

И.Э. Кушнир, к.м.н., ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

ГЭРБ у пациентов с ожирением: патофизиологические механизмы развития, особенности течения и подходы к терапии

Одной из главных проблем медицины третьего тысячелетия являются избыточная масса тела и ожирение. Это обусловлено в первую очередь высокой и неуклонно возрастающей распространенностью данной патологии. Так, согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения к 2015 году проблема избыточного веса охватит 2,3 млрд, а ожирения – более 700 млн взрослых. К 2025 году у 40% мужчин и 50% женщин будет отмечаться липоматоз (С.А. Бутрова, 2001). За период с 1980 по 2008 год в каждом регионе мира показатели этой патологии удвоились, и сегодня полмиллиарда человек (12% населения мира) страдают от излишнего веса (Т. Воерта, 2012).

Самые высокие показатели ожирения отмечаются в США (26% взрослого населения), а самые низкие – в странах Юго-Восточной Азии (3%). В Европе от избыточной массы тела страдают 30-80% взрослых и 20% детей и подростков, у трети из них наблюдается липоматоз. Официальной статистики по распространности ожирения в Украине нет, однако отдельные источники свидетельствуют о том, что избыточным весом в нашей стране страдают от 15 до 70% населения. По данным Госстата (2010), тучные люди, чей ИМТ превышает значение 30 кг/м², преимущественно проживают в Полтавской, Донецкой, Запорожской, Херсонской и Николаевской областях и принадлежат к возрастной группе 50-59 лет.

Ожирение значительно повышает риск возникновения серьезных осложнений, которые приводят к ухудшению качества жизни, значительному увеличению заболеваемости и к преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Избыточное отложение жира в организме способствует развитию артериальной гипертензии, коронарной болезни сердца, сердечной недостаточности, атеросклероза, сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома, онкологических заболеваний и др.

Органы пищеварения также являются мишенями патологического влияния ожирения. Наиболее частым заболеванием органов желудочно-кишечного тракта, ассоциированным с ожирением, является ГЭРБ [1, 4]. Распространенность ГЭРБ и связанных с ней осложнений, в частности рефлюкс-эзофагитов, пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода, неуклонно растет в последние десятилетия как в США, так и в странах Западной Европы. Причина такого увеличения остается не до конца определенной и может быть объяснена изменением характера питания в сторону преимущественного употребления жиров, курением, употреблением алкоголя, и, возможно, снижением распространенности хеликобактерной инфекции. Однако новые данные свидетельствуют о том, что ожирение может быть ключевым фактором в увеличении распространенности ГЭРБ.

В ряде популяционных исследований, проведенных в странах Западной Европы, продемонстрирована корреляционная связь между избыточной массой тела и появлением симптомов ГЭРБ. В метаанализе девяти эпидемиологических исследований [16] выявлена прямая зависимость между выраженностью клинической симптоматики ГЭРБ и значением индекса массы тела (ИМТ): для ИМТ 25-30 кг/м² отношение шансов (ОШ) 1,43, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,15-1,77; для ИМТ >30 кг/м² ОШ 1,94, 95% ДИ 1,46-2,56; кроме того, в шести испытаниях зафиксирована достоверная связь между значением ИМТ и развитием эрозивного эзофагита.

В исследовании, проведенном на когорте 42 862 взрослых японцев, среди 18 792 пациентов, которые подверглись эндоскопии верхних отделов ЖКТ, у 4355 (23,1%) был диагностирован рефлюкс-эзофагит, у 4731 (25,1%) – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, у 1492 (7,9%) – пищевод Барретта. При этом у пациентов с ожирением достоверно чаще диагностировали рефлюкс-эзофагит (32,3 против 20,3%,

