

in patients with inflammatory bowel disease]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012; 2: 36–41 (in Russian).  
УДК 616-06:616.329-002:616.34-008

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАБЕПРАЗОЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

О.В. Крапивная<sup>1</sup>, К.В. Карпенко<sup>1</sup>, С.А. Алексеенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД», г. Хабаровск, Россия;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Хабаровск, Россия

e-mail: ovkrapivnaya@gmail.com

*Цель.* Оценка эффективности рабепразола в лечении больных ГЭРБ с сопутствующей функциональной патологией ЖКТ.

*Материалы и методы.* Обследованы 111 больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) (средний возраст 41,2±1,2 года) с эрозивным рефлюкс-эзофагитом степени «А» по Лос-Анджелесской классификации. Больные ГЭРБ в зависимости от наличия синдрома раздраженного кишечника (СРК) были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, индексу массы тела: группа ГЭРБ (n=46) и группа ГЭРБ+СРК (n=65). На протяжении 4 нед. больные обеих групп принимали рабепразол 20 мг/сут.

Проведен сравнительный анализ результатов интрагастрального рН-мониторинга на 5-й день приема рабепразола. До и через 4 нед. от начала лечения рабепразолом были изучены клинические симптомы с помощью опросника GerdQ и показатели качества жизни с помощью опросника SF-36.

*Результаты.* Лечение рабепразолом в течение 4 нед. привело к купированию клинической симптоматики ГЭРБ у 67,7 % пациентов с СРК и 86,9 % больных без СРК (p=0,035), что сопровождалось достоверным повышением качества жизни пациентов (p≤0,001). По данным интрагастрального рН-мониторинга, у больных ГЭРБ с сопутствующим СРК отмечено увеличение латентного периода рабепразола (p<0,0001) и снижение продолжительности его действия (p<0,0001). Сопутствующие СРК (ОШ 3,18; 95 % ДИ (1,17; 8,67), p=0,035) и функциональная диспепсия (ОШ 3,30; 95 % ДИ (1,14; 9,55), p=0,040) явились предикторами низкой эффективности рабепразола у больных ГЭРБ.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром раздраженного кишечника, рабепразол.

**Введение.** Препаратами выбора при проведении терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) [1]. Между тем в систематическом обзоре с участием 21 736 больных ГЭРБ установлено, что 17–45 % пациентов продолжали испытывать симптомы заболевания на фоне терапии ИПП в стандартных дозировках [2]. Причинами недостаточной эффективности ИПП у больных ГЭРБ могут быть сопутствующие функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [3]. По данным популяционных исследований, у каждого третьего

больного имеет место синдром перекреста ГЭРБ с функциональной диспепсией (ФД) и/или синдромом раздраженного кишечника (СРК) [4, 5]. Исследования, посвященные проблеме влияния СРК и ФД на результаты терапии ГЭРБ, немногочисленны и противоречивы. По данным F. Zerbib et al., сопутствующие СРК и ФД явились предикторами низкой эффективности ИПП у больных ГЭРБ [6]. Авторами другого исследования не выявлено отрицательного влияния СРК и ФД на результаты терапии ГЭРБ [7].

**Цель исследования.** Оценка эффективности рабепразола в лечении больных ГЭРБ с

сопутствующей функциональной патологией ЖКТ.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 111 больных ГЭРБ (72 женщины, 39 мужчин, средний возраст  $41,2 \pm 1,2$  года) с эрозивным рефлюкс-эзофагитом степени «А» по Лос-Анджелесской классификации. Больные ГЭРБ в зависимости от наличия СРК были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ) (табл. 1): группа ГЭРБ ( $n=46$ ) и группа ГЭРБ+СРК ( $n=65$ ). Диагноз СРК установлен согласно III Римским критериям [8]. Среди больных ГЭРБ в сочетании с СРК у 46 пациентов диагностирован СРК с запором (СРК-З), у 19 – СРК с диареей (СРК-Д).

На протяжении 4 нед. пациенты принимали рабепразол в дозе 20 мг 1 раз в день за 30 мин до завтрака.

