

Усанова И. Ю., Козлова Н. М., Лях Г. П.

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ЕЁ ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

Резюме. Распространенность ГЭРБ среди взрослого населения в мире достигает 20-40%. Среди ключевых факторов развития заболевания выделяют избыточную массу тела и ожирение. В связи с увеличением количества людей с избыточной массой тела становится актуальным вопрос о роли избыточного веса в патогенезе развития ГЭРБ и влиянии на качество жизни. Многочисленные исследования выявили положительную корреляцию между увеличением индекса массы тела (ИМТ) и воздействием соляной кислоты на слизистую пищевода. Избыточный вес и ожирение способствует развитию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, повышению внутрибрюшного давления, а также – желудочно-пищеводному рефлюксу. Качество жизни у лиц с избыточным весом и ГЭРБ снижено, особенно уровень психического здоровья.

Ключевые слова: изжога, рН-метрия, избыточная масса тела, качество жизни, ГЭРБ.

Usanova I. Yu., Kozlova N. M., Lyakh G. P.

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE PATIENTS WITH OVERWEIGHT AND ITS IMPACT ON QUALITY OF LIFE

Summary. According to recent reports the prevalence of GERD in the adult population is 20-40 %. Among the key factors in the development of the disease was isolated overweight and obesity. Due to the steady growth of the number of people suffering from overweight, it becomes urgent question of the role of excess weight in the pathogenesis of GERD and its impact on quality of life in this group. Numerous studies have found a positive correlation between increased body mass index (BMI) and the influence of acid on the esophageal mucosa. Overweight and obesity contributes to the development of hiatal hernia, increased intra-abdominal pressure and promotes gastroesophageal reflux. Quality of life in patients with overweight and GERD reduced, especially the level of mental health.

Keywords: heartburn, pH-metry, overweight, quality of life, GERD.

Введение. Актуальность проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) связана с увеличением распространенности данного заболевания за последние десятилетия среди взрослого населения, снижением качества жизни и развитием осложнений, приводящих к неблагоприятному исходу. На 6-ой Европейской гастроэнтерологической неделе (Бирмингем, 1997) было провозглашено: «XX век - век язвенной болезни, XXI век - век ГЭРБ».

Изменение структуры патологии пищеварительного тракта привело к тому, что в США ГЭРБ вышла на первое место среди других гастроэнтерологических заболеваний по финансовым затратам на лечение [41]. Распространенность ГЭРБ у взрослых высока, в западных странах до 20-30% взрослого населения страдают рефлюкс-связанными симптомами (например, изжога или регургитация) по крайней мере дважды в неделю [26,28]. В странах Северной Америки распространенность ГЭРБ достигает 20-27%, в Юго-Восточной Азии не превышает 2-10% [28,49]. В России распространенность изжоги, как главного клинического критерия ГЭРБ, составляет 20-40% [6,10,15]. По данным крупных российских многоцентровых эпидемиологических исследований распространенности ГЭРБ: МЭГРЕ (многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России») и АРИАДНА (анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения); распространенность ГЭРБ составляет 23,6% [8,9]. ГЭРБ приводит к снижению качества жизни [38,50] и представляет собой значительные затраты для здравоохранения [37].

За последние 30 лет по данным ВОЗ количество людей, страдающих ожирением, увеличилось более чем в два раза, около 400 млн. человек страдают ожирением, более 1,5 млрд. имеют избыточную массу тела. Согласно прогнозам уже в 2015 году количество людей

с избыточной массой тела достигнет 2,3 млрд. и более у 700 млн. будет отмечаться ожирение. Ожирение и избыточная масса тела приобретают характер общемировой эпидемии [1,7,13].

На сегодняшний день 14% населения земного шара страдают избыточной массой тела и ожирением, что ведет к росту распространенности ассоциированных с ожирением заболеваний, таких как ГЭРБ, желчнокаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени [29]. Ожирение требует значительных экономических затрат общества. В развитых странах мира расходы на лечение ожирения и сопутствующих ему заболеваний составляют 8–10% от всех затрат на здравоохранение [2]. Изменения органов пищеварения при ожирении на сегодняшний день являются мало изученными.

