

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-121-130>



Особенности поражения пищевода при постхолецистэктомическом синдроме

Фоминых Ю. А.^{1,2}, Гнутов А. А.¹, Насыров Р. А.¹, Калинина Е. Ю.¹, Колгина Н. Ю.³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, 194100, ул. Литовская, д. 2, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, 197022, ул. Льва Толстого, 6–8, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тверь, 170100, Советская ул., 4, Россия

Для цитирования: Фоминых Ю. А., Гнутов А. А., Насыров Р. А., Калинина Е. Ю., Колгина Н. Ю. Особенности поражения пищевода при постхолецистэктомическом синдроме. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;198(2): 121–130. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-121-130

Фоминых Юлия Александровна, д.м.н., доцент; профессор кафедры факультетской терапии имени профессора В. А. Вальдмана; доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета

Гнутов Александр Александрович, ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В. А. Вальдмана

Насыров Руслан Абдуллаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины

Калинина Елена Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины

Колгина Наталья Юрьевна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии

✉ Для переписки:

Гнутов Александр Александрович
alexandr.gnutov@mail.ru

Резюме

В статье представлены данные об особенностях поражения пищевода в рамках постхолецистэктомического синдрома у пациентов с перенесенной холецистэктомией. Рассматриваются формирующиеся после холецистэктомии условия, которые приводят к повышению частоты дуоденогастральных и возникновению дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов. Приведены данные о физиологии желчных кислот, роли желчных кислот и других компонентов дуоденогастроэзофагеального рефлюкса в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пищевода Баррета и аденокарциномы пищевода, а также о способах диагностики дуоденогастроэзофагеального рефлюкса с применением динамической сцинтиграфии гепатобилиарной системы, фиброоптической спектродетекции билирубина, фиброгастродуоденоскопии с аспирацией гастроэзофагеального содержимого и суточной импеданс-рН-метрии. Рассмотрены основные подходы к медикаментозной коррекции дуоденогастроэзофагеального рефлюкса, включающие в себя назначение ингибиторов протонной помпы, прокинетиков, препараты урсодезоксихолевой кислоты, альгинаты, эзофаго-гастропротекторы, секвестранты желчных кислот.

Ключевые слова: постхолецистэктомический синдром, дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, желчные кислоты, фиброоптическая спектродетекция билирубина, суточная импеданс-рН-метрия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-121-130>

Features of esophageal lesion in postcholecystectomy syndrome

Yu. A. Fominykh^{1,2}, A. A. Gnutov¹, R. A. Nasyrov¹, E. Yu. Kalinina¹, N. Yu. Kolgina³

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, 197022, Russia

³ Tver State Medical University, 4, Sovietskaya str., Tver, 170100, Russia

For citation: Fominykh Yu. A., Gnutov A. A., Nasyrov R. A., Kalinina E. Yu., Kolgina N. Yu. Features of esophageal lesion in postcholecystectomy syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;198(2): 121–130. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-121-130

✉ *Corresponding author:*

Alexander A. Gnutov

alexandr.gnutov@mail.ru

Yuliya A. Fominykh, Doctor of Medical Sciences, Docent, professor of Department of faculty therapy named after professor V. A. Valdman; associate professor of Department of internal diseases of Dentistry faculty; *ORCID: 0000–0002–2436–3813*

Alexander A. Gnutov, Assistant of the Department of Faculty Therapy named after Professor V. A. Valdman;

ORCID: 0000–0002–3353–8232

Ruslan A. Nasyrov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy with the Course of Forensic Medicine

Elena Yu. Kalinina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy with the Course of Forensic Medicine

Kolgina Natalia Yurevna, Candidate of Medical Sciences, Docent, Head of pharmacology and clinical pharmacology;

ORCID: 0000–0002–5817–755X

Summary

The article presents data on the features of the lesion of the esophagus in the framework of the postcholecystectomy syndrome in patients with undergone cholecystectomy. The conditions that form after cholecystectomy, which lead to an increase in the frequency of duodenogastric reflux and the occurrence of duodenogastroesophageal reflux, are considered. The data on the physiology of bile acids, the role of bile acids and other components of duodenogastroesophageal reflux in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus and adenocarcinoma of the esophagus, as well as methods for diagnosing duodenogastroesophageal reflux using dynamic hepatico-biliary scinophageal reflux and daily impedance-pH-meter. The main approaches to the drug correction of duodenogastroesophageal reflux are considered, including the appointment of proton pump inhibitors, prokinetics, ursodeoxycholic acid preparations, alginates, esophago-gastroprotectors, bile acid sequestrants.

Keywords: postcholecystectomy syndrome, duodenogastroesophageal reflux, bile acids, fibrooptic spectrophotometry of bilirubin, daily impedance-pH-metry

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Золотым стандартом лечения симптоматической желчнокаменной болезни на сегодняшний день остается холецистэктомия. Вместе с тем, несмотря на усовершенствование методов лечения желчнокаменной болезни, у существенной части пациентов после оперативного лечения сохраняется или вновь появляется клиническая симптоматика. В 1950 г. В. Pribram предложил использовать термин «постхолецистэтомический синдром», включающий в себя как органические (резидуальный и рецидивный холедохолитиаз, рубцовый стеноз большого дуоденального сосочка и дистального отдела общего желчного протока, рубцовая стриктура холедоха и патологически измененная культя пузырного протока), так и функциональные (билиарный и панкреатический типы дисфункции

сфинктера Одди) состояния, приводящие к возникновению клинической симптоматики [1]. Таким образом, симптомокомплекс, который развивается у пациентов перенесших холецистэктомию в послеоперационном периоде, определяется наличием органической патологии билиарного тракта, изменением динамики накопления и выделения желчи и нарушением нейрогуморальной регуляции. В нормальных условиях желчь накапливается в желчном пузыре в период между приемами пищи. После приема пищи происходит сокращение желчного пузыря в ответ на повышение уровня холецистокинина и желчь поступает в двенадцатиперстную кишку. После холецистэктомии способность к накоплению желчи утрачивается, и желчь постоянно выделяется в двенадцатиперстную

кишку, что создает условия для повышения частоты дуоденогастральных рефлюксов. Значительно более высокая концентрация желчных кислот в желудке у пациентов с желчнокаменной болезнью была подтверждена в ряде исследований, кроме того, концентрация желчных кислот в желудке еще больше увеличивается у пациентов перенесших холецистэктомию. [2, 3, 4, 5, 6]

Дуоденогастральный рефлюкс представляет собой нормальное физиологическое явление и происходит чаще всего ночью, натощак и после приема пищи, что было показано в исследовании Коек и соавт. [7]. Однако, повышение частоты дуоденогастральных рефлюксов, увеличение времени экспозиции дуоденального содержимого в желудке может приводить к развитию гастрита, язвенной болезни желудка и злокачественных новообразований желудка [8, 9, 10].

