

CZU: 616.329/.33-002:613.2

IMPACTUL FACTORILOR ALIMENTARI ÎN DEZVOLTAREA BOLII DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

Stoica Mihaela¹, Sârbu Oxana¹, Scorpan Anatolie¹, Istrati Valeriu¹, Gavriliuc Svetlana¹, Calin Ghenadie¹, Liudmila Condrățchi¹, Gorea Alexandru²

¹Departmentul Medicină Internă, Disciplina Medicină Internă - Semiologia a USMF „Nicolae Testemițanu” din RM.

²Catedra de Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiade” a

USMF “Nicolae Testemițanu” din RM.

Autor corespondent: Stoica Mihaela, e-mail: stoica.mihaela2296@gmail.com

Rezumat

În 2019, au existat 783,95 milioane de cazuri de BRGE la nivel global, iar această cifră este în continuă creștere. Studiile sugerează că aproximativ 60 – 70% dintre pacienții cu BRGE sunt hipersensibili la nutrienții alimentari, iar anumite produse se fac vinovate de apariția simptomelor caracteristice acestei boli. Am realizat un studiu cercetând articolele din bazele de date PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Mendeleev aplicând cuvintele cheie: „factorii”, „alimentație”, „BRGE”, „impact”, „risc”, care au fost combinate între ele. Anumite produse alimentare pot contribui la apariția simptomelor BRGE. Mecanismul de acțiune a alimentelor poate fi protectivă sau iritativă cu acțiune asupra mucoasei gastroesofagiene și cu mecanism de inhibare sau stimulare a tonusului SEI. Astfel alimentele interzise sunt: alcoolul, cafea, ciocolata, grasimile, fructe – citricele, codimentele și băuturile carbogazoase, iar cele permise sunt: alimentele bogate în proteine, legumele verzi, fructele non – citrice. BRGE în mod semnificativ afectează calitatea vieții, iar anumite alimente sunt cauza acesteia, astfel, o dietă individualizată în special una mediteraneană este recomandată pentru pacienții cu BRGE pentru a îmbunătăți controlului și prevenirea simptomelor acestei boli.

Cuvinte- cheie: BRGE, alimentația, impact

Summary

The impact of dietary factors in the development of gastroesophageal reflux disease

In 2019 there were 783.95 million cases of GERD globally, and this figure is continuously increasing. Studies suggest that approximately 60-70% of GERD patients are hypersensitive to food nutrients, and certain products are responsible for the appearance of symptoms characteristic of this disease. We carried out a study by searching the articles from the databases PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Mendeleev applying the keywords: „factors”, „nutrition”, „BRGE”, „impact”, „risk”, which were combined with each other. Certain foods can contribute to GERD symptoms. The mechanism of action of food can be protective or irritant with an action on the gastroesophageal mucosa and with a mechanism of inhibition or stimulation of SEI tone.

Thus, the forbidden foods are: alcohol, coffee, chocolate, fats, citrus fruits, condiments, and carbonated drinks, and the allowed ones are: protein-rich foods, green vegetables, and non-citrus fruits. GERD significantly affects the quality of life, and certain foods are the cause of it, thus, an individualized diet, especially a Mediterranean one, is recommended for patients with GERD to improve the control and prevention of the symptoms of this disease.

Keywords: GERD, nutrition, impact

Резюме

Влияние пищевых факторов на развитие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В 2019 году во всем мире было зарегистрировано 783,95 миллиона случаев ГЭРБ, и эта цифра постоянно растет. Исследования показывают, что примерно 60-70% больных ГЭРБ гиперчувствительны к пищевым нутриентам, а определенные продукты ответственны за появление симптомов, характерных для этого заболевания. Исследование проводилось путем поиска статей в базах данных PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Mendeley по ключевым словам: «факторы», «питание», «ГЭРБ», «воздействие», «риск», которые сочетались друг с другом. Некоторые продукты могут способствовать возникновению симптомов ГЭРБ. Механизм действия пищи может быть защитным или раздражающим с действием на слизистую оболочку желудочно-пищеводного тракта и с механизмом торможения или стимуляции тонуса СЭИ. Так, к запрещенным продуктам относятся: алкоголь, кофе, шоколад, жиры, цитрусовые, приправы и газированные напитки, а к разрешенным: продукты, богатые белком, зеленые овощи, нецитрусовые фрукты. ГЭРБ существенно влияет на качество жизни, а причиной этого являются определенные продукты питания, поэтому пациентам с ГЭРБ рекомендуется индивидуальная диета, особенно средиземноморская, для улучшения контроля и профилактики симптомов этого заболевания.