Центральное ожирение – наиболее важный фактор риска развития рефлюкса и связанных с ними осложнений, таких как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода [31,38,43]. Вероятно, не является случайностью то, что в странах, в которых большое количество населения страдает ожирением, отмечается большая распространённость изжоги и ГЭРБ [48].

Ожирение приводит к изменениям в анатомии и физиологии желудочно-кишечного тракта (например, повышенная распространенность расстройств двигательной функции пищевода, уменьшение давления нижнего пищеводного сфинктера, развитие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и повышение внутрижелудочного давления), что объясняет наличие связи между ожирением и ГЭРБ. В ходе исследования среди 332 пациентов было показано, что тучные пациенты отличались от пациентов без ожирения характером моторики пищевода независимо от наличия ГЭРБ. Было выявлено, что у людей, страдающих ожирением, более сильная перистальтика и увеличенное время экспозиции кислоты в пищевод [30,32]. Именно центральное ожирение влияет на развитие дисфункции пищевода и увеличение времени экспозиции кислоты в просвете пищевода ($p < 0,001$) [17]. В голландском исследовании среди 149 пациентов с ГЭРБ было установлено, что при повышении ИМТ увеличивается внутрижелудочное давление [24]. Derakhshan и др. авторы показали увеличение внутрибрюшного давления и снижение давления в области нижнего пищеводного сфинктера у пациентов с ГЭРБ и избыточной массой тела [25]. В другом исследовании при анализе pH пищевода у пациентов с ГЭРБ ($n=157$) было показано, что у тучных людей риск появления патологического воздействия кислоты на слизистую пищевода по сравнению с лицами с нормальным весом увеличивается в пять раз (OR 5,0, 95% ДИ 2,9-13,0) [22]. Ayazi с соавторами количественно определили связь между ИМТ, воздействием кислоты на слизистую пищевода и функцией нижнего пищеводного сфинктера у 1659 пациентов с ГЭРБ. Исследователи выявили положительную корреляцию между увеличением ИМТ и воздействием кислоты на слизистую пищевода. Кроме того, они обнаружили, что недостаточность нижнего пищеводного сфинктера широко распространена у пациентов, которые страдали ожирением по сравнению с лицами с нормальным весом (ОШ 2,1, 95% ДИ 1,6-2,8) [16,18]. Избыточный вес и ожирение способствует повышению внутрибрюшного давления и развитию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, а также развитию желудочно-пищеводного рефлюкса. Увеличение массы тела усиливает количество симптомов ГЭРБ, в то время как снижение веса уменьшает рефлюкс-симптомы. Другие факторы риска, такие как курение, алкоголь, пищевые жиры, играют незначительную роль в формировании эпидемиологической модели ГЭРБ [47].

Связь между ГЭРБ и метаболическим синдромом была доказана патофизиологически, с учетом роли ожирения и метаболических изменений [34]. По данным российских авторов интенсивность и частота изжоги (как дневной, так и ночной) прямо зависят от показателей ИМТ, что соответствует предрасположенности людей с избыточной массой тела к гастроэзофагеальному рефлюксу. Однако зависимость выраженности эрозивного эзофagита от ИМТ имеет корреляцию невысокой степени, отличия в частоте встречаемости ожирения среди больных разными формами эрозивной ГЭРБ также не достигали достоверных величин ($p < 0,05$) [3].

Эпидемиологическое исследование среди взрослого населения, проведенного с помощью опросника Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) в Румынии, показало, что избыточная масса тела влияет, в первую очередь, на развитие рефлюкса и диспепсического синдрома [21]. Мета-анализ четырех исследований продемонстрировал связь между ИМТ более 25 и развитием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, что способствует забросу желудочного содержимого в пищевод (OR 1,9, 95% ДИ 1.1-3.4) [42]. В проведенном мета-анализе, который включал двадцать одно исследование, была доказана связь между увеличением индекса массы тела и наличием эрозивного эзофагита [95% доверительный интервал (ДИ): 1.35-1.88, избыточный вес, отношение шансов (ОШ) = 1,60, $p = 0,003$, 95% ДИ: 1.65-2.55, ожирением, OR = 2,05, $p < 0,01$] [20].

