



### Разработчики:

Научное общество гастроэнтерологов России,  
Российское научное медицинское общество терапевтов.

### Принято на секционных заседаниях

27-го Съезда Научного общества гастроэнтерологов России  
15 ноября 2024 г.  
и 29-го Национального Конгресса Терапевтов 21 ноября 2024 г.

## Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: практическое руководство

Лазебник Л.Б.<sup>1</sup>, Жилина А.А.<sup>2</sup>, Тарасова Л.В.<sup>3</sup>, Туркина С.В.<sup>4</sup>, Шавкута Г.В.<sup>5</sup>, Хлынова О.В.<sup>6</sup>, Белкин А.Н.<sup>6</sup>, Белоусова Л.Н.<sup>7</sup>, Бессонов А.Г.<sup>8</sup>, Бусалаева Е.И.<sup>3,9</sup>, Буторина Н.В.<sup>10</sup>, Васнев О.С.<sup>11</sup>, Вологжанина Л.Г.<sup>6</sup>, Ганюкова Н.Г.<sup>12</sup>, Данилина Е.С.<sup>13</sup>, Джулай Г.С.<sup>14</sup>, Кокорина В.Э.<sup>15</sup>, Комиссаренко И.А.<sup>1</sup>, Куприянова И.Н.<sup>16</sup>, Лялюкова Е.А.<sup>17</sup>, Мироничев О.В.<sup>18</sup>, Нагоев Д.З.<sup>19</sup>, Обухова О.В.<sup>10</sup>, Остроумова О.Д.<sup>20,21</sup>, Пилат Т.Л.<sup>21</sup>, Пчелинцев М.В.<sup>22</sup>, Савельева Т.В.<sup>10</sup>, Селиверстов П.В.<sup>7</sup>, Ситкин С.И.<sup>7,23</sup>, Степина Е.А.<sup>6</sup>, Стефанюк О.В.<sup>1</sup>, Тыщенко И.А.<sup>4</sup>, Успенский Ю.П.<sup>24,25</sup>, Фефелова Е.В.<sup>26</sup>, Фоминых Ю.А.<sup>24,25</sup>, Хавкин А.И.<sup>27,28</sup>, Цвингер С.М.<sup>26</sup>

**Для цитирования:** Лазебник Л.Б., Жилина А.А., Тарасова Л.В., Туркина С.В., Шавкута Г.В., Хлынова О.В., Белкин А.Н., Белоусова Л.Н., Бессонов А.Г., Бусалаева Е.И., Буторина Н.В., Васнев О.С., Вологжанина Л.Г., Ганюкова Н.Г., Данилина Е.С., Джулай Г.С., Кокорина В.Э., Комиссаренко И.А., Куприянова И.Н., Лялюкова Е.А., Мироничев О.В., Нагоев Д.З., Обухова О.В., Остроумова О.Д., Пилат Т.Л., Пчелинцев М.В., Савельева Т.В., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Степина Е.А., Стефанюк О.В., Тыщенко И.А., Успенский Ю.П., Фефелова Е.В., Фоминых Ю.А., Хавкин А.И., Цвингер С.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: практическое руководство. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(9): 5–106  
doi: 10.31146/1682-8658-ecg-241-9-5-106

- <sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, Россия)
- <sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Горького, д. 39 «а», г. Чита, 672000, Забайкальский край, Россия)
- <sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», (Московский просп., 15, Чебоксары, 428015, Россия)
- <sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, (площадь Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400066, Россия)
- <sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (пер. Нахичеванский, д. 29, Ростов-на-Дону, 344022, Россия)
- <sup>6</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, (ул. Петропавловская, д. 26, Пермь, 614000, Россия)
- <sup>7</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Кирочная, 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия)
- <sup>8</sup> Бюджетное учреждение здравоохранения Удмуртской Республики «Первая республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, хирургическое отделение, (Воткинское шоссе, 57, Ижевск, 426039, Россия)
- <sup>9</sup> Государственное автономное учреждение Чувашской Республики дополнительного профессионального образования «Институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, (ул. Михаила Сеспеля, д. 27, г. Чебоксары, 428018, Чувашская Республика, Россия)
- <sup>10</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Воткинское шоссе, 57, Ижевск, 426039, Россия)

EDN: FLMNYL



- <sup>11</sup> ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр имени А.С. Логинова ДЗМ, (ул. Новогиреевская д. 1 корпус 1, г. Москва, 111123, Россия)
- <sup>12</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», (пр-т Октябрьский, 22, г. Кемерово, 650066, Россия)
- <sup>13</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», (Ореховый бульвар, 28, Москва, 115682, Россия)
- <sup>14</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, (улица Советская, дом 4, г. Тверь, 170100, Россия)
- <sup>15</sup> Краевое государственное бюджетное образовательное учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края, (ул. Краснодарская, 9, г. Хабаровск, 680009, Россия)
- <sup>16</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, (ул. Репина, д. 3, г. Екатеринбург, 620028, Свердловская область, Россия)
- <sup>17</sup> Федеральное государственное учреждение высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, (ул. Ленина, д. 12, Омск, 644099, Россия)
- <sup>18</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Советская, 6, Оренбург, 60000, Россия)
- <sup>19</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Майкопский государственный технологический университет», (ул. Первомайская, 191, г. Майкоп, 385000, Республика Адыгея, Россия)
- <sup>20</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)
- <sup>21</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), (ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия)
- <sup>22</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия)
- <sup>23</sup> ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России, (Пудожская ул., д. 7, Санкт-Петербург, 197110, Россия)
- <sup>24</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, (ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, 197341, Россия)
- <sup>25</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, (ул. Литовская, д. 26 Санкт-Петербург, 194100, Россия)
- <sup>26</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Горького, д. 39 «а», г. Чита, 672000, Забайкальский край, Россия)
- <sup>27</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», (ул. Коминтерна, 24А, с1, Мытищи, 115093, Московская область, Россия)
- <sup>28</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, (ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия)

---

**Лазебник Леонид Борисович**, д.м.н., профессор кафедры терапии и профилактической медицины лечебного факультета; вице-президент РНМОТ, президент НОГР

**Жилина Альбина Александровна**, д.м.н., доцент, проректор по учебно-воспитательной работе, профессор кафедры терапии

**Тарасова Лариса Владимировна**, д.м.н., профессор, член президиума Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), Российской гастроэнтерологической ассоциации; член экспертного совета при Российской гастроэнтерологической ассоциации; вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России по Приволжскому федеральному округу (ПФО); член Российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника; председатель Научного общества терапевтов Чувашской Республики; заслуженный врач Чувашской Республики; Министр здравоохранения Чувашской Республики

**Туркина Светлана Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней

**Шавкута Галина Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии); главный внештатный специалист по общей врачебной практике Ростовской области и ЮФО

**Хлынова Ольга Витальевна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии

**Белкин Антон Николаевич**, кандидат мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии с секционным курсом

**Белюсова Лия Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса

**Бессонов Алексей Геннадьевич**, к.м.н., зав. гастроэнтерологическим отделением; главный внештатный специалист-гастроэнтеролог МЗ УР

**Бусалаева Елена Исааковна**, к.м.н., доцент кафедры терапии и семейной медицины и кафедры госпитальной терапии

**Буторина Наталья Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии

**Васнев Олег Сергеевич**, д.м.н., заведующий отделением высокотехнологичной хирургии

**Вологжанина Людмила Георгиевна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии

**Ганюкова Надежда Григорьевна**, к.м.н., главный областной специалист-пульмонолог МЗ Кузбасса, врач-пульмонолог пульмонологического отделения

**Данилина Екатерина Станиславовна**, врач-бариатрический хирург Центра лечения лишнего веса; старший преподаватель кафедры хирургии Академии постдипломного образования

**Джулай Галина Семеновна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии

**Кокорина Виктория Эдуардовна**, д.м.н., профессор кафедры хирургии

**Комиссаренко Ирина Арсеньевна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и поликлинической медицины

**Куприянова Инесса Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии

**Лялюкова Елена Александровна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО

**Мироничев Олег Викторович**, к.м.н., доцент кафедры клинической медицины; председатель Оренбургского областного гастрообщества

**Нагоев Джантемир Заурбиевич**, аспирант кафедры госпитальной терапии и последипломного образования

**Обухова Оксана Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии

**Остроумова Ольга Дмитриевна**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси; кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

**Пилат Татьяна Львовна**, д.м.н., профессор кафедры; член профильной комиссии по диетологии Экспертного Совета в сфере здравоохранения Минздрава России

**Пчелинцев Михаил Владимирович**, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины

**Савельева Татьяна Викторовна**, к.м.н., и.о. зав. кафедрой врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФБК и ПП

**Селиверстов Павел Васильевич**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии

**Ситкин Станислав Игоревич**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса; ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии

**Степина Екатерина Александровна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии; главный внештатный специалист-гастроэнтеролог МЗ Пермского края

**Стефанюк Оксана Владимировна**, научный сотрудник кафедры терапии и профилактической медицины лечебного факультета

**Тыщенко Ирина Андреевна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней

**Успенский Юрий Павлович**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой

**Фефелова Елена Викторовна**, д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии

**Фоминих Юлия Александровна**, д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой; профессор кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана

**Хавкин Анатолий Ильич**, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра гастроэнтерологии и гепатологии им. А.В. Мазурина, профессор кафедры педиатрии Медицинского института

**Цвингер Светлана Матвеевна**, д.м.н., доцент, декан лечебного факультета, профессор кафедры поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации

## Gastroesophageal Reflux Disease: A Practical Guide

L.B. Lazebnik<sup>1</sup>, A.A. Zhilina<sup>2</sup>, L.V. Tarasova<sup>3</sup>, S.V. Turkina<sup>4</sup>, G.V. Shavkuta<sup>5</sup>, O.V. Khlynova<sup>6</sup>, A.N. Belkin<sup>6</sup>, L.N. Belousova<sup>7</sup>, A.G. Bessonov<sup>8</sup>, E.I. Busalaeva<sup>3,9</sup>, N.V. Butorina<sup>10</sup>, O.S. Vasnev<sup>11</sup>, L.G. Vologzhanina<sup>6</sup>, N.G. Ganyukova<sup>12</sup>, E.S. Danilina<sup>13</sup>, G.S. Dzhulay<sup>14</sup>, V.E. Kokorina<sup>15</sup>, I.A. Komissarenko<sup>1</sup>, I.N. Kupriyanova<sup>16</sup>, E.A. Lyalukova<sup>17</sup>, O.V. Mironichev<sup>18</sup>, D.Z. Nagoev<sup>19</sup>, O.V. Obukhova<sup>10</sup>, O.D. Ostroumova<sup>20,21</sup>, T.L. Pilate<sup>21</sup>, M.V. Pchelintsev<sup>22</sup>, T.V. Savelyeva<sup>10</sup>, P.V. Seliverstov<sup>7</sup>, S.I. Sitkin<sup>7,23</sup>, E.A. Stepina<sup>6</sup>, O.V. Stefanyuk<sup>1</sup>, I.A. Tyshchenko<sup>4</sup>, Yu.P. Uspensky<sup>24,25</sup>, E.V. Fefelova<sup>26</sup>, Yu.A. Fominykh<sup>24,25</sup>, S.M. Zwinger<sup>26</sup>

**For citation:** Lazebnik L.B., Zhilina A.A., Tarasova L.V., Turkina S.V., Shavkuta G.V., Khlynova O.V., Belkin A.N., Belousova L.N., Bessonov A.G., Busalaeva E.I., Butorina N.V., Vasnev O.S., Vologzhanina L.G., Ganyukova N.G., Danilina E.S., Dzhulay G.S., Kokorina V.E., Komissarenko I.A., Kupriyanova I.N., Lyalukova E.A., Mironichev O.V., Nagoev D.Z., Obukhova O.V., Ostroumova O.D., Pilate T.L., Pchelintsev M.V., Savelyeva T.V., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Stepina E.A., Stefanyuk O.V., Tyshchenko I.A., Uspensky Yu.P., Fefelova E.V., Fominykh Yu.A., Zwinger S.M. Gastroesophageal Reflux Disease: A Practical Guide. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(9): 5–106. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-241-9-5-106

- <sup>1</sup> Russian University of Medicine, (4, Dolgorukovskaya Str., 127006, Moscow, Russia)
- <sup>2</sup> Chita Medical Academy, (39a, Gorky Str., Chita, 672000, Transbaikal Territory, Russia)
- <sup>3</sup> Chuvash State University n.b. I.N. Ulyanov, (15, Moskovsky Ave., Cheboksary, 428015, Russia)
- <sup>4</sup> Volgograd State Medical University, (1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia)
- <sup>5</sup> Rostov State Medical University, (29, Nakhichevansky Line, Rostov-on-Don, 344022, Russia)
- <sup>6</sup> Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation, (26, Petropavlovskaya Str., Perm, 614000, Russia)
- <sup>7</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, (41, Kirochnaya Str., Saint Petersburg, 191015, Russia)
- <sup>8</sup> First Republican Clinical Hospital, (57, Votkinskoe shosse Str., Izhevsk, 426039, Russia)
- <sup>9</sup> "Postgraduate Doctors' Training Institute" of Health Care Ministry of the Chuvash Republic, (27, Mikhail Sespelya Str., Cheboksary, 428018, Chuvash Republic, Russia)
- <sup>10</sup> Izhevsk State Medical Academy, (57, Votkinskoe shosse str., Izhevsk, 426039, Russia)
- <sup>11</sup> Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov MHD, (1 p. 1, Novogireevskaya Str., Moscow, 111123, Russia)
- <sup>12</sup> Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, (Oktyabrsky Ave., 22, Kemerovo, 650066, Russia)
- <sup>13</sup> Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, (Orekhovy Boulevard, 28, Moscow, 115682, Russia)
- <sup>14</sup> Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, (4, Sovetskaya Str., Tver, 170100, Russia)
- <sup>15</sup> Institute for Advanced Training of Healthcare Specialists of the Ministry of Health of Khabarovsk Krai (9, Krasnodarskaya Str., Khabarovsk, 680009, Russia)
- <sup>16</sup> Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, (3, Repina Str., Yekaterinburg, 620028, Russia)
- <sup>17</sup> Omsk State Medical University, (12, Lenina Str., 64409, Omsk, Russia)
- <sup>18</sup> Orenburg State Medical University, (6, Sovetskaya Str., Orenburg, 460000, Russia)
- <sup>19</sup> Maikop State Technological University, (191, Pervomayskaya Str., Maykop, 385000, Republic of Adygea, Russia)
- <sup>20</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (2/1, building 1, Barricadnaya str., Moscow, 125993, Russia)
- <sup>21</sup> Sechenov University, (8–2 Trubetskaya Str. Moscow, 119991, Russia)
- <sup>22</sup> Pavlov First St. Petersburg State Medical University, (6/8, L'va Tolstogo Str., St. Petersburg, 197022, Russia)
- <sup>23</sup> State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, (7, Pudozhskaya Str., St. Petersburg, 197110, Russia)
- <sup>24</sup> V.A. Almazov National Medical Center, (2, Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russia)
- <sup>25</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, (2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia)
- <sup>26</sup> Chita Medical Academy, (39a, Gorky Str., Chita, 672000, Transbaikal Territory, Russia)
- <sup>27</sup> Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, (24A, build. 1, Komintern str., Mytishchi, 115093, Moscow region, Russia)
- <sup>28</sup> Belgorod State Research University. Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, (85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia)

---

**Leonid B. Lazebnik**, MD, PhD, Professor, Department of Therapy and Preventive Medicine, Faculty of General Medicine; Vice President of the Russian Scientific Medical Society of Therapists (RSMST), President of the GSSR

**Albina A. Zhilina**, MD, PhD, Associate Professor, Vice-Rector for Academic Affairs, Professor, Department of Therapy

**Larisa V. Tarasova**, MD, PhD, Professor, Member of the Presidium of the Russian Scientific Medical Society of Therapists (RSMST), Russian Gastroenterological Association; Member of the Expert Council of the Russian Gastroenterological Association; Vice President of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia for the Volga Federal District (VFD); Member of the Russian Group for the Study of Inflammatory Bowel Diseases; Chairperson of the Scientific Society of Therapists of the Chuvash Republic; Honored Doctor of the Chuvash Republic; Minister of Health of the Chuvash Republic

**Galina V. Shavkuta**, MD, Professor, Head of the Department of General Medical Practice (Family Medicine) (with courses in geriatrics and physiotherapy); Chief Specialist in General Medical Practice of the Rostov Region and Southern Federal District

**Svetlana V. Turkina**, MD, Professor of the Department of Internal Medicine

**Olga V. Khlynova**, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy

**Anton N. Belkin**, MD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy with a sectional course

**Liya N. Belousova**, MD, PhD, Associate Professor of the S.M. Ryss Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology, and Dietetics

**Aleksey G. Bessonov**, MD, PhD, Head of the Gastroenterology Department Chief Gastroenterologist, Ministry of Health of the Udmurt Republic

**Elena I. Busalaeva**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine and Family Medicine, and Department of Hospital Therapy

**Natalya V. Butorina**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics and Neonatology

**Oleg S. Vasnev**, MD, Head of the High-Tech Surgery Department

**Lyudmila G. Volozhanina**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Therapy

**Nadezhda G. Ganyukova**, MD, Chief Regional Pulmonologist, Kuzbass Ministry of Health, Pulmonologist, Pulmonology Department



**Ekaterina S. Danilina**, Bariatric Surgeon, Center for the Treatment of Excess Weight Senior Lecturer, Department of Surgery, Academy of Postgraduate Education

**Galina S. Dzhulai**, MD, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy

**Victoria E. Kokorina**, MD, Professor, Department of Surgery

**Irina A. Komissarenko**, MD, Professor, Professor, Department of Therapy and Outpatient Medicine

**Inessa N. Kupriyanova**, MD, Associate Professor, Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology, and Immunology

**Elena A. Lyalyukova**, MD, Associate Professor, Department of Internal Medicine and Family Medicine, Continuing Professional Education

**Oleg V. Mironichev**, MD, Associate Professor, Department of Clinical Medicine Chairman of the Orenburg Regional Gastronomic Society

**Dzhantemir Z. Nagoyev**, Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy and Postgraduate Education

**Oksana V. Obukhova**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Cardiology

**Olga D. Ostroumova**, MD, Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi; Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine

**Tatyana L. Pilat**, MD, Professor, Department; Member of the Dietetics Committee of the Expert Council in Healthcare of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Mikhail V. Pchelintsev**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine

**Tatyana V. Savelyeva**, MD, PhD, Acting Head of the Department Department of General Practitioner and Internal Medicine with a Course in Emergency Medical Care, Federal Clinical Clinical and Prophylactic Medicine

**Pavel V. Seliverstov**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology, and Nephrology

**Stanislav I. Sitkin**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology, and Dietetics named after S.M. Ryss; Leading Researcher, Microbiology Laboratory

**Ekaterina A. Stepina**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Cardiology; Chief Gastroenterologist, Perm Krai Ministry of Health

**Oksana V. Stefanyuk**, assistant at the Department of Therapy and Preventive Medicine of the Faculty of Medicine

**Irina A. Tyshchenko**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine

**Yuri P. Uspensky**, MD, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman; Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics and Clinic

**Elena V. Fefelova**, MD, Professor, Department of Pathological Physiology

**Yulia A. Fominykh**, MD, Head of the Department of Internal Medicine Propaedeutics and Clinic; Professor, Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman

**Anatoly I. Khavkin**, MD, Professor, Head of the A.V. Mazurin Moscow Regional Center for Gastroenterology and Hepatology, Professor, Department of Pediatrics, Medical Institute

**Svetlana M. Tsvinger**, MD, Associate Professor, Dean of the Faculty of General Medicine, Professor, Department of Outpatient Therapy with a Course in Medical Rehabilitation

## Список сокращений

**ГЭР** – гастроэзофагеальный рефлюкс  
**ГЭРБ** – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
**ДИ** – доверительный интервал  
**ИМТ** – индекс массы тела  
**ИПН** – ингибиторы протонного насоса  
**ИПП** – ингибиторы протоновой помпы  
**ЛПС** – липополисахарид  
**НАЖБП** – неалкогольная жировая болезнь печени  
*H. pylori* – *Helicobacter pylori*  
**НПС** – нижний пищеводный сфинктер

**НПВП** – нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты  
**ОР** – относительный риск  
**ОШ** – отношение шансов  
**СО** – слизистая оболочка  
**ПРНПС** – преходящие расслабления нижнего пищевода сфинктера  
**ТРНПС** – транзитная и чрезмерная релаксация нижнего пищевода сфинктера  
**ЭГДС** – эзофагогастроуденоскопия  
**ФД** – функциональная диспепсия

## Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – достаточно широко распространенное заболевание, приносящее не только чувство дискомфорта, но нередко и требующее пожизненного приема лекарственных препаратов, изменения образа жизни, а иногда и инвазивного хирургического вмешательства [1], которое имеет значительное экономическое и социальное бремя [2].

Метаанализ проведенных в 37 странах 102 исследований показал, что распространенность ГЭРБ

составляет 13,98%, варьируя в зависимости от региона – от 12,88% в Латинской Америке и Карибском бассейне до 19,55% в Северной Америке, и от 4,16% в Китае до 22,40% в Турции [3].

Российский метаанализ 6 исследований (34 192 человек) показал, что обобщенная распространенность ГЭРБ (частота изжоги и/или регургитации 1 раз в неделю и чаще) составила 25,605% (95% доверительный интервал – ДИ 17,913–34,147). Средний возраст пациентов составил 48,14 лет,

распространенность среди мужского населения 23,653%, среди женского 25,457% [4].

Выявляемость ГЭРБ закономерно увеличивается с возрастом, индексом массы тела и коморбидностью – наличием ожирения [5], сердечно-сосудистых заболеваний – артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, аритмий и сердечной недостаточности [6, 7, 8], неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [9].

Учитывая широкое распространение ГЭРБ и высокую вероятность развития осложнений, врачи любой специальности должны хорошо владеть алгоритмом верификации диагноза, современными методами лечения и профилактики.

Профессиональные научные сообщества, обращаясь к широкой врачебной аудитории, постоянно расширяют освещение вопросов адекватной диагностики и лечения ГЭРБ [10, 11, 12, 13, 14].

Достаточно подробно показаны сложности диагностики и лечения этой нозологической формы остаются темой постоянного обсуждения ввиду разнообразных внепищеводных симптомов, фактически фенотипов ГЭРБ, нередко маскирующих истинную причину этой патологии и затрудняющих интерпретацию результатов диагностических исследований.

При этом и у врача, и у больного нередко сохраняется неудовлетворенность результатами проводимой терапии.

Все вышесказанное Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) к созданию более подробной классификации заболевания, алгоритмов диагностики и разработке критериев оценки эффективности проводимой терапии.

В течение 2024–2025 гг., на Экспертных советах НОГР неоднократно обсуждались различные

аспекты патофизиологии и патоморфологии гастроэзофагеального рефлюкса (МКБ 10), новые термины и определения заболевания, роль ГЭР в формировании типичной клинической картины заболевания и развитии внепищеводных симптомов. Особое внимание было уделено проблеме ГЭРБ – коморбидному состоянию, обозначающему непосредственную вовлеченность близлежащих анатомических структур в ареал повреждающего действия рефлюксно забрасываемого желудочного содержимого.

Мы полагаем, что предлагаемое вниманию профессиональной общественности практическое руководство «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: классическое течение, коморбидность и ассоциированные состояния» должно помочь врачу сориентироваться в вопросах полисимптоматики, ко- и полиморбидности, ассоциируемых с феноменом заброса желудочного и/или дуоденального содержимого в вышерасположенные анатомические структуры (пищевод, трахея, бронхи, ротоносоглотка).

Сочетание ГЭРБ с другими заболеваниями обуславливает тот факт, что коморбидность (напр., ГЭРБ и артериальная гипертензия, ГЭРБ и сахарный диабет 2 типа), оказывая взаимоотягощающее влияние на течение коморбидной патологии, требуют более широких и творческих лечебно-диагностических подходов.

Предлагая вниманию врачебного сообщества расширенную классификацию, мы уделили более подробное внимание диагностическим шкалам эндоскопических изменений слизистой пищевода при ГЭР (модернизированная Лос-Анджелесская классификация) и разделам частоты и тяжести изжоги, а также характеру рефлюктата в зависимости от его pH.