Ключевые слова: ГЭРБ, питание, воздействие

Introducere. Boala de reflux gastroesofagiană (BRGE) este una dintre cele mai frecvente boli întâlnite în practica medicilor de familie, interniști și gastroenterologi. În 2019, au existat 783,95 milioane de cazuri de BRGE la nivel global, iar această cifră este în continuare creșterea [1]. Între 1990 și 2019, numărul total de cazuri prevalente, cazuri incidente și ani de viață sănătoasă pierduți din cauza dizabilității cauzată de BRGE a crescut cu 77,53%, 74,79% și, respectiv, 77,19%. Conform ONU cel puțin 170.000 de adulți și 56.000 de copii vor fi nou diagnosticați cu BRGE în fiecare an. Durata medie a bolii a fost de 9,8 ani [2].

O comparație a prevalenței regionale și continentale a BRGE arată că există mici variații între ratele din America de Nord și Europa, o prevalență mult mai mică raportată a BRGE în țările asiatice. Prevalența BRGE în lumea occidentală este estimată între 10% și 25%, în timp ce prevalența în Asia este raportată a fi <5% [3].

De la 10% până la 20% din pacienți raportează săptămânal simptome esofagiene ca arsuri la stomac și/sau regurgitare. În Republica Moldova arsurile la stomac reprezintă simptomul de bază și caracteristic al BRGE a fost indicat de 76,6% dintre respondenți și indică o frecvență foarte mare a bolii în cauză. Prevalența BRGE se întâlnește în 2,4% în zonele urbane și 3,8% în zonele rurale. Vârsta medie raportată pentru prima dată a diagnosticului de BRGE a fost de 37,8 ani [2].

Prevalența BRGE în funcție de IMC (indicele de masă corporală) a arătat o creștere a prevalenței BRGE pe măsură ce IMC crește. Cea mai scăzută prevalență a BRGE a fost pentru cei cu un IMC 18,5 este 6,64%, în timp ce cea mai mare prevalență a

BRGE a fost observată la cei cu un IMC $\geq 30,0$ este 22,63% [4].

Studiile sugerează că aproximativ 60 – 70% dintre pacienții cu BRGE sunt hipersensibili la nutrienții alimentari. Sursele din literatura de specialitate menționează cel mai adesea următoarele produse ca fiind refluxogene: produse bogate în grăsimi, picante, citrice, roșii și suc de roșii, carbohidrați, ciocolată, cafea, băuturi carbogazoase, alcoolul și fumatul [5].

Succesul cu medicamentele antireflux poate varia de la 56 la 100%. Dacă este necesară o intervenție chirurgicală, operația de reflux acid are o rată de succes de 95% [1,5].

Se crede în mod obișnuit că anumite produse alimentare precum cafeaua, ciocolata, bauturile carbogazoase, alcoolul, lipidele, carbohidrații, obiceiurile alimentare, cum ar fi mâncatul rapid și neregulat, consumul de mese mari, mâncatul între mese sau mâncatul direct înainte de somn, pot contribui la apariția simptomelor acestei boli, care în mod semnificativ afectează calitatea vieții pacientului ce suferă de BRGE [3,4].

Scopul cercetării este de a arăta efectul alimentelor la care trebuie să renunțe pacientul diagnosticat cu BRGE pentru a diminua simptomele refluxului gastroesofagian, de a crește gradul de eliberare a esofagului și de a proteja mucoasa gastroesofagiană, pentru prevenirea complicațiilor și recidivelor.