После холецистэктомии также происходит повышение уровня холецистокинина в сыворотке крови. Холецистокинин представляет собой нейропептидный гормон, секретирующийся энтероэндокринными клетками двенадцатиперстной кишки. Секреция холецистокинина ингибируется по механизму отрицательной обратной связи поступлением желчи из желчного пузыря

в двенадцатиперстную кишку, но у пациентов перенесших холецистэктомию этот механизм регуляции утрачен, что приводит к стойкому повышению уровня холецистокинина. Увеличение уровня холецистокинина в сыворотке крови приводит к снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера и увеличивает частоту эпизодов транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, формируя условия для возникновения дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР) [11].

ДГЭР представляет собой регургитацию дуоденального содержимого через привратник в желудок с последующим рефлюксом в пищевод. ДГЭР может играть важную роль в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Баррета, что особенно актуально на фоне данных о значительном росте заболеваемости аденокарциномой пищевода [12, 13, 14]. Повреждающее действие компонентов дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (соляная кислота, пепсин, желчь и ферменты поджелудочной железы) может запускать процессы дифференцировки мультипотентных стволовых клеток в базальном слое эпителия пищевода в цилиндрический эпителий, при этом наиболее важная роль отводится желчным кислотам, как изолированно, так и в сочетании с соляной кислотой [15, 16].

Роль желчных кислот в организме

Желчные кислоты являются основной частью органического компонента желчи и представляют собой продукт обмена холестерина, синтезирующийся в гепатоците. К первичным желчным кислотам, синтезирующимся в гепатоците относятся холевая и хенодезоксихолевая кислоты. В просвет желчного капилляра желчные кислоты секретируются в виде конъюгатов с таурином и глицином. Конъюгация увеличивает ионизацию и растворимость желчных кислот в просвете тонкой кишки во время пищеварения при pH 6–7 и повышает резистентность к преципитации под воздействием ионов Ca²⁺ [17].

Большая часть желчных кислот реабсорбируется в дистальном отделе тонкой кишки и с портовым кровотоком транспортируется обратно

в печень (энтерогепатическая циркуляция), однако небольшое количество желчных кислот поступает в толстую кишку, где частично деконъюгируются и дегидроксилируются ферментами анаэробной микрофлоры с образованием вторичных желчных кислот – литохолевая, деоксихолевая, урсодезоксихолевая кислоты. Желчные кислоты подразделяются на гидрофобные (холевая, деоксихолевая и литохолевая) и гидрофильные (урсодезоксихолевая и хенодезоксихолевая) [18, 19].

Желчные кислоты выполняют многочисленные функции в организме человека, участвуют в метаболизме липидов и глюкозы, регулируют собственный синтез и поддерживают нормальное функционирование кишечного микробиома (табл. 1) [20].

Роль дуоденогастроэзофагеального рефлюкса в повреждении эпителия

Повреждающее действие желчных кислот в отношении эпителиальных клеток обусловлено их детергентными свойствами, способностью солиubilизировать липидные мембраны, а также проникать через эпителиальный барьер, дезорганизуя структуру мембран эпителиальных клеток и нарушая клеточные функции. Исследования *in vivo* показывают, что накопление желчных кислот в эпителиальных клетках обусловлено градиентом pH между кислым просветом и нейтральным цитозолем. Внутриклеточная концентрация желчных кислот может достигать уровней, в восемь раз превышающих концентрацию в просвете, что приводит к увеличению проницаемости

мембран и к гибели клеток. Цитотоксический эффект желчного рефлюкса также зависит от pH, так как преципитация неконъюгированных желчных кислот происходит при pH ниже 3–4, а конъюгированные желчные кислоты преципитируют только при pH ниже 1,5. Таким образом, конъюгированные желчные кислоты обладают наиболее выраженным повреждающим действием при pH 2 и неконъюгированные желчные кислоты при pH 7 [22].

В исследованиях *In vitro* / *Ex vivo* было показано, что в плоскоклеточных клетках пищевода (эксплантаты и клеточные линии), воздействие неконъюгированных желчных кислот при

Таблица 1.
Функции желчных кислот на различных уровнях в организме человека (по [21] с дополнениями)

| Организм | Выведение холестерина |
|---------------------|--|
| Печень | <p>Гепатоцит</p> <ul style="list-style-type: none"> • Встраивание в мембрану гепатоцита транспортеров для желчных кислот и фосфолипидов • Индукция оттока желчи за счет осмотического действия и абсорбция липидов в желчных путях • Стимуляция митоза во время регенерации печени • Регулирование экспрессии генов путем активации FXR (Фарнезоидный рецептор) – желчные кислоты являются эндогенными лигандами для данного рецептора, его активация приводит к снижению уровня холестерин-7-альфагидроксилазы (CYP7A1), фермента, являющегося лимитирующим звеном в синтезе желчных кислот из холестерина • Стимуляция синтеза и секреции FGF-15/19 (Фактор роста фибробластов) |
| | <p>Эндотелиальные клетки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Регулирование кровотока в печени посредством активации TGR5 (рецептор, связанный с G-белком, присутствующий на синусоидальных эндотелиальных клетках. Его активация приводит к высвобождению оксида азота и расширению сосудов, что, в свою очередь, приводит к усилению синусоидального кровотока) |
| Желчные пути | <p>Просвет желчных протоков</p> <ul style="list-style-type: none"> • Солюбилизация и транспорт холестерина и органических анионов • Солюбилизация и транспорт катионов тяжелых металлов |
| | <p>Холангиоциты</p> <ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция секреции бикарбоната • Стимуляция пролиферации при обструкции желчных протоков |
| | <p>Эпителий желчного пузыря</p> <ul style="list-style-type: none"> • Модуляция цАМФ-опосредованной секреции бикарбонатов и жидкости эпителием желчного пузыря • Стимуляция секреции муцина |
| Тонкая кишка | <p>Просвет тонкой кишки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Мицеллярная солюбилизация липидов • Активация липазы • Антимикробное действие • Денатурация белка, способствующая более быстрому протеолизу протеазами поджелудочной железы. |
| | <p>Энтероцит</p> <ul style="list-style-type: none"> • Регулирование экспрессии генов через ядерные рецепторы (активация FXR в энтероцитах подвздошной кишки после активного захвата ими желчных кислот приводит к продукции фактора роста фибробластов FGF-15/19, FGF 15/19 поступает в печень по воротной вене и снижает интенсивность синтеза желчных кислот, подавляя активность холестерин-7-альфагидроксилазы (CYP7A1)) • Стимуляция секреции антимикробных факторов энтероцитами |
| Толстая кишка | <p>Мышечный слой</p> <ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция моторики |
| | <p>Энтероцит толстой кишки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повышают секрецию жидкости и электролитов за счет осмотического действия |
| Бурая жировая ткань | <ul style="list-style-type: none"> • Влияние на термогенез через TGR5 |