Ретроспективно были оценены данные мониторинга рН 362 пациентов с изжогой. По данным ФГДС был обнаружен неэрозивный эзофагит у 214 больных (59%) и эрозивный эзофагит у 148 больных (41%), в то время как рН мониторинг был патологическим в 100% и 57% случаев соответственно. Среди 148 пациентов с эрозивным эзофагитом (61% мужчин, средний возраст 50 лет) 41 пациент (28%) имел нормальный вес, в то время как 82 (55%) имели избыточный вес и 25 (17%) страдали ожирением. У 88 пациентов (60%) выявлена грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Среди 121 пациента с неэрозивным эзофагитом и патологическим мониторингом рН (38% мужчин, средний возраст 50 лет) 51 пациент (42%) имел нормальный вес, 55 (46%) имели избыточный вес и 15 (12%) страдали ожирением. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы была у 52 пациентов из 121 (43%). Число пациентов с ожирением и избыточным весом было значительно выше в группе с эрозивным эзофагитом по сравнению с группой с неэрозивным эзофагитом. Распространенность грыжи пищеводного отверстия диафрагмы была также выше у пациентов с эрозивным рефлюксом [19].

Увеличение индекса массы тела и накопление висцерального жира в два-три раза увеличивает риск развития симптомов рефлюкса. По данным ряда авторов избыточная масса тела и ожирение увеличивает количество патологических рефлюксов. У тучных пациентов без жалоб на изжогу по данным 24-часовой рН-метрии регистрируется повышенное количество кислых рефлюксов по сравнению с пациентами с нормальным весом и без изжоги. По данным исследования не было никакой разницы между группами тучных пациентов с наличием изжоги и её отсутствием [18,32,44].

Имеется прямая связь между ИМТ и основными показателями суточного мониторинга рН. В частности, степень избыточной массы тела коррелирует с длительностью снижения рН в пищеводе до 4 и ниже. Следовательно, при избыточной массе тела и ожирении слизистая оболочка пищевода дольше подвергается воздействию кислого содержимого желудка. Одной из причин можно назвать повышение внутрибрюшного давления, способствующее гастроэзофагеальному рефлюксу [6].

У больных с ожирением различной степени по данным суточной интрагастральной рН-метрии в 70,7% случаев выявляются скрытые нарушения моторной функции верхних отделов ЖКТ в виде патологических гастроэзофагеальных рефлюксов, из которых 62% составляют кислые рефлюксы, 21,7% – щелочные и 16,3% – сочетание кислых и щелочных гастроэзофагеальных рефлюксов. Имеются свидетельства того, что ожирение увеличивает возможность появления преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (ПРНПС), ассоциированных с рефлюксом жидкого содержимого из желудка в пищевод. По данным J.C. Wu, количество эпизодов ПРНПС в течение 2 ч после еды у больных с ожирением и избыточной массой тела статистически достоверно превышает таковое у здоровых лиц ($7,3 \pm 2,0$ vs $3,8 \pm 1,6$ vs $2,1 \pm 1,2$, $p < 0,001$) [45].

Wu JC и др. продемонстрировали на примере 84 человек, из которых 28 были с ожирением, 28 – с избыточным весом и 28 – с нормальным весом, что ожирение приводит к повышенной релаксации нижнего пищеводного сфинктера и изжоге после приема пищи. Используя модель множественной регрессии было показано, что индекс массы тела (95% ДИ: 0.24-0.33, $P < 0,001$) и окружности талии (95% ДИ: 0.08-0.11, $P < 0,001$) значимо коррелирует со степенью повышенной релаксации нижнего пищеводного сфинктера. Аномальная посттран-

диальная функция нижнего пищеводного сфинктера может быть ранним событием в патогенезе ГЭРБ, связанной с ожирением [33,35,51].

