

# Сочетание функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: спорные и нерешенные вопросы

А.А. Шептулин, Ю.С. Работягова

## The overlap of functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease: controversial and unresolved issue

A.A. Sheptulin, Yu.S.Rabotyagova

*ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)», г. Москва, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.В.Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь*

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сочетание

### Резюме

#### Сочетание функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: спорные и нерешенные вопросы

*А.А. Шептулин, Ю.С. Работягова*

Сочетание функциональной диспепсии (ФД) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) встречается в клинической практике очень часто. Симптомы ГЭРБ выявляются у 33-70,2% больных ФД, а симптомы ФД – у 17-63% пациентов с ГЭРБ. Значительный разброс показателей частоты указанного сочетания обусловлен различными подходами к постановке диагноза ФД и ГЭРБ в разных исследованиях (анкетирование, эндоскопическое исследование, рН-импедансометрия пищевода). Высокой частоте сочетания ФД и ГЭРБ способствует общность патогенетических звеньев обоих заболеваний (гиперсекреция соляной кислоты, нарушения аккомодации желудка, замедление опорожнения желудка, висцеральная гиперчувствительность). Особенности клинической картины и лечения в случаях сочетания ФД и ГЭРБ изучены недостаточно и требуют проведения дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сочетание

## Abstract

## The overlap of functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease, controversial and unresolved issues

A.A. Sheptulin, Yu.S. Rabotyagova

The overlap of functional dyspepsia (FD) and gastroesophageal reflux disease (GERD) is very common in clinical practice. GERD symptoms are revealed in 33-70.2% of patients with FD and FD symptoms – in 17-63% of patients with GERD. A significant variation in the rate of this overlap is caused by different approaches to the diagnosis of FD and GERD in various studies (questionnaires, endoscopic examination, and esophageal pH-impedancemetry). The high rate of the overlap of FD and GERD is related to the common pathogenetic mechanisms of both diseases (hypersecretion of hydrochloric acid, disorders of gastric accommodation, slowing of gastric emptying, visceral hypersensitivity). The features of the clinical picture and treatment in cases of the overlap of FD and GERD are insufficiently studied and require further research.

Key words: functional dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, overlap

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное регулярно повторяющимся забросом в пищевод содержимого желудка [1]. Под функциональной диспепсией (ФД) понимается определенный симптомокомплекс (боли и чувство жжения в эпигастрии, ощущение тяжести и переполнения в подложечной области после еды, раннее насыщение), не связанный с органическими изменениями органов пищеварения, способными объяснить эти симптомы [2], относятся к наиболее распространенным гастроэнтерологическим заболеваниям. Последние «Римские критерии» функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта IV пересмотра предполагают возможность их сочетания друг с другом [3].

Частота сочетания. В таблице 1 приведена частота сочетания ФД и ГЭРБ, полученная в различных исследованиях.

Значительный размах в представленных цифрах требует подробных комментариев. Так, в ряде исследований [6, 7] оценивалась частота сочетания с ГЭРБ не ФД, а диспепсии вообще. Если функциональную диспепсию можно определить как самостоятельную нозологическую форму со свойственной ей этиологией и патогенезом, то синдром диспепсии вообще может включать в себя самые различные заболевания (например, язвенную болезнь, хронический панкреатит, заболевания желчевыводящих путей и др.). Понятно, что частота сочетания ГЭРБ и язвенной болезни будет отличаться от таковой в случаях сочетания ГЭРБ и ФД.