нейтральном pH увеличивает экспрессию провоспалительных медиаторов (интерлейкин-8, циклооксигеназа-2, простагландин E2) [23, 24]. R. Zhang с соавторами показал, что гликохенодезоксихолевая, гликодезоксихолевая, таурохолевая, таурохонодезоксихолевая, таурохенодезоксихолевая, таурохенодезоксихолевая кислоты и их смеси могут ингибировать рост и индуцировать апоптоз культивируемых нормальных эпителиальных клеток слизистой оболочки пищевода человека [25]. Также, в ряде исследований было показано, что желчные кислоты увеличивают экспрессию гомеобоксного транскрипционного фактора CDX2 как в нормальных плоскоклеточных клетках пищевода, так и в линиях клеток аденокарциномы [26, 27]. Кроме того, было доказано, что желчные кислоты могут вызывать окислительный стресс и повреждение ДНК в клетках

пищеводного эпителия [28]. В исследовании, проведенном K. Dvornak и соавторами, была обнаружена экспрессия транспортеров желчных кислот в биоптатах, полученных от пациентов с пищеводом Баррета, особенно в образцах без признаков дисплазии и с низкой степенью дисплазии, что может свидетельствовать в пользу концепции, согласно которой кишечная метаплазия возникает в ответ на воздействие желчных кислот во время ДГЭР [29].

В моделях на животных было показано, что формирование дуоденоэзофагоанастомоза с тотальной гастрэктомией у крыс приводило к формированию кишечной метаплазии, тяжелой дисплазии, плоскоклеточной карциномы и аденокарциномы пищевода [30]. Более того, в хирургических моделях на крысах было продемонстрировано, что

изолированный заброс дуоденального содержимого в большей степени влияет на развитие эзофагита и кишечной метаплазии, по сравнению с кислотным рефлюксом [31].

H. Nuvärinen выполнил ретроспективное исследование, в которое были включены 918 пациентов с выполненной фиброгастродуоденоскопией. По результатам исследования обнаружено, что у 125 пациентов, перенесших холецистэктомию, чаще встречались эрозивный эзофагит и дуоденогастральный рефлюкс по сравнению с 793 пациентами контрольной группы без холецистэктомии в анамнезе [32].

S. Jazrawi et al. провели неконтролируемое проспективное исследование, в которое были включены 37 пациентов, перенесших холецистэктомию, с использованием опросников симптомов, рН-метрии и манометрии пищевода до и после операции. После холецистэктомии число пациентов с подтвержденным патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом увеличилось с 13 до 27, средний балл по DeMeester повысился с 15,2 до 34,2, а число пациентов с эзофагитом увеличилось с 8 до 19 [33].

McNamara D. et al. выполнили ретроспективное исследование, в котором происходило сравнение 212 пациентов с холецистэктомией в анамнезе с 62 пациентами из группы контроля с использованием опросника по симптомам. Было обнаружено, что пациенты с холецистэктомией в анамнезе имели более высокую частоту изжоги, чем контрольная группа (19,3 против 3,2%) [34].

D. Manifold et al. выполнили проспективное контролируемое исследование, в которое были включены 17 пациентов с показаниями к холецистэктомии по поводу ЖКБ и 11 контрольных пациентов. Больным была выполнена суточная рН-метрия и фиброоптическая спектрофотометрия билирубина в желудке до и после операции. В этом исследовании три пациента сообщили о появлении новых симптомов после холецистэктомии, вместе с тем достоверных различий в экспозиции кислоты в пищеводе и концентрации билирубина в желудке до и после холецистэктомии не было [35].

O Lin et al. в своем проспективном исследовании, в которое были включены 125 пациентов с показаниями к холецистэктомии по поводу ЖКБ и 196 пациентов группы контроля, с использованием опросников до и после оперативного вмешательства не обнаружили значительных различий в симптоматике между двумя группами [36].

В исследовании Zaninotto было показано, что содержание желчи в рефлюксате является одним из условий для формирования длинного сегмента пищевода Баррета [37].

Xiong с соавт. в исследовании с участием 82 пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью по данным суточной рН-метрии и фиброоптической спектрофотометрии билирубина выявил наличие ДГЭР в 52,4% случаев [38].

M. Vaezi с соавт. в своем исследовании, в котором проводился комбинированный 24-часовой мониторинг рН и фиброоптическая спектрофотометрия билирубина у пациентов с ГЭРБ и у пациентов с пищеводом Баррета, показали, что чаще всего наблюдается сочетание кислотного рефлюкса

и ДГЭР. Так, у пациентов с осложненным течением пищевода Баррета сочетание кислотного рефлюкса и ДГЭР встречалось в 100% случаев, с неосложненным – в 89%, с рефлюкс-эзофагитом – в 79% и в 50% случаев у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью [39].