$p < 0,0001$), грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (33,1 против 22,7%, $p < 0,0001$), пищевод Барретта (9,2 против 7,5%, $p = 0,0004$) по сравнению с лицами с нормальной массой тела. Многофакторный анализ результатов исследования показал, что мужской пол (ОШ 2,02; 95% ДИ 1,83-2,23, $p < 0,0001$), молодой возраст (ОШ 0,99; 95% ДИ 0,98-0,99; $p < 0,0001$), гипертриглицеридемия (ОШ 1,001; 95% ДИ 1,001-1,002, $p < 0,0001$), ожирение (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,40-1,64, $p < 0,0001$), гипертония (ОШ 1,11; 95% ДИ 1,01-1,21, $p = 0,02$) и употребление алкоголя (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,17-1,44; $p < 0,0001$) были независимыми факторами риска развития рефлюкс-эзофагита. Кроме того, мужской пол (ОШ 2,008; 95% ДИ 1,82-2,20, $p < 0,0001$), молодой возраст (ОШ 0,99; 95% ДИ 0,992-0,998, $p = 0,0042$), гипертриглицеридемия (ОШ 1,001; 95% ДИ 1,000-1,001, $p = 0,0001$) и ожирение (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,30-1,52, $p < 0,0001$) были независимыми факторами риска развития грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Мужской пол (ОШ 1,93; 95% ДИ 1,66-2,26, $p < 0,0001$), возраст (ОШ 1,005; 95% ДИ 0,99-1,01, $p = 0,07$), рефлюкс-эзофагит (ОШ 1,32; 95% ДИ 1,171-1,488, $p < 0,0001$) и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ОШ 3,68, 95% ДИ 3,29-4,12, $p < 0,0001$) являлись факторами риска пищевода Барретта. При этом ожирение в данном исследовании не было определено как независимый фактор риска развития пищевода Барретта [9].

Патогенетические механизмы, лежащие в основе связи между ожирением и ГЭРБ, окончательно не установлены. Обусловленные ожирением анатомические и физиологические изменения гастроэзофагеальной зоны, в частности увеличение внутрибрюшного давления и замедление опорожнения желудка, снижение давления нижнего пищеводного сфинктера и ножек диафрагмы, формирование грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, а также увеличение преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, могут объяснить эту ассоциацию. В голландском исследовании из 149 пациентов с ГЭРБ продемонстрирована связь ИМТ с увеличением внутрижелудочного давления, а также инспираторным и экспираторным градиентами внутрипищеводного давления [10]. Кроме того, в работе американских авторов анализ рН пищевода у пациентов с ГЭРБ ($n = 157$) показал, что пациенты с избыточным весом имели пятикратное увеличение риска аномального общего кислотного воздействия по сравнению с лицами с нормальным весом (ОШ 5,0, 95% ДИ 2,9-13,0) [10]. В другом исследовании изучена ассоциация между ИМТ, кислотной экспозицией на слизистую пищевода и состоянием нижнего пищеводного сфинктера у 1659 пациентов с ГЭРБ. Исследователи показали положительную корреляцию между повышением ИМТ и воздействием кислоты на пищевод. Кроме того, они обнаружили, что нарушение моторики нижнего пищеводного сфинктера значительно превалировало у пациентов, которые страдали ожирением, по сравнению с лицами с нормальным весом (ОШ 2,1, 95% ДИ 1,6-2,8) [14]. В метаанализе четырех исследований была установлена связь между ИМТ >25кг/м² и грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. Такие анатомические



И.Э. Кушнир

условия способствуют забросу желудочного содержимого в пищевод и обуславливают развитие симптомов ГЭРБ (ОШ 1,9, 95% ДИ 1,1-3,4) [18].

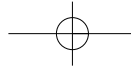
Связь между ожирением и ГЭРБ также может быть опосредована увеличенной выработкой эстрогена у лиц, страдающих ожирением. Результаты шведского предварительного исследования «случай-контроль» (в том числе 179 случаев и 179 контроля), в котором была выявлена сильная ассоциация между увеличением ИМТ и риском развития эзофагита у женщин (но не у мужчин), подтвердили гипотезу о патогенетической роли эстрогенов в развитии ГЭРБ у лиц с избыточной массой тела/ожирением [20]. Nilsson и соавт. обнаружили, что связь между ИМТ и ГЭРБ была сильнее у женщин в пременопаузе ($n = 592$), чем в постменопаузе ($n = 847$). Кроме того, использование в постменопаузе гормональной терапии увеличивает прочность ассоциации, добавляя данные к предположению, что эстрогены могут играть определенную роль в этиологии ГЭРБ, особенно у людей, которые страдают ожирением [19].

Результаты исследований, проведенных в Швеции (4365 близнецов с ГЭРБ и 17 321- без ГЭРБ) [21] и США (26 тыс. женщин в постменопаузе, из них 10 тыс. после гистерэктомии) [17], подтвердили эту гипотезу.

Существенная роль в развитии патологического рефлюкса у лиц с избыточной массой тела отводится вегетативной нервной системе, регуляторным пептидам, оксиду азота. Под действием последнего происходят активация гуанилатциклазы и образование цГМФ, что приводит к релаксации гладкомышечных клеток и, как следствие, снижению функции антирефлюксного барьера. У пациентов с ГЭРБ на фоне ожирения содержание оксида азота в сыворотке крови увеличивается в 3,5 раза, а при эрозивных формах ГЭРБ – в 5 раз. Полученные данные свидетельствуют об участии оксида азота в патогенезе ГЭРБ, в развитии и прогрессировании заболевания (Л.А. Звенигородская, 2010).