## Гастроэзофагеальный рефлюкс (Классификация научного общества гастроэнтерологов России – 2025)

- 1.0. Рефлюкс без видимых эндоскопических повреждений пищевода (к. 21.9 – Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита К-21.9, рефлюкс эзофагит (РЭ) тип А по Лос-Анджелесской классификации):
  - 1.1. Гастроэзофагеальный (ГЭР);
  - 1.2. Дуоденогастроэзофагеальный (ДГЭР).
- 2.0. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (К 21.0 – Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом, типы ГЭРБ В, С, D по Лос-Анджелесской классификации):
  - 2.1. Фенотип с типичными клиническими симптомами ГЭР
  - 2.2. Фенотип с атипичными клиническими симптомами (с вовлечением внепищеводных органов)
    - 2.2.1. Оральный;
    - 2.2.2. Отоларинго-трахеальный;
    - 2.2.3. Бронхопульмональный;
    - 2.2.4. Коронарный (ангинальный и/или аритмический);
    - 2.2.5. Экстракоронарный торакалгический;
    - 2.2.6. Смешанный
- 3.0. ГЭРБ и коморбидные состояния
  - 3.1. ГЭРБ и гастроэнтерологическая коморбидность (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) – бессимптомная, с симптоматикой ГЭР, транзиторная; фиксированная; функциональная диспепсия (ФД); синдром раздраженного кишечника (СРК); с множественной гастроэнтерологической коморбидностью (ФД, СРК, ГПОД).
  - 3.2. ГЭРБ в сочетании с соматическими заболеваниями (сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, саркопения и т.д.).
    - 3.2.1. ГЭРБ на фоне лекарственной терапии соматического заболевания, способствующей снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, повреждению пищевода;
    - 3.2.2. ГЭРБ, развившаяся после бариатрических вмешательств.
- 4.0. Особые формы ГЭРБ
  - 4.1. ГЭРБ рефрактерная к лекарственной терапии (особенно к ингибиторам протонного насоса);

- 4.2. ГЭРБ после ее целевой хирургической коррекции (излеченная полностью; излеченная частично; рецидивировавшая);
- 4.3. ГЭРБ у беременных.
- 5.0. Оценка характера рефлюктата
- 5.1. Неустановленный
- 5.2. Кислый;
- 5.3. Щелочной;
- 5.4. Смешанный.
- 6.0. Оценка эндоскопических изменений слизистой пищевода при ГЭР (модернизированная Лос-Анджелесская классификация):
- 6.1. (0) не выявлены изменения слизистой; при морфологическом исследовании могут быть обнаружены признаки минимального воспаления (т.н. “leaky foregut”);
- 6.2. (A) – наличие одной и более линейной эрозии слизистой оболочки не более 5 мм (и далее до позиций B, C, D может быть выявлено послойное воспаление вплоть до трансэзофагеального;
- 6.3. (B) – наличие одной и более эрозий слизистой оболочки более 5 мм, не сливающихся между собой;
- 6.4. (C) – наличие множественных эрозий, сливающихся между собой, занимающие не более 75% окружности пищевода;
- 6.5. (D) – множественные эрозии, сливающиеся между собой, занимающие более 75% окружности пищевода, язвы;
- 6.5. (E) – осложненные формы ГЭРБ – кровотечения, перфорация, стриктуры, пищевод Барретта, аденокарцинома.
- 7.0. Оценка частоты и тяжести изжоги
- 7.1. Оценка тяжести изжоги: 0 – нет симптомов; 1 балл – «легкая» – симптомы, которые хорошо переносятся и не мешают повседневной деятельности и/или не нарушают сон; 2 балла – «умеренная» – симптомы незначительно мешают нормальной повседневной деятельности или сну; 3 балла – «тяжелая» – симптомы значительно нарушают обычную повседневную деятельность.
- 7.2. Оценка частоты изжоги: 0 – отсутствует; 1 балл – < 2 дней в неделю; 2 балла – 2–4 дня в неделю; 3 балла – < 4 дней в неделю или ежедневные симптомы; 4 балла – более одного раза в день [15].

## ГЛАВА 1. Эпидемиология и общие вопросы

Характерное для длительно существующей ГЭРБ хроническое воспаление может явить своим следствием развитие серьезных структурных изменений тканей пищевода – стриктур, язв, метаплазии в кишечный эпителий (пищевод Барретта) или аденокарциномы.

При вовлечении в процесс внепищеводных органов (полости рта, трахеи, бронхов, и т.д.) формируется новый фенотип заболевания, когда помимо типичных пищеводных симптомов у пациента появляются разнообразные внепищеводные проявления или синдромы, требующие не только проведения углубленного диагностического поиска и проведения подчас сложного дифференциального диагноза, но и привлечения новых алгоритмов лечения пациента.

ГЭРБ относится к крайне распространенным заболеваниям желудочно-кишечного тракта [11].

«Многоцентровое исследование Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России (МЭГРЕ)», проведенное нами в 2009–2010 гг. в 7 городах Российской Федерации (Москва, Казань, Кемерово, Красноярск, Рязань, Санкт-Петербург и Саранск), показало, что распространенность ГЭРБ составила 13,3% с разбросом по городам 11,3–14,3%, причем в Москве, превышая все показатели, составила около 25%. Изжога была отмечена у 47,5% респондентов, в том числе редкая – у 38,5%, частая – у 9%, регургитация у 42,9%, редкая – у 35,3%, частая – у 7,6%. Частую отрыжку отметили 24,3% респондентов, хронический кашель 22,9%, боли в груди 15,1%, дисфагию 11,4%.

Для устранения изжоги 88% респондентов принимали антациды, 32% блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина и только 23% – ингибиторы протонного насоса.

Обращает на себя внимание, что 52,8% опрошенных впервые обратились за врачебной помощью по поводу частых болей в груди, но только 29,3% по поводу частой изжоги.

Большинство респондентов даже при частом возникновении симптомов не придавали им существенного значения, не обращались к врачу и, соответственно, не получали адекватного лечения [16].

Исследование АРИАДНА («Анализ Распространенности Изжоги: нАциональное эпидемиологическое исследоваНие взрослого городского нАселения») показало, что изжога широко распространена среди городских жителей России, обратившихся за первичной терапевтической медицинской помощью (59,5% опрошенных); причем 22,7% испытывали частую изжогу, что позволило предполагать высокую вероятность наличия ГЭРБ у них.

Чаще всего жалобы на изжогу предъявляли лица 40–59 лет, при этом у мужчин изжога возникала два раза в неделю или чаще в большем проценте случаев, нежели у женщин. Среди лиц старше 60 лет изжогу чаще испытывают женщины, при этом у большинства из них она возникала реже двух раз в неделю [17]. Следует отметить, что результаты исследования АРИАДНА не следует сопоставлять с результатами исследования МЭГРЕ, т.к. в них использовались различные количественные критерии и группы респондентов.

Более поздние данные показали, что распространенность ГЭРБ среди взрослого населения России составляет 18–46%, при этом у 45–80% больных был выявлен эзофагит. В общей популяции населения частота встречаемости эрозивного эзофагита оценивают в 5–6%, при этом у 65–90% больных

эзофагит носит эрозивный характер – А и В степеней по Лос-Анджелесской классификации, а у 10–35% – эзофагит стадий С и D [18].

Согласно Global Burden of Disease Study, в период с 1990 по 2017 г. в мире наблюдался значительный рост зарегистрированных случаев ГЭРБ с 424 млн (95% доверительный интервал – ДИ 372–477) до 709 млн (95% ДИ 626–795) [12].

Метаанализ, обобщивший результаты 102 исследований, показал, что глобальная распространенность ГЭРБ составляет 13,98% (95% ДИ 12,47–15,56) [3].

Интересно, что наиболее высокая частота ГЭРБ отмечается в странах Северной Америки – 19,55% (95% ДИ 15,60–23,83), а низкая – в странах Азии – 12,92% (95% ДИ 10,51–15,53) [3].

Симптомы изжоги и регургитации наблюдаются у 10–20% населения в западных странах, при этом клинически тяжелая изжога встречается у 6% населения. Отмечено увеличение доли пациентов с жалобами на регургитацию (до 16%).

Еженедельные и ежедневные симптомы значительно влияют на трудоспособность и ухудшение качества жизни.

Метаанализ 11 исследований (47247 респондентов) показал значительные вариации еженедельных симптомов изжоги и регургитации в России (от 6,4% до 23,6%, что в среднем составило 14,5%) [19].

Более низкие показатели распространенности получены в регионах Восточной Сибири, Хакасии, в Республике Татарстан, Забайкальском крае что, вероятно, связано с определенным этническим составом данных регионов.

В то же время, в регионах с преобладанием лиц европейского типа (в том числе казаки, поморы) данный показатель был значительно выше [19, 20, 21, 22, 23, 24, 25].

В другом многоцентровом исследовании по анализу распространенности симптоматики ГЭРБ в амбулаторно-поликлинических учреждениях России, за период 2015–2017 гг. было опрошено 7216 респондентов. Оказалось, что еженедельные изжога/регрurgитация встречались в 34,2% случаев [6].

Исследование 2019 г. показало, что 47,8% пациентов с клиникой ГЭРБ имеют эрозивный эзофагит, при этом возрастание стажа заболевания повышает риски тяжести. Так, стаж заболевания более 5 лет повышает риск (ОШ 1,85) высокой

степени изменений в пищеводе (В, С или D по Лос-Анджелесской классификации).

К факторам, также повышающим риск развития эрозивного эзофагита отнесены избыточная масса тела, ожирение, окружность талии выше нормальных значений, инфицированность *H. Pylori*, наличие коморбидной патологии и сопутствующей лекарственной терапии [26].

Ожирение считается одним из основных факторов риска возникновения и неблагоприятного течения ГЭРБ [27].

У таких пациентов риск ГЭРБ увеличивается более чем на 50% [4].

Один из метаанализов наглядно показал, что самая низкая распространенность ГЭРБ выявлена у лиц с индексом массы тела  $<18,5 \text{ кг/м}^2$  (6,64%, 95% ДИ 3,40–10,82), тогда как самая высокая распространенность регистрировалась у лиц с индексом массы тела  $\geq 30,0 \text{ кг/м}^2$  (22,63%, 95% ДИ 17,33–28,41) [28].

Табаккурение является также распространенным фактором риска ГЭРБ. Россия относится к странам с высокой долей курильщиков среди населения, что особенно выражено среди мужчин. В одном из крупнейших метаанализов обнаружено, что частота ГЭРБ у курильщиков значительно выше в сравнении с лицами контрольной группы (ОШ 1,26, 95% ДИ 1,04–1,52). Хроническое табакокурение приводит к снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, а также удлиняет время пищеводного клиренса за счет снижения функции слюнных желез [4].

Метаанализ 9 исследований установил корреляцию рисков развития ГЭРБ и сахарного диабета 2 типа (отношение шансов – ОШ 1,61, 95% доверительный интервал – ДИ 1,36–1,91;  $p=0,003$ ), причем выявлена неизменная закономерность развития коморбидности – появление симптоматики патологического рефлюкса у лиц моложе 50 лет (ОШ 1,7, 95% ДИ 1,22–2,37;  $p=0,001$ ) [29].

Установлена тесная ассоциативная связь между ГЭРБ и сердечно-сосудистыми заболеваниями, наибольшая – артериальной гипертензией [30], ишемической болезнью сердца, аритмиями и сердечной недостаточностью [8].

Широко используемые кардиотропные средства также могут провоцировать ускоренные темпы развития ГЭРБ, например, блокаторы кальциевых каналов, нитропрепараты или варфарин [31, 32].

## ГЛАВА 2. Патофизиология и патоморфология гастроэзофагеального рефлюкса

### Нарушение кинетики пищевода

Патогенез гастроэзофагеального рефлюкса включает взаимодействие факторов анатомических, физиологических и образа жизни.

Естественные физиологические механизмы, включающие прокинетическую перистальтику пищевода, тонус диафрагмального пищеводного сфинктера, выработку и заглатывание слюны и пр., защищают от щелочную среду пищевода от кислого гастроэзофагеального рефлюкса.

Слюна содержит буферизующий кислоту бикарбонат и протекторные факторы, напр., фактор роста, эпидермальный, способствующие восстановлению структуры и защитных свойств слизистой оболочки [33].

Прокинетическая перистальтика обеспечивает попадание проглоченного содержимого из пищевода в желудок, проглоченная слюна содержит бикарбонат и имеет слегка щелочную реакцию;

слюнные муцины выполняют функцию «смазки», подслизистые железы пищевода секретируют бикарбонат и муцин, в норме способствующие поддержанию физиологически сбалансированного состояния и защищают дистальную слизистую оболочку пищевода от неестественного возврата кислого содержимого желудка в щелочную среду пищевода.

Физиологический антирефлюксный механизм включает регуляцию тонуса верхнего и нижнего пищеводных сфинктеров, ножек диафрагмы, глотательную перистальтику пищевода, а также механизмы нейтрализации кислоты в слизистой оболочке пищевода и ее защиты от повреждающего действия рефлюктата муцином [34].

Верхний пищеводный сфинктер, образованный поперечнополосатой мускулатурой, предотвращает регургитацию желудочного содержимого в глотку, непосредственное повреждение ее слизистой оболочки. Следует помнить, что стенка нижней трети пищевода образована гладкой мускулатурой.

В формировании «запирательного» антирефлюксного барьера участвуют ножки пищеводного отверстия диафрагмы и угол Гиса. Их сжимающее пищевод извне действие реализуется при повышении внутрибрюшного давления и препятствует возникновению рефлюкса, однако при грыже пищеводного отверстия диафрагмы данный механизм защиты теряет свою функцию [35]. ГЭР развивается после того, как антиперистальтические агрессивные факторы преодолевают защитный барьер пищеводно-желудочного перехода, эзофагеальный кислотный клиренс и резистентность слизистой оболочки [33].

Механизмы, участвующие в патогенезе ГЭР включают:

- дисфункцию тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС), преходящие расслабления НПС, нарушения эзофагеального клиренса кислоты и двигательную дистонию желудка;
- анатомические факторы, напр., грыжу пищеводного отверстия диафрагмы;
- висцеральную гиперчувствительность;
- различные нарушения резистентности слизистой оболочки [36].

Базальное давление НПС может иметь первостепенное значение в спокойном горизонтальном положении и в постпрандиальном периоде, тогда как пониженный тонус НПС может предрасполагать к развитию рефлюкса ночью и после еды.

Если какой-либо из этих защитных механизмов скомпрометирован, вредные эффекты являются аддитивными, увеличивая количество рефлюксов, их интенсивность и развитие анатомических нарушений.

Нижнепищеводный сфинктер (НПС) представляет собой сложную зону высокого давления, которая защищает пищевод от рефлюкса желудочного содержимого, расположенная в области гастроэзофагеального перехода и состоящая из двух компонентов: собственно НПС – сегмента тонически сокращающихся гладких мышц, расположенного в дистальном отделе пищевода, и ножек диафрагмы.

Внутренний компонент НПС представлен мышечными волокнами пищевода и находится под нейрогормональным контролем.

Внешний компонент состоит из ножек диафрагмы и диафрагмально-пищеводной связки, которые обеспечивают анатомическую поддержку НПС и дополнительную защиту от желудочного рефлюкса [37].

Как НПС, так и диафрагма способствуют физиологическому функционированию гастроэзофагеального сфинктера.

Выделены четыре механизма релаксации НПС: вызванная стимуляцией блуждающего нерва, вызванная глотанием, вызванная растяжением пищевода и спонтанная преходящая релаксация НПС.

НПС иннервируют как симпатические (в первую очередь спланхнические) и парасимпатические (вагусные) волокна, при этом вагальный путь необходим для рефлекторного расслабления НПС [38].

Физиологическое расслабление НПС, предшествующее сокращению пищевода, способствует прохождению пищи в желудок. В норме нижний пищеводный сфинктер время от времени раскрывается для освобождения желудка от заглоченного воздуха (отрыжка воздухом). В состоянии покоя НПС поддерживает зону высокого давления, которая на 15–30 мм рт. ст. превышает внутрижелудочное давление, в зависимости от индивидуальных особенностей.

НПС должен не только расслабиться, но и достаточно раскрыться, чтобы обеспечить прохождение пищевого комка в желудок. Расслабление НПС – это активный процесс, опосредованный нейротрансммиттерами, раскрытие связано с пассивными свойствами НПС. В нормальных условиях для свободного прохождения пищевого комка в желудок требуется раскрытие диаметром 13 мм [39].

Преходящая/транзитная релаксация нижнего пищеводного сфинктера – спонтанное расслабление. НПС без глотания – это физиологический механизм, наблюдаемый как у здоровых людей, так и при ГЭР.

Рвота, отрыжка и гастроэзофагеальный рефлюкс обусловлены дистонией НПС [33, 40, 41].

Выделяют два вызывающих рефлюкс механизма:

- низкое базальное сфинктерное давление, приводящее к свободному, в основном ночному, рефлюксу, чаще в положении лежа на спине,
- учащенное, преходящее расслабление нижнего пищеводного сфинктера с нормальным или повышенным давлением в покое НПС, приводящее к дневному рефлюксу в вертикальном положении [42].

Выявлено, что при НЭРБ давление, создаваемое нижним пищеводным сфинктером и ножками диафрагмы, находится в пределах нормы [43]. Именно у таких пациентов механизм рефлюкса обусловлен преходящими спонтанными и неадекватными расслаблениями НПС сфинктера [44].

Снижение давления в НПС является важным компонентом антирефлюксного барьера [45, 46].

Рефлюкс, возникающий при аномально низком давлении в НПС в покое, способствует увеличению градиента давления между пищеводом и желудком [47, 48, 49].

Снижают тонус НПС, т.е. фактически способствуют развитию ГЭР:

- эндогенные гормоны (холецистокинин, прогестерон во время беременности),
- лекарственные препараты (нитраты, блокаторы кальциевых каналов и т.д.), – определенные пищевые продукты (жирная пища, шоколад),
- привычные удовольствия – табакокурение, кофеин и алкоголь.

При ожирении и на поздних сроках беременности выявлен более высокий градиент давления между пищеводом и желудком [50, 51].

ГЭР развивается также вследствие относительной или абсолютной недостаточности запирательного механизма кардии.

К относительной недостаточности кардии может привести значительное повышение интрагастрального давления при сохраненном запирательном механизме.

Относительная недостаточность кардиального затвора встречается у 9–13% больных с ГЭРБ [52]. Гораздо чаще имеет место абсолютная кардиальная недостаточность, связанная с нарушением запирательного механизма кардии.

### Дисбиоз пищевода

Как уже было показано, далеко не у всех больных с симптоматикой ГЭР имеются эндоскопические знаки поражения пищевода, что явилось причиной широкого употребления термина и понятия НЭРБ – неэрозивной рефлюксной болезни. Однако, само наличие симптоматики заставляет предположить повышенную проницаемость слизистой, причиной чего может быть в том числе и дисбиотическое воспаление [57].

Пищеводная микрофлора здоровых является резидентной и представлена в основном грамположительными бактериями, среди которых наиболее распространены *Firmicutes* (*Streptococcus*), затем *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria* [58].

Изменение и состава микрофлоры пищевода и клинические проявления ГЭРБ обусловлены воспалением [59].

При рефлюкс-эзофагите преобладают грамотрицательные анаэробы/микроаэрофилы (отношение шансов 15,4), т.к. мембрана грамотрицательных микроорганизмов устойчива к кислой pH, воздействию желчных солей, протеаз и пр. [60, 61].

При рефлюкс-эзофагите наиболее распространенными видами являются *Proteobacteria* (43%), *Firmicutes* (33%), *Fusobacteria* (10%), *Bacteroidetes* (10%), *Saccharibacteria* (2%) и *Actinomyces* (2%). Выявлено 11 родов ( $\geq 3\%$ ), в основном *Streptococcus* (20%), *Pasteurella* (10%), *Haemophilus* (9%), *Fusobacterium* (9%), *Klebsiella* (9%), *Prevotella* (5%), *Neisseria* (4%), *Veillonella* (3%), *Bacillus* (3%) и *Helicobacter pylori* (3%) [62].

Другие исследователи выявили, что у больных ГЭРБ и здоровых добровольцев наиболее распространенными типами бактерий в пищеводе и желудке были *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacterium*, причем при ГЭРБ пропорции *Proteobacteria* достоверно ниже.

Освобождение полости пищевода от инородного тела, в данном случае – пищевого комка, продвижение его по пищеводу каналу и клиренс кислоты начинаются с перистальтики после проглатывания, что и дополняется большей буферизацией за счёт проглоченной слюны [53].

Выделяются перистальтические и не перистальтические движения пищевода.

Скоординированная и эффективная перистальтика пищевода является основным механизмом полноценного болюсного транспорта и своевременного устранения рефлюкса.

При ГЭР ввиду моторной дисфункции пищевода, продвижение пищевого комка по пищеводу задерживается, что приводит к патологическим моторным паттернам [54]. Кислый рефлюкс способствует изменению моторики пищевода [55].

При эзофагитах наблюдается двигательная дисфункция тела пищевода [55].

Если изжога носит позиционный характер, то при переходе пациента в вертикальное положение должно происходить опорожнение пищевода под действием силы тяжести. Задержка проглоченного пищевого комка в пищеводе, связанная с нарушениями вторичной перистальтики, является одним из важных факторов развития эзофагита [56].

В пищеводе при ГЭРБ наблюдалось снижение относительного количества *Acetobacteraceae*, *Bacillaceae*, *Bdellovibrionaceae*, *Clostridiales Insertae Sedis XI*, *Fusobacteriaceae*, *Moraxellaceae*, *Pasteurellaceae* и *Rhodocyclaceae*, а в желудке выявлено более высокое содержание бактерии семейств *Leptotrichiaceae* и *Veillonellaceae* [63].

Мощный патогенассоциированный молекулярный паттерн липополисахарид (ЛПС) оболочки грамотрицательных бактерий активирует Toll-подобные рецепторы, способствуя секреции провоспалительных цитокинов IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и хемокинов [64].

TNF- $\alpha$  инициирует работу индуцибельной NO-синтазы 1 эндотелиоцитов и макрофагов, что приводит не только к расслаблению нижнего пищеводного сфинктера. Кроме этого, ЛПС задерживает опорожнение желудка через механизм индуцирования экспрессию циклооксигеназы 2, что сопровождается повышением давления в желудке и усугубляет ГЭР [65].

Кроме этого механизма ГЭР показано, что на функциональную активность пищевода влияет также состояние микробиома тонкой и толстой кишки [66].

Предположено наличие реципрокной причинно-следственной связи между состоянием стенки пищевода и изменениями его микрофлоры – патогенная микрофлора ремоделирует слизистую оболочку, в то время как само наличие воспаления приводит к дальнейшему изменению состава микроокружения [67].

Так, при расщеплении ферментируемых в тонкой кишке олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов образуется большое количество газов, способствующих развитию рефлюкса [68, 69].

Однако не все исследования выявляют дисбиозы при эзофагитах [70, 71].

Рисунок 1.

Картина воспалительных изменений при ГЭРБ – сочетание базально-клеточной гиперплазии, увеличения длины сосочков, внутриэпителиального воспаления, межклеточного отека с расширением межклеточных пространств (спонгиоза), баллонных клеток и сосудистых изменений в плоскоклеточной слизистой оболочке.

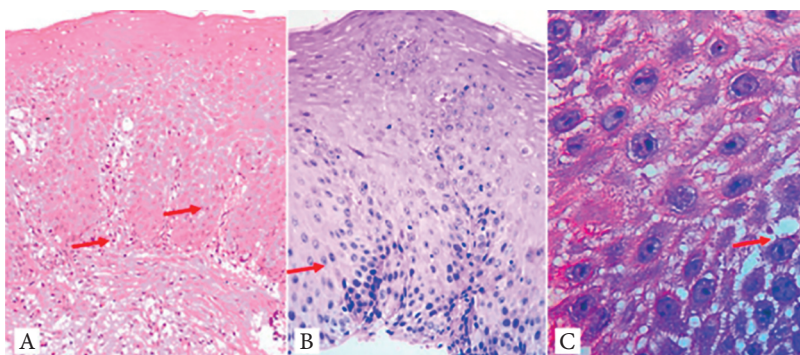
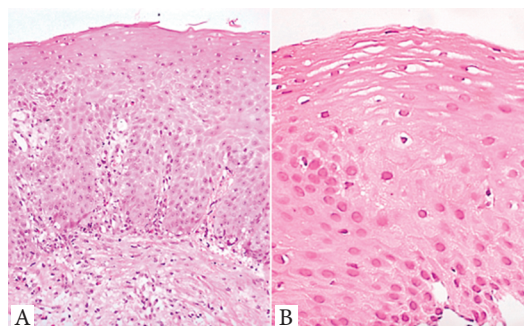


Рисунок 2.

Выраженность гистологических признаков эрозивного эзофагита в области эрозии у пациента 62 лет с 8-летним анамнезом ГЭРБ и эндоскопическими признаками рефлюкс-эзофагита степени С по данным ЛА. (а) – Удлинение стромальных сосочков и базальноклеточная гиперплазия (стрелки), (б) – Базальноклеточная гиперплазия с пролиферативным акантозом (стрелка), (с) – Расширенные межклеточные пространства (стрелка). В собственной пластинке имеется мононуклеарный воспалительный инфильтрат. Гематоксилин и эозин. (а) —×200, (б) —×400, (с) —×900.



## Морфологические изменения слизистой пищевода

Видимые повреждения слизистой оболочки пищевода при эндоскопии выявлены у 30% пациентов с ГЭР (эрозивный эзофагит, из них у 10% – пищевод Барретта), но у 60–70% пациентов видимые макроскопические повреждения могут отсутствовать (неэрозивная рефлюксная болезнь, НЭРБ) [72, 73].

Морфологические изменения с развитием рефлюкс эзофагита различной степени тяжести, формированием пищевода Барретта и ассоциированной с ним аденокарциномы проявляются на уровне мукозального барьера пищевода и его составляющих, обеспечивающих резистентность слизистой оболочки в условиях ГЭРБ [74].

Компоненты слизистого барьера, обеспечивающие резистентность слизистой оболочки пищевода от воздействия повреждающих факторов, включают предэпителиальный, эпителиальный и постэпителиальный уровни защиты.

Самый поверхностный, презэпителиальный уровень защиты – это слой слизи, нейтрализующий рефлюксное содержимое и защищающий плоский эпителий пищевода от контакта с ним.

Основные защитные гликопротеины – муцины поступают в пищевод со слюной и также секретируются собственными железами пищевода. Повышение секреции муцинов ассоциировано с восстановлением протекторных свойств слизистой оболочки и, наоборот, существенно снижено в условиях прогрессирования эзофагита [75]. К факторам предэпителиальной защиты относят резидентную микробиоту [76].

Следующим этапом защиты (эпителиальный уровень), является собственно слизистая оболочка пищевода, представленная многослойным плоским неороговевающим эпителием, который состоит из трех различных слоев: поверхностного слоя клеток плоского эпителия, клеток шиповатого слоя и слоя базальных клеток [77, 78].

Важнейшим механизмом формирования целостности эпителиального слоя является особый молекулярный комплекс, обеспечивающий формирование межклеточных контактов в поверхностном и шиповатом слоях [79].