В некоторых популяционных исследованиях [7] диагноз ГЭРБ и ФД ставился лишь на основании заполнения больными соответствующих опросников. Между тем, на основании анализа жалоб больного можно лишь с большей или меньшей вероятностью заподозрить наличие у больного ФД или ГЭРБ. Последующим этапом диагностики должно служить проведение эзофагогастродуоденоскопии. При ФД оно позволяет исключить заболевания, входящие в

группу органической диспепсии, при ГЭРБ – определить форму заболевания (эрозивную, неэрозивную) и необходимость дальнейшего обследования. К сожалению, во многих рекомендациях, по-прежнему, предлагается ставить диагноз ФД, ориентируясь, главным образом, на характер жалоб и их соответствие «Римским критериям», а проводить эндоскопическое исследование лишь по определенным показаниям: возраст старше 45-55 лет, наличие «симптомов тревоги» (необъяснимая потеря массы тела, рецидивирующая рвота, желудочно-кишечные кровотечения и др.).

В контексте сочетания ГЭРБ и ФД принципиально важным является вопрос о том, могут ли диспепсические симптомы служить проявлением не ФД, а ГЭРБ. Во многих рекомендациях по диагностике и лечению ГЭРБ основной упор делается на оценку таких жалоб, как изжога, отрыжка, срыгивание, дисфагия и одинофагия, некардиальные боли в грудной клетке и др., а диспепсические жалобы либо не упоминаются совсем, либо отодвигаются на задний план. Напротив, авторы, долгие годы занимающиеся проблемой ФД, включают ГЭРБ в круг дифференциально-диагностического поиска при наличии у больного синдрома «необследованной диспепсии» (uninvestigated dyspepsia), относя при этом ГЭРБ к категории «частые заболевания» [12]. В известнейшем американском руководстве по гастроэнтерологии («Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease») указывается, что в 20% случаев ГЭРБ протекает только с симптомами диспепсии [13].

A.Ford и соавт. [14] провели мета-анализ 9 исследований, посвященных оценке эндоскопических изменений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с синдромом диспепсии, и установили, что в 13,4% случаев у таких пациентов был обнаружен эрозивный рефлюкс-эзофагит. Это дает основание предположить, что помимо классического клинического варианта ГЭРБ (с изжогой, отрыжкой, срыгиванием), может быть своеобразный «диспепсический вариант» за-

Частота сочетания ФД и ГЭРБ

Авторы	Частота ГЭРБ у больных ФД	Авторы	Частота ФД у больных ГЭРБ
Richter J.E., Rubinstein J.H. [4]	33,0%	Guillemot F. et al. [8]	17,0%
Kaji L. et al. [5]	47,6%	De Vries D.R. et al. [9]	25,0%
Hague M. et al. [6]	56,0%	Lee S.W. et al. [10]	28,0%
Choung R.S. [7]	70,2%	Choung R.S.[7]	50,5%
		Mönnikes H. et al. [11]	61,8%
		Hague M. et al.[6]	63,0%

болевания, когда симптомы диспепсии выступают на передний план в клинической картине ГЭРБ.

Сказанное подтверждается и результатами исследования, которые представили J.Task и соавт. [15]. Авторы провели 24-часовую рН-метрию пищевода больным с симптомами ФД, у которых не было изжоги и отмечалась нормальная эндоскопическая картина слизистой оболочки пищевода. У 18,5% пациентов было выявлено увеличение продолжительности снижения рН в пищеводе < 4 более 5% от времени суток, т.е. обнаружена эндоскопически негативная форма ГЭРБ. При этом в 84% случаев у больных отмечался болевой вариант ФД (синдром эпигастральной боли).

Аналогичные результаты получили Y.-L.Xiao и соавт. [16]. При проведении 24-часовой рН-метрии пищевода они отметили увеличение продолжительности снижения рН < 4 более 4,2% от времени суток у 31,7% больных с ФД, причем наиболее часто (60,4%) эти изменения наблюдались у больных, предъявлявших жалобы на боли и чувство жжения в эпигастрии. Все это подтверждает мнение ряда авторов о том, что разграничить между собой ГЭРБ и ФД бывает на практике достаточно сложно [4].