D. Nehra с соавт. выполняли длительную (в течение 15 ч) аспирацию жидкого содержимого просвета пищевода с одновременным мониторингом рН у 10 бессимптомных контрольных пациентов и 30 пациентов с ГЭРБ, в том числе 10 с пищеводом Баррета. Были выявлены значительно более высокие концентрации конъюгированных первичных желчных кислот, преимущественно тауро- и гликохолевой кислоты, но также значительно более высокие доли вторичных конъюгированных желчных кислот, тауро- и гликодезоксихолевой кислоты у пациентов с рефлюкс-эзофагитом и пищеводом Баррета, чем в контрольной группе. Также у пациентов с рефлюкс-эзофагитом и пищеводом Баррета было выявлено наличие неконъюгированных желчных кислот в рефлюксате, что может быть объяснено деконъюгацией желчных кислот ферментами микрофлоры желудка и тонкой кишки за счет наличия у данных пациентов синдрома избыточного бактериального роста на фоне длительного приема ингибиторов протонной помпы [40]. Также выявлено, что у значительного количества пациентов с ГЭРБ, не отвечающих на терапию ингибиторами протонной помпы, наблюдается сочетание кислотного и желчного рефлюкса, частота которого увеличивается с увеличением степени тяжести эзофагита [41].

S. Kunsch с соавторами в своем исследовании с использованием суточной рН-метрии и фиброоптической спектрофотометрии билирубина показал, что у пациентов с ГЭРБ и холецистэктомией в анамнезе достоверно чаще происходит заброс дуоденального содержимого в просвет пищевода, чем у пациентов с ГЭРБ без перенесенной холецистэктомии [42].

В популяционном ретроспективном когортном исследовании, проведенное J. Freedman с коллегами, было выявлено, что у пациентов с холецистэктомией в анамнезе имеется повышенный риск развития аденокарциномы пищевода по сравнению с пациентами без холецистэктомии. Вместе с тем, было отмечено, что данная ассоциация не может объяснить рост заболеваемости аденокарциномой пищевода, так как не наблюдается соответствующего увеличения частоты холецистэктомии [43], несмотря на то, что эпидемиологические данные говорят об устойчивом росте заболеваемости желчнокаменной болезнью в мире [44].

J. Lagergren et al. выполнили популяционное когортное исследование, в которое был включен 345 251 пациент, перенесший холецистэктомию. Пациенты наблюдались на протяжении 15 лет, по результатам исследования установлено, что холецистэктомия связана с умеренным повышением риска развития аденокарциномы пищевода, однако абсолютный риск оказался небольшим. При этом у пациентов с ЖКБ без холецистэктомии в анамнезе не было выявлено повышения риска развития аденокарциномы пищевода [45].

Диагностика дуоденогастроэзофагеального рефлюкса

Несмотря на наличие методов, утвержденных для диагностики гастроэзофагеального рефлюкса, в диагностике ДГЭР общепринятого золотого стандарта нет. Существуют 4 метода диагностики ДГЭР, каждый из которых обладает своими преимуществами и недостатками: динамическая скинтиграфия гепатобилиарной системы (холесцинтиграфия), позволяющая визуализировать дренаж желчи через желчевыводящие пути в двенадцатиперстную кишку, а также забросы желчи в желудок и пищевод; фиброоптическая спектрофотометрия билирубина, которая позволяет судить о концентрации и длительности экспозиции билирубина в пищеводе и требует соблюдения специальной диеты; фиброгастроуденоскопия с аспирацией гастроэзофагеального содержимого и определением концентрации ЖК и суточная импеданс-рН-метрия. Последняя

предоставляет данные о количестве, высоте распространения и о природе эпизодов рефлюкса, а также позволяет соотносить данные показатели с симптоматикой пациента. Однако, Ф. Паче и соавторы в своем исследовании, посвященном оценке результатов одновременного проведения суточной импеданс-рН-метрии и фиброоптической спектрофотометрии у пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ и у пациентов с атипичной симптоматикой ГЭРБ, сделали вывод о том, что некий рефлюкс, выявляемый при импеданс-рН-метрии, и ДГЭР представляют собой два разных явления [46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55].

Также было проведено небольшое исследование Ex Vivo по использованию узкоспектральной эндоскопии для оценки концентрации желчи, показавшее удовлетворительные результаты [56].

Лечение дуоденогастроэзофагеального рефлюкса

На сегодняшний день основе лечения ГЭРБ лежит применение ингибиторов протонной помпы. В исследованиях с применением фиброоптической спектрофотометрии было показано, что назначение ингибиторов протонной помпы приводит к значительному уменьшению как кислых рефлюксов, так и ДГЭР. Подавление заброса дуоденального содержимого при назначении ингибиторов протонной помпы происходит за счет уменьшения объема болюса вследствие снижения продукции соляной кислоты. Тем не менее, на фоне терапии ингибиторами протонной помпы в 60% случаев сохраняется патологическая экспозиция желчи в просвете пищевода, а в результате длительного применения препаратов данной группы формируются условия для избыточного роста микрофлоры желудка и тонкой кишки, с последующей ферментативной деконъюгацией желчных кислот. Применение фамотицина у пациентов в тяжелом состоянии также привело к существенному снижению кислых и желчных рефлюксов [46, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65].

Другим подходом может быть режим комбинированной терапии ингибиторами протонной помпы и прокинетиками. Цизаприд, агонист серотониновых (5-НТ₄) рецепторов, способствует высвобождению ацетилхолина из холинергических нейронов мезентериального нервного сплетения и ускоряет пищеводный клиренс [66]. В исследованиях Smythe были получены противоречивые данные об эффективности добавления цизаприда для коррекции ДГЭР, однако в дальнейшем этот препарат был запрещен к применению из-за сообщений об удлинении интервала QT [67, 68].

Агонист ГАМК_B-рецепторов баклофен снижает частоту транзитных расслаблений нижнего пищевода сфинктера, которые лежат в основе патофизиологических механизмов как кислотного рефлюкса, так и ДГЭР. Было показано, что прием баклофена снижает частоту ДГЭР и уменьшает клиническую симптоматику у пациентов с ГЭРБ не отвечающих на терапию ингибиторами протонной

помпы [69]. Более того, баклофен повышает постпрандиальное давление нижнего пищевода сфинктера у здоровых людей и пациентов с ГЭРБ. Однако, клиническое применение баклофена ограничено в связи с плохой переносимостью. [70, 71]

Лезогаберан является новым агонистом ГАМК_B-рецепторов, который действует в основном через периферическую часть рецепторов. В плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах в дозе 65 мг два раза в день лезогаберан повышал постпрандиальное давление нижнего пищевода сфинктера и снижал частоту рефлюксов и транзитных расслаблений нижнего пищевода сфинктера. Переносимость лезогаберана в клинических исследованиях была хорошей.