Эффективность антисекреторного действия рабепразола оценивали по данным суточного мониторирования интрагастрального рН, выполненного на 5-й день приема рабепразола всем пациентам. Мониторинг интрагастрального рН провели с помощью аппарата Digitrapper Mk III (Synectics Medical, Швеция). Для оценки клинической эффективности рабепразола до и через 4 нед. терапии были изучены симптомы ГЭРБ и показатели качества жизни пациентов. Клинические проявления ГЭРБ анализировали с помощью опросника GerdQ, который включал 6 вопросов, оценивающих частоту изжоги, регургитации, тошноты, боли в эпигастрии, инсомнии, а также эффективность терапии ГЭРБ [9, 10]. Каждому вопросу опросника GerdQ соответствовало 4 варианта ответа: отсутствие симптомов, появление симптоматики 1 день в неделю, 2–3 дня или 4–7 дней в неделю. Каждый ответ оценивали по шкале от 0 до 3 баллов. Общий балл рассчитывали как сумму баллов по 6 вопросам. Значение общего балла по шкале GerdQ колебалось от 0 до 18. В соответствии с [10] общий балл  $\geq 8$  подтверждал диагноз ГЭРБ. Оценку качества жизни выполнили всем пациентам с помощью опросника SF-36 (SF-36, Health Status Survey). Провели расчет интегральных показателей психического и физического компонентов здоровья SF-36-профиля.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакетов программ Microsoft Office 2010 (Excel) и Biostat-2000. Качественные и количественные переменные проанализированы с помощью критерия  $\chi^2$  и критерия Стьюдента соответственно. В случае повторных измерений использован парный критерий Стьюдента. Различия результатов считались статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Количественные переменные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего значения ( $X \pm m_x$ ).

**Результаты и обсуждение.** Исходные характеристики пациентов двух групп представлены в табл. 1. Не отмечено достоверных различий между двумя группами пациентов по полу, возрасту, ИМТ, частоте курения и употребления алкоголя ( $p > 0,05$ ). Сопутствующая функциональная диспепсия, которая установлена согласно III Римским критериям [11], достоверно чаще наблюдалась при сочетании ГЭРБ и СРК, чем в случае изолированного течения ГЭРБ (в 76,9 и 43,5 % случаев соответственно,  $p < 0,0001$ ). Статистически значимых различий в вариантах ФД между группами получено не было ( $p > 0,05$ ). У больных с сочетанием ГЭРБ и СРК общий балл по опроснику GerdQ составил  $10,1 \pm 0,2$  в сравнении с  $8,9 \pm 0,9$  балла у пациентов с ГЭРБ, различия между группами не достоверны ( $p = 0,133$ ). Итоговые индексы психического и физического компонентов здоровья SF-36-профиля у больных ГЭРБ в сочетании с СРК были достоверно ниже, чем у больных ГЭРБ ( $p < 0,05$ ).

По результатам интрагастрального рН-мониторинга, проведенного на 5-й день от начала антисекреторной терапии, латентный период рабепразола составил  $3,8 \pm 0,3$  ч у больных ГЭРБ в сочетании с СРК и  $1,6 \pm 0,2$  ч у больных ГЭРБ, межгрупповые различия достигли уровня статистической значимости ( $p < 0,0001$ ). Средняя продолжительность времени действия рабепразола у больных ГЭРБ в сочетании с СРК оказалась достоверно ниже, чем у больных ГЭРБ ( $9,7 \pm 0,6$  и  $12,8 \pm 0,7$  ч соответственно,  $p < 0,0001$ ). Эффективность действия рабепразола зависела от варианта СРК. У больных подгруппы ГЭРБ+СРК-З латент-

ный период рабепразола был удлинен до  $4,5 \pm 0,6$  ч в сравнении с  $3,5 \pm 0,4$  ч в подгруппе ГЭРБ+СРК-Д, различия оказались статистически значимыми ( $p=0,044$ ). Среднее значение времени действия рабепразола у больных ГЭРБ в сочетании с СРК-3 было в 1,3 раза меньше, чем у пациентов подгруппы ГЭРБ+СРК-Д ( $9,2 \pm 0,6$  и  $11,8 \pm 0,5$  ч соответ-

венно,  $p=0,011$ ). На эффективность действия рабепразола оказывала влияние сопутствующая ФД. У больных ГЭРБ с сопутствующей ФД, независимо от наличия СРК, отмечалось удлинение латентного периода и укорочение времени действия препарата, однако статистически значимых внутригрупповых различий получено не было (табл. 2).