Materiale și metode. Am realizat acest studiu în baza literaturii științifice cu determinarea articolelor publicate referitor la factorii de risc, alimentație, mecanism și prevalența a BRGE. Articolele au fost selectate din bazele de date PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Mendeley aplicând cuvintele cheie: „fac-

torii", „alimentație", „BRGE", „epidemiologia", „mediu", „impact", „ risc", care au fost combinate între ele. Au fost selectate publicațiile și articolele în limba engleză, limba rusă și română în extenso, în care s-au abordat aceste momente.

Rezultate. Impactul alimentelor asupra dezvoltării BRGE poate fi indirect prin acțiunea unor factori alimentari asupra funcționalității sfincterului esofagian inferior, fie acționând direct iritativ asupra mucoasei gastroesofagiene și anume la nivelul zonei deja inflamate [5].

În mod normal, organismul posedă o serie de mecanisme, precum SEI (sfincterul esofagian inferior), unghiul lui His și valvula lui Gubarow, care au ca scop împiedicarea refluxului conținutului gastric în esofag. La apariția refluxului gastroesofagian patologic participă în proporții variabile trei verigi patogenice: disfuncția sfincterului esofagian inferior, disfuncția esofagiană și disfuncția gastrică. Alterarea acestor mecanisme determină apariția refluxului gastroesofagian patologic. Dintre aceste mecanisme, sfincterul esofagian inferior joacă rolul principal [6,7]. Acesta este un sfincter fiziologic situat la nivelul porțiunii abdominale a esofagului și care se opune refluxului conținutului gastric în esofag. Alterarea acestuia, fie sub forma unei relaxări tranzitorii, fie sub forma unei hipotonii, este frecvent întâlnită la pacienții cu BRGE. Dacă în mediu numărul de relaxări fiziologice al SEI este de 20 – 30 ori cu o durată de cel mult 5 minute în 24 h, atunci în cazuri patologice acest număr depășește cifra de 50 și durează cel puțin 5 minute în 24 h [5,7].

Aparent, nu numai consumul anumitor produse, dar și volumul și frecvența acestora poate juca un rol în cauzarea / agravarea simptomelor bolii. Astfel creșterea volumului gastric în condiții de supraalimentație determină creșterea presiunii intraabdominale la valori ce depășesc presiunea bazală a sfincterului esofagian inferior, determinând relaxarea acestuia, favorizând refluxul, iar distensia gastrică prin aerofagie sau supraalimentație prelungită, ducând la scurtarea lungimii SEI în porțiunea intraabdominală [7,8].

Influența produselor alimentare asupra structurilor gastroesofagiene, care participă la dezvoltarea BRGE este reprezentată în tabelul 1.

Etiopatogenia factorilor alimentari

Proteinele. Consumul de proteine reduce frecvența regurgitațiilor și a vărsăturilor, ameliorează accesele de reflux, asigură un aport energetic necesar, menține osmolaritatea și aportul de calciu necesar unei bune funcționări a SEI, care ar preveni refluxul gastroesofagian. Studiile timpurii au indicat că proteinele au crescut presiunea SEI, permițând astfel închiderea sfincterului și reducând refluxul.

Tabelul 1.

Efectele grupelor de alimente asupra SEI, pH și mucoasei gastroesofagiene în BRGE

Alimentele	Stimularea secreției gastrice	Neutralizarea/ Inhibarea secreției gastrice	Stimularea motilității SEI	Inhibarea motilității SEI	Produce iritative	Produce care duc la distensia gastrică
Proteinele	-	-	+	-	-	-
Lipidele	+	-	-	+	-	+
Fast-food	-	-	-	+	-	+
Carbhidrați	+	-	-	+	-	+
Fruite (non-citrice)	-	+	-	-	-	-
Fruite (citrice)	+	-	-	-	+	-
Legumele	-	+	+			
Băuturi carbogazoase	+	-	-	+	-	-
Ciocolata	+	-	-	+	-	-
Cafeaua	+	-	-	-	-	-
Condimentele	-	-	-	-	+	-
Alcoolul	+	-	-	+	-	-