Характерные морфологические изменения плоского эпителия при ГЭРБ включают гиперплазию базальных клеток, удлинение сосочков, внутриэпителиальное воспаление и расширенные межклеточные пространства (РМП) [79, 80, 81]. Среди этих изменений расширенные РМП особенно значимы, поскольку они отражают нарушения целостности слизистой оболочки и снижение ее резистентности у пациентов как с эрозивной, так и неэрозивной ГЭРБ [82]. РМП связано с потерей плотных соединений между плоскими клетками [83].

Незначительное закисление межклеточного пространства может спровоцировать возникновение типичных симптомов ГЭР даже при отсутствии эндоскопических изменений [84]. Эти воспалительные медиаторы, наряду с привлеченными иммунными клетками, снижают экспрессию белков – окклюдинов и клаудинов, что приводит к нарушению апикального соединительного комплекса.

Постэпителиальный уровень защиты обеспечивается кровоснабжением слизистой оболочки и механизмами поддержания кислотно-основного состояния ткани. Морфологические признаки рефлюкс-эзофагита в дистальном отделе пищевода изменчивы и неспецифичны и включают в себя базальную клеточную гиперплазию, удлинение сосудистых сосочков, межклеточный отек, наличие интраэпителиальных эозинофилов, интраэпителиальный лимфоцитоз, баллонную дегенерацию плоскоклеточных клеток и изъязвления/эрозии [85] (рис. 1–6).

Характер рефлюксата может влиять на тип метаплазии эпителия (рис. 6).



Рисунок 3.

Слизистая оболочка пищевода в области эрозивного дефекта у пациента 62 лет с 8-летним анамнезом ГЭРБ и эндоскопическими признаками рефлюкс-эзофита степени С по ЛП до (а) и через 4 недели после начала терапии ИПП и эзофагопротектором (б). (а) – Гиперплазия веноулярной эктазии базального слоя; Высота стромальных сосочков составляет 60%, показаны расширенные межклеточные пространства. (а) –  $\times 200$ . (б) – Слабо выраженная гиперплазия базальных клеток; Слабое расширение внутриклеточных контактов происходит нерегулярно. Гематоксилин и эозин. (а) –  $\times 200$ , (б) – 400

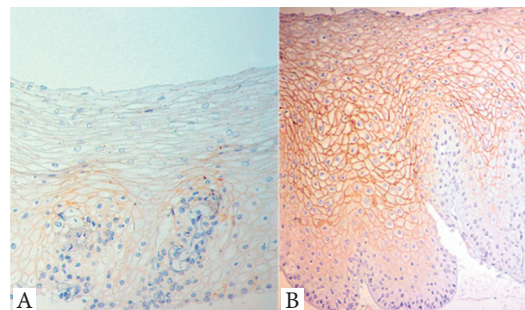


Рисунок 4.

Экспрессия клаудина-1 на краю эрозивной области у 62-летнего пациента с 8-летним анамнезом изжоги и приема антацидов по требованию, ожирением (ИМТ 32,5), артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, а также эндоскопическими признаками рефлюкс-эзофита LA степени С до (а) и после терапии ИПП и эзофагопротектором (б). Показана потеря экспрессии маркера в большинстве клеток эпителия верхнего слоя (а) и наличие экспрессии по всей толщине эпителиального слоя после терапии (б). (а) –  $\times 400$ , (б) –  $\times 250$ .

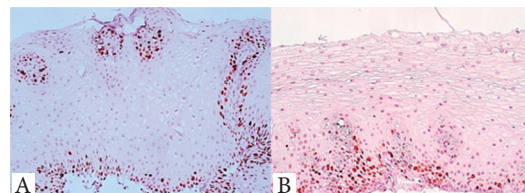


Рисунок 5.

Экспрессия Ki-67 – классического маркера клеточной пролиферации – в области эрозивного дефекта слизистой оболочки пищевода у пациента 62 лет с 8-летним анамнезом изжоги и приема антацидов по требованию, ожирением (ИМТ 32,5), артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, а также эндоскопическими признаками рефлюкс-эзофита LA степени до (а) и после лечения (б). Увеличенная высота стромальных сосочков с положительными отметками в большинстве базальных клеток (а) и только в отдельных клетках для сравнения (б). (а, б) –  $\times 200$ .

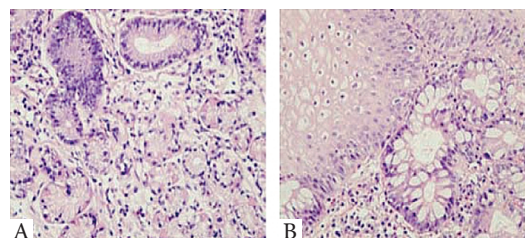
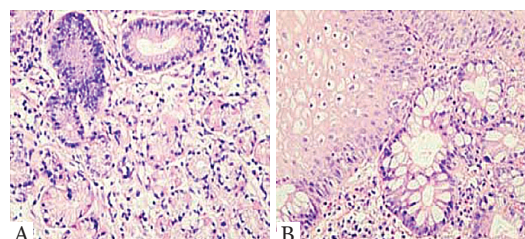


Рисунок 6.

А – желудочная метаплазия эпителия пищевода, В – кишечная метаплазия эпителия пищевода. А: Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 20$ . Фрагмент слизистой оболочки, покрытый местами многослойным плоским эпителием, местами цилиндрическим эпителием желудочного типа с париетальными клетками. В собственной пластинке отмечается умеренно выраженная инфильтрация лимфоплазмозитарными элементами. В: Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 40$ . Фрагмент слизистой оболочки, покрытый местами многослойным плоским эпителием, местами цилиндрическим эпителием с признаками выраженной кишечной метаплазии [86].



Синергизм соляной кислоты, пепсина и желчных кислот оказывает наибольшее повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода при значениях pH от 1 до 3, поэтому наличие желчного рефлюксата значительно увеличивает риск развития пищевода Барретта, дисплазии и неоплазии эпителия пищевода [87, 88].

Сочетание воспалительных процессов, оксидантного стресса и повышенной пролиферативной активности создают благоприятную среду для формирования эпителиальной метаплазии (пищевод Барретта) с последующим прогрессированием структурных изменений слизистой оболочки до аденокарциномы пищевода [89, 90].

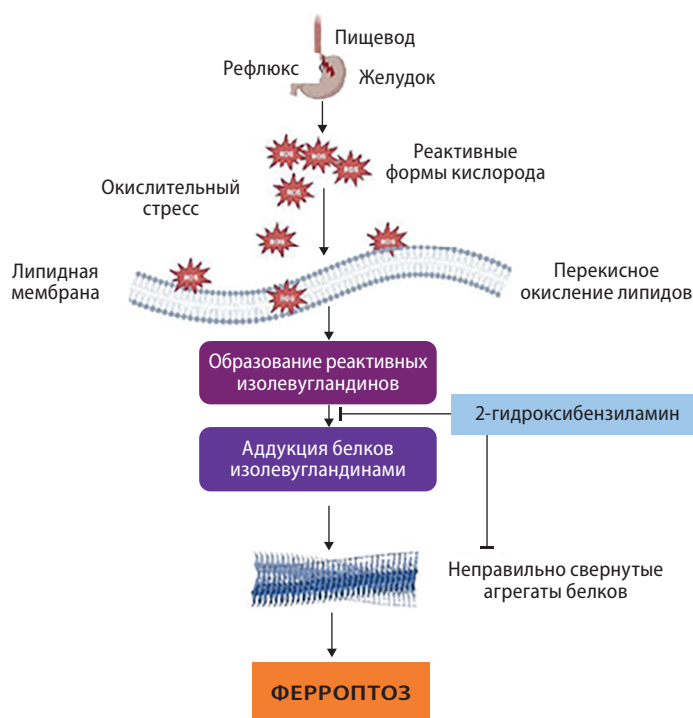
Слизистая оболочка пищевода при воздействии смешанного рефлюкса потенциально повреждается вследствие негативного химического воздействия на стенку пищевода, как при классическом гастроэзофагеальном рефлюксе, а также вследствие изменения состава микробиоты пищевода под действием желчных кислот [91].

Аномальное сворачивание белка, вызванное рефлюксом, оказывает сильное цитотоксическое действие, индуцируя ферроптоз в клетках пищевода. Повышенный уровень ферроптоза подтверждает связь повреждения тканей пищевода с повышенным уровнем перекисного окисления липидов и чрезмерным потреблением железа, в том числе и с лечебной целью [92] (рис. 7).



Рисунок 7.

Схема развития ферроптоза в результате желчно-кислого гастроэзофагеального рефлюкса



## ГЛАВА 3. Клиническая составляющая

### 1.0. Рефлюкс без видимых эндоскопических повреждений пищевода

Код 21.9 – гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита, рефлюкс-эзофагит (РЭ) тип А по Лос-Анджелесской классификации.

Гастроэзофагеальный рефлюкс – антиперистальтический заброс желудочного и/или дуоденального содержимого в пищевод, нередко трансформирующийся в гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь.

#### 1.1. Физиологический гастроэзофагеальный рефлюкс

Процесс заброса желудочного содержимого в пищевод, возникающий главным образом, после приёма пищи, не сопровождается дискомфортом. Продолжительность этих рефлюксов и их частота в течение суток и, особенно ночью, небольшая.

#### 1.2. Патологический гастроэзофагеальный рефлюкс

Заброс содержимого из желудка и/или двенадцатиперстной кишки в пищевод, при котором pH пищевода становится меньше 4, характеризующийся патологически высокой частотой и/или длительностью эпизодов заброса содержимого желудка в пищевод. Клиническими проявлениями ГЭР является

изжога, некоронарогенная боль за нижней третью грудины или в верхней части эпигастрия, отрыжка-регургитация, дисфагия и одинофагия, возникающие после приема пищи, алкоголя, другого пищевого раздражителя или акта табакокурения с частотой менее 2 раз в неделю.

#### 1.3 Дуоденогастральный рефлюкс

Заброс содержимого двенадцатиперстной кишки (ДПК) в полость желудка и в пищевод.

Хотя эпизодические забросы могут наблюдаться у здоровых людей (примерно у 15% населения, преимущественно ночью), патологическим состояние считается лишь при стойком повышении кислотности желудочного сока (pH > 5) более чем на 10% времени суток вне связи с приёмом пищи.

Причины возникновения – развитие антиперистальтических моторных волн, асинхронизм деятельности клеток нейромышечных узлов Рамона-и-Кахаля, недостаточность пилорического сфинктера,

повышение давления в начальных отделах тонкой кишки, агрессивное действие компонентов дуоденального содержимого (желчных кислот, панкреатических ферментов) на слизистую желудка.

Предрасполагающие факторы – язвенная болезнь желудка и 12-типерстной кишки, нарушение тонуса сфинктера Одди с дуоденостазом, приём некоторых лекарств (НПВС, желчегонных).

Может быть одним из ранних признаков рака пилорического отдела желудка, может сочетаться со рвотой с примесью желчи, упорным чувством горечи во рту, желтым налетом на корне языка.

## 2.0. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

К 21.0 – Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом, типы ГЭРБ В, С, D по Лос-Анджелесской классификации.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – хронический прогрессирующий воспалительный процесс, локализующийся преимущественно в нижней трети пищевода (рефлюкс-эзофагит), обусловленный частыми (более 2 дней в неделю) рецидивирующими забросами желудочного и/или дуоденального

содержимого в пищевод с постепенным вовлечением верхней трети пищевода, ротовой полости, рото- и носоглотки (стоматит, кариес, ларингит, глоссит, синусит и др.) и воздухопроводных путей (кашель, бронхоспазм, ночное апное, бронхит, альвеолит и др.), сердца (кардиалгии, стенокардия, в т.ч. позиционная, ночная и др.) и других органов пищеварения (кишечник, поджелудочная железа, органы желчевыведения), часто ассоциированный с коморбидностью.

### 2.1. Фенотип с типичными клиническими симптомами ГЭР

Врачу необходимо оценить особенности клинической картины.

Врач первого контакта (терапевт, врач общей практики), к которому обращается первичный пациент с рефлюксным синдромом, для уточнения диагноза направляет его на ЭГДС.

В случае невозможности осуществить данное исследование в ближайшие несколько дней или пациент уже самостоятельно начал прием ИПП, H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов, то их необходимо отменить на 14 дней и проводить ЭГДС «на чистом фоне», используя для купирования симптомов антациды/альгинаты.

По результатам ЭГДС могут быть обнаружены стриктуры пищевода, признаки грыжи пищевого отверстия диафрагмы. В такой ситуации необходимо провести рентгенологическое исследование, в т.ч. (по показаниям) и в положении Транделенбурга.

Если подтверждается наличие грыжи пищевого отверстия диафрагмы, стриктуры пищевода – пациент должен быть проконсультирован торакальным хирургом для решения вопроса о необходимости и целесообразности хирургического лечения.

Если при ЭГДС имеются признаки пищевода Баррета, которые в дальнейшем подтверждаются результатами биопсии – пациент передается для дальнейшего лечения и наблюдения к гастроэнтерологу.

Независимо от эндоскопической картины ГЭРБ – эрозивная классов А-D по Лос-Анджелесской классификации или НЭРБ, необходимо осуществить тестирование на *H. pylori*.

При положительных результатах теста – проводится эрадикационная терапия в соответствии с положениями действующих клинических рекомендаций и с последующим контролем ее эффективности.

При высокой вероятности внепищеводных проявлений ГЭРБ показано проведение рН-импедансометрии, манометрии высокого разрешения. В ситуациях, когда данные методики по какой-либо причине недоступны, пациент должен быть проконсультирован у специалистов: отоларинголога, пульмонолога, стоматолога.

При подозрении на связь имеющихся нарушений ритма с ГЭРБ до консультации кардиолога/аритмолога показано проведение суточного мониторинга электрокардиограммы. При этом необходимо проинформировать пациента о необходимости фиксировать в дневнике самонаблюдения возникновение не только кардиальных симптомов,

но и появление изжоги, отрыжки. Это поможет подтвердить или опровергнуть связь имеющихся у пациента симптомов с ГЭР или ДГР.

При высокой вероятности смешанного рефлюкса необходимо обследование билиарного тракта – на начальном этапе самым доступным и достаточно информативным можно считать ультразвуковой метод, при необходимости может быть осуществлена ультрасонография желудка с водной нагрузкой. По показаниям возможно проведение компьютерной, магнитно-резонансной томографии.

С учетом полученных результатов рН-импедансометрии, манометрии высокого разрешения или других методов обследования, результатов консультаций узких специалистов лечащий врач корректирует проводимое лечение.

В настоящее время предлагаются трехэтапная технология диагностирования ГЭР.

Первый этап – клинический, диагноз может быть установлен на основании характерных симптомов, вызывающих беспокойство пациента (при условии правильного и одинакового понимания этих симптомов врачом и больным).

Второй этап – при выявлении изменения со стороны слизистой оболочки пищевода (по данным эндоскопического, гистологического или электронно-микроскопического исследований биоптата слизистой оболочки пищевода).

Третий этап – на основании инструментальных методов, подтверждающих рефлюкс содержимого желудка в пищевод (например, мониторинг рН пищевода) при наличии типичных/атипичных симптомов или осложнений [93].

Для подтверждения ГЭР следует использовать «Перечень диагностических приемов и манипуляций...» (табл. 1) и «Диагностический алгоритм...» (табл. 2).

Диагностика должна начинаться с анализа жалоб и анамнеза заболевания.

Среди основных пищеводных симптомов центральное место занимает изжога – чувство глубокого ретростерального жжения, распространяющегося вверх от мечевидного отростка. Изжога при ГЭРБ имеет некоторые особенности: она может носить почти постоянный характер в течение дня, однако патогномичным симптомом для ГЭРБ является ее четкая зависимость от положения тела.

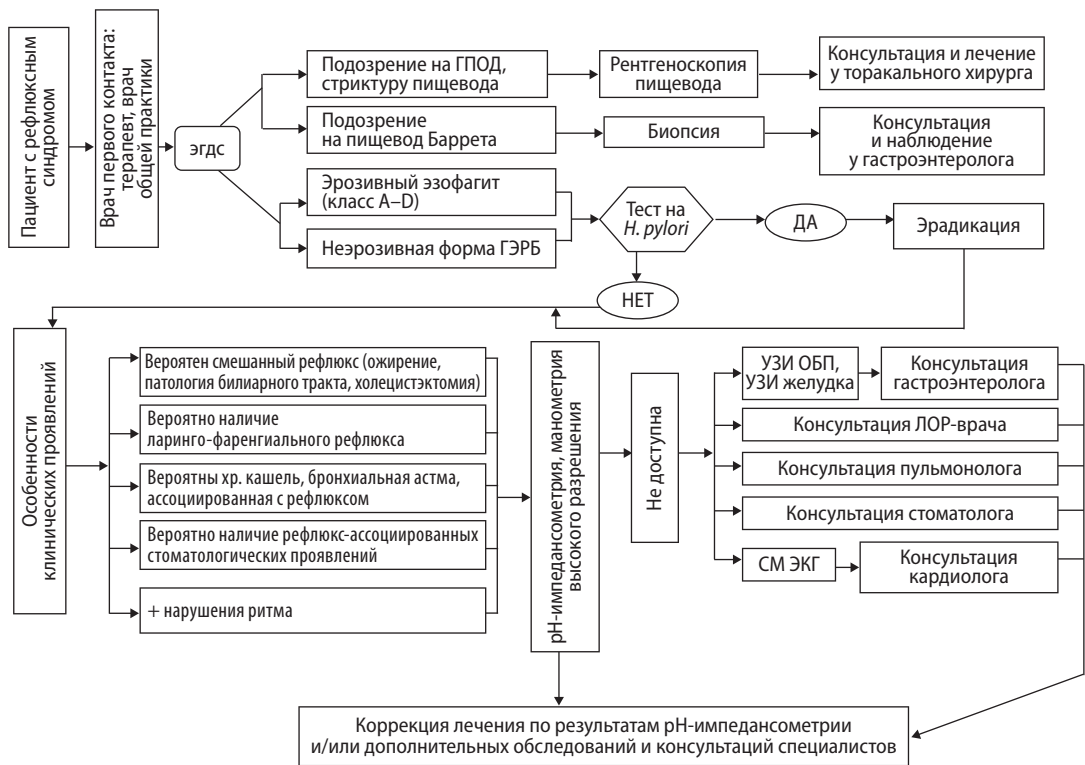
Национальное определение изжоги, принятое VII съездом Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) в 2007 году, гласит:

«Изжога – чувство жжения за грудиной и/или «под ложечкой», распространяющееся снизу вверх, индивидуально возникающее в положении сидя,

Таблица 1. Перечень диагностических приемов и манипуляций для подтверждения наличия ГЭР [26].

| Метод                                                         | Показания                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Чувствительность/ специфичность,%                            |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Анализ симптомов заболевания                                  | Первичная дифференциальная диагностика между ГЭРБ и другой патологией верхних отделов ЖКТ                                                                                                                                                                                                     | 70/67<br>Низкое прогностическое значение                     |
| Опросники симптомов (GERDQ-The Reflux Disease Questionnaire.) | Первичная дифференциальная диагностика между ГЭРБ и другой патологией верхних отделов ЖКТ                                                                                                                                                                                                     | 70/65<br>Низкое прогностическое значение                     |
| Тест с ИППП                                                   | Первичная дифференциальная диагностика между ГЭРБ и другой патологией верхних отделов ЖКТ                                                                                                                                                                                                     | 71/44<br>Не является убедительным критерием диагностики ГЭРБ |
| Тест с однократным приемом альгината                          | Первичная дифференциальная диагностика между ГЭРБ и другой патологией верхних отделов ЖКТ                                                                                                                                                                                                     | 96/87                                                        |
| Эмпирическая терапия ИППП в течение 8 недель                  | Наличие типичных клинических симптомов ГЭРБ – изжоги и регургитации, при отсутствии симптомов тревоги и факторов риска развития другой патологии верхних отделов ЖКТ                                                                                                                          | 78/54                                                        |
| ЭГДС, осмотр в NBI-режиме                                     | Наличие симптомов тревоги, некардиальных болей в грудной клетке, внепищеводных проявлений ГЭРБ • Исключение другой патологии верхних отделов ЖКТ • Выявление ЭЭ, осложнений ГЭРБ (ПБ, стриктуры пищевода, аденокарцинома пищевода) • Рефрактерность эмпирической терапии ИППП в течение 8 нед | 30–40/30–40                                                  |
| pH-импедансометрия                                            | • Атипичные симптомы ГЭРБ • Дифференциальная диагностика между НЭРБ, гиперчувствительным пищеводом и функциональной изжогой • Перед оперативным лечением                                                                                                                                      | 77–100/85–100                                                |
| Внутриполостная манометрия пищевода                           | • Перед оперативным лечением • Рефрактерность эмпирической терапии ИППП в течение 8 нед                                                                                                                                                                                                       | Низкие чувствительность и специфичность                      |

Таблица 2. Диагностический алгоритм при ГЭР



стоя, лёжа или при наклонах туловища вперёд, иногда сопровождающееся ощущением кислоты и/или горечи в глотке и во рту, нередко связанное с чувством переполнения в эпигастрии, возникающее натощак или после употребления какого-либо

вида твёрдых или жидких пищевых продуктов, алкогольных или неалкогольных напитков или акта табакокурения» [10].

Особенностями изжоги при ГЭРБ являются ее усиление в горизонтальном положении или при

**Таблица 3.**  
Опросник GerdQ  
для диагностики  
ГЭР

| Вопрос                                                                                                                                     | 0 дней | 1 день | 2–3 дня | 4–7 дней |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|---------|----------|
| Как часто у Вас возникает изжога?                                                                                                          | 0      | 1      | 2       | 3        |
| Как часто Вы ощущаете заброс пищи (жидкости или еды) из желудка в глотку или рот (рефлюкс-регургитация)?                                   | 0      | 1      | 2       | 3        |
| Как часто у Вас возникает боль в верхней части живота?                                                                                     | 3      | 2      | 1       | 0        |
| Как часто у Вас возникает тошнота?                                                                                                         | 3      | 2      | 1       | 0        |
| Как часто у Вас возникают нарушения сна в связи с изжогой или рефлюкс-регургитацией?                                                       | 0      | 1      | 2       | 3        |
| Как часто Вы применяете лекарства для лечения изжоги или рефлюкс-регургитации (антациды или препараты, которые Вам порекомендовал доктор?) | 0      | 1      | 2       | 3        |

**Таблица 4.**  
Опросник «Индекс  
симптомов реф-  
люкса» (RFS)

| Как Вы оцениваете качество вашего уровня жизни за последний месяц с чувством наличия нижеперечисленных жалоб? Обведите подходящий ответ справа в зависимости от степени выраженности симптомов | Оценка симптома ларинго-фарингиального рефлюкса в баллах |   |   |   |   |   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|
|                                                                                                                                                                                                | 0                                                        | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Осиплый голос или проблемы с голосом                                                                                                                                                           |                                                          |   |   |   |   |   |
| Необходимость «очистить» горло, откашляться                                                                                                                                                    |                                                          |   |   |   |   |   |
| Затруднение при глотании еды, жидкости, таблеток                                                                                                                                               |                                                          |   |   |   |   |   |
| Появление кашля после принятия пищи или в положении лежа                                                                                                                                       |                                                          |   |   |   |   |   |
| Внезапные эпизоды затрудненного дыхания, удушья                                                                                                                                                |                                                          |   |   |   |   |   |
| Постоянный или приступообразный мучительный кашель                                                                                                                                             |                                                          |   |   |   |   |   |
| Ощущение кома в горле                                                                                                                                                                          |                                                          |   |   |   |   |   |
| Изжога, отрыжка кислым, боль за грудиной                                                                                                                                                       |                                                          |   |   |   |   |   |
| Обильное количество слизи в горле, стекание слизи по задней стенке                                                                                                                             |                                                          |   |   |   |   |   |

наклоне туловища вперед, появление или усиление после погрешностей в диете, приеме алкоголя, газированных напитков. Провоцировать возникновение изжоги могут употребление определенных продуктов (горячие свежеспеченные хлебобулочные изделия, сладкие, кислые, пряные блюда), переедание; она может возникать после курения, употребления алкоголя.

Прогностически неблагоприятны постепенное исчезновение изжоги и возникновение дисфагии, свидетельствующие о развитии пептической стриктуры в результате рефлюкс-эзофагита или рака пищевода. Регургитация часто ассоциирована с кислым или горьким привкусом во рту [94].

Отрыжка и/или регургитация усиливаются после еды, приема газированных напитков, физических упражнений, наклонов туловища вперед [95, 96].

Достаточно часто пациенты с ГЭРБ предъявляют жалобы ощущение боли за грудиной, как эквивалента изжоги. В основе некоронарогенных болей за грудиной и изжоги лежит общий механизм – раздражение слизистой оболочки пищевода рефлюктом.

Возможно, что болевые ощущения являются результатом спастического сокращения гладких мышц пищевода. Боли могут возникать при приеме пищи, усиливаться при наклоне туловища, появляться во время глотания, редко может наблюдаться иррадиация в область верхушки сердца. Иногда боль и изжога меняются интенсивностью ощущений [52].

Дисфагия не является патогномоничным симптомом ГЭРБ, возникает, как правило, при развитии саркопении или осложнений ГЭБ.

Кроме этого, могут отмечаться ощущение кома за грудиной, икота, нечастая рвота, они могут проявляться в сочетании с изжогой и отрыжкой/рефлюкс-регургитацией или быть единственным симптомом ГЭРБ [94, 96].

Для диагностики ГЭРБ в рутинной практике рекомендован Международный стандартизованный опросник GerdQ, прошедший апробацию на российской популяции. ГЭРБ диагностируется при сумме баллов более 8 [97, 98] (табл. 3, 4).