Новые вопросы, требующие своего решения, были поставлены в работе T.Savarino и соавт. [17]. Авторы провели 24-часовую рН-импедансометрию 200 больным с типичными клиническими симптомами ГЭРБ и нормальной эндоскопической картиной слизистой оболочки пищевода, сопоставив затем полученные данные с имевшимися у них симптомами ФД. После обработки результатов в указанной группе оказался 41% больных с патологическими эпизодами желудочно-пищеводного рефлюкса (т.е. эндоскопически негативной формой ГЭРБ), 32% пациентов с гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу (гиперсенситивный пищевод) и 27% больных с функциональной изжогой. При этом, у больных с эндоскопически негативной формой ГЭРБ чаще выявлялись боли и чувство жжения в эпигастрии (синдром эпигастральной боли), а у пациентов с функциональной изжогой чаще наблюдались чувство тяжести в подложечной области и раннее насыщение (постпрандиальный дистресс-синдром).

Таким образом, вполне возможно, что у части

больных ФД имеется сочетание не с ГЭРБ, а с функциональными расстройствами пищевода, протекающими с симптомами, сходными с таковыми при ГЭРБ. Было предложено даже выделять сочетание ФД и функциональной изжоги в отдельную форму и именовать ее как «функциональное желудочно-пищеводное заболевание» [18].

Данные, касающиеся частоты сочетания между собой различных форм ГЭРБ и клинических вариантов ФД, противоречивы. Так, в одной из работ было обнаружено, что ФД встречается одинаково часто как при эрозивной, так и при неэрозивной форме ГЭРБ, причем постпрандиальный дистресс-синдром выявляется у таких больных чаще (в 47,9% случаев), чем синдром боли в эпигастрии (25,0%) и смешанный вариант ФД (27,1%) [10]. По другим данным, симптомы ФД более свойственны неэрозивной форме ГЭРБ; при этом, синдром боли, напротив, обнаруживается у таких пациентов в большем проценте случаев, чем постпрандиальный дистресс-синдром (соответственно, 68,9% и 48,6%) [19]. В группе больных с сочетанием ГЭРБ и ФД – по сравнению с изолированно протекающими формами этих заболеваний – было отмечено преобладание женщин, а также пациентов более молодого возраста [10].

Факторы риска, предрасполагающие к сочетанному течению ФД и ГЭРБ, изучены недостаточно. Имеются лишь отдельные работы, в которых показано, что формированию такого сочетания способствуют употребление консервированной пищи, фастфуда и алкогольных напитков [20], а также курение (особенно у женщин, а также в тех случаях, когда количество выкуриваемых в течение дня сигарет превышает одну пачку) [21].

Для возникновения сочетания ФД и ГЭРБ может иметь значение общность некоторых патогенетических механизмов. Прежде всего, ГЭРБ является кислотозависимым заболеванием, при котором в результате первичного нарушения моторной функции гастроэзофагеальной зоны решающее значение в большинстве случаев приобретает повреждающее действие соляной кислоты на слизистую оболочку пищевода [1]. В свою очередь, высокая секреция соляной кислоты и повышенная чувствительность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к ее воздействию служат важными фак-

торами, приводящими к возникновению болей и чувства жжения в подложечной области у пациентов с болевым вариантом ФД [22].

Хорошо известна роль нарушений аккомодации желудка (способности фундального отдела желудка расслабляться после приема пищи под влиянием постоянно нарастающего давления на его стенки), которые выявляются у 40-60% больных ФД, приводят к быстрому попаданию пищи в антральный отдел и возникновению чувства раннего насыщения. Показано, что нарушения аккомодации желудка у больных ФД могут вызвать увеличению частоты эпизодов спонтанного расслабления нижнего пищеводного сфинктера и способствовать, таким образом, последующему присоединению ГЭРБ [23, 24]. Повышение частоты некислотных желудочно-пищеводных рефлюксов у больных ФД может быть также обусловлено выявленным у таких пациентов повышенным заглатыванием воздуха [25].