Таблица 1

## Исходные характеристики больных

Показатель	ГЭРБ+СРК, n=65	ГЭРБ, n=46	p
Средний возраст, $X \pm m_x$ , лет	$38,4 \pm 1,3$	$44,1 \pm 3,5$	0,089
Женщины/мужчины, чел.	47/18	25/21	0,080
ИМТ, $X \pm m_x$ , кг/м <sup>2</sup>	$23,7 \pm 0,6$	$25,5 \pm 0,9$	0,090
Курение, n (%)	10 (15,4)	15 (32,6)	0,056
Частое употребление алкоголя, n (%)	4 (6,1)	9 (19,6)	0,062
ФД, n (%)	50 (76,9)	20 (43,5)	<0,0001
Общий балл симптомов по опроснику GerdQ, $X \pm m_x$	$10,1 \pm 0,2$	$8,9 \pm 0,9$	0,133
Итоговый индекс физического здоровья по SF-36, $X \pm m_x$	$43,4 \pm 1,0$	$47,1 \pm 1,5$	0,035
Итоговый индекс психического здоровья по SF-36, $X \pm m_x$	$35,7 \pm 0,9$	$40,9 \pm 1,0$	<0,0001

Таблица 2

Сравнительная оценка антисекреторного эффекта рабепразола у больных двух групп в зависимости от наличия ФД ( $X \pm m_x$ )

Показатель	Группа ГЭРБ+СРК, n=65			Группа ГЭРБ, n=46		
	Наличие ФД			Наличие ФД		
	нет, n=15	есть, n=50	p	нет, n=26	есть, n=20	p
Латентный период, ч	$3,6 \pm 0,4$	$4,9 \pm 0,6$	0,251	$1,4 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,3$	0,172
Продолжительность времени действия рабепразола, ч	$11,5 \pm 1,5$	$9,8 \pm 0,7$	0,267	$14,0 \pm 1,3$	$12,2 \pm 0,8$	0,224

Через 4 нед. лечения улучшение отмечено у 40 (86,9 %) пациентов с ГЭРБ и у 44 (67,7 %) больных ГЭРБ в сочетании с СРК ( $p=0,035$ ). У больных с клиническим улучшением выявлено статистически значимое уменьшение общего балла, рассчитанного по опроснику GerdQ (табл. 3). Положительная клиническая динамика сопровождалась достоверным повышением качества жизни пациентов (табл. 3).

Для определения прогностических факторов, влияющих на результаты лечения ГЭРБ, пациенты были разделены на 2 подгруппы в зависимости от клинического статуса через 4 нед. терапии: пациенты с улучшением и пациенты с рефрактерными симптомами ГЭРБ. Сравнительный анализ исходной клинической симптоматики, демографических, анамнестических, антропометрических параметров, а также рН-метричес-

ких показателей эффективности действия рабепразола у больных обеих подгрупп представлено в табл. 4.

Таблица 3

**Динамическая оценка клинической симптоматики и показателей качества жизни через 4 нед. терапии рабепразолом у больных обеих групп с улучшением ( $X \pm m_x$ )**

Показатель	Группа ГЭРБ+СРК, n=44			Группа ГЭРБ, n=40		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
Общий балл симптомов по опроснику GerdQ	10,1±0,2	6,1±0,1	<0,0001	8,9±0,9	5,4±0,1	0,001
Итоговый индекс физического здоровья по SF-36	43,4±1,0	48,6±0,9	0,001	47,1±1,5	52,4±1,2	0,002
Итоговый индекс психического здоровья по SF-36	35,7±0,9	40,7±0,7	0,003	40,9±1,0	44,2±1,1	0,006