Опросник GerdQ содержит 6 вопросов, разбитые на три группы:

- группа А – вопросы о наличии симптомов, свидетельствующих в пользу диагноза «ГЭР»: изжога и регургитация;
- группа В – вопросы о симптомах, частое появление которых ставит диагноз «ГЭР» под сомнение: тошнота и боль в эпигастрии;
- группа С – вопросы о влиянии заболевания на качество жизни, свидетельствующих в пользу диагноза «ГЭР»: нарушение сна и приём дополнительных лекарственных препаратов в связи с имеющимися симптомами ГЭР.

Пациента спрашивают о его самочувствии и связанных с ним ощущениях за последнюю неделю. На каждый вопрос он может ответить одним из четырёх вариантов. Если сумма баллов  $\geq 8$ , то устанавливается диагноз «ГЭРБ» и пациент направляется к врачу-гастроэнтерологу.

Отдельно оценивается сумма баллов по группе С (расстройства сна и необходимость приема дополнительных медикаментов в связи с симптомами ГЭРБ), с помощью которой возможно проследить влияние ГЭРБ на качество жизни пациентов и динамику самочувствия в процессе лечения: при

Рисунок 8.

«Малые признаки», выявляемые при классическом эндоскопическом исследовании в нижней трети пищевода у пациента с НЭРБ [102].



сумме баллов менее 3 диагностируется умеренная ГЭРБ, при сумме более 3 баллов – выраженная ГЭРБ. На основании общего балла и балла по группе С лечащий врач уточняет диагноз и рекомендации для пациента [98].

Кроме того, с помощью оценки таких пунктов, как частота изжоги и регургитации (группа А), расстройства сна и необходимость приема дополнительных медикаментов в процессе лечения (группа С) показана возможность опросника GerdQ отражать эффективность проводимой терапии при его использовании в динамике. Эффективным признается лечение в случае наличия изжоги, регургитации или расстройств сна не более, чем 1 раз в неделю [99].

Опросник GerdQ используется в приложениях, устанавливаемых на современные смартфоны и оказывающие помощь пациенту на доврачебном этапе, в частности в мобильном приложении «Изжога. ГЭРБ, работающим под управлением ОС Android (<https://gastroscan.ru/literature/authors/10271>).

На каждый вопрос есть 4 варианта ответа: 0 дней, 1 день, 2–3 дня, 4–7 дней. При ответах на первый, второй, пятый и шестой вопросы за «0 дней» начисляется 0 баллов. За каждый последующий ответ баллы прибавляются: «1 день» – 1 балл, «2–3 дня» – 2 балла, «4–7 дней» – 3 балла. Баллы за ответы на вопросы 3–4 начисляются в обратном порядке, от 3 баллов за ответ «0 дней» до 0 баллов за ответ «4–7 дней».

Если сумма баллов по результатам анкеты достигает 8 и выше, вероятность ГЭРБ составляет больше 80%.

#### Эндоскопическая оценка изменений слизистой оболочки пищевода

Известно, что эндоскопическая тяжесть эзофагита коррелирует с вероятностью ответа на определённые методы лечения и риском развития осложнений, например, пептических стриктур [72].

Позиция отечественных клиницистов едина – ЭГДС должна проводиться на ранних этапах диагностики даже при типичных симптомах ГЭРБ (отличие от мнения большинства зарубежных экспертов). Не стоит ждать появления симптомов тревоги или проводить эмпирическую терапию ИПП без данных ЭГДС [100].

Целесообразно отменить ИПП, H2-блокаторы гистаминовых рецепторов за 2 недели до проведения ЭГДС, используя в этот период симптоматические средства для устранения симптомов (антациды, альгинаты, прокинетики). Особенно ЭГДС показана в случаях отсутствия достаточного эффекта от их применения в течение 8 недель

Каждый симптом оценивается пациентом по степени выраженности от 0 до 5 баллов.

Сумма баллов до 9 – рефлюкс желудочного содержимого в гортань и пищевод маловероятен и может не учитываться при терапии;

Сумма от 9 до 13 баллов – диагноз ГЭРБ вероятен и требует подтверждения.

Сумме баллов выше 13 – диагноз ларингофарингеального рефлюкса расценивается как несомненный.

Клиническая симптоматика и качество жизни пациентов с НЭРБ и рефлюкс-эзофагитом сопоставимы, однако при эрозивной ГЭРБ возможно чаще присутствуют внепищеводные проявления [52].

Пациентам с ГЭР рекомендовано проведение физикального обследования общими методами с целью определения факторов риска формирования ГЭР (избыточная масса тела, признаки обструкции дыхательных путей, деформация грудной клетки и т.д.) и диагностики сопутствующей патологии. Наличие коморбидной патологии может усложнять процесс проведения диагностического поиска, оказыватьотягчающее влияние на течение ГЭРБ, что безусловно следует учитывать при планировании клинко-диагностических мероприятий.

Всем пациентам с ГЭРБ рекомендуется проведение эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ. Эндоскопическое исследование – эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) – наиболее широко используемый метод объективной оценки состояния слизистой оболочки пищевода.

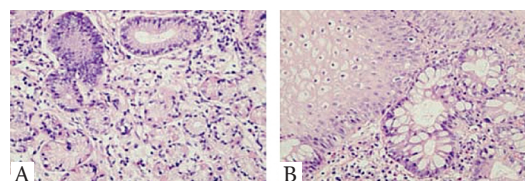
или возобновлении симптомов после отмены ИПП [101].

Описание выявленных эндоскопических изменений с оценкой степени тяжести проводится согласно Лос-Анжелесской классификации [72], которая к настоящему времени является самой валидированной системой эндоскопической оценки рефлюкс эзофагита у пациентов с ГЭРБ. Однако, врачи, курирующие пациента с ГЭР, сталкиваются с ситуацией, когда при проведении классического эндоскопического исследования могут быть отмечены минимальные изменения слизистой пищевода, либо катаральный эзофагит (рис. 8).

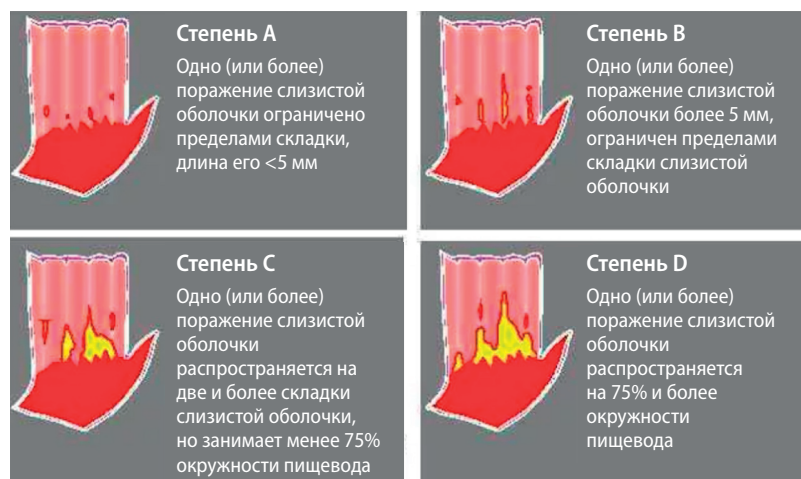
Оценка биоптата слизистой оболочки пищевода в этом участке пищевода позволяет визуализировать расширение межклеточных контактов, свидетельствующих об активном воспалительном процессе



**Рисунок 9.** Результаты морфологического исследования эпителия пищевода: А – желудочная метаплазия эпителия пищевода, В – кишечная метаплазия эпителия пищевода [86].



**Рисунок 10.** Схематическое изображение эндоскопической картины ГЭРБ при эрозивном эзофагите (по Лос-Анджелесской классификации)



Обращаем внимание читателей, что своевременная морфологическая оценка состояния слизистой пищевода обязательна для диагностики стадии и глубины процесса (рис. 9).

Поэтому эксперты НОГР предлагают проводить оценку эндоскопических изменений слизистой пищевода при ГЭР согласно модифицированной Лос-Анджелесской классификации (см. Раздел «Классификация ГЭРБ»), где присутствует так называемая «0» стадия, когда изменения слизистой не выявлены; при морфологическом исследовании могут быть обнаружены признаки минимального воспаления (т.н. “leaky foregut”).

Клинический диагноз в этом случае соответствует такой форме заболевания как «Рефлюкс без видимых эндоскопических повреждений пищевода (к. 21.9 – Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита, рефлюкс эзофагит (РЭ) тип А по Лос-Анджелесской классификации) (гастроэзофагеальный, дуоденогастральный).

Точная эндоскопическая оценка наличия и тяжести рефлюкс-эзофагита имеет решающее значение для принятия правильных решений относительно лечения и прогноза пациента. При выявлении ЭЭ устанавливается диагноз «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (К 21.0 – Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом, типы ГЭРБ В, С, D по Лос-Анджелесской классификации).

При проведении ЭГДС и выявлении эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки пищевода для описания степени тяжести рефлюкс-эзофагита при ГЭРБ, используется Лос-Анджелесская классификация, согласно которой выделяют четыре степени эрозивного эзофагита: А–D степени.

- Степень А: слизистая оболочка ломается <5 мм в длину, не распространяясь поперек складок слизистой;
- Степень В: изломы слизистой оболочки >5 мм в длину, не распространяющиеся по складкам слизистой;
- Степень С: разрывы слизистой оболочки распространяются по складкам слизистой оболочки, занимая <75% окружности пищевода;
- Степень D: разрывы слизистой оболочки, занимающие >75% окружности пищевода (рис. 10) [72].

ГЭРБ по степени поражения слизистой оболочки дистального отдела пищевода классифицируют на неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ) и эрозивный рефлюкс-эзофагит (ЭЭ). На долю неэрозивной формы приходится более 60% всех случаев ГЭРБ [102].

НЭРБ характеризуется наличием вызванных рефлюксом и снижающих качество жизни симптомов без эрозий СО пищевода. Кроме того, при отсутствии эндоскопических изменений СО пищевода в зависимости от времени экспозиции кислоты в пищеводе и связи рефлюкса с клинической симптоматикой по данным рН-импедансометрии у пациента могут быть диагностированы гиперчувствительный пищевод или функциональная изжога.

Кроме того, приводятся данные, что НЭРБ может трансформироваться в ЭЭ лишь в 10% случаев.

Проспективные исследования демонстрируют частые «взаимопереходы» НЭРБ и ЭЭ легкой степени тяжести, а также трансформацию НЭРБ в ЭЭ тяжелой степени и пищевод Барретта (ПБ) в течение 2 лет наблюдения [26, 103, 104].



**Рисунок 10а.**

Эзофагит степень 0 – не выявлены изменения слизистой; при морфологическом исследовании могут быть обнаружены признаки минимального воспаления (т.н. “leaky foregut”)



Больной 1. Нет изменений слизистой оболочки пищевода.



Больной 2. Белесоватая слизистая оболочка пищевода (катаральный эзофагит).

**Рисунок 10б.**

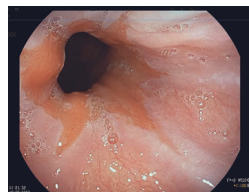
Эзофагит степень А – наличие одной и более линейной эрозии слизистой оболочки не более 5 мм (и далее до позиций В, С, D может быть выявлено послойное воспаление вплоть до трансэзофагеального)



Больной 3. Линейная эрозия до 0,5 см, в стадии эпителизации.



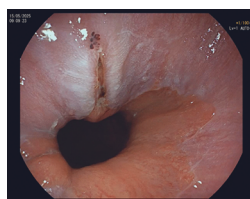
Больной 4. Линейная эрозия до 0,5 см, в стадии эпителизации. Осмотр в режиме FICE.



Больной 5. Линейная эрозия до 0,5 см, в стадии эпителизации.



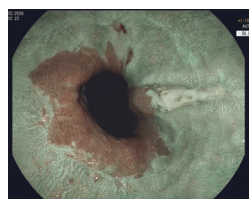
Больной 6. Две линейные эрозии до 0,5 см, с чистым дном.



Больной 7. Линейная эрозия до 0,5 см, с налетом фибрина и гематина.



Больной 8. Линейная эрозия до 0,5 см, с налетом фибрина. Осмотр в белом свете.



Больной 8. Линейная эрозия до 0,5 см, с налетом фибрина. Осмотр в режиме FICE.

### Классификация эндоскопических изменений слизистой пищевода при ГЭР

Научного общества гастроэнтерологов России – 2025 (модифицированная Лос-Анджелесская):

1. (0) не выявлены изменения слизистой; при морфологическом исследовании могут быть обнаружены признаки минимального воспаления (т.н. “leaky foregut”);
2. (A) – наличие одной и более линейной эрозии слизистой оболочки не более 5 мм (и далее до позиций В, С, D может быть выявлено послойное воспаление вплоть до трансэзофагеального);
3. (B) – наличие одной и более эрозий слизистой оболочки более 5 мм, не сливающихся между собой;
4. (C) – наличие множественных эрозий, сливающихся между собой, занимающие не более 75% окружности пищевода;
5. (D) – множественные эрозии, сливающиеся между собой, занимающие более 75% окружности пищевода, язвы;
6. (E) – осложненные формы ГЭРБ – кровотечения, перфорация, стриктуры, пищевод Барретта, аденокарцинома.

Предрасполагают к разрыву пищевода эзофагит, язвенная болезнь, гастроэзофагеальный рефлюкс. Непосредственной причиной разрыва считают ся интенсивная рвота после обильного употребления пищи, алкоголя, а также случай разрыва пищевода

при подъеме тяжести. К разрыву пищевода при пищевых эксцессах предрасполагает наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (жалобы на изжогу, неполное смыкание нижнего пищеводного сфинктера при ФГДС, заброс контраста из желудка в пищевод при рентгеноконтрастном исследовании) и язвенной болезни 12-перстной кишки [105, 106, 107].

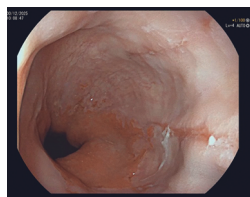
Во время проведения ЭГДС возможно осуществление биопсии с последующим морфологическим исследованием биоптатов. Особенно показана биопсия при рефрактерном течении ГЭРБ, стриктурах пищевода и пищеводе Барретта [94, 96]. При наличии дополнительных условий (оборудование, квалифицированный персонал) возможно проведение ЭГДС с увеличением, исследование в узком спектре света и т.п.

Дополнительным критерием диагноза ГЭРБ при невозможности проведения инструментальных методов диагностики является оценка эффективности пробного лечения, в качестве диагностического теста широко используются альгинатный тест.

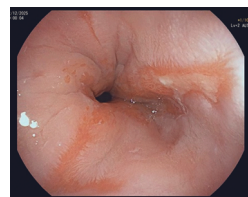
Альгинатный тест – однократный прием 20 мл суспензии гевискона\*\* при изжоге. Прекращение

**Рисунок 10в.**

Эзофагит степень В – наличие одной и более эрозий слизистой оболочки более 5 мм, не сливающихся между собой



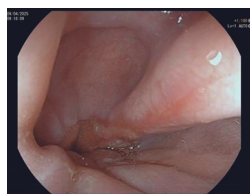
Больной 9. Две линейные эрозии протяженностью до 3,0 см, в стадии эпителизации.



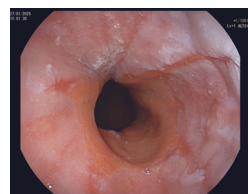
Больной 10. Эрозии протяженностью до 1,5 см, с налетом фибрина.



Больной 11. Линейная эрозия протяженностью до 2,5 см, в стадии эпителизации.



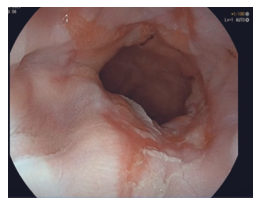
Больной 12. Линейная эрозия протяженностью до 2,5 см, с налетом фибрина и признаками эпителизации.



Больной 13. Множественные эрозии протяженностью от 0,5 до 2,0 см, с налетом фибрина.

**Рисунок 10 г.**

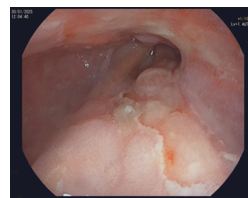
Эзофагит степень С – наличие множественных эрозий, сливающихся между собой, занимающие не более 75% окружности пищевода



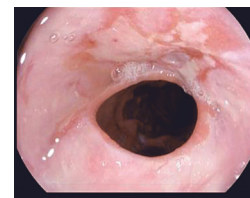
Больной 14. Сливные эрозии с налетом фибрина.



Больной 15. Сливные эрозии с налетом фибрина.



Больной 16. Сливные эрозии с налетом фибрина.

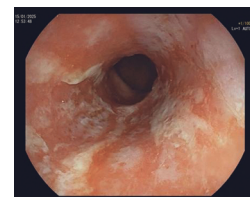


Больной 17. Сливные эрозии с налетом фибрина.

**Рисунок 10д.**

Эзофагит степень D – множественные эрозии, сливающиеся между собой, занимающие более 75% окружности пищевода, язвы

Больной 18. Сливные эрозии с налетом фибрина, занимающие более 75% окружности пищевода.



изжоги через 5 минут расценивается как положительный тест и дает основание врачу установить диагноз ГЭРБ. Сохранение или неполное купирование изжоги – повод для углубленного инструментального обследования больного. Чувствительность теста – 96,7%, специфичность – 87,7% [108, 109, 110, 111].

Высокая прогностическая ценность положительного результата альгинатного теста (95,5%) позволяет с большой достоверностью предположить диагноз ГЭР без других дополнительных обследований, за исключением ЭГДС.

В сравнении с объективными доказательствами (рН-импедансометрии или эндоскопии пищевода) чувствительность теста с ИПП у пациентов с изжогой составляет 71% и специфичность 44% [94].

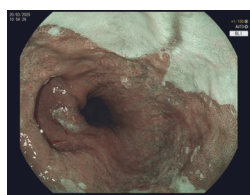
При нетипичных проявлениях (дисфагия, боль за грудиной, кашель, ЛОР-проявления и др.) выполняется полный комплекс диагностических

мероприятий, включающий ЭГДС, манометрию пищевода, электрокардиограмму, ЭхоКГ, при необходимости – компьютерную томографию органов грудной клетки, ангиографию, ларингоскопию, бронхоскопию, спирометрию, суточный рефлюкс-мониторинг.

Амбулаторный мониторинг внутрипищеводного рН или рН и импеданса рекомендован пациентам с ГЭРБ рефрактерной к терапии, имеющим внепищеводные проявления заболевания или перед плановой антирефлюксной операцией. Исследование можно проводить как амбулаторно, так и в стационаре [112].

С помощью длительной рН-метрии пищевода представляется возможным определить наличие или отсутствие патологических кислых рефлюксов, оценить время экспозиции слизистой оболочки пищевода кислотой, сопоставить наличие рефлюкса с имеющимися симптомами. Ряд исследователей

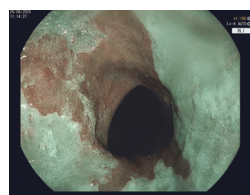
**Рисунок 10 е.**  
Эзофагит степень Е – осложненные формы ГЭРБ – кровотечения, перфорация, стриктуры, пищевод Баррета, аденокарцинома.



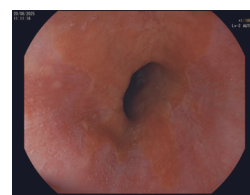
Больной 19. Пищевод Баррета C1M2. Осмотр в режиме FICE.



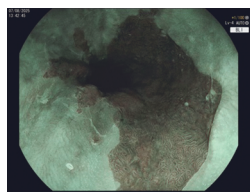
Больной 19. Пищевод Баррета C1M2. Осмотр в белом свете.



Больной 20. Пищевод Баррета C0M2. Осмотр в режиме FICE.



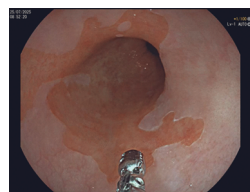
Больной 20. Пищевод Баррета C0M2. Осмотр в белом свете.



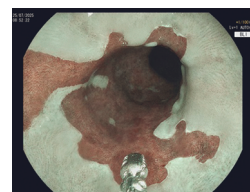
Больной 21. Пищевод Баррета C0M1. Осмотр в режиме FICE.



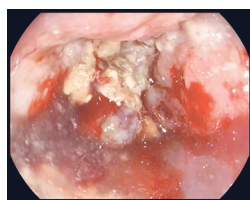
Больной 21. Пищевод Баррета C0M1. Осмотр в белом свете.



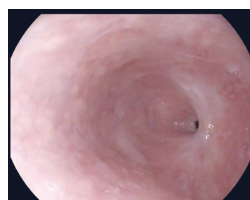
Больной 22. Пищевод Баррета C3M6. Осмотр в белом свете.



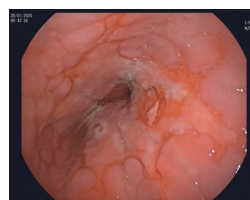
Больной 22. Пищевод Баррета C3M6. Осмотр в режиме FICE.



Больной 23. Опухоль дистального отдела пищевода, полностью обтурирующая просвет (аденокарцинома).



Больной 24. Стриктура дистального отдела пищевода диаметром до 0,3 см, не проходимая для эндоскопа.



Больной 25. Циркулярная язва, нижней трети пищевода, осложненная стриктурой диаметром до 0,5 см, проходимой для ультратонкого эндоскопа.

*Представлены оригинальные фотографии из личного архива зав. отделением диагностической эндоскопии МКНЦ им. А.С. Логинова доктора медицинских наук Е.В. Парфенчиковой, систематизированные по классификации НОГР –2025*

для оценки суточной рН-метрии применяют индекс DeMeester и Jonson, учитывающий экспозицию кислоты в пищеводе в течение всего времени исследования, а также при вертикальном и горизонтальном положении тела [113].

Суточная рН-метрия имеет высокую чувствительность (88–95%) в диагностике ГЭРБ [114].

Однако традиционная рН-метрия позволяет идентифицировать только кислые рефлюксы (снижение внутрипросветного рН менее 4 Ед.), которые являются критерием наличия содержимого желудка в пищеводе. Этот условный порог (рН менее 4) значительно ограничивает использование рН-метрии для диагностики неких рефлюксов, когда рН забрасываемого болюса более 4. В связи с этим слабокислые и слабощелочные рефлюксы при проведении рН-метрии чаще всего остаются неучтенными.

Суточная внутрипищеводная импеданс-рН-метрия лишена этого недостатка [115].

Многоканальная импедансометрия пищевода позволяет фиксировать все эпизоды рефлюксов, включая рефлюксы жидкого, газообразного и смешанного содержимого. В комбинации с рН-метрией возможно характеризовать рефлюксы по уровню кислотности (кислый, слабокислый, слабощелочной), определять время осуществления химического и объёмного клиренса и, таким образом, назначать наиболее рациональную терапию.

Показано, что комбинированный импеданс-рН-мониторинг выявляет 96% всех рефлюксов, определённых с помощью остальных методов, рН-мониторинг – 76% [116].

Суточная импеданс-рН-метрия является удобным и достоверным методом для проведения дифференциации между пациентами с функциональной изжогой и эндоскопически негативной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [117, 118].



Пищеводная манометрия показана для определения правильного расположения рН-зонда, исключения нарушений моторики пищевода при рефрактерной ГЭРБ, оценке НПС и моторики пищевода перед плановой антирефлюксной операцией. Манометрия пищевода (эзофагоманометрия) позволяет оценить сократительную активность пищевода, скоординированность его перистальтику с работой нижнего и верхнего пищеводного сфинктеров.

У пациентов с ГЭРБ данный метод позволяет исследовать давление в НПС, оценить дефекты перистальтики, а также методика полезна в определении положения рН-зонда [119].

Важным аспектом диагностического процесса является установление характера рефлюксата, однако следует отметить, что в реальной клинической практике инструментальная диагностика смешанных рефлюксов не всегда доступна.

При невозможности осуществления рН-импедансометрии и/или манометрии пищевода, наличие смешанного и/или щелочного рефлюкса следует предполагать при жалобах не только на изжогу, но и на ощущение горечи во рту, желтовато-коричневый налет на языке. У этих пациентов чаще встречаются внепищеводные (оториноларингологические и бронхопульмональные) проявления [120]. При ЭГДС обнаруживается желчь натекает в желудке, желудочная слизь имеет желтый оттенок, слизистая оболочка желудка также может окрашиваться в желтый цвет различной интенсивности, выявляется гиперплазия складок желудка, антральный гастрит, нередко эрозивный, зияние привратника [121, 122].

Дополнительным методом верификации ДГР (при недоступности рН-импедансометрии) может быть эхография желудка с водной нагрузкой.

## 2.2. Фенотипы с атипичными клиническими симптомами (с вовлечением внепищеводных органов)

Внепищеводные проявления ГЭРБ представляют собой многообразные симптомы и синдромы, подразделяемые на две группы: 1) связь с ГЭРБ основана на достаточно убедительных клиническо-инструментальных доказательствах; 2) связь с ГЭРБ лишь предполагается.

Диагностика ГЭРБ у мультиморбидных пациентов достаточно сложна, объясняется это наличием нескольких заболеваний, зачастую маскирующих симптомы друг друга.

Пищеводные проявления ГЭРБ могут быть невыраженными, либо сам пациент не придает им значения по причине преобладания жалоб со стороны основного заболевания (например, ИБС или другой патологии ЖКТ).

Таким образом, течение ГЭРБ в условиях мультиморбидности имеет свои особенности и требует более внимательного диагностического и терапевтического подхода в каждом отдельном случае [127].