Итоприд, являющийся антагонистом дофаминовых рецепторов D2 и ингибитором ацетилхолинэстеразы, применяется для лечения функциональной диспепсии. У здоровых исследуемых итоприд в дозе 50 мг три раза в день снижал частоту рефлюксов и транзитных расслаблений нижнего пищевода сфинктера. Римонабант, селективный антагонист каннабиноидных рецепторов 1 типа, воздействуя на эндоканнабиноидный тонус в кишечнике и / или центральной нервной системе, снижал частоту рефлюксов и транзитных расслаблений нижнего пищевода сфинктера у здоровых добровольцев [72].

Препараты урсодезоксихолевой кислоты при назначении в суточной дозе 13–15 мг/кг/день замещают пул цитотоксичных гидрофобных желчных кислот на гидрофильные желчные кислоты, обладающие цитопротективным эффектом. Исследования химиопрофилактической роли урсодезоксихолевой кислоты в отношении пищевода Баррета противоречивы. Так, было показано, что 8-недельное пероральное лечение урсодезоксихолевой кислотой предотвращало повреждение ДНК и активацию NF-κB, вызванную перфузией дезоксихолевой кислоты, за счет увеличения экспрессии антиоксидантов [73]. Вместе с тем, в другом исследовании назначение данных препаратов

пациентам с пищеводом Баррета не повлияло на уровни маркеров окислительного повреждения ДНК, клеточной пролиферации и апоптоза в метаплазированном эпителии пищевода Баррета [74].

Назначение эзофаго-/гастропротектора ребамипида, оптически активного производного α -аминокислоты 2(1H)-хинолинона, способствует восстановлению барьерной функции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта за счет улучшения кровотока в слизистой оболочке пищевода, регуляции синтеза простагландинов через ЦОГ-2 опосредованные механизмы, снижения концентрации свободных радикалов при оксидативном стрессе, а также повышения экспрессии структурных компонентов плотных контактов эпителиоцитов [75, 76, 77].

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 134 пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ добавление альгината в качестве дополнительной терапии к терапии ингибиторами протонной помпы снизило тяжесть и частоту изжоги и количество дней с ночной симптоматикой [78]. Данный эффект, вероятно, обусловлен формированием механического барьера-«плота» на поверхности желудочного содержимого [79, 80, 81].

В неконтролируемом исследовании у нескольких пациентов с желчным рефлюкс-гастритом назначение холестирамина имело положительный

эффект, однако данное наблюдение не было подтверждено в более позднем рандомизированном двойном слепом исследовании или в других крупных клинических исследованиях. Исследования с применением холестирамина у пациентов с ДГЭР не проводились [8].

IW-3718 – в рандомизированном исследовании с участием 280 пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ добавление 1500 мг IW-3718, представляющего собой лекарственную форму секвестранта желчных кислот колесевелама, к стандартной дозе ингибиторов протонной помпы значительно уменьшало изжогу по сравнению с плацебо [82].

В заключение, в этом обзоре приведен ряд потенциальных механизмов, с помощью которых ДГЭР может вносить свою лепту в патогенез и клиническую картину ГЭРБ и пищевода Баррета. Приведенные данные о повышенной частоте дуоденогастрального рефлюкса и ДГЭР у пациентов, перенесших холецистэктомию требуют проведения дальнейших исследований. Новые терапевтические опции в виде прокинетиков и эзофагогастропротекторов и давно известные препараты, такие как урсодезоксихолевая кислота и секвестранты желчных кислот требуют изучения для разработки эффективных схем лечения пациентов с ДГЭР с целью профилактики развития пищевода Баррета, а также с целью канцеропревенции в отношении аденокарциномы пищевода.

Литература | References

- Zimmerman J. S. Postcholecystectomy syndrome, its nature, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(8):4–11. (In Russ.)
Циммерман Я. С. Постхолецистэктомический синдром, его сущность, клинические проявления, диагностика и лечение. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2017;144(8) 4–11.
- Galiev S.Z., Amirov N. B. Duodenogastric reflux as a cause of reflux-gastritis. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2015;8(2):50–61. (In Russ.)
Галиев Ш. З., Амиров Н. Б. Дуоденогастральный рефлюкс как причина развития рефлюкс-гастрита. *Вестник современной клинической медицины*. 2015;8(2):50–61.
- McQuaid K.R., Laine L., Fennerty M. B., et al. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:146–65. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04709.x
- Kuran S. Bile reflux index after therapeutic biliary procedures. *BMC Gastroenterology*. 2008;8:4. doi: 10.1186/1471-230X-8-4
- Mercan E., Duman U., Tihan D., Dilektasli E., Senol K. Cholecystectomy and duodenogastric reflux: interacting effects over the gastric mucosa. *SpringerPlus*. 2016;5:1970. doi: 10.1186/s40064-016-3641-z
- Svensson J., Gelin J., Svanvik J. Gallstones, cholecystectomy, and duodenogastric reflux of bile acid. *Scand J Gastroenterol*. 1986;21:181–187.
- Koek G.H., Vos R., Sifrim D., Cuomo R., Janssens J., Tack J. Mechanisms underlying duodeno-gastric reflux in man. *Neurogastroenterol Motil*. 2005 Apr;17(2):191–9. doi: 10.1111/j.1365-2982.2004.00633.x
- Richter J. E. Duodenogastric Reflux-induced (Alkaline) Esophagitis. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2004; 7: 53–58.
- Dixon M.F., Neville P.M., Mapstone N. P., Moayyedi P., Axon A. T. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux?. *Gut*. 2001;49(3):359–363. doi:10.1136/gut.49.3.359
- Brillantino A., Monaco L., Schettino M., Torelli F., Izzo G., Cosenza A., Marano L., Di Martino N. Prevalence of pathological duodenogastric reflux and the relationship between duodenogastric and duodenogastrooesophageal reflux in chronic gastrooesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Dec;20(12):1136–43. doi: 10.1097/MEG.0b013e32830aba6d
- Shah Gilani S. N., et al. Gastroesophageal Mucosal Injury after Cholecystectomy: An Indication for Surveillance? *J Am Coll Surg*. 2017 Mar;224(3):319–326. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.003
- Ivashkin V.T., Mayev I. V., et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):75–95. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С., Баранская Е. К., Дронова О. Б., Зайратьянц О. В., Сайфутдинов Р. Г., Шептулин А. А., Лапина Т. Л., Пирогов С. С., Кучерявый Ю. А., Сторонова О. А., Андреев Д. Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной реф-