Таблица 4

**Сравнительный анализ взаимосвязи между различными факторами и результатами лечения ГЭРБ рабепразолом**

Показатель	Подгруппы больных ГЭРБ, n=111		P
	С улучшением, n=84	С рефрактерными симптомами ГЭРБ, n=27	
Средний возраст, $X \pm m_x$ , лет	40,1±1,3	41,2±2,2	0,674
Женщины/мужчины, чел.	53/31	19/8	0,648
ИМТ, $X \pm m_x$ , кг/м <sup>2</sup>	25,5±0,6	23,3±0,9	0,064
Курение, n (%)	17 (20,2)	8 (29,6)	0,452
Частое употребление алкоголя, n (%)	8 (9,5)	5 (18,5)	0,357
ФД, n (%)	48 (57,1)	22 (81,5)	0,040
Общий балл симптомов по опроснику GerdQ, $X \pm m_x$	8,2±0,3	12,8±0,7	<0,0001
СРК, n (%)	44 (52,4)	21 (77,8)	0,035
СРК-З, n (%)	29 (34,5)	17 (62,9)	0,017
СРК-Д, n (%)	15 (17,9)	4 (14,9)	0,943
Латентный период рабепразола, $X \pm m_x$ , ч	2,4±0,2	4,3±0,5	<0,0001
Продолжительность времени действия рабепразола, $X \pm m_x$ , ч	12,3±0,5	8,2±1,0	<0,0001

Возраст и пол пациентов, ИМТ, частота курения и употребления алкоголя не влияли на результаты лечения ГЭРБ рабепразолом. Исходный общий балл симптомов по опроснику GerdQ был достоверно ниже у больных, ответивших на терапию рабепразолом, чем у

пациентов с рефрактерными симптомами ГЭРБ (8,2±0,3 и 12,8±0,7 балла соответственно,  $p < 0,0001$ ). Латентный период рабепразола оказался значительно короче у больных с купированием клинических проявлений ГЭРБ через 4 нед. ( $p < 0,0001$ ). Среднее значение

времени действия рабепразола у пациентов с рефрактерными симптомами ГЭРБ было достоверно ниже, чем у больных, ответивших на терапию ( $8,2 \pm 1,0$  и  $12,3 \pm 0,5$  ч соответственно,  $p < 0,0001$ ). Удельный вес больных с СРК и ФД оказался достоверно выше в подгруппе «не-ответчиков». Среди больных с рефрактерными симптомами ГЭРБ преобладали лица с СРК-3.

Нами выполнен однофакторный анализ взаимосвязи между различными факторами и неэффективностью лечения ГЭРБ рабепразолом. Статистически значимыми клиническими факторами, связанными с отсутствием ответа на терапию рабепразолом у больных ГЭРБ, оказались синдром раздраженного кишечника (ОШ 3,18; 95 % ДИ (1,17; 8,67),  $p = 0,035$ ), вариант СРК с преобладанием запора (ОШ 3,22; 95 % ДИ (1,31; 7,94),  $p = 0,017$ ) и функциональная диспепсия (ОШ 3,30; 95 % ДИ (1,14; 9,55),  $p = 0,040$ ).

Таким образом, применение рабепразола в течение 4 нед. позволило успешно контролировать клинические симптомы у 67,7 % пациентов с сочетанием ГЭРБ и СРК и у 86,9 % больных ГЭРБ. Положительная клиническая динамика приводила к достоверному повышению качества жизни пациентов. Однако в целом у каждого третьего больного ГЭРБ терапия рабепразолом оказалась неэффективной. Статистически значимыми клиническими предикторами низкой эффективности рабепразола у больных ГЭРБ явились сопутствующие СРК. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы [6, 12]. В исследовании F. Zerbib et al. у 57 из 100 больных ГЭРБ отмечалась недостаточная эффективность ИПП [6]. Авторы смогли выделить несколько независимых предикторов

рефрактерного течения ГЭРБ, среди которых оказались СРК ( $p = 0,012$ ) и ФД ( $p = 0,001$ ). Анализ результатов проведенного нами исследования показал, что по данным интрагастрального рН-мониторинга антисекреторная эффективность рабепразола у больных ГЭРБ в сочетании с СРК и/или ФД была существенно ниже, чем у больных без сопутствующей функциональной патологии ЖКТ. При этом уменьшение времени действия рабепразола до  $\leq 8$  ч и удлинение его латентного периода до  $\geq 4$  ч было ассоциировано с отсутствием ответа на лечение рабепразолом через 4 нед. Механизмы недостаточной эффективности рабепразола у больных с функциональной патологией ЖКТ нуждаются в уточнении. Снижение скорости опорожнения желудка [13], а также воспалительные изменения в двенадцатиперстной и тонкой кишке, ассоциированные с ФД и СРК [14], могли уменьшить биодоступность рабепразола, увеличить его латентный период и сократить продолжительность его действия.