Важное место в развитии ФД (в первую очередь, постпрандиального дистресс-синдрома) занимает ослабление моторики антрального отдела желудка, приводящее к замедлению его опорожнения. В свою очередь, последующее повышение внутрижелудочного давления служит значимым фактором возрастания градиента давления между желудком и пищеводом и возникновения эпизодов гастроэзофагеального рефлюкса [1].

Наконец, существенную роль в патогенезе ФД играет висцеральная гиперчувствительность, в результате чего боли у таких пациентов возникают при меньшем пороге растяжения стенки желудка по сравнению со здоровыми. Повышенная чувствительность к растяжению желудка выявлена и у больных с неэрозивной формой ГЭРБ [26].

В некоторых работах изучались особенности клинических проявлений в случаях сочетания ГЭРБ и ФД. Было показано, что у таких пациентов, по сравнению с больными с изолированно протекающими формами этих заболеваний, наблюдается большая выраженность клинических симптомов, чаще выявляются нарушения сна, обнаруживается более высокий уровень депрессии, отмечается более низкое качество жизни по шкалам физического и психического здоровья [7, 10, 27, 28, 29]. На этом основании R.S.Choung и соавт. [7] предлагают даже выделять сочетание ФД и ГЭРБ в самостоятельный синдром, требующий разработки специальной тактики обследования и лечения.

Вопросам лечения больных с сочетанием ФД и ГЭРБ посвящены лишь единичные работы. Как известно, препаратами первой линии в терапии как ГЭРБ, так и ФД (ее варианта – синдрома боли в эпигастрии), служат ингибиторы протонной помпы (ИПП), препаратами второй очереди в лечении ГЭРБ и первой очереди в терапии постпрандиального дистресс-синдрома – прокинетиков. Было показано, что больные с сочетанием ФД и ГЭРБ вынуждены чаще принимать ИПП по сравнению с пациентами, страдающими изолированными формами данных

заболеваний [10]. Кроме того, было отмечено, что наличие сопутствующей ГЭРБ служит фактором, способствующим развитию резистентности больных ГЭРБ к терапии ИПП [30].

Представляет интерес недавно опубликованная работа японских авторов, включавшая больных с сочетанием ГЭРБ и ФД, у которых после применения рабепразола (в дозе 10 мг в сутки) в течение 8 недель сохранялись изжога, боли в эпигастрии и чувство переполнения в подложечной области. Далее больные получали в течение 4 недель либо рабепразол в дозе 20 мг в сутки, либо комбинацию рабепразола (в дозе 10 мг в сутки) с прокинетиком акотиамидом (в дозе 300 мг в сутки). Схемы оказались одинаково эффективными и способствовали купированию изжоги у 50% больных, болей в эпигастрии – у 40,8%, чувства переполнения в подложечной области – у 46,9% пациентов [31].

Таким образом, анализ работ, посвященных сочетанию ФД и ГЭРБ показывает, что эта проблема требует более глубокого и всестороннего изучения. Можно согласиться с известными гастроэнтерологами Е.М.М. Quigley и В.Е.Ласу, отметивших, что «несмотря на высокую частоту совместного течения функциональной диспепсии и ГЭРБ, данному сочетанию посвящено сравнительно мало исследований, и большинство рекомендаций основываются на публикациях, касающихся исследования больных с изолированным течением функциональной диспепсии и ГЭРБ» [32]. Эти авторы также абсолютно правы, когда пишут о том, что теоретически разграничить между собой эти два заболевания очень легко, но в реальной практике это разграничение может оказаться достаточно трудным.

Безусловно, изучение проблемы сочетания ФД и ГЭРБ должно предполагать, в первую очередь, четкое подтверждение диагноза обоих заболеваний с обязательным выполнением эндоскопического исследования, а в необходимых случаях – и рН-импедансометрии пищевода, проведение более детального анализа особенностей клинической картины и течения такого сочетания в сравнении с изолированными формами этих заболеваний, разработку схем дифференцированного лечения с применением ИПП и прокинетиков.

