между количественными показателями определяли по Спирману (r).

### Результаты и обсуждение

В ходе исследования проанализирована частота доказанных и спорных факторов риска у больных ГЭРБ с наличием и отсутствием ожирения (табл. 1).

Как следует из таблицы, средний возраст больных ГЭРБ с ожирением был несколько ниже, чем у лиц без ожирения и составил  $31,6 \pm 6,4$  лет и  $43,6 \pm 5,1$  лет соответственно ( $P > 0,05$ ). Наследственная отягощенность чаще встречалась у лиц без ожирения и составила 24,7 %, в то время как у больных с ожирением 15,8 % ( $p > 0,05$ ). Прием индукторов рефлюкса встречался в равном проценте случаев — 11,8 % и 10,3 % у больных с ожирением и без ожирения соответственно ( $p > 0,05$ ). Низкий уровень доходов оказался сопоставимым при наличии и отсутствии ожирения. Низкий уровень образования чаще встречался у больных без ожирения и составил 39,1 %, в то время как при ожирении встречался у 20,7 % обследованных (различия статистически значимы,  $p < 0,05$ ). Недостаточная физическая нагрузка чаще наблюдалась у лиц с ожирением и зарегистрирована в 33,6 % случаев, в то время как при ее отсутствии — у 13,5 % опрошенных ( $p < 0,05$ ). Более характерным для лиц с

ожирением оказалось злоупотребление алкоголем и курение.

Суммируя полученные данные, можно констатировать, что среди доказанных и спорных факторов риска развития ГЭРБ нельзя выделить специфический маркер развития ГЭРБ как на фоне ожирения, так и при его отсутствии в связи с тем, что любой из них встречается не более, чем в 39,1 % случаев. В связи с указанным, можно предположить, что риск развития ГЭРБ как при отсутствии, так и при наличии ожирения определяется количеством одновременного наличия у больного нескольких факторов риска.

Как показывают представленные в таблице данные, среди всех 198 больных ГЭРБ не встречались пациенты с отсутствием факторов риска ее развития. Отличительной особенностью больных с ожирением был тот факт, что в указанной группе преобладали лица с меньшим количеством факторов риска, чем в группе без ожирения. В частности, одновременное наличие 3–4 факторов риска при ожирении зарегистрировано у 40,5 % больных, в группе без ожирения — в 21,6 % случаев. Однако при 5–6 факторах риска ситуация резко меняется и в этой группе преобладают пациенты без ожирения — 40,2 %, в то время как количество пациентов с ожирением не превышает 29,7 % ( $p < 0,05$ ). Указанная тенденция сохраняется и при 7–8 факторах риска. В группе с ожирением и указанным числом факторов зарегистрировано 11,8 % больных, в то время как при отсутствии ожирения — в 27,8 % случаев ( $p < 0,05$ ). Наличие 9–10 факторов риска отмечено у 6,1 % больных без ожирения и не встречалось у пациентов с его наличием.

Суммируя полученные данные, можно констатировать, что у лиц с ожирением для манифестации ГЭРБ требуется меньшее количество общепризнанных и спорных факторов ее развития, чем у лиц с

**Таблица 1**

**Частота доказанных и спорных факторов риска у больных ГЭРБ с наличием и отсутствием ожирения**

Анализируемые факторы риска развития ГЭРБ	Частота встречаемости больных ГЭРБ (абс/ %)			
	С ожирением (n=101)		Без ожирения (n=97)	
	абс	%	абс	%
<b>Доказанные:</b>				
- возраст (лет);	31,6±6,4	-	43,6±5,1	-
- наследственная отягощенность;	16	15,8	24	24,7
- прием индукторов рефлюкса;	12	11,8	10	10,3
- низкий уровень доходов;	27	26,7	30	30,9
- низкий уровень образования;	21	20,7	38	39,1*
- недостаточная физическая нагрузка;	34	33,6*	19	19,5*
- нарушение сна.	28	27,7	26	26,8
<b>Спорные:</b>				
- курение;	16	15,8	20	20,6
- злоупотребление алкоголем;	5	4,9*	8	8,2
- нарушение режима питания;	47	46,5*	31	31,9
- стресс.	34	33,6	41	42,2

\* достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ )



отсутствием ожирения. Данное положение наиболее наглядно иллюстрирует тот факт, что в 40,5 % случаев ГЭРБ у лиц с ожирением развивается при наличии 3–4 факторов риска, в то время как у 40,2 % больных при отсутствии ожирения на фоне 5–6 факторов риска. Выявленные различия объясняются тем, что ожирение само по себе является значимым фактором развития ГЭРБ и появление даже минимального количества дополнительных факторов приводит к ее манифестации.

Полученные данные имеют большое практическое значение в связи с тем, что на фоне устранения таких модифицируемых факторов риска развития ГЭРБ, как курение, прием алкоголя, нарушение режима питания, прием индукторов рефлюкса, недостаточной физической активности, нарушений сна вероятность развития заболевания у лиц с ожирением практически в два раза ниже, чем при его отсутствии. С другой стороны, полученные данные указывают, что ожирение по своей значимости для развития ГЭРБ соответствует наличию 3–4 традиционных факторов риска. Можно также предположить, что у части пациентов с ожирением резистентность к развитию ГЭРБ обусловлена именно отсутствием или минимальным количеством общепризнанных и спорных факторов риска.