Внепищеводные проявления ГЭРБ включают симптомы, имеющие подтвержденную ассоциацию с рефлюксом (кашель, ларингит, рефлюкс-ассоциированная бронхиальная астма, эрозия

При ДГР периодически, соответственно забросу в желудок дуоденального содержимого, регистрируется ретроградное движение пузырьков газа (экзогенных участков) и жидкости от привратника к телу желудка [120, 121, 122].

При наличии у пациента внепищеводных симптомов могут быть необходимым проведение дополнительных исследований и консультаций врачей отоларингологов, стоматологов, кардиологов, пульмонологов. Так, например, при подозрении на связь имеющихся симптомов с ларингофарингеальным рефлюксом (ЛФР) врачом отоларингологом проводится ларингоскопическое исследование, используется опросник «Индекс симптомов рефлюкса», адаптированный для России В.Е. Кокориной [123, 124], оценочная шкала обнаружения рефлюкса (The reflux finding score, RFS) [125]. Максимально возможный балл составляет 26, вероятность ЛФР рассматривается, начиная с 7 баллов.

С целью оценки рефлюкса при диагностике внепищеводных проявлений ГЭРБ, более часто связанных со слабокислыми и щелочными рефлюксами, возможно измерение рН-ротоглотки, синхронизированное по времени с проведением рН-импедансометрии, однако его применение ограничено доступностью исследования в амбулаторной практике [126].

Не существует «золотого стандарта» диагностики ГЭРБ. Каждый из используемых методов диагностики подтверждает один из патогенетических механизмов развития заболевания при определенном фенотипе ГЭРБ и имеет свои ограничения. Большинство мировых и отечественных рекомендаций разработаны ступенчатые алгоритмы обследования в зависимости от исходных характеристик пациента.

эмали зубов), а также патологические состояния, вероятно связанные с ГЭРБ, но не доказанной связи [93, 94, 128, 129].

Эти проявления могут превалировать в клинической картине, более характерной для эрозивной формы ГЭРБ [130].

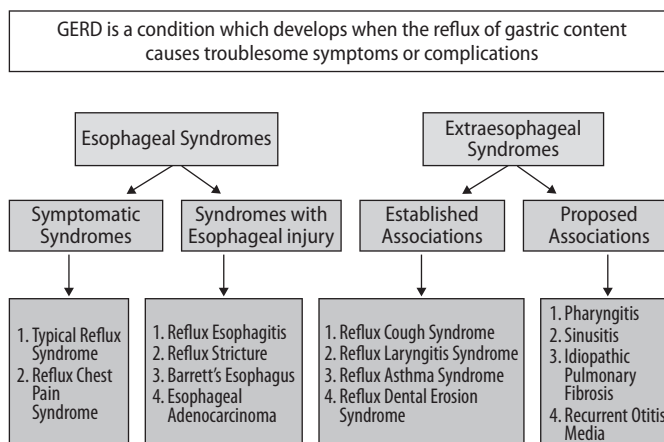
В 25% случаев ГЭРБ клинически протекает только с внепищеводными симптомами, что значительно затрудняет диагностический поиск [101].

В такой ситуации, прежде чем рассматривать имеющиеся симптомы в рамках рефлюксной болезни, необходимо провести оценку причин, не связанных с ГЭРБ [52].

ГЭР нередко сочетается с другими заболеваниями органов пищеварительной системы, особенно с патологией гепатобилиарной зоны, в том числе хроническим панкреатитом, билиарными дисфункциями, синдромом раздраженного кишечника, функциональной диспепсией, язвенной болезнью желудка, хроническим гастритом, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, протекая одновременно или последовательно в различных вариантах «перекрестов».

Таблица 5.

Монреальская классификация гастроэзофагеальной рефлюксной болезни



Внепищеводные проявления ГЭРБ включают симптомы, имеющие подтвержденную ассоциацию с рефлюксом (кашель, ларингит, рефлюкс-ассоциированная бронхиальная астма, эрозия эмали зубов), а также патологические состояния, не имеющие доказанной причинно-следственной связи с рефлюксом (фарингит, синусит, средний отит, идиопатический легочный фиброз).

Концепция внепищеводных симптомов, вторичных по отношению к ГЭРБ, сложна и часто противоречива, что приводит к трудностям в диагностике и лечении [129].

По итогам Монреальского консенсуса 2006 г. была принята классификация ГЭРБ, основанная на клинических проявлениях и выделяющая пищеводные и внепищеводные синдромы. Эта классификация широко используется как в научных статьях, так и в клинической практике [93].

Пищеводные проявления включают типичный симптомокомплекс рефлюкса, некардиальную боль в груди, а также эндоскопические признаки заболевания (эзофагит, пищевод Баррета, стриктуры и др.). Консенсус подразделяет внепищеводные проявления на две группы:

Монреальская классификация гастроэзофагеальной рефлюксной болезни представлена в табл. 5 [93].

Современные представления о клинической картине ГЭРБ при коморбидности делают эту таблицу несколько устарелой.

Я.С. Циммерман и Л.Г. Воложанина предложили клинко-патогенетическую рабочую классификацию ГЭРБ, в которой разделили понятие ГЭРБ по клиническим и патогенетическим особенностям:

#### I. По клиническим особенностям:

1. изолированную эндоскопически негативную ГЭРБ с типичными клиническими симптомами (изжога, кислая регургитация, дисфагия).
2. Эндоскопически позитивную ГЭРБ:
  - а. с катаральным РЭ;
  - б. с эрозивно-язвенным РЭ.
3. ГЭРБ с осложненным течением:
  - а. с пептической язвой пищевода;
  - б. со стриктурой пищевода;
  - в. с пищеводом Баррета;
  - г. с аденокарциномой пищевода или (редко) плоскоклеточным раком пищевода.

#### 4. ГЭРБ с внепищеводными проявлениями:

- а. с псевдокоронарным синдромом;
- б. с бронхолегочным синдромом (хронический кашель; хронический бронхит; бронхообструктивный синдром; аспирационная пневмония, аспирационная бронхиальная астма);
- в. с поражением ЛОР-органов (ларингит, фарингит; средний отит; рак гортани).

#### II. По патогенетическим особенностям:

1. с кислым гастроэзофагеальным рефлюксом;
2. с щелочным дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом;
3. с гипомоторной дискинезией пищевода;
4. со спонтанной релаксацией нижнего пищеводного сфинктера;
5. со сниженной ощелачивающей способностью пищевода;
6. с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы (хиатальной грыжей);
7. с поражением пищевода при системной склеродермии;
8. с ятрогенными воздействиями (длительный прием фармакопрепаратов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера и перистальтическую активность пищевода) [131].

К распространенным внепищеводным проявлениям ГЭРБ относятся хронический кашель, астма, ларингит, эрозия зубов и гингивит. Внепищеводное поражение может присутствовать и при отсутствии классических симптомов ГЭРБ. В 25%–30% случаев ГЭРБ клинически протекает только с внепищеводными симптомами, что значительно затрудняет диагностический поиск [101, 132].

Некардиальная боль в груди является частой жалобой пациентов с ГЭРБ (23,1%), за ней следуют легочные проявления (бронхит – 14,0%, астма – 9,3%), охриплость голоса – 14,8%, ощущение кома в горле – 7,0%.

Проявления ГЭРБ и состояние полости рта тесно взаимосвязаны, проявляются поражением мягких и твердых тканей, около 55% пациентов с рефлюкс-эзофагитом испытывают жжение в полости рта, повышенную болезненность и чувствительность языка.

Стоматит у пациентов с ГЭРБ встречается от 3 до 15% в зависимости от степени тяжести болезни,

у 92% пациентов с заболеваниями ЖКТ диагностируется патология пародонта [133].

Таким образом, можно выделить различные клинические фенотипы ГЭРБ с атипичными проявлениями: оральный; оториноларинго-трахеальный; бронхопульмональный; коронарный (ангинальный и/или аритмический); экстракоронарный торакалгический; смешанный.

Для объяснения внепищеводных проявлений, связанных с ГЭРБ, были предложены два основных механизма: прямое повреждение органа, вызванное аспирацией желудочного содержимого, и косвенное повреждение, опосредованное блуждающим нервом.

Согласно гипотезе прямого повреждения кашель, ларингит или обострение астмы возникают вследствие влияния попавшего аспирата в трахею или бронхи, что стимулирует развитие в них воспалительного процесса.

Гипотеза непрямого механизма основана на общем эмбриональном происхождении и вагусной иннервации пищевода и бронхиального дерева у пациентов с кашлем, бронхоспазмом.

При возникновении боли в груди не кардиального происхождения играет роль стимуляция вагусной рефлекторной дуги от дистального эзофагеального рефлюкса [134].

Некардиальная боль в груди при ГЭРБ может быть вызвана спазмом мышц пищевода, рефлекторными изменениями сердечного ритма или давления, а также раздражением слизистой оболочки пищевода кислотным содержимым желудка.

Возможность проведения ЭГДС в оценке внепищеводных симптомов ГЭРБ должна рассматриваться в каждом конкретном случае и решаться строго индивидуально в пользу безопасности пациента [135].

В клинической ситуации, когда при проведении 24-часовой рН метрии выявляют патологические ГЭР, равно как и обнаружен эрозивный эзофагит по данным ЭГДС. [94, 136].

Эмпирическое назначение ИПП для диагностики внепищеводных проявлений ГЭРБ не всегда информативно [94, 137].

### 2.2.1. Оральный

У больных с ГЭРБ выявлено повреждающее действие слюны на ткани ротовой полости за счет измененного ее компонентов в результате ретроградного забрасывания кислотно-бактериального содержимого гастро-эзофагеального рефлюктата.

У больных с рефлюксной болезнью часто развивается нарушение вкусовой чувствительности, повышается толерантность к кислым продуктам, иногда отмечается повышенная чувствительность к соленой или сладкой пище.

Выделяют поражения мягких тканей рта (поражения красной каймы губ, языка (изменение формы и чувствительности сосочков языка, чувство жжения языка) и слизистой оболочки (афтозный стоматит), тканей пародонта) поражение твердых тканей зубов (эрозии эмали и кариес). Прогрессированию этих состояний способствует скопление налета на языке у больных с ГЭРБ [142].

Определение вклада ГЭР в формирование этой симптоматики должно основываться на общем клиническом заключении, полученном на основе симптомов пациента, ответа на терапию ГЭР, а также результатов эндоскопии и рефлюкс-теста.

Нередко требуется междисциплинарный подход к диагностике и осуществлению лечебных мероприятий пациента с ГЭРБ и внепищеводными проявлениями. Результаты экстрапищеводных диагностических исследований (бронхоскопии, визуализации грудной клетки, ларингоскопии и т.д.), проводимых по назначению гастроэнтеролога, нередко являются основополагающими при рассмотрении ГЭР как причины внепищеводных симптомов [94].

Поэтому рассмотрение имеющиеся симптомов в рамках рефлюксной болезни следует через оценку причин, казалось бы, не связанных напрямую с ГЭРБ [52].

У пациентов старших возрастных групп наличие коморбидной патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем приобретает особую актуальность.

В табл. 6 приведены некоторые потенциальные экстраэзофагеальные проявления ГЭР.

У пациентов с внепищеводными симптомами ГЭРБ частота эрозивного эзофагита колеблется от 18% до 52%, однако само по себе наличие рефлюкса не объясняет этот факт, как единственную причину внепищеводных симптомов [115, 138].

Требуется междисциплинарный подход к диагностике и осуществлению лечебных мероприятий пациента с ГЭРБ и внепищеводными проявлениями [118].

Кокрейновский метаанализ 13 исследований, пришел к выводу о недостаточности доказательств, подтверждающих универсальную эффективность терапии ИПП при кашле, обусловленном рефлюксом [139].

Вместе с тем показано, что у больных с ГЭРБ на фоне назначения ИПП функция легких немного улучшились, а потребность в препаратах для экстренного контроля астмы сократилась [140, 141].

Степень ацидификации слюнной жидкости ( $\text{pH} < 7,0$ ) и изменение ее физико-химических свойств (минеральный состав, вязкость) обуславливают степень повреждений анатомических структур полости рта при ГЭРБ, что проявляется поражением мягких тканей (афты СО полости рта, изменениями сосочков языка, жжением языка, воспалительными заболеваниями тканей пародонта (гингивиты, пародонтиты), некариозными поражениями твердых тканей зубов (эрозии эмали), галитозом [93, 94, 128, 129, 130, 143, 145, 146].

Стоматологическими проявлениями ГЭРБ помимо эрозий зубов могут быть галиоз, ксеростомия, мукозит, афтозные язвы, кислый привкус, чувство жжения во рту, гиперестезия, височно-нижнечелюстной артрит [147].



Таблица 6.  
Некоторые экстраэзофагеальные проявления ГЭР

| Внепищеводные симптомы и проявления                                                                                | Дифференциальная диагностика                                                                             | Междисциплинарные группы                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Оториноларингология</b>                                                                                         |                                                                                                          |                                           |
| Охриплость голоса                                                                                                  | Постназальный затёк                                                                                      | ЛОР                                       |
| «Ком в горле»                                                                                                      | Аллергия (гортань)                                                                                       | Гастроэнтеролог                           |
| Слизь в горле                                                                                                      | Функциональная дисфония                                                                                  | Аллерголог                                |
| Откашливание                                                                                                       | Папиллома гортани                                                                                        | Иммунолог                                 |
| Боль в горле                                                                                                       | Дисфония мышечного напряжения                                                                            | Фониатр                                   |
| Затруднение носового дыхания                                                                                       | Паралич голосовых связок                                                                                 | Психолог                                  |
|                                                                                                                    | Полипы голосовых связок                                                                                  |                                           |
|                                                                                                                    | Синусит                                                                                                  |                                           |
| <b>Пульмонология</b>                                                                                               |                                                                                                          |                                           |
| Астма                                                                                                              | Постназальный затёк                                                                                      | Пульмонолог                               |
| Хронический кашель                                                                                                 | Астма                                                                                                    | Отоларинголог                             |
| Легочный фиброз                                                                                                    | Дисфункция голосовых связок                                                                              | Гастроэнтеролог                           |
|                                                                                                                    | Реакция на лекарства (например, ингибиторы АПФ)                                                          | Аллерголог                                |
|                                                                                                                    | Отторжение трансплантата легких                                                                          | Иммунолог                                 |
|                                                                                                                    |                                                                                                          | Терапевт                                  |
| <b>Стоматология</b>                                                                                                |                                                                                                          |                                           |
| Эрозии зубов                                                                                                       | «Неправильные» пищевые привычки (например, кислые безалкогольные напитки, фруктовые соки)                | Стоматолог                                |
| Кариес зубов                                                                                                       | Нарушение пищевого поведения с регургитацией (булимия)                                                   | Гастроэнтеролог                           |
| Халитоз                                                                                                            | Ксеростомия (болезнь Шегрена)                                                                            | Диетолог                                  |
|                                                                                                                    | Неблагоприятная экологическая ситуация (например, проживание возле промышленных источников кислых паров) | Терапевт                                  |
|                                                                                                                    |                                                                                                          | Психолог                                  |
| <b>Кардиология</b>                                                                                                 |                                                                                                          |                                           |
| Позиционная стенокардия (загрудинные боли после еды, наклонов туловища вперед, принятия горизонтального положения) | Загрудинная боль                                                                                         | Кардиолог,                                |
| Кардиалгии                                                                                                         | Аритмия                                                                                                  | Специалист по функциональной диагностике, |
| Аритмии                                                                                                            | Замирание сердца                                                                                         | Терапевт                                  |

Стоматологический статус у пациентов с ГЭРБ со слабокислым характером рефлюктата хуже, чем у пациентов с кислым характером рефлюктата, причиной может служить попадание агрессивного кишечного содержимого в ротовую полость, т.е. дуодено-гастро-ларингеальный рефлюкс.

У этих пациентов отмечаются наиболее высокие значения pH слюны, появление в составе микрофлоры полости рта *Escherichia coli* и достаточно низкие значения буферной емкости слюны.

Полученные результаты дают возможность предположить или косвенно подтвердить у стоматологических пациентов наличие ГЭРБ, а значит назначить своевременное адекватное лечение [148].

- Нормальная скорость секреции слюны и буферная емкость являются важнейшими факторами здоровья зубов. У здоровых людей кислота, попавшая в рот, буферизуется в течение нескольких минут. Слюна считается одним из основных защитных механизмов слизистой оболочки пищевода от желудочного рефлюкса, а качественные (дефицит фактора роста слюны и цитокинов) и количественные (например, гипосаливация) отклонения связаны со здоровьем зубов и патогенезом ГЭРБ [149].

Эрозия (erosion) – убыль твердых тканей вследствие воздействия кислоты или хелатирующего

агента. Эрозии эмали зубов – наиболее типичные проявления ГЭРБ, встречаются у 20% больных с патологическими гастро-эзофагельными рефлюксами тканей полости рта [150, 151].

Тяжесть эрозивных изменений эмали коррелирует с тяжестью ГЭРБ.

Выраженность морфофункциональных изменений в пищеводе и полости рта взаимосвязаны и зависят от степени ацидификации СО пищевода и ротовой жидкости.

У больных ГЭРБ с анамнезом более 8 лет и возрасте более 45 лет эрозии эмали выявляются в 24% случаев [152].

У больных эрозивной ГЭРБ отмечаются более тяжелые изменения в полости рта, чем у больных НЭРБ: эрозии эмали зубов III степени по Ecless, гиперкератотические утолщения эпителия СО ротовой полости, десквамативные изменения языка [153].

При рефлюкс-эзофагите у детей имеют место изменения количественного и качественного состава микробиоты полости рта, в том числе более высокая концентрация *Candida spp.* с усиленной антилизоцимной активностью, что сопровождалось частым возникновением кариеса, повреждения эмали и других заболеваний ротовой полости.

Защелачивание среды (рН=5,0) в полости рта со сопровождается повышением адгезивной способности *Candida spp.*, *S. saprophyticus* к буккальному эпителию, избыточный рост *Lactobacillus species*, *C. albicans* и энтерококков с более низкими показателями адгезивной активности представителей нормобиоты [154].

При неэрозивной форме болезни отмечается увеличение содержания бикарбонатов в слюне, увеличение эпидермального фактора роста и увеличение трансформирующего фактора роста- $\alpha$  [155].

У пациентов с изжогой был проведен 24-часовой тест внутрипищеводной рН-импедансометрии и одновременное определение пепсина в слюне при пробуждении, после обеда и ужина. Пороговое значение для положительного результата по пепсину составило 16 нг/мл.

При ГЭРБ были выявлены более высокие показатели концентрации пепсина, нежели чем у контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Положительный тест имел 78,6% чувствительность и 64,9% специфичность для диагностики ГЭРБ (отношение правдоподобия: 2,23) [156].

В результате рефлюкса желудочного содержимого в пищевод и в ротовую полость, происходит смещение кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза, вследствие этого развивается галитоз.

### 2.2.2. Отоларинго-трахеальный

Частота выявления ЛОР-патологии у пациентов с ГЭРБ в 2 раза выше, чем в общей популяции [158].

У 88,5% пациентов с ГЭРБ имеется патология ЛОР-органов [96].

Пациентов беспокоит першение в горле, осиплость голоса вплоть до афонии, больше выраженной в утренние часы; боль или жжение в горле, частое покашливание, сухой кашель, который нередко носит характер лающего, усиливающийся при смене положения тела, ощущение «кома» или инородного тела в горле (globus sensation или globus pharyngeus), избыточное образование слизи в гортани, гиперсаливация, дисфагия («застывание» пищи в глотке в результате спазма верхнего пищеводного сфинктера), неприятные ощущения в ушах, отечность слизистой гортаноглотки, ощущение стекания выделений по задней стенке горла, боль в горле, неприятный запах изо рта [129, 159, 160, 161, 162].

ЛОР-проявления ГЭРБ связаны с забросом рефлюктата в проксимальные отделы пищевода, чаще в ночное время, когда происходит снижение тонуса верхнего пищеводного сфинктера. При высоком дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе выявлена прямая связь между степенью повреждения тканей ЛОР-органов и продолжительностью изжоги [163, 164, 165, 166].

С другой стороны, наличие «обратного» влияния, например, хронический кашель при идиопатическом фиброзе легких, могут в свою очередь

Выявлены такие проявления заболевания в полости рта, как кандидоз, повышение содержания фибробластов в слизистой оболочке нёба, наличие пепсина в ротовой жидкости, снижение срока службы стеклоиономерных и керамических материалов, остеомиелит и резорбция альвеолярного отростка, заболевания височно-нижнечелюстного сустава, повышение секреции муцина.

Было показано, что у больных ГЭРБ стоматологический синдром диагностируется в 46,6% случаев. Стоматологическим синдромом ГЭРБ следует считать сочетание различных проявлений заболевания со стороны слизистой оболочки, тканей пародонта, слюноотделения, наличия не менее двух симптомов поражения твердых тканей зубов.

Выделение такого понятия позволяет планировать эффективные профессиональные профилактические и лечебные стоматологические мероприятия с акцентом на использование современных средств лечения и восстановления анатомической и функциональной целостности тканей ротовой полости.

Отсутствие стоматологического синдрома у больного ГЭРБ обязывает делать акцент на первичной и вторичной его профилактике [157].

увеличить количество рефлюксов и стать причиной развития ГЭРБ [167].

Тем не менее, отоларингологические симптомы чаще обусловлены персистенцией слабокислых и слабощелочных рефлюксов [168].

И у пациентов с ГЭРБ и у пациентов с иной патологией гортани ларингоскопическая картина имеет схожие изменения [169].

Наличие ГЭРБ при хроническом риносинусите обуславливает нарушение мукоцилиального транспорта, что ведет к изменению количественных и качественных характеристик микрофлоры слизистой оболочки носа, но не околоносовых пазух. При ГЭРБ-ассоциированном хроническом риносинусите значимо чаще, выявляли *S. aureus*, *E. coli* и *Candida albicans*. Для аспираты из околоносовых пазух больных хроническом риносинусите с характерна как аэробная, так и анаэробная микрофлора [170].

Эпизоды наблюдаемого высокого заброса желудочного содержимого в полость носа выявили нахождение на слизистой атипичных для полости носа и околоносовых пазух возбудителей (*H. pylori*).

Положительная динамика риноскопической картины и субъективного состояния носового дыхания на фоне проводимого антирефлюксного лечения подтвердили весьма вероятную этиологическую связь заболеваний полости носа и околоносовых пазух с ГЭРБ. Изменения слизистой оболочки полости носа являются результатом асептического воспаления [171].

Из них на долю пациентов с обострением БА приходится до 12% всех обращений, 20–30% нуждаются в госпитализации в специализированные отделения, и около 4–7% – в отделения реанимации и интенсивной терапии.

### 2.2.3. Бронхопульмональный

В России распространенность бронхиальной астмы среди взрослых составляет 6,9%, среди детей и подростков – около 10%. а частота встречаемости ГЭРБ составляет от 18 до 46%.

Бронхиальная астма и хронический кашель у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью развиваются чаще, чем у здоровых людей.

Встречаемость ГЭРБ при БА колеблется в пределах – от 31% до 90% [172].

Рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма является наиболее частым и изученным проявлением этого сочетания [94, 128, 140, 144, 173, 174].

При этом состоянии нередко развивается хронический непродуктивный кашель, длящийся более 8 недель, который у 85% больных обусловлен ГЭР, но при этом у 75% из них изжога и/или регургитация отсутствуют, зато могут развиваться тяжелые рецидивирующие пневмонии и другие респираторные заболевания [101, 144].

Хронический кашель наблюдается только у половины (54%) пациентов с кислым рефлюксом, у другой половины больных рефлюкс слабокислый или слабощелочной [175].

Приступы удушья чаще возникают после еды, в горизонтальном положении, в ночные или ранние утренние часы. В ряде случаев одновременно появляется изжога, ощущение кислого вкуса во рту и легочная симптоматика, а также ухудшается состояние дыхательной системы после еды (особенно продуктов, способствующих повышению кислотопродукции), переедания, употребления алкоголя и/или газированных напитков. Следует принимать во внимание дебют бронхообструкции во взрослом возрасте, отсутствие признаков аллергизации, ухудшение состояния при лечении производными теофиллина, низкую эффективность стандартной терапии бронхиальной астмы.

Выявлена статистически значимая корреляционная связь между показателями шкалы гастроэзофагеального рефлюкс-синдрома и частотой возникновения изжоги и приступов кашля и удушья, ассоциируемых с горизонтальным положением тела и/или приемом пищи, у больных с ГЭРБ на фоне БА ( $p < 0,05$ ) [176].

Внепищеводные ларингеально-легочные симптомы при ГЭРБ (приступообразный непродуктивный кашель, усиливающийся или возникающий в положении лежа, осиплость голоса, одышка или удушье) указывают, что средняя распространенность ГЭРБ при бронхиальной астме установленная на основании клинических симптомов, оцененных с помощью вопросников, или ФГДС и суточной рН-метрии, составляет 46,5 и 52,7% соответственно, в виде синдрома взаимного отягощения. тогда как в контрольной группе при установлении на основании оценки симптомов она составила 23,6%.

У 20% больных бронхиальной астмой изжога возникает в дневное время, у 50% – в дневное

и ночное время, причем у 30% больных отсутствуют «пищеводные» симптомы [177, 178].

В основе патогенетических механизмов взаимодействия БА и ГЭРБ выделены микроаспирация и рефлекторное воздействие.

Микроаспирация гастродуоденогастрального содержимого вызывает повреждение бронхиального дерева путем:

- механической обструкции дыхательных путей мелкими частицами аспирата;
- развитием обратимого неинфекционного аспирационного пневмонита;
- развитием аспирационной бактериальной пневмонии.

В основе рефлекторного воздействия лежит не прямой механизм, при котором дистальный рефлюкс пищевода стимулирует блуждающий нерв, что приводит к бронхоконстрикции.