Rolul plastic al proteinelor este evident ilustrat de faptul că în lipsa lor se dereglează procesele de creștere, de reînnoire continuă și de reparare a uzurii celulelor și țesuturilor. Menținerea unei diete cu un aport adecvat de proteine cu conținut scăzut de grăsimi poate ajuta totuși la vindecarea mucoasei iritate sau a ulcerelor mucoasei gastroesofagiene [9].

Carbhidrații. Consumul unui nivel ridicat de carbhidrați se manifestă printr-o stază alimentară în stomac care poate dura câteva ore. De asemenea, distensia gastrică ca urmare a meselor voluminoase crește numărul de episoade de relaxare a sfincterului esofagian inferior, atât la subiecți sănătoși, cât și la pacienți cu boală de reflux gastroesofagian [6].

Dieta bogată în carbhidrați crește timpul de reflux acid, perioadele acide și timpul de relaxare a SEI. Acesta se produce din cauza creșterii pH gastric, ca urmare a mecanismului de acțiune a insulinei care pe de o parte, stimulează absorbția glucozei și sinteza lipidelor, în timp ce pe de altă parte, inhibă descompunerea lipidelor. Astfel un pH gastric crescut produce spasmul antrului piloric cu perturbări ulterioare a peristalticii normale gastroesofagiene din care rezultă apariția refluxului gastroesofagian [7,10].

Produsele acre, fructele și sucurile de fructe din cauza pH-ului scăzut sau osmolaritate crescută și produsele/mâncărurile condimentate datorită prezenței alcaloizilor iritanți, precum capsaicina stimulează anoreceptorii meca din esofag, care pot provoca simptome neplăcute, mai ales dacă leziunile inflamatorii ale membrana mucoasă sunt deja prezente în structura straturilor esofagului.

Ingestia dizaharidelor și amidonului prezintă cel mai mare interes, deoarece acești carbohidrați sunt absorbiți doar parțial în intestin, ulterior fiind supuși fermentației de către bacteriile colonice. S-a demonstrat că acest proces de fermentație induce eliberarea neurohormonală și relaxarea SEI, care poate duce la BRGE [10].

Lipidele. S-a demonstrat că lipidele, relaxează sfincterul esofagian inferior cu creșterea ulterioară a acceselor de reflux acid în esofag și simptomele, inclusiv arsuri la stomac, plenitudine și greață, la pacienții cu BRGE. După cum s-a discutat anterior, grăsimea este densă caloric, iar digestia necesită adesea secreția de potențiali iritanți esofagieni (adică, săruri biliare) și mediatori neurohormonali ai tonului SEI (adică, colecistochinină (CCK))[7]. Studiile au arătat că CCK mediază, cel puțin parțial, efectele grăsimilor asupra golirii gastrice, motilitatea intestinală și aportul de energie. În plus, încetinirea golirii gastrice produsă de lipide, ca urmare a relaxării fundice, contribuie în continuare la creșterea numărului de refluxuri [11].

Alcoolul. Alcoolul este unul dintre factorii alimentari, principali, de risc pentru dezvoltarea și/sau agravarea simptomelor caracteristice BRGE. Băturile alcoolice intră direct în contact cu mucoasa esofagiană și gastrică și poate provoca leziuni directe ale mucoasei, dar în același timp produce și spasmul sfincterului Oddi. Efectul bauturilor alcoolice constă în creșterea presiunii intraluminală cu dezvoltarea stazei gastrice, care va produce relaxări tranzitorii sau/și permanente a SEI [12].