В ходе исследования нами были проанализированы соотношения между индексом массы тела, количеством общепризнанных и спорных факторов риска развития ГЭРБ и частотой ее встречаемости. Полученные данные были обработаны с помощью теоремы Байеса, позволяющей оценить условную вероятность события Р с условием, что произошло

событие А. В нашем случае указанный метод позволяет рассчитать условную вероятность развития ГЭРБ Р/А у конкретного пациента при условии, что у него имеется n факторов риска, а ИМТ равен С.

В данный раздел исследования для получения необходимых результатов дополнительно были включены 87 пациентов без ГЭРБ с наличием и отсутствием ожирения. В таблице 3 представлена частота встречаемости ГЭРБ у пациентов с учетом степени ожирения и количества общепризнанных факторов риска ее развития.

Как следует из таблицы, при нормальной массе тела и наличии 2 и менее факторов риска наличие ГЭРБ было зарегистрировано у 16,1 % пациентов. Сочетание нормальной массы тела с 5–6 факторами риска увеличивало частоту встречаемости ГЭРБ до 38,1 %. При 7–8 факторах этот показатель увеличивался до 49,3 %. На фоне избыточной массы тела данная закономерность сохранялась, и риск развития при 4–5 факторах риска составлял 28,6 % и при количестве факторов риска > 9 возрастал до 58,2 %.

В целом можно говорить о том, что риск развития ГЭРБ на фоне ожирения у конкретного больного возрастает прямо пропорционально его выраженности и общему числу общепризнанных и спорных факторов риска. Таким образом, при оценке риска развития ГЭРБ у конкретного больного следует учитывать не только наличие ожирения и степень его выраженности, но и наличие у него общепризнанных и спорных факторов риска.

Основным механизмом развития ГЭРБ при ожирении считается тот факт, что на его фоне повы-

**Таблица 2**

**Зависимость частоты встречаемости больных ГЭРБ при сопоставимом количестве факторов риска**

Количество факторов риска развития ГЭРБ у больного	Частота встречаемости больных ГЭРБ (абс/ %)			
	с ожирением (n=101)		без ожирения (n=97)	
	абс	%	абс	%
нет	-	-	-	-
1-2	18	17,8	14	14,1
3-4	41	40,5	21	21,6*
5-6	30	29,7	39	40,2*
7-8	12	11,8	27	27,8*
9-10	-	-	6	6,1
11-12	-	-	-	-

\* — достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ )

**Таблица 3**

**Частота развития ГЭРБ с учетом ИМТ и количества факторов риска**

Степень ожирения (ИМТ)	Количество случаев ГЭРБ ( %)				
	1	3-4	5-6	7-8	>9
Норма 18,5-25	16,1	*	38,1	49,3	*
Избыточная масса (26-30)	23,6	28,6	*	45,8	58,2
Ожирение I степени (31-35)	*	38,7	57,4	63,4	74,6
Ожирение II степени (36-40)	*	63,8	67,3	70,9	83,6

\* — означает отсутствие комбинации (степень ожирения/количество факторов риска)



Таблица 4

Результаты корреляционного анализа между показателями суточной рН-метрии и фазами дыхания у больных ГЭРБ с наличием и отсутствием ожирения

Показатели рН-метрии	Величина корреляции с фазами дыхания (n=46)							
	Вдох (с)		Выдох (с)		Вдох/выдох		Пауза (с)	
	Без ожирения	С ожирением	Без ожирения	С ожирением	Без ожирения	С ожирением	Без ожирения	С ожирением
Время с рН<4, общее, %	0,43	0,45	0,56	0,38	0,32	0,65*	0,48	0,26
Время с рН<4, стоя, %	0,27	0,32	0,12	0,43	0,21	0,52*	0,24	0,31
Время с рН<4, лежа, %	0,15	0,58*	0,31	0,68*	0,32	0,76*	0,16	0,37
Число рефлюксов > 5 мин	0,26	0,34	0,49	0,72*	0,64*	0,18	0,43	0,36
Наиболее продолжительный рефлюкс (мин)	0,36	0,21	0,43	0,37	0,54	0,73*	0,18	0,43

\* — достоверность корреляционной зависимости ( $p < 0,05$ )

шается внутрибрюшное давление, что провоцирует развитие патологического рефлюкса. Важно отметить, что повышение внутрибрюшного давления затрагивает не только состояние нижнего пищеводного сфинктера (НПС), но и дыхательный процесс. При избыточном жире в брюшной полости развивается дисфункция диафрагмы, которая заключается в диспропорции отношения длина/напряжение мышечных волокон, что ограничивает ее экскурсию и формирует поверхностное дыхание. Важно отметить, что тонус НПС находится под влиянием положения тела, приема пищи и в том числе фаз дыхания, в структуре которых на фоне ожирения наблюдаются существенные изменения. Расположение части сфинктерной зоны пищевода в брюшной полости ниже диафрагмы служит приспособительным механизмом, предотвращающим заброс желудочного содержимого в пищевод на высоте вдоха. На высоте вдоха в нормальных условиях происходит «пережатие» нижнего отрезка пищевода между ножками диафрагмы. В связи с указанным изменением фаз дыхания при ожирении может способствовать развитию десинхроза между запирающим действием ножек диафрагмы и эпизодами спонтанного, не связанного с приемами пищи расслаблениями НПС.