Потенциальная нейронная связь между рефлюксом и БА не вызывает сомнений, поскольку пищевод и трахеобронхиальное дерево имеют общее эмбриональное происхождение и, следовательно, одну и ту же иннервацию, способствующую их взаимодействию.

Высокая распространенность ГЭРБ у больных частично может быть следствием самой БА, а также противоастматической терапии.

Дело в том, что кашель и усиленное дыхание могут усугублять ГЭР, приводить к развитию ГПОД, вызывая повышение градиента давления через нижний сфинктер пищевода.

Кроме того известно, что теофиллины и  $\beta$ -агонисты снижают давление нижнего сфинктера диафрагмы, что потенциально облегчает рефлюкс кислоты.

Причинно-следственная связь между ГЭРБ и БА обоюдная, поскольку ГЭРБ может вызывать бронхоспазм, а БА, в свою очередь, может вызывать ГЭРБ.

Качество жизни больных прежде всего поздней (после 30 лет) БА, в том числе с ГЭРБ значительно ниже, отмечена наивысшая степень выраженности одышки, сочетание обструктивных и рестриктивных нарушений функции внешнего дыхания при минимальных значениях диспепсических жалоб и явлениях неэрозивного рефлюкс-эзофагита.

Адекватная комплексная базисная терапия БА и ГЭРБ приводит к улучшению основных параметров качества жизни больных БА [179].

Медикаментозное или хирургическое лечение ГЭР позволяет стабилизировать функцию легких и замедлить прогрессирование ИЛФ. Фундопликация желудка по Ниссену, которая уменьшает кислотный и не кислотный рефлюксы и микроаспирацию, улучшает выживаемость пациентов с идиопатическим легочным фиброзом [180].

#### 2.2.4. Коронарный (ангинальный и/или аритмический)

Кардиальные проявления ГЭРБ встречаются достаточно часто. Частые изжоги и/или регургитация (ГЭРБ) достоверно ассоциированы с частой отрыжкой воздухом (24,3%), хроническим кашлем (22,9%), диспепсией (19,8%), загрудинной болью (15,1%) и т.д. При анализе сочетанного течения

кардиалгий и изжоги оказалось, что загрудинные боли беспокоили больных чаще, нежели чувство изжоги [16].

Около 600 тыс. американцев ежегодно подвергаются коронарографии, при этом в 30% случаев

коронарные сосуды оказываются неизменными, при этом у 71% таких пациентов имеются характерные изменения пищевода.

Ретростеральная боль в соответствии со сформировавшимся стереотипом в первую очередь расценивается как стенокардитическая. Но эти боли почти у  $\frac{1}{2}$  пациентов имеют некардиальное происхождение, а связаны с патологией пищевода, в подавляющем большинстве – с ГЭРБ. При проведении эзофагогастродуоденоскопии и по данным суточной рН-метрии более чем в 50% случаев у пациентов с некоронарогенными болями обнаруживаются характерные признаки ГЭРБ [181].

Выделяют следующие механизмы возникновения за грудиной боли, связанной с рефлюксом:

- раздражение рецепторов СО пищевода желудочным содержимым при его попадании в пищевод способствует нарушению его моторной функции, приводит к хаотическим непропульсивным сокращениям нижней трети пищевода, спазму его мышц, гипертензии мышц нижнего пищеводного сфинктера, которые могут быть причиной болевых ощущений за грудиной;
- при болевом синдроме рефлюксного происхождения повышена висцеральная чувствительность;
- увеличение возбудимости дорсальных столбов нейронов или изменение центральных нервных процессов афферентной стимуляции могут самостоятельно вызывать появление боли за грудиной.

Псевдокардиальная боль при нарушении функции пищевода может в ряде случаев приводить к уменьшению коронарного кровотока и ишемии миокарда через висцеро-висцеральный рефлекс [182].

Помимо псевдокоронарных болей к кардиальным проявлениям ГЭРБ относятся также транзиторные нарушения сердечного ритма и проводимости, сочетающиеся с признаками вегетативной дисфункции: чувством страха, тревоги, жаром или ознобом, головокружением, потливостью, одышкой, эмоциональной лабильностью.

Механизм возникновения дисритмических проявлений ГЭРБ также опосредован возбуждением кислым рефлюксатом рефлексогенной зоны дистальной части пищевода с развитием висцеро-висцеральных рефлексов, моделирующихся через *nervus vagus* и приводящих к коронарному спазму и аритмиям

В Монреальском соглашении имеется указание на псевдокоронарный синдром, ассоциированный

с ГЭРБ, однако при дальнейших наблюдениях было выявлено, что у каждого второго пациента с ангинозными болями и 70% больных с интактными коронарными артериями диагностируются поражения пищевода [93, 130, 145].

Нарушения ритма развиваются не у всех пациентов с ГЭРБ, но экстрасистолия (наджелудочковая и реже – желудочковая) и фибрилляция предсердий в совокупности развивается почти у каждого третьего (до 30%) [183].

Это объясняется раздражением рефлексогенной зоны дистальной трети пищевода и развитием висцеро-висцеральных рефлексов, которые способствуют коронарному спазму и возникновению аритмий [52, 130, 145, 183, 184].

Как правило, нарушения ритма, обусловленные ГЭРБ, всегда сочетаются с признаками вегетативной дисфункции: чувством страха, тревоги, жара или ознобом, головокружением, потливостью, одышкой, эмоциональной лабильностью.

Кроме того, у пациентов с ГЭРБ на ЭКГ часто выявляются признаки электрической нестабильности миокарда [52, 145, 183, 184].

Сочетанное течение ИБС и ГЭРБ проявляет себя взаимным отягощением, что выражается в более частом возникновении у больных ИБС эрозивной формы ГЭРБ и зависимости ее появления от тяжести течения коронарной болезни, в более частом развитии у больных с сочетанием обоих заболеваний инфаркта миокарда, более тяжелом функциональном классом стенокардии и частым развитием рефрактерности к антиангинальной терапии.

Наиболее безопасным и информативным способом для диагностики ГЭРБ у больных ИБС является проведение пробы с ингибиторами протонной помпы. Использование в лечении больных с сочетанием ИБС и ГЭРБ ингибиторов протонной помпы дополнительно приводит к уменьшению у них случаев клинических проявлений стенокардии [185, 186, 187].

С учетом преобладания у лиц с мультиморбидным фоном, особенно у пациентов старших возрастных групп, патологии сердечно-сосудистой и дыхательной системы приобретают особую актуальность кардиальная «маски» ГЭРБ.

Математический анализ выявил двойную связь между ГЭРБ и инфарктом миокарда. Врачам рекомендовано более тщательно наблюдать людей с ГЭРБ на предмет признаков надвигающегося инфаркта миокарда, особенно тех, у кого уже есть факторы риска [188, 189].

#### 2.2.5. Экстракардиальный торакалгический

Больные с экстракардиальной боли в груди должны быть обследованы на наличие расстройств пищевода, т.к. у 11% из них нет других симптомов патологии пищевода – срыгивания, изжоги или дисфагии.

Отсутствие этих симптомов патологии пищевода не должно препятствовать дальнейшей диагностике [190].

У 89,6% больных ГЭРБ имелась симптоматика болевого синдрома в грудной клетке: боль в грудном отделе позвоночника у 44,1%, ограничение

движений в грудном отделе позвоночника – у 21,7%, на рушение осанки – у 37,2%, болезненность остистых отростков и межостистых связок – у 45,5%, болезненность паравerteбральных точек – у 60,3%.

Непараметрический метод гамма-корреляции установил сильную положительную статистически значимую корреляционную связь ( $r=0,89$ ;  $p=0,00$ ) между выраженностью ГЭРБ и симптомами торакалгии, но при сопоставлении клинических проявлений ГЭРБ и данных рентгенологического

обследования грудного отдела позвоночника корреляционная связь отсутствовала ( $r=0,21$ ;  $p=0,09$ ), что в значительной мере указывает на ее «пищеводный» генез.

### 2.2.6. Смешанный

Клинические фенотипы ГЭРБ («маски») имеются у большей части больных, причем в ряде случаев ГЭРБ манифестирует не типичной симптоматикой, а проявлениями клинических масок ГЭРБ. Это создает определенные трудности в их диагностике и в ряде случаев отодвигает сроки установления правильного диагноза, больным могут назначаться диагностические манипуляции не всегда абсолютно безопасные для пациента, неадекватные методы лечения, которые в ряде случаев могут ухудшить течение основного заболевания [145].

Лечение пациентов ГЭРБ с внепищеводными симптомами также является непростой задачей и требует комплексного и персонализированного подхода.

Безусловно, базисная терапия должна проводиться с учетом фенотипа ГЭРБ, однако эффективность этой терапии не всегда находит подтверждение в клинических исследованиях. Кроме того, лечение больных ГЭРБ с внепищеводными симптомами должно включать специфическое лечение больных, страдающих другими заболеваниями

Делается заключение, что высокая частота торакалгии у больных ГЭРБ является основанием для назначения лечения не только основного заболевания [191, 192].

(БА, бронхит и т.д.), выбор которых не всегда прост с учетом их влияния на течение самой ГЭРБ.

Например, антибактериальная терапия может влиять на микробный статус пищеварительного тракта, состояние кислотопродукции в желудке, иммунные и нейрогуморальные механизмы, что у некоторых пациентов способствует развитию ГЭРБ и, соответственно, усилению внепищеводных синдромов [193, 194].

Ряд проявлений клинических масок ГЭРБ могут усугублять течение ГЭРБ, требуют применения корректирующей терапии, что удлиняет, усложняет и удорожает лечение пациентов.

К основным сложностям ведения пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ следует отнести наличие общих неспецифических симптомов, отсутствие стандартизированного подхода к терапии экстраэзофагеальных проявлений ГЭРБ, и недостаточное междисциплинарное взаимодействие [94, 195].

Ряд экстраэзофагеальных симптомов, их дифференциальная диагностика и рекомендуемые междисциплинарные взаимодействия изложены в табл. 6.

## 3.0. ГЭРБ и коморбидные состояния

ГЭРБ и гастроэнтерологическая коморбидность (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) – бессимптомная, с симптоматикой ГЭР, транзиторная; фиксированная; функциональная диспепсия (ФД); синдром раздраженного кишечника (СРК); с множественной гастроэнтерологической коморбидностью (ФД, СРК, ГПОД).

### 3.1. ГЭРБ и функциональная диспепсия

В соответствии с Римскими критериями IV пересмотра под функциональной диспепсией и Национальными рекомендациями (ФД) подразумевается ощущение боли и чувство жжения (NB -но не изжога!) в эпигастрии, чувство тяжести и переполнения после съеденной пищи [196].

Выделяют два основных клинических варианта ФД: синдром эпигастральной боли и постпрандиальный дистресс-синдром. Синдром эпигастральной боли проявляется периодическими болями (как минимум умеренной интенсивности) в эпигастрии с частотой не менее одного раза в неделю. Боль не генерализованная, имеет четкую локализацию, не изменяется после дефекации и отхождения газов. Дополнительные критерии – жгучий характер боли, связь абдоминальной боли с приемом пищи или возникновение боли натощак.

Диагностическими критериями постпрандиального дистресс-синдрома являются возникающие чаще 3 раз в неделю беспокоящее больного чувство тяжести в эпигастрии после приема обычного объема пищи и/или чувство раннего насыщения. Данные симптомы могут сопровождаться эпигастральной болью, тошнотой, отрыжкой, ощущением вздутия.

Высокий уровень распространенности общих для ГЭРБ и ФД факторов риска (избыточный вес/

ожирение, гиподинамия, курение, неправильный режим питания, переедание, употребление чрезмерно острой, кислой, горячей или холодной пищи, прием некоторых лекарств, ослабляющих тонус гладкой мускулатуры: нитраты, антагонисты кальция, бета-блокаторы, эуфиллин, бензодиазепины, седативные, снотворные средства) определяет высокий уровень заболеваемости и сочетания этих заболеваний.

В целом распространенность синдрома перекреста ФД и ГЭРБ составляет по данным эпидемиологических исследований от 7% до 12% [197, 198], а в отдельных исследованиях достигает 70% [199, 200, 201, 202, 203, 204], что связано с тем, что симптомы ГЭР выявляются не только у больных с ГЭРБ, но и у пациентов с гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу (возникновение изжоги/боли за грудиной в ответ на физиологические ГЭР при отсутствии патологической экспозиции кислоты в пищеводе и нормальной эндоскопической картине).

Таким образом, ФД может сочетаться с функциональными расстройствами пищевода, симптомы которых похожи на симптомы ГЭРБ. Также противоречивы данные о сочетании ФД с различными формами ГЭРБ [198, 205].

По мнению одних авторов, ФД встречается у 74,3% пациентов с незрозивной формой ГЭРБ



и у 10,5% с эрозивным эзофагитом [198]. По мнению других исследователей, ФД с одинаковой частотой встречается как при не эрозивной ГЭРБ, так и при эрозивной. Постпрандиальный дистресс синдром (ППДС) выявляется у таких больных в 47,9% случаев, синдром боли в эпигастрии – в 25,0% и смешанный вариант – в 27,1% [203].

К общим механизмам формирования ГЭРБ и ФД относят моторно-эвакуаторные нарушения висцеральную гиперчувствительность, наличие низкоактивного воспаления и повышенной эпителиальной проницаемости [206, 207, 208].

Клинические проявления у пациентов с сочетанием этих заболеваний более выражены по сравнению с больными с изолированно протекающими ГЭРБ и ФД [209].

Кроме того, сочетанная патология чаще сопровождается более низким качеством жизни, нарушениями сна и высоким уровнем депрессии. Согласно современным представлениям патофизиологической основой развития сочетанного течения ФД и ГЭРБ являются нарушение моторики верхних отделов ЖКТ, гиперсекреция соляной кислоты, дуоденальная эозинофилия, висцеральная гиперчувствительность.

ФД может существенно влиять на клинические проявления ГЭРБ, уменьшая и/или маскируя симптомы ГЭРБ диспептическими жалобами

Следует помнить, что функциональная диспепсия является диагнозом исключения, так как диспепсические симптомы могут встречаться при различных органических заболеваниях, поэтому для установления диагноза как ФД, так и ГЭРБ необходимо проведение эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта, тестирование в отношении инфекции *H. pylori*. В ряде случаев может потребоваться и проведение рН-импедансометрии.

Суточная рН-импедансометрия позволяет провести дифференциальный диагноз между функциональной изжогой, гиперчувствительность пищевода к рефлюксу и НЭРБ или исключить их сочетание при подтвержденной ГЭРБ.

Достижение целевой терапии пациентов с синдромом перекреста ГЭРБ и ФД (купирование симптомов, профилактика рецидивов и прогрессирования заболеваний) возможно лишь комбинацией немедикаментозного и медикаментозного лечения. Питание пациентов должно быть частым,

своевременным и необильным, не содержать жирной, жареной и острой пищи, алкоголя, газированных напитков. Целесообразно прекратить курение и нормализовать массу тела (при ее избытке/ожирении), не ложиться в течение часа после еды, избегать работы в наклонном положении.

Эффективная медикаментозная терапия включает назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП), антацидов или алгинатов, прокинетиков, а при выявлении инфекции *H. pylori* – проведение эрадикационной терапии.

В комплексное лечение при наличии постпрандиального дистресс-синдрома необходимо включить прокинетики.

Кокрейновский метаанализ, включавший в себя 24 исследования (13 178 пациентов с ФД), показал, что эффективность прокинетиков значительно превышает плацебо (57 и 47% соответственно) [210].

Помимо широко применяемых прокинетиков домперидона, итоприда гидрохлорида в распоряжении врачей появился акотиамид.

Согласно клиническим рекомендациям Японского общества гастроэнтерологов акотиамид является единственным прокинетическим лекарственным средством первой линии в лечении ФД с уровнем рекомендации I, уровень доказательств А. Акотиамид также является препаратом первой линии в лечении ФД согласно клиническим рекомендациям Британского общества гастроэнтерологов (2022) [211].

Эффективность акотиамида при ГЭРБ продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, где показано уменьшение выраженности симптомов ГЭРБ у пациентов, которые принимали данный прокинетик в комбинации с ИПП. Через две недели 28,6% пациентов, получающих ИПП и акотиамид в дозе 300 мг в сутки, отметили уменьшение тяжести симптомов по сравнению с 14,3% исследуемых из группы монотерапии ИПП. Среди больных с НЭРБ данные показатели составили 29,6 и 7,1% [212].

Акотиамид показал высокую эффективность, в том числе и при лечении пациентов имеющих сочетание симптомов ГЭРБ с ФД [213]. Добавление акотиамида является альтернативой удвоенной дозе ИПП [214].

### 3.2. ГЭРБ и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД)

У пациентов с рефлюкс-эзофагитом сочетание ГЭРБ и ГПОД встречается в 90% случаев, что указывает на этиопатогенетическую связь данных заболеваний [16, 17, 215]. Клинико-инструментальные признаки ГПОД: Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы – заболевание, связанное со смещением через расширенное пищеводное отверстие диафрагмы в грудную полость абдоминального отдела пищевода, кардии, верхнего отдела желудка (в запущенных случаях – всего желудка), а также других органов, чаще петель кишечника, вызывающее сдавление и смещение органов и структур заднего средостения [216].

ГПОД является широко распространенным заболеванием: встречается у 5% всего взрослого

населения, но у 50% пациентов ГПОД не сопровождается симптомами и не диагностируется.

В Российской Федерации в 2023 г. было выполнено 4680 плановых операций при ГПОД, преобладали лапароскопические вмешательства (85,9%), послеоперационная летальность составила 0,18% [217].

Симптомы гастроэзофагеального рефлюкса отмечаются у 18–46% населения развитых стран, при этом в подавляющем большинстве случаев диспептические симптомы – изжога, отрыжка и торакалгии было обусловлено ГПОД [218, 219, 220].

Выделяют три основных типа ГПОД:

1. Скользящая (аксиальная), встречается почти в 90% случаях, в этом случае кардия лежит выше пищеводного отверстия диафрагмы, в связи с чем изменяется соотношение между пищеводом и желудком, и резко нарушается замыкательная функция кардии;
2. Параэзофагеальная грыжа, встречается приблизительно в 5% случаях, характеризуется тем, что кардия не изменяет своего положения, а через расширенный хиатус выходят дно и большая кривизна желудка;
3. Короткий пищевод, как самостоятельное заболевание встречается редко и представляет собой или аномалию развития, или встречается в сочетании со скользящей грыжей и является следствием спазма, воспалительных изменений и рубцовых процессов в стенке пищевода.

Короткий пищевод формируется в результате рефлюкс-эзофагита, который развивается из-за сопутствующей ГЭРБ при скользящих аксиальных ГПОД.

Рефлюкс-эзофагит приводит к воспалительному продольному рубцовому сморщиванию пищевода. Спастические сокращения гладкой мускулатуры пищевода сменяются развитием рубцовой ткани – то есть происходит переход функциональной стадии заболевания в органическую.

При этом в результате спастического сокращения пищевода вторично развивается аксиальная скользящая ГПОД, а сопутствующий рефлюкс-эзофагит приводят к развитию короткого пищевода [221].

Анатомическая классификация, принятая консенсусами большинства европейских стран и США, выделяет I–IV типы ГПОД:

Тип I – скользящие ГПОД, когда гастроэзофагеальный переход смещается выше диафрагмы. Желудок располагается в обычном продольном положении, дно желудка остается ниже гастроэзофагеального перехода.

Тип II – параэзофагеальные грыжи; гастроэзофагеальный переход остается в нормальном анатомическом положении, но часть дна желудка, которая прилегает к пищеводу, выходит через диафрагмальное отверстие.

Тип III представляет собой комбинацию I и II типов: гастроэзофагеальный переход и дно желудка выпячиваются через пищеводное отверстие диафрагмы. Дно желудка располагается над гастроэзофагеальным переходом.

Тип IV: тип III + другие органы брюшной полости (толстая кишка, селезенка, поджелудочная железа) [216].

Важной характеристикой является степень ГПОД (Классификация ГПОД по степени (И.Л. Тагер, А.А. Липко, 1965 г.):

#### Диагностика ГПОД в сочетании с ГЭРБ

При сборе анамнеза следует обращать внимание на жалобы, связанные со смещением органов в заднее средостение и жалобы, связанные с ГЭР.

Пациенты со скользящими аксиальными ГПОД предъявляют жалобы, связанные с гастроэзо-

ГПОД I степени – в грудной полости (над диафрагмой) находится абдоминальный отдел пищевода, а кардия – на уровне диафрагмы, желудок приподнят и непосредственно прилежит к диафрагме.

ГПОД II степени – в грудной полости располагается абдоминальный отдел пищевода, а непосредственно в области пищеводного отверстия диафрагмы – часть желудка.

ГПОД III степени – над диафрагмой находятся абдоминальный отдел пищевода, кардия и часть желудка (дно и тело, а в тяжелых случаях и антральный отдел).

При ГПОД нарушается нормальная деятельность нижнего физиологического пищеводного сфинктера, создаются условия для развития недостаточности кардии, в связи с чем возникает регургитация содержимого желудка в нижний отдел пищевода, что приводит к развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, т.е. грыжа пищеводного отверстия диафрагмы рассматривается как один из факторов, способствующих развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и предрасполагает к гастроэзофагеальному рефлюксу, способствует распространению протяженности слизистой оболочки кардиального типа в проксимальном направлении вследствие цилиндроклеточной метаплазии наиболее дистальных участков слизистой оболочки пищевода.

Медико-социальное значение ГПОД определяется их внепищеводными проявлениями, обусловленными компрессионным и рефлекторным влиянием на сердечно-сосудистую и бронхолегочную системы, а также воздействием рефлюксата на слизистые оболочки верхних отделов пищеварительного тракта, дыхательных путей, ЛОР-органов [222], а также более агрессивным течением ГЭРБ и развитием осложнений, таких как пептическая язва пищевода, пептическая стриктура пищевода, пищеводное кровотечение (острое или хроническое), выпадение слизистой оболочки желудка в пищевод, ущемление грыжи, перфорация пищевода [223].

Патогенез рефлюкс-эзофагита при ГПОД обусловлен изменением как клапанного аппарата нижнего пищеводного сфинктера, так и нарушением физиологического состояния ножек диафрагмы, участвующих в формировании пищеводного отверстия и ослаблением силы дыхательных мышц, т.е. своеобразным проявлением саркопении [224].

Нередко при ГПОД образуется стойкий «кислотный карман» в кардиальном отделе желудка, содержимое которого не перемешивается с остальным желудочным содержимым, имеет низкую pH и при забросе рефлюксата и развитии аденокарциномы пищевода при сочетании ГПОД с ГЭРБ значительно выше [35].

фагеальным рефлюксом: жгучие боли без регургитации съеденной пищи.

Боль локализуется преимущественно в эпигастриальной области, иногда загрудинно, в правом или левом подреберье, носит жгучий характер,

иррадирует, чаще вверх (загрудинно, в область сердца, лопатку, левое плечо, шею), подреберья и даже в поясницу.

У большинства пациентов боль возникает спустя некоторое время после приема пищи, особенно в положении лежа. Боль также часто развивается во время физической нагрузки, связанной с переменной положения тела с наклоном вперед, физическим или эмоциональным перенапряжением.

Клинические проявления аксиальных грыж (I тип) пищеводного отверстия диафрагмы (помимо размеров грыжевого мешка) проявляются симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: изжогой, отрыжкой, реж – регургитацией желудочного содержимого, одиофагией, болями в эпигастриальной области и за грудиной. Все перечисленные признаки могут усиливаться при физической нагрузке, после еды, в горизонтальном положении тела, ночью.

Встречаются и внепищеводные проявления рефлюкса: хронический кашель, бронхообструкция, симптомы ларингита или фарингита, дентальный кариес, нарушения сердечного ритма, железодефицитная анемия. Развитие эзофагита связано с расширением угла Гисса и сглаживанием клапана Губарева. ГПОД в 80–90% случаев сопровождается ГЭРБ. ГПОД – фактор риска развития эрозивного рефлюкс-эзофагита [225].

Для рефлюкс-эзофагита характерна жгучая боль за грудиной на уровне мечевидного отростка, которая усиливается после еды и в горизонтальном положении, а также сопровождается другими типичными симптомами гастро-эзофагеального рефлюкса.

Пациентов с параэзофагеальными ГПОД, смешанными формами больше беспокоят регургитация съеденной пищи, боль после приема пищи, чувство сдавления за грудиной и респираторные симптомы.

Срыгивание, которое часто достигает ротоглотки, является следствием гастроэзофагеального рефлюкса, возникает внезапно в горизонтальном положении, либо при наклонах туловища и не сопровождается тошнотой.

Внезапность срыгивания является причиной аспирации, что вызывает приступ кашля и/или неприятное чувство «першения» в горле, а иногда приводит к потере голоса в результате химического воздействия срыгиваемой жидкости на голосовые связки.

Дисфагия при ГПОД может быть связана с формированием стриктуры на фоне рефлюкс-эзофагита, либо с раком пищевода. Незначительная дисфагия, связанная непосредственно с ГПОД, появляется изредка, усиливается при волнении и при спешке во время приема пищи.

При ущемлении параэзофагеальных грыж дисфагия развивается внезапно и сопровождается интенсивным болевым синдромом.

Из внепищеводных симптомов ГПОД может появиться одышка и затруднение дыхания, развивающаяся преимущественно в горизонтальном положении – «позиционная стенокардия».

В 10–15% случаев рефлюкс-эзофагит при ГПОД сопровождается опасными для жизни осложнениями: кровотечениями из пищевода, пептическими язвами, пептическими стриктурами и формированием пищевода Барретта, причем у одного пациента может наблюдаться нескольких осложнений. Их общее число, по разным данным, колеблется в пределах 11–50% [26].

Средний возраст наступления инвалидности как следствия ГЭРБ на фоне ГПОД – 48,3 года.