La baza dezvoltării stă procesul de metabolizare a alcoolului. Descompunerea alcoolului de către alcool dehidrogenază (ADH) este calea cea mai frecventă întâlnită la subiecții care consuma alcool. Alcoolul este metabolizat de ADH într-o substanță foarte toxică numită acetaldehidă. Efectele acetaldehidei asupra structurilor gastroesofagiene sunt – contracția defectuasă a SEI și deteriorarea peristaltismului esofagian, până la absența acestora, golirea gastrică întârziată, producția de acid gastric, precum și refluxul biliar [13].

Concentrația în ser de alcool a constituit mai mult de 117 mg/dl, în timp ce conform cercetărilor lui Mayer și a colab. nivelul concentrației în ser de până la 70 mg/dl, nu provoacă modificări a mucoasei gastrointestinale. Pentru a provoca modificări de structură este destul de a depăși cu 1 mg/dl concentrația în ser de alcool și simptomele BRGE nu se vor lăsa mult așteptate.

Ferdinandis și colab. au studiat asocierea dintre activitatea motorie esofagiană și alcoolismul cronic. Douăzeci și patru de ore de pH-metrie și manometrie esofagiană ambulatorie au fost efectuate la subiecții care consuma alcool cronic și la subiecții

care consuma alcool pe perioada cercetării. Rezultatele studiului arată o tendință spre hipertensiune și hipercontractilitate a SEI la subiecții alcoolici care suferă de neuropatie autonomă alcoolică și o hipotensiune și hipocontractilitate la subiecții care au consumat alcool în timpul experimentului [12,13].

Efectele alcoolului sunt directe și indirecte asupra mucoasei gastroesofagiene, ceea ce face ca simptomele BRGE să fie tardive la o anumită categorie de persoane, din cauza consumului periodic și a cantităților mici de alcool, cu modificări severe a mucoasei gastrointestinale, care își vor face apariția peste zeci de ani. La fel efectul alcoolului poate avea o evoluție de distrugere a mucoasei gastrointestinale fulminantă, din cauza consumului sistematic, în cantități diferite sau a consumului de alcool în cantitate mare într-o perioadă de câteva ore [14].

Riscul dezvoltării BRGE și a complicațiilor severe în consumul de alcool acut este cu 55% mai mare decât în consumul cronic.

Fumatul. Un exemplu comun de afecțiune care poate fi exacerbată de fumatul de țigară este BRGE. O alta cale de progresie a BRGE cauzată de fumat este cea de a împiedica tratarea și/sau revenirea maximal posibilă la normal a structurilor afectate în această patologie [16].

Factorul care acționează nemijlocit asupra structurilor gastroesofagiene este nicotina. Nicotina tinde să relaxeze sfincterul esofagian inferior. Pe de alta parte nicotina acționează la nivel mezogastric prin afectarea pereților vaselor sangvine și hipoxia țesuturilor cu inhibarea procesului de regenerare a mucoasei esofagogastrice. Nicotina poate interfera și cu mușchii care ajută la deplasarea alimentelor dinspre esofag spre stomac. Nicotina s-a demonstrat că reduce presiunea sfincteriană a SEI, astfel e necesar de o concentrație a nicotinei în sânge de 16-50 ng/ml pentru a produce modificări în structura acestuia. Aceasta este posibil din cauza persistenței nicotinei în sânge chiar și în absența fumatului. Efectul nicotinei poate persista mai mult 8 ore de la ultima țigară fumată la persoanele fumătoare și până la 8ore la fumătorii asimtomatici, care s-au aflat pe toată perioada zilei în contact cu un fumător. La fel, fumatul este asociat cu o cantitate semnificativă de înghițire a aerului și distensia gastrică ulterioară. Aceasta poate servi ca stimul de declanșare a relaxărilor tranzitorii ale sfincterului esofagian inferior [5,7].

Fumatul determină stomacul să producă mai mult acid, crescând riscul ca sucul gastric să fie refulat în esofag din cauza spasmului sfincterului Oddi. De asemenea, fumatul pare să facă acidul din stomac mai intens și mai dăunător prin promovarea transferului sărurilor biliare din intestine în stomac [11]. Fumătorii produc mai puțină salivă și prin urmare, au o capacitate mai mică de a neutraliza acidul refulat.