В рамках данной проблемы нами были изучены соотношения между результатами суточной рН-метрии и фазами дыхания у 46 больных ГЭРБ при наличии и отсутствии ожирения (табл. 4).

Анализ представленных в таблице данных показывает, что наибольшее количество достоверных корреляций между фазами дыхания и результатами рН-метрии обнаруживалось у больных с ожирением. В частности, отношение вдох/выдох достоверно ( $p < 0,05$ ) коррелировало с общим временем рН<4 ( $r=0,65$ ), временем стоя ( $r=0,52$ ) и лежа ( $r=0,76$ ). Величина корреляций отношения вдох/выдох с частотой встречаемости наиболее продол-

жительного выдоха составила 0,73. При ожирении корреляций между длительностью выдоха и временем рН<4 лежа составила 0,68. Между показателями рН-метрии и фазами вдоха у лиц без ожирения обнаруживались две достоверные корреляции. Так, в данной группе время рН лежа коррелировало с длительностью вдоха ( $r=0,58$ ), а число рефлюкса >5 мин — с соотношением вдох/выдох ( $r=0,64$ ). В целом, как следует из таблицы, достоверная зависимость между фазами дыхания и длительностью рефлюкса у больных ГЭРБ при наличии ожирения отмечалась в 4 раза чаще, чем при его отсутствии.

Наличие большого количества достоверных корреляций между соотношением вдох/выдох и показателями суточной рН-метрии, по-видимому, можно объяснить следующим образом. Как указывалось ранее, в момент вдоха реализуется запирающий эффект ножек диафрагмы на уровне НПС. У лиц с ожирением вследствие снижения подвижности диафрагмы указанный эффект выражен в меньшей степени. С другой стороны, при ожирении длительность вдоха увеличивается пропорционально степени ожирения, что увеличивает продолжительность относительной недостаточности НПС и естественным образом находит отражение в наличии достоверных корреляционных соотношений между показателями рН-метрии и отношением вдох/выдох.

#### Выводы

1. При оценке риска развития ГЭРБ у конкретного больного с ожирением следует учитывать не только его степень, но и общее количество как доказанных, так и спорных факторов риска.

2. По своей значимости ожирение в оценке вероятности развития ГЭРБ соответствует 3-4 общепризнанным факторам риска.

3. При ожирении в ходе корреляционного анализа обнаруживается в четыре раза больше достоверных корреляций между фазами внешнего ды-



хания и результатами суточной рН-метрии, чем при его отсутствии, что указывает на ассоциативную, а возможно, и патогенетическую зависимость между изменением дыхания при ожирении и развитием ГЭРБ.

#### Конфликт интересов не заявляется.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Старостин Б.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть I). Эпидемиология, факторы риска // Гастроэнтерология. — Санкт-Петербург, 2014. — №1. — С. 2–14.

2. Brilliantino A., Monaco L., Schettino V. et al. Prevalence of pathological duodenogastric reflux and the relationship between duodenogastric and duodenogastroesophageal reflux in chronic gastroesophageal reflux disease// Eur J Gastroenterol Hepatol 2008. — Vol. 20, №12. — С.1136–1143.

3. Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Внутрипищеводная рН-импедансометрия в диагностике ГЭРБ // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2013. — № 2. — С. 4–12.

4. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Шептулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Рекомендации по диагностике и лечению. — М., 2013. — 20 с.

5. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2010. — Т. 20, №2. — С.13–9.

6. Yadlapati R, Craft J, Adkins CJ, Pandolfino JE The upper esophageal sphincter assist device is associated with symptom response in reflux associated laryngeal symptoms// Clin Gastroenterol Hepatol 2018 Jan. Doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.031. Pubmed PMID: 29408585.

7. Savarino E., Zentilin P., Marabotto E. et al. Overweight is a risk factor for both erosive and non-erosive reflux disease// Digest Liver Dis 2011. — Vol. 43, №12. — С.940–945.

8. Wu JC, Mui LM, Cheung CM, Chan Y, Sung JJ Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation // Digestion 2007 Mar. — Vol. 132, №3. — С. 883-9.

9. Маев И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам// Consilium medicum. — 2013. — Т. 15, № 8. — С. 30-4.

10. Wu JC, Mui LM, Cheung CM, Chan Y, Sung JJ Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation // Digestion 2007 Mar. — Vol. 132, №3. — С. 883-9.