Гастроэзофагеальный рефлюкс, развивающийся при ГПОД, является одним из самых значимых предрасполагающих факторов для развития злокачественных новообразований пищевода.

Выявлена прямая корреляция выраженности, частоты и продолжительности рефлюксов с развитием рака пищевода: наличие частого и продолжительного рефлюкса повышает вероятность малигнизации в 12–20 раз. У больных с ГПОД преинвазивные изменения слизистой оболочки пищевода-желудочного перехода были обнаружены в 28,5% наблюдений, в том числе в форме кишечной метаплазии эпителия (10,7%), лейкоплакии многослойного плоского эпителия (7,1%) [226].

Развитием или усилением эзофагита, как одной из основных причин псевдокоронарного синдрома при ГПОД, можно объяснить возникновение или усиление болевого синдрома и(или) гастроэзофагеальной дискинезии после приема нифедипина, учитывая и то, что расстройства функции пищевода при ГПОД выражаются халазией кардии в 100%.

Положительной следует считать пробу с нифедипином, если имелись следующие признаки (один или несколько): 1) субъективные ощущения (боли, дискомфорт, дискинезия); 2) уменьшение толерантности к физической нагрузке, 3) появление отрицательного зубца Т в грудных отведениях.

К экстраэзофагеальным симптомам рефлюксной болезни относят так называемые «маски» ГЭРБ: бронхолегочную, стоматологическую, ЛОР, кардиальную и анемическую «маски» [227].

Перед врачом-клиницистом нередко встает вопрос – нужна ли рентгеноскопия пищевода для диагностики ГЭРБ? Согласно клиническим рекомендациям «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» 2024 г. рентгенологическое исследование пищевода с барием не следует использовать в качестве непосредственной диагностики ГЭРБ. Однако для выявления ГПОД и определения ее типа рентгенологическое исследование пищевода с сульфатом бария необходимо.

Для предварительной диагностики ГПОД (скрининговый метод) возможно использование пробы с нифедипином (сублингвальный прием 20 мг) [228, 229].

Помимо традиционных методов обследования необходимы:

- рентгенография (рентгеноскопия) пищевода и желудка с барием (стоя и в горизонтальном положении, когда нижние конечности выше горизонтального конца);
- эндоскопическая эзофагогастроскопия с биопсией слизистой нижней трети пищевода;

- анализ крови на онкомаркеры (при подозрении на онкопроцесс);
- эзофагоманометрия (для оценки состояния нижнего пищеводного сфинктера);
- суточная рН-метрия пищевода и желудка (для суточного мониторингирования кислотности в пищеводе и желудке).

При решении вопроса об антирефлюксной операции при ГПОД I типа рекомендуется выполнять

суточную внутрипищеводную рН-метрию и манометрию пищевода высокого разрешения с целью исключения заболеваний пищевода, которые сопровождаются нарушением его моторики, например ахалазии кардии

- ультразвуковая диагностика (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек);
- КТ органов грудной клетки и средостения (для уточнения размеров и распространения ГПОД).

### Лечение пациентов с ГЭРБ и ГПОД

Цель консервативного лечения – устранение симптомов ГЭРБ при ГПОД и заключается в максимально быстром купировании клинических симптомов, улучшении качества жизни, лечении эзофагита, заживлении эрозий, профилактике рецидивирования, предотвращении или устранении осложнений.

Общим при проведении лечения больных с сочетанием рефлюкс-эзофагита и других заболеваний, особенно пищеварительного тракта, является соблюдение мероприятий, направленных на устранение факторов, способствующих возникновению желудочного рефлюкса.

Профилактика желудочно-кишечной регургитации в пищевод заключается в исключении факторов, вызывающих повышение внутрибрюшного давления таких как: соблюдение пищевого ограничительного режима, исключение физических нагрузок на плечевой пояс (в т.ч. поднятие и перенос тяжестей), профилактика запоров для облегчения процесса натуживания при дефекации, метеоризма, ношение тугих поясов и корсетов, форсированные напряжения мышц передней брюшной стенки.

Наряду с этим, больным следует воздерживаться непосредственно после еды от отдыха в горизонтальном положении. Вертикальное положение тела и особенно прогулки после приема пищи способствуют более быстрой ее эвакуации из желудка и тем самым предупреждают возникновение рефлюкса.

В течение дня в быту пациентам необходимо избегать резких наклонов туловища вперед, а также видов профессиональной деятельности, требующих при ее выполнении наклонного положения тела.

Основу базисной терапии больных с ГЭРБ и ГПОД при наличии гастроэзофагеального рефлюкса в настоящее время составляют ингибиторы протонной помпы (ИПП) разных поколений – от омепразола до декслансопразола. Их

эффективность в купировании рефлюксного синдрома, заживлении эрозивного рефлюкс-эзофагита доказана.

Однако на фоне применения ИПП лишь 70% пациентов отмечают купирование симптомов, ассоциированных с рефлюксом, а при ГПОД второй-третьей степени указанный показатель снижается до 20–30% [230].

Консервативное лечение предполагает назначение антисекреторной терапии в сочетании с прокинетиками и гастропротекторами, эзофагопротекторами.

Эффективность применения терапии ИПП в лечении внепищеводных проявлений ГЭРБ остается неоднозначной. Так, монотерапия ИПП длительно – 3 месяца оказалась недостаточно эффективной в лечении бронхолегочных проявлений ГЭРБ [231, 232, 233, 234]. Эффективность монотерапии ИПП недостаточна и в отношении ларингофарингеальных симптомов [235].

Дополнительная фармакотерапия ГЭРБ включает альгинаты, эзофагопротекторы, блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, прокинетика, препараты урсодезоксихолевой кислоты, ребамипид [13].

В последнее время все большее внимание уделяется высокой эффективности калий-конкурентного антикислотного препарата тегопразана [236, 237, 238].

Пациентам с внепищеводными симптомами ГЭРБ, которые не отвечают на длительную терапию ИПП, может быть рекомендовано хирургическое вмешательство, в том числе лапароскопическая фундопликация по Ниссену [165].

Цель оперативного лечения – восстановление нормальных анатомических отношений в области пищевода и желудка; хирургическое создание антирефлюксного механизма, препятствующего забросу желудочного содержимого в пищевод [239, 240, 241, 242].

### Показания к хирургическому лечению ГПОД в сочетании с ГЭРБ

1. Прогрессирование ГЭРБ, которая проявляется типичными симптомами, наличием функциональных дефектов (несостоятельность кардиоэзофагеального перехода, ГПОД) и/или наличием осложнений ГЭРБ (рефлюкс-эзофагит, пищевод Баррета) [243].
2. Наличие не связанных с соляной кислотой симптомов, несмотря на проведение медикаментозной терапии (напр., рецидивирующие аспирации, «объемный рефлюкс» или регургитация).
3. Рецидив симптомов при попытке отменить медикаментозную терапию (напр., при индивидуальной непереносимости препаратов или при отказе пациента от консервативной терапии [244].

Рекомендуется различать показания к антирефлюксным операциям у пациентов с ГПОД I типа и показания к операциям у пациентов с ГПОД II–IV типов.

Целью антирефлюксной операции при ГПОД I типа является формирование фундопликацион-

ной манжеты в нижней трети пищевода и тем самым ликвидация гастроэзофагеального рефлюкса, при симптоматических ГПОД II–IV типов – коррекция неправильного положения желудка и других органов, сместившихся внутрь грудной клетки.

Хирургическое лечение пациентам с ГПОД I типа рекомендуется при наличии осложнений ГЭРБ, а также при неэффективности консервативного лечения ГЭРБ в течение 6 месяцев, либо в случае отказа пациента от проведения консервативной терапии в течение длительного времени [243].

Пациентам с ГПОД II, III и IV типов рекомендуется хирургическое лечение в плановом порядке [245, 246, 247].

### 3.2. ГЭРБ и анемии

Анемические «маски» характерны для ГЭРБ, в том числе и в ее сочетании с ГПОД [248, 249].

Анемии при патологии ЖКТ встречаются достаточно часто и имеют неоднородный характер. Своевременное их распознавание и коррекция позволяют улучшить качество жизни и прогноз пациента. Железодефицитная анемия требует обязательного восполнения не только функционального железа в эритроцитах, но и пополнения депо, маркером чего является ферритин [250].

Анемия при ГПОД имеет несколько механизмов развития: рефлюкс-эзофагит, при котором кровотечение происходит из эрозий слизистой пищевода или из самой слизистой путем диапедеза. Другая причина – кровотечение из слизистой желудка. При кардио-фундальной ГПОД значительная часть желудка находится выше диафрагмы и в результате незначительного пережатия органа на уровне пищевода отверстия диафрагмы возникает нарушение венозного оттока [251].

При этом в зоне сдавления из-за механического повреждения легко образуются поверхностные эрозии и язвы, в том числе и хеликобактерного генеза [252, 253].

### 3.3. ГЭРБ и синдром раздраженного кишечника

ГЭРБ с пищеводными симптомами была выявлена у 20,6% больных с СРК, в 33,3% случаев она сочеталась с гиперчувствительностью к рефлюксам.

НЭРБ с пищеводными симптомами была выявлена у 26,5% больных с СРК. клинические проявления НЭРБ при СРК носили разнообразный характер и у 33,3% больных представлены не изжогой, а комом в горле или болью в грудной клетке [264].

Важную роль в формировании сочетания СРК и ГЭРБ играет общность некоторых патогенетических звеньев обоих заболеваний, в частности повышается при хроническом табакокурении. В формировании висцеральной гиперчувствительности при СРК также играют роль воспалительные изменения слизистой оболочки слабой степени выраженности, повышение кишечной проницаемости, психологический дистресс, активация фронтальной части поясной извилины коры головного мозга.

Одними из звеньев патогенеза ГЭРБ является повышение числа эпизодов спонтанного расслабления нижнего пищевода сфинктера, ослабление

При возникновении пищеводажного кровотечения, ущемлении грыжи пищевода, перфорация пищевода пациентам показана экстренная госпитализация.

Высокая распространенность ГЭРБ, её частое сочетание с ГПОД и нередкая манифестация внепищеводными симптомами, является сложной диагностической задачей и требует комплексного обследования для верификации диагноза и коллегиального принятия тактического решения.

Лечение ГЭРБ с ГПОД должно быть комплексным, с использованием ингибиторов протонной помпы, эзофагопротекторов, прокинетиков, урсодезоксихолевой кислоты.

В свою очередь хроническая травматизация стенки желудка, особенно при больших ГПОД, приводит к нарушению метаболизма железа, как всасывания, так и увеличения внутриклеточной концентрации – ферроптоза [254].

Наличие синдрома Кемерона (синдром Кемерона – язвенные или эрозивные повреждения слизистой оболочки грыжевого выпячивания при грыжах пищевода отверстия диафрагмы, которые сопровождаются хроническим оккультным или явным кровотечением и железодефицитной анемией) приводит к развитию клиники желудочного кровотечения, сопровождающегося анемией [255, 256].

Следует помнить, что на практике мы можем встретить анемию у больного с множественной патологией органов пищеварения и не только [257].

К развитию анемии может привести и длительный прием ИПП [258, 259, 260, 261].

Важно помнить о необходимости онконастороженности у больных с ГЭРБ, метаплазией слизистой или пищевода Барретта [262, 263].

пищеводного клиренса, замедление эвакуации из желудка.

В свою очередь, увеличение или уменьшение числа высокоамплитудных пропульсивных сокращений толстой кишки обуславливает ускорение или замедление транзита кишечного содержимого и развитие диарейного или обстипационного вариантов СРК.

Таким образом, при обоих заболеваниях имеется нарушение двигательной функции желудочно-кишечного тракта: при ГЭРБ – его верхних отделов, при СРК – нижних.

При СРК не только изменено время транзита содержимого по кишечнику, но и в значительном числе случаев (76%) замедлено опорожнение желудка. У больных СРК, предъявляющих жалобы на изжогу, кишечные симптомы оказались взаимосвязанными с повышенной чувствительностью стенки пищевода к его растяжению с помощью вводимого баллона.

Особенностями клинического течения сочетания ГЭРБ и СРК по сравнению с больными с изолированно протекающими ГЭРБ и СРК – характеризуются большей выраженностью клини-



ческих симптомов ГЭРБ и более высокой частотой внепищеводных симптомов данного заболевания (кашель, охриплость голоса), худшим качеством сна, более высоким уровнем соматизации тревоги и депрессии, более частой обращаемостью за медицинской помощью и более выраженным стремлением к проведению различных исследований, более низким качеством жизни [265].

Моторные расстройства пищеварительного канала при ГЭРБ являются, повидимому, связанными. Так, в целом жалобы на запор отметили 26,1% респондентов исследования МЕГРЭ [266].

У 35% детей выявлено сочетание хронического гастрита/гастродуоденита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и функциональных запоров [267].

#### **4.0. ГЭРБ в сочетании с соматическими заболеваниями (сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, саркопения и т.д.)**

##### **4.1. ГЭРБ, метаболический синдром и ожирение**

Компоненты метаболического синдрома (МС) включают ожирение, артериальную гипертензию, сахарный диабет 2 типа, дислипидемию и метаболически ассоциированную жировую болезнь печени.

Ожирение расценивается как независимый фактор риска развития ГЭРБ [268].

Пищеводные симптомы (изжога, регургитация) в 2 раза чаще встречаются при избыточной массе тела и в 3 раза чаще при ожирении.

Клинические проявления и эндоскопические признаки ГЭРБ у лиц с ожирением более выражены. Этому способствуют следующие факторы: повышение внутрибрюшного давления, которое приводит к смещению нижнего сфинктера пищевода и создается повышенный гастроэзофагеальный градиент. У этих пациентов более медленный пищеводный транзит, часто формируются грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, увеличивается время клиренса пищевода от кислого содержимого [269].

Ожирение часто ассоциировано с патологией гепатобилиарной системы, поэтому в большинстве случаев у этих пациентов имеет место смешанный рефлюкс. Кроме того, ожирение может способствовать развитию рефрактерной ГЭРБ [270].

В лечении таких пациентов необходимо проводить мероприятия, направленные на снижение массы тела.

В качестве медикаментозной терапии ГЭРБ следует рассматривать использование двойных доз ИПП, их комбинацию с прокинетиками, эзофагопротекторами, тегопразан.

Метаанализ 22 исследований показал, что популяция с ожирением находится в группе повышенного риска распространенности РЭ [11].

Ретроспективное исследование случай-контроль, проведенное в Китае, показало, что метаболический синдром (МС) коррелирует с РЭ [271].

Более того, показано, что как ожирение, так и метаболические нарушения, так и связаны с повышенным риском РЭ.

В исследовании 2008–2021 года, в котором приняли участие 24 368 человек в возрасте 18 лет и старше, которым была проведена эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Показано, что влияние ожирения на распространенность РЭ может быть сильнее, чем влияние метаболических нарушений.

Ассоциация ГЭРБ и ожирения не случайна, поскольку ожирение играет важную роль в патофизиологии ГЭРБ. Ожирение способствует возникновению транзиторного расслабления нижнего пищеводного сфинктера, приводит к нарушению моторики грудного отдела пищевода, повышению внутрибрюшного давления, повышая риск развития грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Ожирение является не только фактором риска ГЭРБ, но и оказывает значимое негативное влияние на ее течение.

В исследовании Маева И.В. 1433 пациентов НЭРБ была диагностирована у 48,1%, а ЭЭ – у 47,8%.

Избыточный вес (ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>) выявлен у 62,7%, ожирение (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>) – у 19,9%. Абдоминальное ожирение определялось у 56% женщин и 39% мужчин.

Пациенты с ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup> и абдоминальным ожирением по результатам опросника GERD-Q имели более выраженную симптоматику, выраженность клинических проявлений ГЭРБ возрастает прямо пропорционально не только ИМТ, но и окружности талии.

Достоверно более высокие результаты при тестировании на основании опросника GERD-Q также отмечались у мужчин и пациентов старше 45 лет [27].

Ожирение также ассоциировано с повышенным риском пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода, при этом риски максимальны именно при абдоминальном фенотипе заболевания [272].

Согласно проведенному исследованию наиболее распространенными симптомами, по поводу которых пациенты с избыточной массой тела и ожирением обращаются за гастроэнтерологической помощью, являются изжога и регургитация [273].

Выявлена прямая корреляционная связь между величиной ИМТ и частотой изжоги, регургитации [274].

Известно, что жировая ткань является метаболически активной и продуцирует разные адипокины, включая вещества с выраженной провоспалительной активностью, фактор некроза опухоли α, интерлейкины-1, 6, 7, 8, 15, висфатин и др. поддерживающие хроническое субклиническое воспаление [275, 276].

У пациентов с ПБ повышенный уровень лептина и инсулинорезистентность связаны с повышенным риском развития аденокарциномы пищевода [277].

Показано, что в группы без ожирения ремиссия эрозивного эзофагита наблюдалась чаще, чем у группы с ожирением и нарушением метаболизма [278].

Установлено, что снижение веса на 4 кг приводит к достоверному уменьшению симптоматики у 75% больных [279], снижение веса на 13 кг ассоциировано с уменьшением симптомов рефлюкса у 85% больных, клинической ремиссией заболевания у 37% [280].

Изменение образа жизни и коррекция пищевого поведения, приводящие к снижению веса, более эффективно влияли на моторику верхних отделов ЖКТ и симптомы регургитации, чем 6-месячная терапия ИПП [281].

Для снижения массы тела при ожирении необходимо использовать диету с ограничением калорийности рациона 1200–1500 ккал/сут для женщин и 1500–1800 ккал/сут для мужчин – важно создать энергетический дефицит относительно привычной для пациента калорийности рациона на 30%, или 500–1000 ккал/сут [282].

Физическая активность является важным компонентом коррекции веса и должна быть представлена аэробной физической активностью высокой (150 мин в неделю) или умеренной (300 мин в неделю) интенсивности, что эквивалентно тратам в 1800–2500 ккал [282]. Компонентный состав диеты должен быть сбалансирован по макронутриентам и быть комфортным для пациента.

ИПП являются базисными препаратами у пациентов с ГЭРБ и ожирением, однако ожирение – фактор риска снижения эффективности кислотосупрессивной терапии [283], что может быть

связано с тем, что ИПП являются липофильными препаратами, что обуславливает уменьшение их плазменных концентраций у пациентов с ожирением [284].

Очень часто при ГЭРБ и ожирении чаще определяется смешанный характер рефлюксата [285].

В качестве медикаментозной терапии ГЭРБ часто приходится рассматривать использование двойных доз ИПП, их комбинацию с прокинетиками, эзофагопротекторами или перевод больного на лечение тегопразаном.

При выборе ИПП следует отметить, что молекула рабепразола имеет потенциальные клинико-фармакологические преимущества при коморбидности ГЭРБ и ожирения.

Среднее время до первого дня облегчения изжоги при приеме рабепразола в дозе 20 мг составило  $2,6 \pm 0,3$  дня, а при приеме омепразола в дозе 20 мг –  $3,8 \pm 0,4$  дня [286].

Известно, что по сравнению с другими ИПП рабепразол активируется при более высоких значениях желудочного pH, что может обуславливать большую эффективность данного ИПП у пациентов с ожирением на фоне слабощелочных дуодено-гастральных рефлюксов [287].

В ходе отечественного исследования GERBERA была проведена оценка клинической эффективности рабепразола в зависимости от величины ИМТ. Оказалось, что применение характеризовалось высокой эффективностью: через 2 и 4 недели процент пациентов, ответивших на терапию в группе больных с нормальной и избыточной массой тела и ожирением, достоверно не различался [288].

## 4.2. ГЭРБ и сахарный диабет 2 типа

Около 25% пациентов с СД 2 типа предъявляют жалобы на изжогу, отрыжку кислым или другие симптомы, связанные с ГЭРБ [289].

До 66% взрослых пациентов с СД 1 типа имеют моторную дисфункцию пищевода разной степени выраженности [290] и pH-метрические характеристики патологического кислого ГЭР, которые свидетельствуют о гипомоторной дискинезии пищевода у больных СД1, коррелирующей с высокой вариабельностью гликемии [291].

Распространенность эрозивного эзофагита среди пациентов с СД по данным эзофагогастродуоденоскопии составила 18% [292].

Метаанализ, включивший 9 работ, продемонстрировал взаимосвязь между наличием СД и риском развития ГЭРБ.

Анализ в подгруппах выявил неизменную закономерность в развитии заболевания – формирование патологического рефлюкса у пациентов моложе 50 лет) [29].

По данным популяционного исследования типа случай–контроль с использованием базы данных по Великобритании, включающей более 84 тыс. пациентов, СД 2-го типа являлся фактором риска для развития ПБ. Исследование выявило, что СД 2-го типа ассоциирован с 49% повышением частоты возникновения ПБ [293].

Патофизиологическая взаимосвязь между ГЭРБ и СД может опосредоваться автономной нейропатией. Проспективное анкетирование пациентов

с сахарным диабетом 2 типа, посещающих амбулаторную клинику, показало, что симптомы ГЭРБ встречаются на 25% чаще по сравнению с общей популяцией и более выражены у пациентов с нейропатией, чем без нее [294].

Развитие нейропатии приводит к нарушению проводимости в нервно-мышечном сплетении гладкой мускулатуры, редукции длительности и скорости распространения перистальтической волны, снижению давления нижнего пищеводного сфинктера и как итог – к развитию желудочно-пищеводного рефлюкса и уменьшению пищеводного клиренса [295].

При оценке моторной функции пищевода у пациентов с СД с помощью манометрии эти нарушения выявляются у 63% [296].

Снижение моторики пищевода приводит к пролонгации контакта слизистой с рефлюккатом [297].

Еще одним патогенетическим фактором развития ГЭРБ у лиц с СД является уровень гликированного гемоглобина, наличие микро- и макроваскулярных осложнений.

Пациенты с тремя основными осложнениями диабета (ретинопатией, нефропатией и нефропатией) чаще сообщали о симптомах рефлюкса [289].

Наличие диабетического гастропареза (5% случаев манифестации гастропареза приходится на СД 1-го типа и 1% – на СД 2-го типа), задержка опорожнения желудка, вызывающая увеличение объема желудка и повышение внутрижелудочного

давления также коррелирует с повышенной склонностью к патологическому рефлюксу [298].

Пациенты с СД 2 типа, имеют избыточную массу тела или ожирение. Частота возникновения кислых и некислых рефлюксов прямо коррелирует с показателем ИМТ повышение ИМТ на 1 ед. приводит к увеличению внутрижелудочного давления на 0,3 мм рт. ст. [299].

Повышение внутрибрюшного давления способствует увеличению количества спонтанных расслаблений НПС. Помимо этого, у больных с ожирением уровень грелина и мотилина снижены, что тормозит сократительную активность желудка и усиливает риск развития патологических рефлюксов. Наличие самого сахарного диабета также может изменять уровень этих гормонов [300].

Риск развития ГЭРБ у больных СД повышается с возрастом, при декомпенсации СД по уровню HbA1c, с увеличением длительности заболевания, при его тяжелом течении, при наличии осложнений СД. Для СД2 дополнительно имеется риск для лиц женского пола. [300].

Особенности клинической картины ГЭРБ у пациентов с СД: частота выявления ГЭРБ при СД1 типа составила 23,5%, а СД2–33,6%. У больных СД, особенно СД2 типа, ГЭРБ нередко протекает бессимптомно, что, безусловно создает диагностические и терапевтические трудности.

Особенности клинической картины ГЭР у пациентов с СД 2 типа манифестируются частой встречаемостью не изжоги и регургитации, а дисфагии и ощущение кома [301].

Появление у пациентов с СД, страдающих ГЭРБ, симптомов раннего насыщения, тошноты и рвоты указывает на наличие гастропареза [298]. Выявление гастропареза важно с точки зрения влияния на фармакокинетику и фармакодинамику

### 4.3. ГЭРБ и саркопения

Саркопения – ассоциированное с возрастом прогрессирующее генерализованное расстройство функции скелетной мускулатуры, которое повышает вероятность падений, переломов, нетрудоспособности и смерти [309, 310, 311]. Саркопению связывают с увеличением продолжительности жизни людей, значимость ее основных фенотипов – саркопенического ожирения, остеосаркопении возрастает [312, 313].

В настоящее время это расстройство официально признано мышечным заболеванием в Международной классификации болезней (МКБ-10: M62.84) [314].

Саркопения, саркопеническое ожирение и миоостеатоз оказывают негативное влияние на результаты лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и аденокарциномы пищевода (АКП) [309, 310, 315, 316].

Различают первичную саркопению, которая является следствием возрастных изменений мышечной ткани (недостаточное питание, гиподинамия и сопутствующая полиморбидность) и вторичную, развивающуюся как следствие других заболеваний и патологических состояний (онкопатология, хроническая сердечная недостаточность, цирроз

препаратов, предназначенных для лечения ГЭРБ, так и препаратов, направленных на лечение СД.

Частота встречаемости эрозивного эзофагита у пациентов с СД и ГЭРБ высока [302].

Установлено, что у больных с сочетанной патологией отмечается преобладание эрозивной формы ГЭРБ и более тяжелые степени эндоскопических изменений пищевода [300, 303].

При выборе гипогликемизирующих средств у этой категории пациентов следует помнить, что использование таких препаратов как метформин или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, связано с повышенным риском симптоматической ГЭРБ у пациентов с СД2 [296].

Кроме того, влияние препаратов, используемых для лечения СД на опорожнение желудка, и, прежде всего, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, инсулина опосредует утрату контроля над гликемией у пациента с СД [304].

Говоря об особенностях лечения ГЭРБ у больных с СД, следует отметить, что вероятность неэффективности монотерапии ИПП у этой категории пациентов выше [305].

Показано, что прием итотрида гидрохлорида (50 мг 3 раза в сутки) был более эффективен по сравнению с домперидоном (10мг 3 раза в день) через 4 недели их назначения в комбинации с ИПП [306].