Discuții. Pacientul diagnosticat cu BRGE pentru combaterea simptomelor este nevoit să își modifice stilul de viață. Pașii include renunțarea la fumat (și la alte produse care conțin nicotină), renunțarea la alcool și cafea, mesele trebuie să conțină o cantitate mai mică de alimente, scăderea în greutate în cazul persoanelor supraponderale / obeze, sunt necesare 5-6 mese pe zi, evitarea corsetele și a îmbrăcăminții prea stramte în zona abdominală, evitarea exercițiilor fizice după mâncare, alimentarea adecvată pe parcursul întregii zile, evitarea gumei de mestecat, a alimentelor prea fierbinti, prea dulci, prea sarate și a alimentelor procesate [6,16].

Cu scopul prevenirii, ameliorării simptomelor caracteristice pentru BRGE, produsele alimentare au fost împărțite în două grupe, alimente permise și alimente interzise [8]. Pe categorii și exemple de alimente, acestea sunt reprezentate în tabelul 2.

Tabelul 2.

Alimentele permise și interzise în BRGE

Alimente	Permise	Interzise
Fructe	Mere, suc de mere, banane, pere, piersici, pepene galben, căpșuni, struguri.	Portocale și sucul de portocale, lămâi și limonada, grapefruit și sucul de grapefruit, afine și sucul de afine.
Legume	Cartofi copti, cartofi dulci, broccoli, varză, morcovi, fasole verde, mazăre, salată verde, sparanghel.	Ceapa crudă, ardei, ridichi, usturoi, suc de roșii și produsele pe bază de roșii.
Carne	Carne de vită slabă, piept de pui fără piele, pește fără adaos de grăsimi, carne de curcan albă.	Carne de vită grasă, carne prăjită, aripi de bivoli.
Lactate	Brânză feta sau brânză de capră, cremă de brânză slabă, smântână slabă, brânză de soia cu conținut scăzut în grăsimi. Lapte degresat 1-2 %, iaurt slab sau lipsit de grăsimi.	Lapte integral (4%), cacao cu lapte, înghețată, cremă de brânză bogată în grăsimi sau smântână grasă.
Cereale	Cereale din tărate sau fulgi de ovăz, pâine de porumb, biscuiți graham, covrigei, orez (brun sau alb), prăjituri de orez, mei, quinoa.	Produse din cereale bogate în grăsimi (pâine sau produse fabricate cu lapte integral, brânză).
Grăsimi/ Cordonite	Sosuri pentru salată cu un conținut scăzut de grăsimi, busuioc, cimbru, salvie, oregano, hummus, sosuri slabe în grăsimi.	Toate uleiurile vegetale sau animale. Sosuri iuți, muștar, piper negru, oțet, curry, murături, mentă.
Băuturi	Apa, ceaiuri de plante, băuturi non-citrice, lapte degresat (1-2%).	Băuturi carbogazoase, cofeinizate, alcool, lapte integral (3,5-4%).
Desert	Deserturi fără grăsimi sau cu un conținut redus în grăsimi (< 3g).	Ciocolata și dulciurile bogate în grăsimi.

Toate aceste momente și o alimentație bine determinate după tipul și gravitatea bolii reprezintă cheia spre combaterea apariției simptomelor BRGE, creșterea calității vieții și un prognostic favorabil pentru fiecare pacient.

Concluzii:

1. Relația dintre consumul de alcool, fumatul și dezvoltarea BRGE rămâne a fi cea mai importantă cauză a dezvoltării BRGE. Expunerea esofagului și stomacului la alcool poate provoca leziuni directe ale mucoasei esofagiene și gastrice. Acetaldehida toxică metalizată din alcool și nicotina din țigară duc la disfuncția severă a SEI, la peristaltismul esofagian exagerat și secreția anormală de acid gastric.
2. În BRGE, dieta pacientului, în care se găsesc produse alimentare categorizate ca interzise, influențează motilitatea sfincterului esofagian inferior, aciditatea și distensia gastrice, cu agravarea simptomelor deja existente fiind o cauză insuficient cercetată a complicațiilor și recidivelor acestor simptome.
3. BRGE în mod semnificativ afectează calitatea vieții. Astfel, o dietă individualizată în special una mediteraneană este recomandată pentru pacienții cu BRGE pentru a îmbunătăți controlul și prevenirea simptomelor acestei boli.