Качество жизни больных при ГЭРБ ухудшается пропорционально частоте и выраженности изжоге. В исследовании E. Dimenas показано, что у пациентов с нелеченным рефлюкс-эзофагитом качество жизни ниже, чем у пациентов с нелеченными дуоденальной язвой, стенокардией, хронической сердечной недостаточностью [27]. В исследовании, проведенном в Швеции, 136 рабочих, консультированных семейным врачом по поводу изжоги, заполнили анкету по её влиянию на повседневную жизнь. Было установлено, что пациенты с симптомами изжоги отсутствовали на работе в среднем 2.5 часа в неделю. Продолжительность их отсутствия коррелировала с выраженностью изжоги в пределах от 0.4 часа (у больных с незначительной изжогой), до 0.7 часов (у пациентов с выраженной симптоматикой) в неделю. Более того, продуктивность во время работы была снижена в среднем на 23% (в пределах от 16 до 32%), а продуктивность при выполнении повседневных дел – на 30% (от 19 до 48%).

В другом исследовании отечественными авторами качество жизни было оценено у 193 пациентов по специально модифицированному для больных ГЭРБ опроснику. Пациенты с ГЭРБ до лечения имели выраженные нарушения качества жизни в зависимости от степени поражения слизистой оболочки пищевода. У 64% пациентов отмечались расстройства сна, у 24% опрошенных – задержка выполнения намеченных заданий или работы, 19% оставляли работу раньше или работали дома, либо признавались временно нетрудоспособными, 18% пациентов изменяли свои планы. Многие больные ГЭРБ страдали тревожностью, так как опасались, что симптомы связаны с угрожающими жизни состояниями (например, онкологические заболевания) [14].

Китайскими авторами было показано, что у тучных пациентов чаще встречается эрозивный эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы ($p=0,002$) и наблюдаются низкие показатели качества жизни, особенно психического здоровья, по сравнению с пациентами с нормальным весом [40].

В то же время снижение массы тела среди тучных пациентов достоверно снижает распространенность ГЭРБ и уменьшает симптомы данного заболевания. К такому выводу пришли исследователи из США, наблюдавшие в течение 6 месяцев за 332 пациентами, которые были включены в программу по снижению веса. В целом, у 81% пациентов было отмечено улучшение: у 65% — симптомы полностью прошли, а у 16% пациентов было отмечено частичное уменьшение симптоматики. Выявлена положительная корреляция между уровнем снижения массы тела и уменьшением выраженности симптомов ГЭРБ ($R = 0,17$, $p<0,05$) [46]. Аналогичные данные получены в ходе исследования на базе Московского центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии: при коррекции массы тела на фоне стандартной терапии ГЭРБ отмечалось достоверное снижение основных жалоб; при ФГДС отмечалось уменьшение отека и гиперемии дистальной части пищевода, а в большинстве случаев выявлялась нормальная слизистая оболочка пищевода; при гистологическом исследовании отмечалась нормализация гистологической структуры слизистой пищевода, а так же значительно улучшалось качество жизни пациентов [12].

Таким образом, несмотря на то, что к настоящему времени имеется множество исследований о влиянии избыточной массы тела и ожирения на развитие ГЭРБ, данные авторов противоречивы. В ряде работ показано, что симптомы рефлюкса развиваются независимо от ИМТ, согласно другим – симптомы ГЭРБ более выражены у больных с повышенным ИМТ и ожирением [5,11,23,36]. Недостаточно изучено качество жизни у больных ГЭРБ с ожирением.

Необходимы дальнейшие исследования для уточнения особенностей течения ГЭРБ у пациентов молодого возраста с избыточной массой тела и ожирением с целью коррекции терапии.

Литература

1. Бутрова С. А. Распространенность ожирения, кардиометаболических факторов риска, метаболического синдрома и сахарного диабета среди женщин различных возрастных