- люксовой болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(4):75–95.
13. Mayev I.V., Andreyev D.N., Kucheryavy Yu.A., Scheglanova M.P. Esophageal adenocarcinoma: risk factors and modern screening strategy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(2):4–12. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–2–4–12
Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А., Щегланова М. П. Аденокарцинома пищевода: факторы риска и современные стратегии скрининга. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(2):4–12 doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–2–4–12
 14. Koek G.H., Sifrim D., Lerut T., Janssens J., Tack J. Multivariate analysis of the association of acid and duodeno-gastro-oesophageal reflux exposure with the presence of oesophagitis, the severity of oesophagitis and Barrett's oesophagus. *Gut*. 2008 Aug;57(8):1056–64. doi: 10.1136/gut.2006.119206
 15. Souza R.F. The role of acid and bile reflux in oesophagitis and Barrett's metaplasia. *Biochem Soc Trans*. 2010;38(2):348–352. doi:10.1042/BST0380348
 16. Naini B.V., Souza R.F., Odze R.D. Barrett's Esophagus: A Comprehensive and Contemporary Review for Pathologists. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(5): e45–e66. doi:10.1097/PAS.0000000000000598
 17. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Gnutov A.A. Duodenogastroesophageal reflux: current state of issue. *Medical alphabet*. 2020;(37):11–15. (In Russ.) doi: 10.33667/2078–5631–2020–37–11–16
Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А., Гнутов А. А. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: современное состояние проблемы. Медицинский алфавит. 2020;(37):11–15. doi:10.33667/2078–5631–2020–37–11–16
 18. Ilchenko A.A. Bile acids in health and disease. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2010; 4: 3–13. (in Russ.)
Ильченко А. А. Желчные кислоты в норме и при патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 4: 3–13.
 19. Grinevich V.B., Sas E.I. Physiological effects of bile acids. *RMJ. Medical review*. 2017;(2):87–91. (in Russ.)
В. Б. Гриневич, Е. И. Сас. Физиологические эффекты желчных кислот. РМЖ. Медицинское обозрение. 2017; 2: 87–91.
 20. Yevsyutina Yu.V., Ivashkin V.T. Metabolism of bile acids, liver diseases and microbiome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(2):4–10. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–2–4–10
Евсютина Ю. В., Ивашкин В. Т. Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(2):4–10 doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–2–4–10
 21. Hofmann A.F., Hagey L.R. Bile acids: chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(16):2461–2483. doi:10.1007/s00018–008–7568–6
 22. Hoffman I. Duodenogastroesophageal Reflux. Vandenplas Y. (eds) 2017 Gastroesophageal Reflux in Children. Springer, Cham. doi:10.1007/978–3–319–60678–1_17
 23. Kawabe A., Shimada Y., Soma T., et al. Production of prostaglandinE2 via bile acid is enhanced by trypsin and acid in normal human esophageal epithelial cells. *Life Sci*. 2004;75(1):21–34. doi:10.1016/j.lfs.2003.11.022
 24. Duggan S.P., Behan F.M., Kirca M., et al. An integrative genomic approach in oesophageal cells identifies TRB3 as a bile acid responsive gene, downregulated in Barrett's oesophagus, which regulates NF-kappaB activation and cytokine levels. *Carcinogenesis*. 2010;31(5):936–945. doi:10.1093/carcin/bgq036
 25. Zhang R., Gong J., Wang H., Wang L. Bile salts inhibit growth and induce apoptosis of cultured human normal esophageal mucosal epithelial cells. *World J Gastroenterol*. 2005; 11(41): 6466–6471.
 26. Liu T., Zhang X., So C.K., et al. Regulation of Cdx2 expression by promoter methylation, and effects of Cdx2 transfection on morphology and gene expression of human esophageal epithelial cells. *Carcinogenesis*. 2007;28(2):488–496. doi:10.1093/carcin/bgl176
 27. Morrow D.J., Avissar N.E., Toia L., et al. Pathogenesis of Barrett's esophagus: bile acids inhibit the Notch signaling pathway with induction of CDX2 gene expression in human esophageal cells. *Surgery*. 2009;146(4):714–722. doi:10.1016/j.surg.2009.06.050
 28. McQuaid K.R., Laine L., Fennerty M.B., Souza R., Spechler S.J. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(2):146–165. doi:10.1111/j.1365–2036.2011.04709.x
 29. Dvorak K., Watts G.S., Ramsey L., et al. Expression of bile acid transporting proteins in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):302–309. doi:10.1038/ajg.2008.85
 30. Hashimoto N. Cholecystectomy and Duodenogastric Reflux: Reflux of Duodenal Content Induces Esophageal Carcinogenesis. *Clin Surg*. 2018; 3:1867.
 31. Sun D., Wang X., Gai Z., Song X., Jia X., Tian H. Bile acids but not acidic acids induce Barrett's esophagus. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(2):1384–1392. Published 2015 Feb 1.
 32. Hyvärinen H. Relationship of previous cholecystectomy to oesophagitis and gastroduodenal ulcers. *Hepatogastroenterology*. 1987;34(2):74–80. PMID: 3596461.
 33. Jazrawi S., Walsh T.N., Byrne P.J., et al. Cholecystectomy and oesophageal reflux: a prospective evaluation. *Br J Surg*. 1993;80(1):50–3. doi: 10.1002/bjs.1800800119
 34. McNamara D.A., O'Donohue M.K., Horgan P.G., et al. Symptoms of oesophageal reflux are more common following laparoscopic cholecystectomy than in a control population. *Ir J Med Sci*. 1998;167(1):11–3. doi: 10.1007/BF02937544
 35. Manifold D.K., Anggiansah A., Owen W.J. Effect of cholecystectomy on gastroesophageal and duodenogastric reflux. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(10):2746–50. doi: 10.1111/j.1572–0241.2000.02298.x. PMID: 11051343.
 36. Lin O.S., Kozarek R.A., Arai A., et al. The association between cholecystectomy and gastroesophageal reflux symptoms: a prospective controlled study. *Ann Surg*. 2010;251(1):40–5. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b9eca4
 37. Zaninotto G., Portale G., Parenti A., Lanza C., Costantini M., Molena D., Ruol A., Battaglia G., Costantino M., Epifani M., Nicoletti L. Role of acid and bile reflux in development of specialised intestinal metaplasia in distal oesophagus. *Dig Liver Dis*. 2002 Apr;34(4):251–7. doi: 10.1016/s1590–8658(02)80144-x
 38. Xiong L.S., Chen M.H., Lin J.K., Hu P.J. Stratification and symptom characteristics of non-erosive reflux disease based on acid and duodenogastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Feb;23(2):290–5. doi: 10.1111/j.1440–1746.2007.05152.x