Исследования последних лет показали, что в развитии системного воспаления немаловажную роль играет жировая ткань, стимулируя синтез провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6, фактора некроза опухоли (ФНО), ингибитора активатора плазминогена 1 типа [5].

Значительную роль в регуляции пищевого поведения играют гастроинтестинальные гормоны (лептин, грелин, холецистокинин, адипонектин, нейропептид Y), которые синтезируются в эндокринных клетках слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы и кишечника. Лептин играет ведущую роль в коррекции энергетического баланса организма, принимая участие в уменьшении массы тела и регуляции аппетита, ингибируя по механизму отрицательной обратной связи синтез гипоталамического нейропептида Y, что приводит к повышению обмена веществ в периферических органах и тканях. Также лептин обладает свойством стимулировать пролиферацию клеток и тормозить процессы апоптоза, способствуя появлению и росту неоплазий. Адипонектин оказывает антагонистический эффект на активность ФНО, выполняет протекторную функцию против гипергликемии, инсулинорезистентности и атеросклероза. Уровень адипонектина снижается при ожирении в отличие от других адипокинов, которые при этом повышаются (лептин, резистин).



Высказываются предположения, что хронический воспалительный процесс, сопровождающий ожирение, ассоциируется с повышенной экскрецией провоспалительных цитокинов адипоцитарного происхождения и может влиять на развитие ГЭРБ [1].

Клинические проявления ГЭРБ у больных с сопутствующим ожирением несколько отличаются от симптоматики у лиц с нормальным трофологическим статусом. У больных с ожирением классический симптом ГЭРБ – изжога – встречается эпизодически, преимущественно в ночное время, в то же время преобладают симптомы регургитации (отрыжка съеденной пищей и воздухом, тошнота, горечь во рту, срыгивание пищи, тошнота, периодическая икота). Также для больных с ожирением характерно частое развитие внепищеводных проявлений ГЭРБ, таких как ночной кашель, осиплость голоса, рефлюксассоциированная бронхиальная астма, нарушение сердечной деятельности, кардиалгия, жжение языка.

Факторами, способствующими появлению симптомов ГЭРБ у лиц с избыточной массой тела, являются нерегулярный прием пищи, преобладание в рационе острой и жирной еды, лапши быстрого приготовления, сладких блюд и хлебобулочных изделий, алкоголя, сладких газированных и кофеинсодержащих напитков.

Курение, употребление большого количества кофе и алкоголя, а также высокая концентрация триглицеридов в сыворотке крови и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы являются предикторами развития рефлюкс-эзофагита у больных ГЭРБ (S. Jeon и соавт., 2011, T. Gunji, 2011). Инфицированность *Helicobacter pylori* служит протекторным фактором развития эрозивных форм ГЭРБ у больных с абдоминальным ожирением (A. Sonnenberg, 2011, K. Goh, 2011).

При эндоскопическом исследовании более чем у 50% пациентов с ожирением и ГЭРБ выявляются единичные или множественные эрозии пищевода, эндоскопически негативная ГЭРБ диагностируется у 12% больных. У каждого третьего пациента с ожирением и ГЭРБ при гистологическом исследовании обнаруживается лейкоплакия пищевода или гиперкератоз слизистой [3, 5, 15]. В ряде исследований отмечена прямая зависимость между ИМТ и выраженностью клинических и эндоскопических изменений пищевода [2, 5].

Морфологическими особенностями слизистой оболочки пищевода у больных с ГЭРБ при абдоминальном ожирении являются: отсутствие расширения межклеточных пространств (64% случаев); утолщение базального слоя многослойного плоского эпителия, выявляемое у 58% больных; выраженная элонгация сосудов сосочков (55%) и диффузная инфильтрация подслизистой основы без формирования лимфоидных фолликулов (49%) [5].

У всех больных ГЭРБ с ожирением при ультразвуковом исследовании диагностируется жировая инфильтрация печени, у 10% пациентов – холестероз желчного пузыря, у 20% – желчнокаменная болезнь (А. Труханов, 2008).

Лечение больных ГЭРБ, страдающих ожирением, должно быть направлено на коррекцию обеих составляющих данной сочетанной патологии. Снижение массы тела путем применения диетического питания в комплексе с физическими упражнениями способствуют существенному уменьшению симптомов ГЭРБ [8]. Диетотерапия используется во всех программах по снижению веса. Патогенетически обоснованной для лечения ожирения больных с сопутствующей ГЭРБ является диета с низким содержанием жира, составляющим менее 25% от суточного калоража пищи, поскольку жирная пища способствует усилению рефлюксной симптоматики за счет увеличения частоты постпрандиальных спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера.