- групп московского региона / С.А. Бутрова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 4. – С.28-33
2. Дедов И.И. Ожирение / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М: МИА, 2004. – С.456
 3. Звенигородская Л.А. Клинико-морфологические особенности ГЭРБ у пациентов с абдоминальным ожирением [Электронный ресурс] / Л. А. Звенигородская, Е. Ю. Бондаренко, С. Г. Хомерики // Consilium medicum. — 2010. — №8. — Режим доступа:<http://www.consilium-medicum.com/magazines/magazines/cm/medicum/article/19807>
 4. Ивашкин В.Т. Достижения и перспективы клинической гастроэнтерологии / В.Т. Ивашкин, С.И. Рапопорт, А.А. Шептулин // Клиническая Медицина. – 2010. – 88 (4):17-22.
 5. Ивашкин В.Т. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике / В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов // Русский медицинский журнал. Болезни Органов Пищеварения. – 2003. – Т.5, №2.
 6. Ивашкин В.Т. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, А.С.Трухманов // РЖГГК. – 2010. – Т.20, №2. – С.13-19.
 7. Ивлева А.Я. Избыточный вес и ожирение – проблема медицинская, а не косметическая / А.Я. Ивлева, С.Г. Бурков // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 3. – С.15-20
 8. Конгуров В.Н. Распространенность и клинические особенности изжоги у лиц молодого возраста // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология: Материалы 7-го съезда НОГР, посв. 40-летию ЦНИИГ. – Москва. – 2007. – Приложение № 1. – С.79.
 9. Лазебник Л.Б. Больной с изжогой: тактика врача общей практики / Л.Б.Лазебник [и др.] // Лечащий врач. – 2009. – №7. – С.5-8.
 10. Лазебник Л.Б. Общество против изжоги / Л.Б. Лазебник, Д.С. Бордин, А.А. Машарова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – № 4. – С.5-10.
 11. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога / Г. А. Мельниченко // Русский медицинский журнал . — 2001 . — Т.9, №2. — С.82-87.
 12. Потапова В.Б. Структурные изменения слизистой оболочки пищевода при метаболическом синдроме / В.Б. Потапова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010г. – №7. – С.34-37
 13. Свиридова С.Т. Лишний вес: в новый год налегке // Фармацевтический вестник. – 2009. – №38. – С.16-17.
 14. Старостин Б.Д. Качество жизни пациентов с ГЭРБ как критерий эффективности лечения / Б.Д. Старостин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: Материалы 5-й Гастроэнтерологической недели. – М.,–1999. – С.11.
 15. Хоменко О.В. Распространенность, факторы риска и клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у взрослого населения Центрального района г. Красноярска: автореф. дисс...канд. мед. наук. / О.В. Хоменко. – Красноярск, 2009. – 26 с.
 16. Anand G. Gastroesophageal reflux disease and obesity / G. Anand, P.O. Katz // Rev Gastroenterol Disord. – 2008. – 8(4):233-9.
 17. Anggiansah R. The effects of obesity on oesophageal function, acid exposure and the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease / R. Anggiansah [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2013. – 37(5):555-63.
 18. Ayazi S. Obesity and gastroesophageal reflux: quantifying the association between body mass index, esophageal acid exposure, and lower esophageal sphincter status in a large series of patients with reflux symptoms / S. Ayazi // J Gastrointest Surg. – 2009. – 13(8). – С.1440-1447.
 19. Biccias B.N. Higher prevalence of obesity in erosive gastroesophageal reflux disease / B.N. Biccias [et al.] // Arq Gastroenterol. – 2009. – 46(1):15-9.
 20. Cai N. Association between body mass index and erosive esophagitis: a meta-analysis / N. Cai [et al.] // World J Gastroenterol. – 2012. – 28;18(20):2545-53.
 21. Chirila I. Overweight and gastrointestinal symptoms among adults of working age in Iași City, Romania / I. Chirila [et al.] // Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. – 2012. – 116(1):268-73.