39. Vaezi M.F., Richter J.E. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 1996;111(5):1192–1199. doi:10.1053/gast.1996.v111.pm8898632
40. Nehra D., Howell P., Williams C.P., Pye J.K., Beynon J. Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease: influence of gastric acidity. *Gut*. 1999;44(5):598–602. doi:10.1136/gut.44.5.598
41. Monaco L., Brillantino A., Torelli F., Schettino M., Izzo G., Cosenza A., Di Martino N. Prevalence of bile reflux in gastroesophageal reflux disease patients not responsive to proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(3):334–338.
42. Kunsch S., Neesse A., Huth J., et al. Increased Duodeno-Gastro-Esophageal Reflux (DGER) in symptomatic GERD patients with a history of cholecystectomy. *Z Gastroenterol*. 2009;47(8):744–748. doi:10.1055/s-0028-1109176
43. Freedman J., Ye W., Näslund E., Lagergren J. Association between cholecystectomy and adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology*. 2001;121(3):548–553. doi:10.1053/gast.2001.27217
44. Uspenskiy Y.P., Ivanov S.V., Vovk A.V. The evolution of approaches to the gallstone disease treatment. *Diary of the Kazan Medical School*. 2018; 4(22). 109–116. (in Russ.)
Успенский Ю.П., Иванов С.В., Вовк А.В. Эволюция подходов к лечению желчнокаменной болезни. *Дневник Казанской медицинской школы* 2018; 4(22):109–116.
45. Lagergren J., Mattsson F. Cholecystectomy as a risk factor for oesophageal adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2011;98(8):1133–37. doi: 10.1002/bjs.7504. PMID: 21590760.
46. Tack J. Review article: role of pepsin and bile in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22 Suppl 1:48–54. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02609.x
47. Eldredge T.A., Myers J.C., Kiroff G.K., Shenfine J. Detecting Bile Reflux-the Enigma of Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2018;28(2):559–566. doi:10.1007/s11695-017-3026-6
48. Yusupova A.F., Valiullina N.M., Odintsova A. Kh. Dynamic scintigraphy of hepatobiliary system in the diagnosis of post-cholecystectomy syndrome. *Kazan Medical Journal*. 2007;88(1):44–46. (in Russ.)
А. Ф. Юсупова, Н. М. Валиуллина, А. Х. Одинцова. Динамическая сцинтиграфия гепатобилиарной системы в диагностике постхолецистэктомического синдрома. *Казанский медицинский журнал*, 2007;88(1):44–46.
49. Pace F., Sangaletti O., Pallotta S., Molteni P., Porro G.B. Biliary reflux and non-acid reflux are two distinct phenomena: a comparison between 24-hour multichannel intraesophageal impedance and bilirubin monitoring. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(9):1031–1039. doi:10.1080/00365520701245645
50. Frazzoni M., de Bortoli N., Frazzoni L., Tolone S., Savarino V., Savarino E. Impedance-pH Monitoring for Diagnosis of Reflux Disease: New Perspectives. *Dig Dis Sci*. 2017 Aug;62(8):1881–1889. doi: 10.1007/s10620-017-4625-8
51. Tack J., Bisschops R., Koek G., Sifrim D., Lerut T., Janssens J. Dietary restrictions during ambulatory monitoring of duodenogastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci*. 2003 Jul;48(7):1213–20. doi: 10.1023/a:1024130419914
52. Karamanolis G., Vanuytsel T., Sifrim D., Bisschops R., Arts J., Caenepeel P., Dewulf D., Tack J. Yield of 24-hour esophageal pH and bilitac monitoring in patients with persisting symptoms on PPI therapy. *Dig Dis Sci*. 2008 Sep;53(9):2387–93. doi: 10.1007/s10620-007-0186-6
53. Tack J., Koek G., Demedts I., Sifrim D., Janssens J. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: acid reflux, bile reflux, or both? *Am J Gastroenterol*. 2004 Jun;99(6):981–8. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.04171.x
54. Koek G.H., Vos R., Flamen P., Sifrim D., Lammert F., Vanbilloen B., Janssens J., Tack J. Oesophageal clearance of acid and bile: a combined radionuclide, pH, and Bilitac study. *Gut*. 2004 Jan;53(1):21–6. doi: 10.1136/gut.53.1.21
55. Sifrim D., Holloway R., Silny J., Xin Z., Tack J., Lerut A., Janssens J. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology*. 2001 Jun;120(7):1588–98. doi: 10.1053/gast.2001.24841
56. Maselli R., Inoue H., Ikeda H., et al. Endoscopic Ex Vivo Evaluation of Bile Concentrations by Narrow Band Imaging: A Pilot Study. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:367848. doi: 10.1155/2015/367848
57. Kunsch S., et al. Impact of Pantoprazole on Duodeno-Gastro-Esophageal Reflux (DGER). *Z Gastroenterol*. 2009; 47: 277–282.
58. Turcotte S., Duranceau A., et al. Gastroesophageal reflux and cancer. *Thorac Surg Clin*. 2005;15:341–52.
59. Woodland P., Batista-Lima F., et al. Topical protection of human esophageal mucosal integrity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;308: G975–80.
60. Xin Y., Dai N., Zhao L., Wang J.G., Si J.M. The effect of famotidine on gastroesophageal and duodeno-gastroesophageal refluxes in critically ill patients. *World J Gastroenterol*. 2003 Feb;9(2):356–8. doi: 10.3748/wjg.v9.i2.356
61. Menges M., Müller M., Zeitz M. Increased acid and bile reflux in Barrett's esophagus compared to reflux esophagitis, and effect of proton pump inhibitor therapy. *Am J Gastroenterol*. 2001 Feb;96(2):331–7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03515.x
62. Netzer P., Gut A., Brundler R., Gaia C., Halter F., Inauen W. Influence of pantoprazole on oesophageal motility, and bile and acid reflux in patients with oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001 Sep;15(9):1375–84. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.01069.x
63. Savarino V., Marabotto E., Zentilin P., Demarzo M.G., de Bortoli N., Savarino E. Pharmacological Management of Gastro-Esophageal Reflux Disease: An Update of the State-of-the-Art. *Drug Des Devel Ther*. 2021 Apr 19; 15:1609–1621. doi: 10.2147/DDDT.S306371
64. Yachinski P., Maqbool S., Bhat Y.M., Richter J.E., Falk G.W., Vaezi M.F. Control of acid and duodenogastroesophageal reflux (DGER) in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2015 Aug;110(8):1143–8. doi: 10.1038/ajg.2015.161
65. Kunsch S., Neesse A., Linhart T., Nell C., Gress T.M., Ellenrieder V. Prospective evaluation of duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease patients refractory to proton pump inhibitor therapy. *Digestion*. 2012;86(4):315–22. doi: 10.1159/000342234
66. Paterson W.G., Wang H., Beck I.T. The effect of cisapride in patients with reflux esophagitis: an ambulatory esophageal manometry/pH-metry study. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92:226–230.
67. Smythe A., Bird N., Troy G., Globe J., Johnson A.G. Effect of cisapride on oesophageal motility and duodeno-