#### Выводы:

1. Лечение рабепразолом в течение 4 нед. приводило к купированию клинической симптоматики ГЭРБ у 67,7 % пациентов с СРК и 86,9 % больных без СРК ( $p = 0,035$ ), что сопровождалось достоверным повышением качества жизни пациентов ( $p \leq 0,001$ ).
2. По данным интрагастрального рН-мониторинга, у больных ГЭРБ с сопутствующим СРК в 2,4 раза увеличивался латентный период рабепразола ( $p < 0,0001$ ) и в 1,3 раза снижалась продолжительность его действия ( $p < 0,0001$ ).
3. Сопутствующие СРК и ФД явились предикторами низкой эффективности рабепразола у больных ГЭРБ.

#### Литература

1. *Сторонова О.А., Трухманов А.С.* Сравнение клинической фармакодинамической эффективности ингибиторов протонной помпы при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 25 (6): 82–91.
2. *El-Serag H., Becher A., Jones R.* Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 32: 720–737.
3. *Sifrim D., Zerbib F.* Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut.* 2012; 61 (9): 1340–1354.

4. De Bortoli N., Martinucci I., Bellini M., Savarino E., Savarino V., Blandizzi C., Marchi S. Overlap of functional heartburn and gastroesophageal reflux disease with irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (35): 5787–5797.
5. De Vries D.R., Van Herwaarden M.A., Baron A., Smout A.J., Samsom M. Concomitant functional dyspepsia and irritable bowel syndrome decrease health-related quality of life in gastroesophageal reflux disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2007; 42 (8): 951–956.
6. Zerbib F., Belhocine K., Simon M., Capdepon M., Mion F., Bruley des Varannes S., Galmiche J.P. Clinical, but not oesophageal pH-impedance, profiles predict response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 2012; 61 (4): 501–506.
7. Mönnikes H., Schwan T., van Rensburg C., Straszak A., Theek C., Sander P., Lühmann R. Randomised clinical trial: sustained response to PPI treatment of symptoms resembling functional dyspepsia and irritable bowel syndrome in patients suffering from an overlap with erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 35 (11): 1279–1289.
8. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006; 130 (5): 1480–1491.
9. Jones R., Junghard O., Dent J., Vakil N., Halling K., Wernersson B., Lind T. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 30 (10): 1030–1038.
10. Кайбышева В.О., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Коньков М.Ю., Маев И.В., Ивашкин В.Т. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики ГЭРБ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2013; 23 (5): 15–23.
11. Tack J., Talley N.J., Camilleri M., Holtmann G., Hu P., Malagelada J.R., Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2006; 130 (5): 1466–1479.
12. Mönnikes H., Heading R.C., Schmitt H., Doerfler H. Influence of irritable bowel syndrome on treatment outcome in gastroesophageal reflux disease. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17 (27): 3235–3241.
13. Hussain Z.H., Henderson E.E., Maradey-Romero C., George N., Fass R., Lacy B.E. The Proton Pump Inhibitor Non-Responder: A Clinical Conundrum. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2015; 6: e106.
14. Gwee K.A. Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome, an Inflammation-Immunological Model with Relevance for Other IBS and Functional Dyspepsia. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 16 (1): 30–34.

## EVALUATION OF RABEPRAZOLE EFFICACY WHEN TREATING PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE WITH COMORBID FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS

O.V. Krapivnaya<sup>1</sup>, K.V. Karpenko<sup>1</sup>, S.A. Alekseyenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Khabarovsk-1 Station Railway Clinical Hospital, Russian Railways, Khabarovsk, Russia;

<sup>2</sup>Far-Eastern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Khabarovsk, Russia

e-mail: ovkrapivnaya@gmail.com

*Objective.* The objective of this study was to evaluate rabeprazole efficacy when treating patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) with comorbid functional gastrointestinal disorders (FGID).