22. Crowell M.D. Obesity is associated with increased 48-h esophageal acid exposure in patients with symptomatic gastroesophageal reflux / M.D.Crowell [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2009. – 104(3):553-9.
23. De Hertogh G. Review article: the nature of oesophageal injury in gastro-oesophageal reflux disease / G. De Hertogh [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2006. – 24 Suppl 2:17-26.
24. de Vries D.R. Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophageal reflux disease: relations with hiatal hernia, body mass index, and esophageal acid exposure / D.R. de Vries [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2008. – 103(6):1349-54.
25. Derakhshan M.H. Mechanism of association between BMI and dysfunction of the gastro-oesophageal barrier in patients with normal endoscopy / M.H. Derakhshan // *Gut.* – 2012. – 61(3):337-43.
26. Determinants of gastroesophageal reflux disease in adults with a history of childhood gastroesophageal reflux disease / H.B. El-Serag [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2007. – 5(6):696-701.
27. Dimenas E. Methodological aspect of evaluation of quality of life upper gastrointestinal diseases // *Scand.J.Gastroenterol.* – 1993. – Vol.28. – Suppl.2 – C.1-16.
28. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review / J. Dent [et al.] // *Gut.* – 2005 – 54(5):710-7.
29. Feneberg A. Epidemic trends of obesity with impact on metabolism and digestive diseases / A. Feneberg, P. Malfertheiner // *Dig Dis.* – 2012. – 30(2):143-7.
30. Fornari F. Nocturnal Gastroesophageal Reflux Revisited by Impedance-pH Monitoring. F. Fornari [et al.] // *J Neurogastroenterol Motil.* – 2011. – 17(2) – C.148-157.
31. Friedenberg F.K. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. / F.K. Friedenberg [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2008. – 103(8):2111-22.
32. Hajar N. Impedance pH confirms the relationship between GERD and BMI / N. Hajar [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2012. – 57(7). – C.1875-1879.
33. Hampel H. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications / H. Hampel, N.S. Abraham, H.B. El-Serag // *Ann Intern Med.* – 2005. – 2;143(3):199-211.
34. Ierardi E. Metabolic syndrome and gastro-esophageal reflux: A link towards a growing interest in developed countries / E. Ierardi [et al.] // *World J Gastrointest Pathophysiol.* – 2010. – 15;1(3):91-6.
35. Jacobson B.C. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women / B.C. Jacobson [et al.] // *N Engl J Med.* – 2006. – 1;354(22):2340-8.
36. Kenchaiah S. Obesity and the risk of heart failure / S. Kenchaiah [et al.] // *N Engl J Med.* – 2002. – 1;347(5):305-13.
37. Koelz H.R. Costs of gerd: facts and fiction / H.R. Koelz, A.L. Blum, I.M. Modlin // *Gastroenterology.* – 2003. – 125(3):981-2.
38. Kulig M. Quality of life in relation to symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease an analysis based on the ProGERD initiative / M. Kulig [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2003. – 15;18(8):767-76.
39. Lagergren J. Influence of obesity on the risk of esophageal disorders // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2011. – 8(6):340-7.
40. Lee S.W. Impact of body mass index and gender on quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease / S.W. Lee [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2012. – 28;18(36):5090-5.
41. Managing gastroesophageal reflux disease / S.W. Ray [et al.] // *Nurse Pract.* – 2002. – 27(5):36-53.
42. Menon S. Risk factors in the aetiology of hiatus hernia: a meta-analysis / S. Menon, N. Trudgill // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2011. – 23(2):133-8.
43. Moayyedi P. The epidemiology of obesity and gastrointestinal and other diseases: an overview // *Dig Dis Sci.* – 2008. – 53(9):2293-9.

44. Ricci G. 24-h pH-metry and multichannel intraluminal impedance monitoring in obese patients with and without gastroesophageal reflux disease symptoms / G. Ricci [et al.] // *Obes Surg.* – 2011. – 21(1):48-53.
45. Sifrim D. Transient lower esophageal sphincter relaxations: how many or how harmful? / D. Sifrim, R. Holloway // *Am J Gastroenterol.* – 2001. – 96(9):2529-32.
46. Singh M. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial / M. Singh [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2013. – 21(2):284-90.
47. Sonnenberg A. Effects of environment and lifestyle on gastroesophageal reflux disease // *Dig Dis.* – 2011. – 29(2) – C.229-234.
48. Spechler S.J. Racial differences in the frequency of symptoms and complications of gastroesophageal reflux disease / S.J. Spechler [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2002. – 16(10):1795-800.
49. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / N. Vakil [et al.]; Global Consensus Group // *Am J Gastroenterol.* – 2006. – 101(8):1900-20.
50. Wiklund I. Review of the quality of life and burden of illness in gastroesophageal reflux disease // *Dig Dis.* – 2004. – 22(2):108-14.
51. Wu J.C. Dysfunction of oesophageal motility in *Helicobacter pylori*-infected patients with reflux oesophagitis / J.C. Wu [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2001. – 15(12):1913-9.