Необходимо повысить в рационе потребление злаков, круп, пищевых волокон, а также овощей и фруктов. Следует исключить употребление алкоголя, кофеинсодержащих напитков, citrusовых, шоколада, продуктов, содержащих ментол, острой пищи, а также продуктов, вызывающих избыточное газообразование (виноград, капуста, бобовые и т.д.).

Следует соблюдать основные принципы адекватного режима питания: снизить калорийность еды и напитков, уменьшить размер порции, избегать легких

закусок между основными приемами пищи, не пропускать завтрак и отказаться от приема пищи в ночное время, уменьшить число эпизодов снижения контроля и компульсивного переизбытка (обжорства). Прием пищи должен осуществляться не позднее 19 ч. Пищевая ценность рациона не должна превышать 1600-1800 ккал/сут.

Наряду с диетотерапией в качестве дополнительных путей лечения ожирения должна использоваться обязательная психотерапевтическая перестройка пищевого поведения, а также дозированное увеличение энергетических затрат организма (лечебная физкультура, физические методы воздействия).

Показаны занятия аэробикой, пешие прогулки не менее 30-60 мин в день, занятия на велотренажере, пробежки, плавание. Также используется физиотерапевтическое воздействие (курс процедур в капсуле Alpha Oxy Spa) [4]. Принцип действия установки основан на оксигипертермии – сочетании действия чистого кислорода и высокой температуры. Оксигипертермия способствует быстрому проникновению кислорода в глубокие слои кожи, лимфатическую и кровеносную системы. При этом ускоряется циркуляция крови, обогащенной кислородом, что способствует более выраженной детоксикации, улучшению регенераторных процессов всех органов и систем организма. В капсуле Alpha Oxy Spa имеется возможность индивидуального подбора сочетания и режима термического воздействия (окружающая температура воздуха от 27 до 82°C, подогрев ложа), гипероксигенации, аромо- и аудиотерапии, вибрации различной интенсивности. Исследования, проведенные в НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН, показали, что курсовое применение капсул Alfa Oxy SPA у пациентов с избыточным весом способствует уменьшению массы тела в большей степени за счет расходования жировой массы с сохранением активной клеточной массы и оптимальным перераспределением водных бассейнов организма, что сопровождается оптимизацией тонуса и реактивности автономных регуляторных систем организма, психоэмоционального и биохимического статуса [4].

Медикаментозная терапия показана пациентам с ИМТ ≥ 30 кг/м² или лицам с ИМТ ≥ 27 кг/м² и сопутствующими заболеваниями (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа) [6]. Эффективность фармакотерапии следует оценивать после трех месяцев терапии. Если достигнуто удовлетворительное снижение массы тела (>5% – у лиц, не страдающих диабетом, и >3% – у лиц с диабетом), то лечение продолжают; в противном случае (отсутствие ответа на лечение) препараты отменяют [6].

Исходя из патофизиологических особенностей ГЭРБ у больных с ожирением, назначение прокинетики является патогенетически оправданным. Включение прокинетики в схему лечения больных ГЭРБ с сопутствующим ожирением является ключевым моментом медикаментозной терапии. Именно прокинетики воздействуют на основные механизмы формирования рефлюксной болезни. Препараты данной группы комплексно воздействуют на тонус и координацию желудочно-кишечного тракта и помогают надежно устранить симптомы диспепсии [4]. Использование мосаприда гидрохлорида в дозе 5 мг, итоприда гидрохлорида в дозе 50 мг 3 раза в сутки позволяет надежно контролировать симптомы рефлюкса. Препараты обладают минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, что значительно снижает риск экстрапирамидных нарушений и гиперпролактинемии, что особенно важно при назначении больным с ожирением.

Кислотосупрессивная терапия является обязательным компонентом в лечении ГЭРБ у пациентов с избыточной массой тела. Для полного купирования симптоматики требуется более продолжительная терапия, поскольку согласно данным, полученным А.С. Трухановым и соавт. (2008), длительность лечения прямо пропорционально зависит от веса пациента ($r=0,45$, $p=0,01$). Если у лиц с нормальной массой тела купирование изжоги происходит на третий день от начала терапии, то у лиц с избыточной массой тела – лишь к девятому дню. При выборе ингибитора протонной помпы (ИПП) следует учитывать тот факт, что все ингибиторы являются липофильными препаратами. При ожирении меняется степень метаболизма