### Литература

1. В.Т. Пвашкин, П.В. Маев, А.С. Трухманов, Е.К. Баранская, О.Б. Дронова, О.В. Зайратьяни, Р.Г. Сайфутдинов, А.А. Шентулин, Т.А. Лапина, С.С. Пирогов, Ю.А. Кучерявый, О.А. Сторонова, Д.Н. Андреев Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2017; 27 (4): 75-95. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95.
2. В.Т. Пвашкин, П.В. Маев, А.А. Шентулин, Т.А. Лапина, А.С. Трухманов, Картавенко П.М., В.А. Куприянис, О.З. Охлбыстина Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2017; 27 (1): 50-61. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61.
3. Stanghellini V., Chan F.K.L., W.L. Hasler, J.R. Malagelada, Suzuki H., Tack J., N.J. Talley *Gastrointestinal disorders. Gastroenterology*. 2016; 150 (6): 1380-1392. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
4. J.E. Richter, J.H. Rubinstein *Presentation and epidemiology of gastro-*

- esophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2018; 154 (2): 267-276. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.045.
5. Kaji M., Fujimura Y., Shiba M., Kobata Y., Yamagami H., Tanigawa T. et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25 (6): 1151-1156. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06249.x.
  6. Haque M., J.W. Wjeth, N.H. Stace, N.J. Talley, Green R. Prevalence, severity and associated features of gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a population-based study. *N Z Med J*. 2000; 113: 178-181.
  7. R.S. Choung, Richard Locke G. III, C.D. Schleck, Zinsmeister A.D, N.J. Talley Overlap of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the general population: one disease or distinct entities? *Neurogastroenterol Motil*. 2012; 24 (3): 229-106. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01845.x.
  8. Guillemot F., Ducrotté P., Bueno L. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in a population of subjects consulting for gastroesophageal reflux disease in general practice. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005; 29 (3): 243-246. DOI: 10.1016/j.s0399-8320(05)80756-0.
  9. De D.R. Vries, Van M.A. Herwaarden, Baron A., A.J. Smout, Samson 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. DOI: 10.1080/00365520701204204.
  10. S.W. Lee, T.Y. Lee, H.C. Lien, H.Z. Yeh, C.S. Chang, Ko C.W. The risk factors and quality of life in patients with overlapping functional dyspepsia or peptic ulcer disease with gastroesophageal reflux disease. *Gut Liver*. 2014; 8 (2): 160-164. DOI: 10.5009/gnl.2014.8.2.160.
  11. Monnikes H., Schwab T., van Rensburg C., Straszyk A., Theek C., Sander P., Lübbmann R. Randomized clinical trial: sustained response to PPI treatment of symptoms resembling functional dyspepsia and IBS in patients suffering from an overlap with erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35 (11): 1279-1289. DOI:10.1111/j.1365-2036.2012.05085.x.
  12. Holtmann G., N.J. Talley *Clinician's manual on managing dyspepsia*. – London: Life Science Communications, 2000. – 88 p.
  13. McQuaid K.R. Dyspepsia // In: "Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease". M.Feldman et al. (Eds), 7th ed. – Philadelphia – London – Montreal – Sydney – Tokyo, 2002 – P.102-118.
  14. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterol and Hepatology*. 2010; 8 (10): 830-837. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.05.031.
  15. Tack J., Caenepeel P., Arts J., Lee K.-J., Sifrim D., Janssens J. Prevalence of acid reflux in functional dyspepsia and its associated symptom profile. *Gut*. 2005; 54 (10): 1370-1376. DOI: 10.1136/gut.2004.053355.
  16. Xiao Y.-L., Peng S., Tao J., Wang A.-J., Lin J.-K., Hu P.J., M.H. Chen Prevalence and symptom patterns of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on Rome III criteria. *Am J Gastroenterol*; 105 (12): 2626-2631. DOI: 10.1038/ajg.2010.351.