- gastro-oesophageal reflux in patients with Barrett's oesophagus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997; 9:1–5.
68. Smythe A., Bird N. C., Troy G. P., Ackroyd R., Johnson A. G. Does the addition of a prokinetic to proton pump inhibitor therapy help reduce duodenogastro-oesophageal reflux in patients with Barrett's oesophagus? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Mar;15(3):305–12. doi: 10.1097/00042737-200303000-00014
 69. Koek G.H., Sifrim D., Lerut T., Janssens J., Tack J. Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut*. 2003;52(10):1397–1402. doi:10.1136/gut.52.10.1397
 70. Akiyama J., Kuribayashi S., Baeg M. K., de Bortoli N., Valitova E., Savarino E. V., Kusano M., Triadafilopoulos G. Current and future perspectives in the management of gastroesophageal reflux disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 Dec;1434(1):70–83. doi: 10.1111/nyas.13850
 71. Tack J. Review article: the role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Sep;24 Suppl 2:10–6. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03040.x
 72. Scarpellini E., Ang D., Pauwels A., De Santis A., Vanuytsel T., Tack J. Management of refractory typical GERD symptoms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(5):281–294. doi:10.1038/nrgastro.2016.50
 73. Peng S., Huo X., Rezaei D., et al. In Barrett's esophagus patients and Barrett's cell lines, ursodeoxycholic acid increases antioxidant expression and prevents DNA damage by bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307(2): G129–G139. doi:10.1152/ajpgi.00085.2014
 74. Banerjee B., Shaheen N. J., Martinez J. A., et al. Clinical Study of Ursodeoxycholic Acid in Barrett's Esophagus Patients. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016;9(7):528–533. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-15-0276
 75. Martynov A.I., Sheptulin A. A., Mayev I. V., et al. New Prospects of Cytoprotection in the Treatment and Prevention of Gastric and Intestinal Diseases (Resolution of an Expert Council and Literature Review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):7–14. (In Russ.) doi:10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14
- Мартынов А. И., Шептулин А. А., Маев И. В., Казюлин А. Н., Каратеев А. Е., Мелехов А. В., Пальгова Л. К., Райхельсон К. Л. Новые возможности цитопroteкции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резолуция Экспертного совета и обзор литературы). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):7–14. doi:10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14
76. Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Gnutov A. A., Filipova V. N. Duodenogastroesophageal reflux and biliary tract pathology. *Pharmateca*. 2021; 28 (2): 54–59. (In Russ.) doi:10.18565/pharmateca.2021.2.54–59
- Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А., Гнутов А. А., Филиппова В. Н. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс и патология билиарного тракта. *Фарматека*. 2021;28(2):54–59 doi:10.18565/pharmateca.2021.2.54–59
77. Zvyaglova M.Y., Knyazev O. V., Parfenov A. I. Pharmacological and clinical feature of rebamipide: new therapeutic targets. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(2):104–111. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.02.000569
- Звяглова М. Ю., Князев О. В., Парфенов А. И. Фармакологический и клинический профиль ребамипида: новые терапевтические мишени. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):104–111. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000569
78. Reimer C., et al. Concentrated Alginate As Add-On Therapy in Gastro-Esophageal Reflux Disease (GERD) Patients With Inadequate Response to Once Daily Proton Pump Inhibitor (PPI): A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Gastroenterology*. 2015; 148:135–136.
 79. Uspensky Yu.P., Pakhomova I. G., Tkachenko E. I. The first experience of using “Gaviscon” in Russia in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Russian Medical Journal*. 2007; 15 (22): 1–4. (In Russ.)
- Успенский Ю. П., Пахомова И. Г., Ткаченко Е. И. Первый в России опыт использования «Гевискона» в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Русский медицинский журнал*. 2007; 15(22):1–4.
80. Rohof W., Bennink R., et al. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1585–91.
 81. Strugala V., Avis J., Jolliffe I. G., Johnstone L. M., Dettmar P. W. The role of an alginate suspension on pepsin and bile acids – key aggressors in the gastric refluxate. Does this have implications for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease? *J Pharm Pharmacol*. 2009 Aug;61(8):1021–8. doi: 10.1211/jpp/61.08.0005
 82. Vaezi M.F., Fass R., Vakil N., et al. IW-3718 Reduces Heartburn Severity in Patients With Refractory Gastroesophageal Reflux Disease in a Randomized Trial. *Gastroenterology*. 2020 Jun;158(8):2093–2103. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.031