этих препаратов печеночными ферментами. Снижение монооксидазной активности изоформ цитохрома P450 лежит в основе лекарственных взаимодействий и возможных побочных эффектов ИПП. У больных ГЭРБ с сопутствующим ожирением снижена активность печеночного CYP3A4, что может служить причиной нарушения кислотосупрессивного эффекта ИПП. Поэтому для достижения оптимального кислотоснижающего эффекта у больных ГЭРБ с ожирением желательнее использовать ИПП, имеющий более низкую аффинность к печеночной цитохром P450-ферментной системе, не влияющий на ее активность и не дающий клинически значимых перекрестных реакций с другими лекарственными средствами [8]. По данным Brulley del Varones (2009) препаратами, обладающими минимальным воздействием на CYP2C19, являются эзомепразол, пантопразол и рабепразол. Эффективность последнего не только не уменьшается у лиц с избыточной массой тела, но в некоторых случаях, наоборот, увеличивается. Поэтому назначение данных ИПП предпочтительно для лечения больных ГЭРБ с ожирением.

При неэффективности консервативной терапии проводится хирургическое лечение. Показаниями к оперативной коррекции ГЭРБ у пациентов с избыточной массой тела являются наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, желание пациента провести оперативное вмешательство с целью коррекции персистирующих симптомов, снижающих качество его жизни. Операцией выбора среди всех видов антирефлюксных вмешательств является обходное шунтирование желудка с наложением гастроэзоноанастомоза по Ру, поскольку именно это оперативное вмешательство способствует снижению веса и нивелированию клинических проявлений ГЭРБ [7].

Таким образом, модификация образа жизни, снижение массы тела, прекращение курения и употребление спиртных напитков, а также адекватная медикаментозная терапия позволят предотвратить прогрессирование и развитие осложнений ГЭРБ у больных с ожирением.

Література

1. Анисимова Е.В., Козлова И.В., Волков С.В., Мешеряков В.Л. Патология органов пищеварения при ожирении (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 851-856.
2. Делов И.И. Проблема ожирения: от синдрома к заболеванию / И.И. Делов // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 1 (6). – С. 2-5.
3. Егорова Е.Г., Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // Рос. мед. журн. – 2005. – Т. 13, № 26. – С. 1706-1712.
4. Звенигородская Л.А., Бондаренко Е.Ю., Чурикова А.А., Мищенко Т.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ожирением: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации. – М., 2011. – 14 с.
5. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009. – 184 с.
6. Лечение ожирения у взрослых (Европейские клинические рекомендации) // Международный эндокринологический журнал. – 2010. – № 6 (30).
7. Матвеева Л. Ожирение и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Здоров'я України. – 2011. – № 17 (270). – С. 72-73.
8. Кач С.М. Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с ожирением // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 1 (45). – С. 46-50.
9. Ai Fujimoto, Shu Hoteya, Toshiro Iizuka et al. Obesity and Gastrointestinal Diseases // Gastroenterol Res Pract. 2013.
10. Ayazi S. et al. 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. J. Gastrointest. Surg. 13, 1440-1447 (2009).
11. Corley D.A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis / D.A. Corley, A. Kubo // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101 (11). – P. 2619-2628.
12. Crowell M.D. et al. Obesity is associated with increased 48-h esophageal acid exposure in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. Am. J. Gastroenterol. 104, 553-559 (2009).
13. De Groot, N. L. et al. Systematic review: the effects of conservative and surgical treatment for obesity on gastro-oesophageal reflux disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 30, 1091-1102 (2009).
14. de Vries D.R., van Herwaarden M.A., Smout A.J. & Samsom M. Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophageal reflux disease: relations with hiatal hernia, body mass index, and esophageal acid exposure. Am. J. Gastroenterol. 103, 1349-1354 (2008).
15. El-Serag H., Graham D., Satia J. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100. – P. 1243-1250.
16. Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B. et al. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications // Ann. Intern. Med. – 2005. – Vol. 143. – P. 199-211.
17. 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. – 354. – 2340-2348.
18. Menon S. & Trudgill N. Risk factors in the aetiology of hiatal hernia: a meta-analysis. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 23, 133-138 (2011).
19. Nilsson M., Johnsen R., Ye W., Hveem K. & Lagergren, J. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. JAMA 290, 66-72 (2003).
20. Nilsson M., Lundegårdh G., Carling L., Ye W. & Lagergren, J. Body mass and reflux oesophagitis: an oestrogen-dependent association? Scand. J. Gastroenterol. 37, 626-630 (2002).
21. Rey E., Moreno-Elola-Olaso C., Artalejo F.R. et al. Association between weight gain and symptoms of gastroesophageal reflux in the general population // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – 101. – 229-233.