*Material and Methods.* A total of 111 patients with reflux oesophagitis grade A (Los Angeles classification) – 72 females, mean age 41,2±1,2 years – were divided into two different groups based on irritable bowel syndrome (IBS): GERD group (n=46) and GERD & IBS group (n=65). There was no significant difference between the two groups with regard to age, sex or body mass index. All patients were treated with rabeprazole 20 mg once daily for four weeks. Twenty-four-hour intragastric pH monitoring was performed on day 5 after rabeprazole administration. Clinical symptoms (GerdQ questionnaire) and quality of life indicators (SF-36) were estimated at baseline and 4 weeks after its administration.

*Results.* Response rates after 4 weeks of rabeprazole treatment were lower in GERD patients with IBS than in patients without IBS (67,7 % versus 86,9 %,  $p=0,035$ ). The latent period for rabeprazole was two-fold higher ( $p<0,0001$ ) and effective rabeprazole duration was 1,3-fold lower ( $p<0,0001$ ) in GERD & IBS group than in GERD group. Irritable bowel syndrome (OR 3.18; 95 % CI (1,17; 8,67),  $p=0,035$ ) and functional dyspepsia (OR 3,30; 95 % CI (1,14; 9,55),  $p=0,040$ ) were predictors of low rabeprazole efficacy in GERD patients.

*Keywords:* gastroesophageal reflux disease, irritable bowel syndrome, rabeprazole.

## References

1. Storonova O.A., Trukhmanov A.S. Sravnenie klinicheskoy farmakodinamicheskoy effektivnosti inhibitorov protonnoy pompy pri lechenii patsientov s gastroezofageal'noy reflyuksnoy bolezn'yu [Comparison of clinical and pharmacodynamic efficacy of proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2015; 25 (6): 82–91 (in Russian).
2. El-Serag H., Becher A., Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 32: 720–737.
3. Sifrim D., Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut*. 2012; 61 (9): 1340–1354.
4. De Bortoli N., Martinucci I., Bellini M., Savarino E., Savarino V., Blandizzi C., Marchi S. Overlap of functional heartburn and gastroesophageal reflux disease with irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (35): 5787–5797.
5. De Vries D.R., Van Herwaarden M.A., Baron A., Smout A.J., Samsom M. Concomitant functional dyspepsia and irritable bowel syndrome decrease health-related quality of life in gastroesophageal reflux disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2007; 42 (8): 951–956.
6. Zerbib F., Belhocine K., Simon M., Capdepon M., Mion F., Bruley des Varannes S., Galmiche J.P. Clinical, but not oesophageal pH-impedance, profiles predict response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 2012; 61 (4): 501–506.
7. Mönnikes H., Schwan T., van Rensburg C., Straszak A., Theek C., Sander P., Lühmann R. Randomised clinical trial: sustained response to PPI treatment of symptoms resembling functional dyspepsia and irritable bowel syndrome in patients suffering from an overlap with erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 35 (11): 1279–1289.
8. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006; 130 (5): 1480–1491.
9. Jones R., Junghard O., Dent J., Vakil N., Halling K., Wernersson B., Lind T. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 30 (10): 1030–1038.
10. Kaybysheva V.O., Kucheryavy Yu.A., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Kon'kov M.Yu., Maev I.V., Ivashkin V.T. Rezul'taty mnogotsentrovogo nablyudatel'nogo issledovaniya po primeneniyu mezhdunarodnogo oprosnika GerdQ dlya diagnostiki GERB [Results of multicenter observation study on application of international GerdQ questionnaire for GERD diagnostics]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2013; 23 (5): 15–23 (in Russian).
11. Tack J., Talley N.J., Camilleri M., Holtmann G., Hu P., Malagelada J.R., Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006; 130 (5): 1466–1479.
12. Mönnikes H., Heading R.C., Schmitt H., Doerfler H. Influence of irritable bowel syndrome on treatment outcome in gastroesophageal reflux disease. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17 (27): 3235–3241.
13. Hussain Z.H., Henderson E.E., Maradey-Romero C., George N., Fass R., Lacy B.E. The Proton Pump Inhibitor Non-Responder: A Clinical Conundrum. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2015; 6: e106.
14. Gwee K.A. Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome, an Inflammation-Immunological Model with Relevance for Other IBS and Functional Dyspepsia. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 16 (1): 30–34.