Bibliografia

1. Eusebi, L., H. et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastroesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018. doi:10.1136/gutjnl.2016.313589
2. Scorpan, A., Istrati, V., Calin, G., Scurtu, A., Botezatu A., Bodrug, N. The epidemiology of the gastroesophageal reflux disease (gerd) in the republic of moldova. Scientific collection *.Intercof*. 2020, Vol. 3, P. 36
3. Richter, J., E. et al. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2017. doi: 10.1053/j. gastro.2017. 07. 045
4. Istrati, Valeriu; Scorpan, Anatolie; Nafoiniță, Albina; Scurtu, Alina; Hotineanu, Raisa; Gavriliuc, Svetlana; Condratchi, Ludmila. Sindromul Bergman și boala de reflux gastroesofagian. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2013, nr. 5(50), pp. 34-36. ISSN 1729-8687.
5. Пахомова, И., Г. Барышникова, Н., В. Современный взгляд на терапию ГЭРБ: возможности патогенетической и симптоматической терапии РМЖ. *Медицинское обозрени*. 2019, №3.
6. MacFarlane NG. Digestion and absorption. *Anesth Int Care Med* 2018. 19:125-7.
7. Karamanolis, G., Sifrim, D. Developments in Pathogenesis and Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2017. N 23 (4), P. 428-433.
8. Mone I, Kraja B, Bregu A, et al. Adherence to a predominantly Mediterranean diet decreases the risk of gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study in a South Eastern European population. *Dis Esophagus*. 2016. 29:794-800.
9. Newberry C, Lynch K. The role of diet in the development and management of gastroesophageal reflux disease: why we feel the burn. *J Thorac Dis* 2019. doi: 10.21037/jtd.2019.06.42

10. Wu, K.-L., Kuo, C.-M., Yao, C.-C., Tai, W.-C., Chuah, S.-K., Lim, C.-S., & Chiu, Y.-C. The effect of dietary carbohydrate on gastroesophageal reflux disease. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2018. doi:10.1016/j.jfma.2017.11.001
11. Van Boxtel, O. S., ter Linde, J. J. M., Oors, J., Otto, B., Feinle-Bisset, C., Smout, A. J. P. M., & Siersema, P. D. Duodenal lipid-induced symptom generation in gastroesophageal reflux disease: role of apolipoprotein A-IV and cholecystokinin. *Neurogastroenterology & Motility*. 2012. 24(4), 350–e168. doi:10.1111/j.1365-2982.2012.01880.x
12. Pan, J., Cen, L., Chen, W., Yu, C., Li, Y., & Shen, Z. Alcohol Consumption and the Risk of Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Alcohol and Alcoholism*. 2018 doi:10.1093/alcal/agy063
13. Chen, S., Wang, J., & Li, Y. Is alcohol consumption associated with gastroesophageal reflux disease?. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*. 2010. 11(6), 423–428. doi:10.1631/jzus.b1000013
14. Chari, S., Teyssen, S., Singer, M.V. Alcohol and gastric acid secretion in humans. *Gut*. 2015. 34(6):843-847. doi:10.1136/gut.34.6.843
15. Zalvan CH, Hu S, Greenberg B, et al. A Comparison of Alkaline Water and Mediterranean Diet vs Proton Pump Inhibition for Treatment of Laryngopharyngeal Reflux. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017. 143:1023-9.
16. Еремина, Е., Ю. и соавт. Лечение пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Все ли вопросы решены? Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2018, №5, С. 32-39.