  17. Savarino E., Pohl D., Zentilin P., Dulbecco P., Sammito G., Scorsfienza L. et al. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. *Gut*. 2009; 58: 1185-1191. DOI: 10.1136/gut.2008.175810.
  18. Hershovici T., Fass R. Are functional heartburn and functional dyspepsia one disorder? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7 (2): 71-72. DOI: 10.1038/nrgastro.2009.233.
  19. Y.W. Nob, H.K. Jung, S.E. Kim, S.A. Jung Overlap of erosive and non-erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16 (2): 148-156. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.2.148.
  20. Chirilia I., I.D. Morariu, O.B. Barboi, V.L. Dru The role of diet in the overlap between gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia. *Turk. J.Gastroenterol*. 2016; 27 (1): 73-80. DOI: 10.5152/tjg.2015.150238.
  21. Fujimura Y., Kubo M., Kobata Y., Machida H., Okazaki H., Yamagami H. et al. Cigarette smoking and its association with overlapping gastro-oesophageal reflux disease, functional dyspepsia, or irritable bowel syndrome. *Intern Med*. 2011; 50 (21): 2443-2447. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.6012.
  22. В.Т. Пивакин, А.А. Шентулин, В.А. Кирьяниш *Функциональная диспепсия*, 2-е изд., М., «МЕДпресс-информ», 2017. – 144 с.
  23. Pauwels A., Altan E., Tack J. The gastric accommodation response to meal intake determines the occurrence of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux events in patients with gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2014; 26: 581-588. DOI: 10.1111/nmo.12305.
  24. Talley N. Functional dyspepsia: Advances in diagnosis and therapy. *Gut Liver*. 2017; 11 (3): 349-357. DOI: 10.5009/gnl16055.
  25. J.M. Conchillo, Selimah M., A.J. Bredenoord, Samson M., Smout A.J.P.M. Air swallowing, belching, acid and non-acid reflux in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 (8): 965-971. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03279.x.
  26. Kira F., Suzuki T., Suyama T., Nishimura S., Ogura R. Response to air insufflation in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease (NERD). *J Int Med Res* 2011; 39 (1): 215-221. DOI:10.1177/147323001103900123.
  27. Aro P., N.J. Talley, Agréus L., S.E. Johansson, Bolling-Sternevald E., Storskerubb T. et al. Functional dyspepsia impairs quality of life in the adult population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33 (11): 1215-1224. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04640.x.
  28. C.S. Hsu, S.H. Wen, J.S. Hung, T.T. Liu, Yi C.H., W.Y. Lei et al. Overlap of dyspepsia with gastroesophageal reflux disease: impact of clinical, metabolic and psychosocial characteristics. *Dig Dis Sci*. 2017; 62 (4): 994-1001. DOI: 10.1007/s10620-017-4455-8.
  29. D.E. Jarbol, Rasmussen S., Balasubramaniam K., Elnegaard S., P.F. Haastrup Self-rated health and functional capacity in individuals reporting overlapping symptoms of gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome – a population based study *BMC Gastroenterol*. 2017; 17: 65. DOI: 10.1186/s12876-017-0622-9.
  30. A.J. Wang, Wang H., Hu L., Lv M.H., He X.X., J.B. Hong et al. Predictors of clinical response of acid suppression in Chinese patients with gastroesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis*. 2013; 45 (4): 296-300. DOI: 10.1016/j.dld.2012.11.017.
  31. Takenchi T., Takahashi Y., Kawaguchi S., Ota K., Harada S., Kojima Y. et al. Therapy of gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia overlaps with symptoms after usual-dose proton pump inhibitor: acotiamide plus usual-dose proton pump inhibitor versus double-dose proton pump inhibitor. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 33 (3): 623-630. DOI: 10.1111/jgh.13970.
  32. Quigley E.M.M., B.E. Lacy, Overlap of functional dyspepsia and GERD – diagnostic and treatment implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10 (3): 175-186. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.253.