Следует отметить, что в ходе проводимой терапии ГЭРБ положительная динамика клинической симптоматики у пациентов с диабетом 2-го типа может быть более выраженной по сравнению с пациентами с СД 1 типа [307].

При выборе бариатрического хирургического вмешательства по поводу лечения ожирения у пациентов с СД 2 типа и ГЭРБ следует отдавать предпочтение лапароскопическому шунтированию желудка по Ру [308].

печени, воспалительные заболевания кишечника и др

Показано, что 11% пожилых людей во всем мире страдают саркопеническим ожирением, которое резко возрастает после 70 лет [317, 318]. и ассоциируется с повышенным риском инвалидизации, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболическим синдромом и смертностью [311, 319, 320].

Увеличение общей продолжительности жизни и числа лиц с ГЭРБ старше 60 лет диктует необходимость оценки риска возникновения саркопении и саркопенического ожирения у этой категории пациентов [3, 321].

В многофакторной модели риск эрозивного эзофагита был выше в группах с саркопенией и саркопеническим ожирением, чем в группе с ожирением без саркопении [322].

Проанализирована ассоциация между саркопенией и ГЭРБ, а также между СО и эрозивной рефлюксной болезнью. В общей сложности у 3414 пациентов была диагностирована ГЭРБ, а у 1423 (17,3%) из 8218 пациентов был диагностирован эрозивный рефлюкс-эзофагит, и у 302 (21,2%) – саркопения. При этом авторы делают вывод о тесной связи саркопении и ГЭРБ, а саркопеническое ожирение

относят к независимым прогностическим факторам эрозивной ГЭРБ [323].

Диагностику саркопении целесообразно проводить, когда пациент сообщает о таких симптомах, как дисфагия, потеря веса и истощение сил, слабость, отмечает увеличение частоты падений, медленную скорость ходьбы, трудности вставания со стула [324].

Дисфагии при ГЭРБ является клиническим эквивалентом саркопении.

Дисфагия – это затруднение в начале глотания (ротоглоточная дисфагия) либо ощущение препятствия прохождению пищи или жидкости изо рта в желудок (пищеводная дисфагия) [325].

У пациентов могут появляться ощущение поперхивания – симптом, при котором происходит попадание пищи в дыхательные пути, что в свою очередь вызывает кашель и необходимость запивать пищу водой; чувство «застревания пищи» в пищеводе, боль (одинофагия), дискомфорт при прохождении пищи по пищеводу и другие симптомы.

Распространенность дисфагии – около 13% взрослых в возрасте 65 лет и старше, и более 51% пожилых (60–74 года) пациентов, находящихся в домах престарелых

Саркопеническая дисфагия расценивается как затруднение глотания из-за генерализованной саркопении скелетных мышц и, следовательно, мышц глотания. Уменьшение массы мышц глотания становится очевидным в подъязычной мышце и языке из-за старения. Факторы риска включают возраст, клинические заболевания в анамнезе и физическую слабость, включая снижение активности в повседневной жизни [326].

Диагностика дисфагии состоит из нескольких этапов: сбора жалоб, анамнеза, физикального обследования, лабораторной оценки и диагностической визуализации, которая включает проведение ЭГДС (с использованием гибкого эндоскопа для наблюдения за процессом глотания), в ряде случаев – рентгенологического исследования с использованием бария, манометрии пищевода. Манометрия

пищевода является методом выбора, если результаты эндоскопии в норме или анамнез пациента указывает на нарушение моторики. Компьютерная аксиальная томография (КТ) используется для измерения мышечной массы при глотании [309, 310].

В 2014 году Jennifer Thibodeau с коллегами описали симптом появления одышки при сгибании туловища вперед (например, при завязывании шнурков) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), названного бендопноэ (bendopnea), соединив в термине английское слово «bending» – сгибание и греческое «рнео» – дыхание. Авторы постулировали, что основным патогенетическим механизмом развития одышки в данном случае является увеличение кровенаполнения камер сердца, связанное с повышением внутригрудного давления. Наибольшая частота симптома была отмечена у пациентов с сочетанием висцерального ожирения и саркопении. Причиной бендопноэ являются снижение силы мускулатуры дыхательные мышцы при респираторной саркопении при внутриорганном (внутриполостном) отложении жировой ткани [327, 328].

Нам хорошо известен приведенный ранее симптом изжоги при наклоне туловища вперед, он был описан нами в разделе «Национальное определение изжоги».

Мы обоснованно предполагаем, что у больных с респираторной саркопенией наличие ГЭРБ и позиционной изжоги («наклона туловища вперед») является частым сочетанием и требует дальнейших клинических наблюдений.

Саркопения диафрагмы, приводящая к снижению тонуса сфинктера пищеводного отверстия в условиях малоподвижности и слабости этой мышцы нередко служит причиной развития как скользящих, так и фиксированных грыж пищеводного отверстия с разобранной нами ранее клиникой. Ситуация дополнительно усугубляется нарушением иннервации, т.к. через пищеводное отверстие диафрагмы проходят и передние блуждающие нервы [329, 330].

#### **4.4. ГЭРБ на фоне лекарственной терапии соматического заболевания, способствующей снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, повреждению пищевода**

Препараты некоторых фармгрупп, обладающие системным спазмолитическим действием, по-разному проявляют его в различных клинических ситуациях.

Известные антиангинальные эффекты нитратов ослабляют загрудинные боли у больных с сочетанием ГЭРБ и стенокардии [331, 332, 333, 334].

Симптоматика ГЭРБ может исчезнуть сразу после приема сублингвального нитроглицерина [335].

Однако менее выраженное действие нитроглицерина было отмечено у 60,8% больных с сочетанием ИБС и ГЭРБ, причем эффект нитроглицерина был более замедленным и часто неполным [336].

В другой работе при обследовании больных с сочетанием ГЭРБ и ИБС был констатирован неполный антиангинальный эффект нитроглицерина, в связи с чем автор рекомендовал для предварительной

диагностики ГЭРБ у больных ИБС проведение теста с омегапрололом [337].

Опыт применения блокаторов кальцевых каналов также противоречив [338].

В одной из наших давних работ было отмечено появление загрудинных болей, изжоги, дискомфорта в прекардиальной области у больных с ГПОД и сочетанием ГПОД и ИБС после приема нифедипина.

Предложив называть ее «пробой с коринфаром», мы выявили что положительная проба с коринфаром наблюдалась у 63% больных ГПОД, и у больных с сочетанием 63,6% ИБС и ГПОД.

При определении информативности пробы с коринфаром мы выявили: чувствительность – 63%, специфичность – 85,7%, предсказующая ценность [328, 339].

У больных с тяжёлым рефлюкс-эзофагитом прием нифедипина усугублял ощущение изжоги на более длительный период [340].

Об увеличении частоты и тяжести симптомов изжоги и неприятных загрудинных ощущений чаще сообщали пациенты, принимающие амлодипин (61,3%;  $P \leq 0,0001$ ), верапамил (39,1%;  $P = 0,001$ ), и реже – дилтиазем (12,5%) [341].

Однако был убедительно показан положительный эффект нифедипина на гиперкинезы пищевода при «пищевод-щелкунчика» («nutcracer esophagus», сегментарный спазм пищевода, – нарушение моторики пищевода, при котором наблюдаются сокращения дистальной части пищевода высокой амплитуды и большой длительности при сохранении нормального тонуса нижнего пищеводного сфинктера и его рефлекторного раскрытия во время глотания) [342].

### Лекарственный эзофагит

Потенциально любое лекарство может вызвать лекарственный эзофагит посредством контактного повреждения слизистой оболочки пищевода – локального кислотного или щелочного повреждения, а также за счет гиперосмолярных свойств лекарственного препарата [14].

Наиболее распространенными пероральными препаратами, вызывающими медикаментозный эзофагит, являются антибиотики (36–60%)

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [9]. Повреждающее действие НПВП на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта обусловлено их способностью ингибировать синтез цитопротекторных простагландинов, что связано с блокадой циклооксигеназы. Применение НПВП сопровождается увеличением секреции соляной кислоты в желудке на фоне снижения синтеза бикарбонатов и изменения свойств поверхностной слизи НПВП также уменьшают давление в НПС и задерживают эвакуацию содержимого из желудка

Бисфосфонаты: алендронат, ибандронат. Ризедронат считается безопаснее алендроната с точки зрения желудочно-кишечных побочных эффектов. Бисфосфонаты вызывают концентрационно-зависимое снижение трансмембранной разности потенциалов, инфильтрацию слизистой оболочки нейтрофилами, индуцируют повреждение пищевода за счет проапоптотического, антипролиферативного и антиангиогенного эффекта.

Среди химиотерапевтических препаратов: дактиномицин, даунорубин, блеомицин, метотрексат, 5-фторурацил, цитарабин и винкристин.

Цитостатические и противоопухолевые препараты способны оказывать прямое токсическое действие на слизистую оболочку пищевода

Доказано, что полихимиотерапия может в значительной мере усугубить тяжесть рефлюксных симптомов у пациентов с уже существующей ГЭРБ.

Жалобы и анамнез. Диагностика в основном основана на типичных клинических проявлениях

Современные сообщения дополняют представления о спазмопрофилактичном действии амлодипина [343].

Появление нового класса лекарственных средств – агонистов глюкагоноподобных рецепторов с их широчайшим спектром эффективности заставило пересмотреть многие аспекты традиционной фармакотерапии, однако и они оказались не без нежелательных проявлений.

Как показали результаты 55 рандомизированных контролируемых исследований с участием 106 395 человек. GLP-1RA увеличивали риск холелитиаза и ГЭРБ у людей с избыточным весом/ожирением и стеатозным заболеванием печени [344].

По сравнению с ингибиторами SGLT-2 агонисты GLP-1 имеют более высокий риск развития ГЭРБ и его осложнений у пациентов с диабетом 2 типа [345].

боли за грудиной (62–70%), одинофагии (40–79%), дисфагии (30–48%) и рвоте.

Пациенты также могут жаловаться на кашель, кислый или горький привкус во рту, симптомы, похожие на астму.

Симптомы возникают при приеме лекарственного препарата, виновного в развитии эзофагита, как правило они появляются в течение недели.

При тяжелом эзофагите могут появляться тяжелые симптомы кровавой рвоты, затрудненного глотания, мелены.

Ретроспективное исследование, включавшее 78 пациентов с эзофагитом, вызванным приемом таблеток, выявило частоту боли в груди (71,8%), одинофагии (38,5%) и дисфагии (29,5%). Симптомы, как правило, возникают внезапно, являются прерывистыми и проходят сами по себе. Симптомы могут развиваться в течение нескольких часов или 10 дней после приема препарата и могут быть. Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта считается золотым стандартом диагностики и у 99% пациентов с этим заболеванием выявляются отклонения в виде эритемы, эрозий или язв слизистой оболочки пищевода.

Может определяться интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация.

Лекарственный эзофагит может быть транзиторным и самокупирующимся. Такие препараты, как тетрациклины, индуцируют развитие эзофагита, существующего непродолжительное время и проходящего после прекращения приема препарата. Хлорид калия, сульфат хинидина и бисфосфонаты, индуцируют развитие персистирующего повреждения слизистой оболочки пищевода. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), индуцируют возникновение персистирующего эзофагита, на фоне которого формируются стриктуры.

Осложнения:

- желудочно-кишечное кровотечение;
- стеноз и стриктуры пищевода;
- перфорация пищевода;

- интрамуральная гематома пищевода;
- медиастинит.

Разрыв пищевода [346].

Профилактические меры:

- принимать лекарства, запивая достаточным количеством воды (не менее 200–250 мл);

- во время приема препарата следует избегать положения лежа, особенно при наличии ГЭР!
- принимать таблетки как минимум за 30 минут до сна;
- после приема лекарств обязательное употребление мягкой теплой пищи в виде каш или киселей [347].

#### 4.5. ГЭРБ, развившаяся после бариатрических вмешательств

У перенесших лапароскопическую продольную резекцию желудка, проявления ГЭРБ встречаются с частотой от 28 до 64%.

Если до операции у больного был диагностирован гастроэзофагеальный рефлюкс, то с вероятностью 33–68% признаки ГЭРБ сохраняются, а в 16–40,4% случаев произойдет регрессия симптомов. Клинические признаки рефлюкса в результате операции возникают у 8,6–63,2% пациентов [348, 349].

Признаки ГЭРБ выявляются у 62–73% пациентов, которым оказана бариатрическая операция [350, 351].

После лапароскопического гастропунктирования по Ру от 74 до 90% пациентов входят в стойкую ремиссию по проявлениям ГЭРБ. С проявлениями гастроэзофагеального рефлюкса сталкиваются от 2,3 до 7% [352, 353].

У 6% пациентов после гастропунктирования с одним анастомозом так же возникают проявления ГЭРБ [354].

Поэтому при выявлении гастроэзофагеального рефлюкса во время подготовки к бариатрической операции предпочтение в выборе операции стоит отдавать той, которая имеет антирефлюксный эффект – гастропунктирование по Ру [352, 355].

Считается, что рукавная гастрэктомия вызывает гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) из-за изменения анатомии клапанов угла Гиса и образования более узкого желудка с сохранением пилорика, что увеличивает внутрижелудочное давление.

С другой стороны, шунтирование желудка Roux-en-Y (RYGB) считается идеальной противорефлюксной операцией из-за значительно

уменьшенного количества темных клеток в желудочном мешке, что снижает риск кислотного рефлюкса.

Кроме того, длинная петля Ру помогает предотвратить желчный рефлюкс в пищевод. Однако недавние исследования показали, что у некоторых пациентов может развиваться ГЭРБ после RYGB из-за различных механизмов (увеличенный мешок, грыжа пищеводного отверстия, синдром леденцовской трости и др.). Лечение ГЭРБ после бариатрической операции является сложным. Большинство пациентов можно адекватно лечить с помощью медицинской терапии. Для пациентов без ответа на медикаментозное лечение существует несколько доступных эндоскопических и хирургических методов лечения, которые следует рассматривать с учётом физиологических и анатомических переменных.

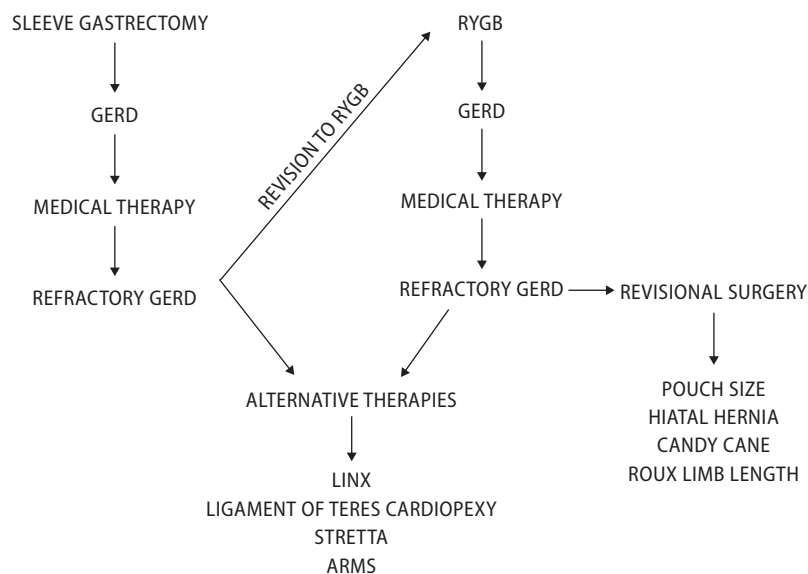
В качестве послеоперационной диагностики ГЭРБ выступают специфические признаки при ЭГДС при проведении послеоперационного скрининга, так как не всегда у пациента могут быть какие-либо клинические проявления.

В лечении ГЭРБ после бариатрической операции основной упор приходится на модификацию образа жизни пациента и соблюдения им диеты. Основной группой препаратов, используемых при лечении ГЭРБ, являются ингибиторы протонной помпы.

Назначаются они курсом до года. При неэффективности консервативной терапии показано проведение хирургического лечения. Окончательный выбор повторной операции не стандартизован, четкий алгоритм отсутствует, и выбирается индивидуально [352, 357].

Рисунок 11.

Алгоритм лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни после бариатрической хирургии (антирефлюксная мукозэктомия). Пояснения к рисунку – RYGB: желудочное шунтирование Roux-en-Y; LINX: аппарат для увеличения магнитного сфинктера; STRETTA: радиочастотная абляция нижнего пищеводного сфинктера [356].





## 5.0. ГЭРБ рефрактерная к лекарственной терапии (особенно к ингибиторам протонного насоса)

Согласованной формулировки понятия рефрактерной ГЭРБ не предложено.

Приводим некоторые формулировки:

- «Рефрактерная ГЭРБ – это сохранение типичных симптомов заболевания и/или неполное заживление слизистой оболочки пищевода на фоне приема стандартной дозы ингибиторов протонной помпы (ИПП) 1 раз в день в течение 8 недель» [99, 358];
- «Это форма заболевания, при которой сохраняются клинические проявления РЭ при лечении ИПП в двойной дозе или их комбинацией с блокаторами гистаминовых (H2) рецепторов, а при суточном мониторинговании не удается достичь желаемого рН и купирования симптомов заболевания»;
- «Рефрактерная форма ГЭРБ – сохранение типичных симптомов заболевания и/или неполное заживление слизистой оболочки пищевода, значительно снижающее качество жизни пациентов, ведущее к развитию осложнений (эрозий, язв, пептической стриктуры, пищевода Баррета) после проведения полного курса лечения стандартной (1 р./сут) дозой ИПП в течение 8 недель» [359]
- «Рефрактерная к ИПП ГЭРБ определяется наличием патологических симптомов, приносящих беспокойство пациенту, при назначении ИПП 2 раза в сутки в течение 8 недель в случае документированного патологического гастроэзофагеального рефлюкса» [360],

Рефрактерная ГЭРБ в разных странах трактуется по-разному и имеет разное значение в связи с многообразием факторов, способствующих формированию рефрактерности. Под рефрактерной ГЭРБ понимают заболевание, при лечении которого ИПП в двойной дозе или их комбинации с блокаторами H2-гистамино-рецепторов не удается достичь купирования клинических симптомов» [361].

Мы считаем, что «Рефрактерным к терапии ИПП является такой ее фенотип, при котором у пациента с ранее подтвержденной ГЭРБ сохраняются симптомы рефлюкса после проведения терапии ИПП в рекомендованных дозах и сроках при условии абсолютного исполнения больным требований протокола».

В этом случае учитываются особенности течения и терапии конкретной формы заболевания, что позволяет своевременно диагностировать отсутствие эффекта от ИПП.

Патофизиологические механизмы формирования рефрактерности к проводимой терапии ГЭРБ могут быть обусловлены несколькими факторами.

В мета-анализе Т. Kaltenbach показана положительная связь между модификацией образа жизни и течением ГЭРБ [362].

В систематическом обзоре показаны положительные результаты вмешательства в диету и образ жизни в качестве лечения ГЭРБ, связанной с ожирением:

- подъем головного конца кровати минимум на 10 градусов любым способом рекомендуется всем пациентам с ГЭРБ;
- всем пациентам с сохраняющимися симптомами рефлюкса рекомендовано проведение оценки приверженности к терапии и правильности приема ИПП;
- причиной сохранения симптомов рефлюкса при правильном приеме ИПП может быть недостаточный эффект препарата в связи с различной скоростью метаболизма ЛС.

В случае неэффективности ИПП и наличии ночной изжоги рекомендуют назначение H2-гистаминоблокаторов в сочетании с двойной дозой ИПП как один из вариантов усиления терапии. [363, 364, 365].

При эрозивных формах ГЭРБ показана цитоперитивная терапия – ребамипид и хондроитинсульфат в комбинации с гиалуроновой кислотой.

Алгинатные антациды, могут быть эффективными в контроле изжоги и регургитации после приема пищи.

Дозировка и длительность курса приема УДХК устанавливается индивидуально с учетом сопутствующей патологии билиарного тракта [366, 367].

В основе патогенеза ГЭРБ лежат нарушения двигательной моторики пищевода и желудка, поэтому назначение прокинетиков приводит к уменьшению количества преходящих расслаблений нижнего пищевода сфинктера, снижает внутрижелудочного давления и активизирует пропульсивную моторику [368, 369].

Комбинированная терапия ИПП и прокинетиками крайне желательна у пациентов с ГЭРБ и ФД [370].

У пациентов 1–3% с рефрактерной ГЭРБ у обнаруживается ахалазия кардии, у 3% больных – аперистальтика пищевода [371].

Манометрия высокого разрешения показана для выявления руминации и супрагастральной отрыжки [372].

При рефрактерной к ИПП терапии следует исключить синдром Золлингера-Эллисона, эозинофильный, инфекционный или лекарственный эзофагит. [373, 374, 375].

Диагноз ЭоЭ подтверждается т при гистологическом исследовании при наличии выраженного эозинофильного воспаления (более 15 эозинофильных лейкоцитов в поле зрения микроскопа высокого разрешения при увеличении x400 или более 60 в 1 мм2) в слизистой оболочке пищевода и подслизистого фиброза [376].

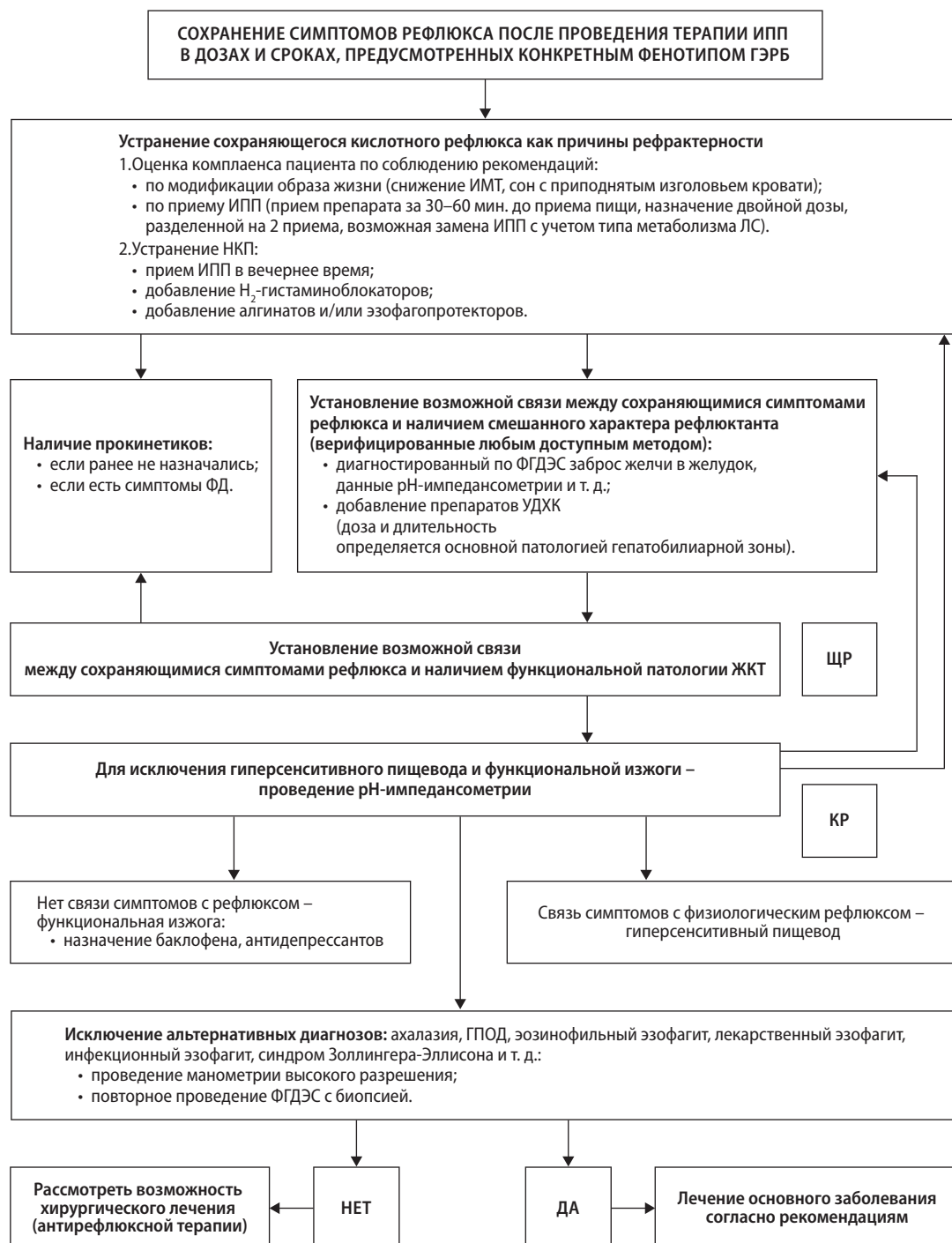
Лионский консенсус предложил использовать микроскопический эзофагит в качестве дополнительного диагностического инструмента у пациентов с неубедительным тестом на ГЭРБ [377].

При отсутствии эффекта после проведенной коррекции терапии и исключения других причин сохраняющихся симптомов рефлюкса следует решить вопрос хирургического лечения ГЭРБ.

Таблица 7.

Алгоритм диагностики и лечения рефрактерной к лечению ИПП ГЭРБ

**Примечание:**  
ИПП – ингибиторы протонной помпы; ЛС – лекарственное средство; НКР – ночной кислотный рефлюкс; КР – кислотный рефлюкс; УДХК – урсодезоксихолиевая кислота; ФД – функциональная диспепсия; ЩР – щелочной рефлюкс.



Антирефлюксная хирургия предназначена для пациентов, которым требуются высокие дозы ИПП для контроля симптомов при доказанном наличии ГЭРБ или повреждении слизистой оболочки пищевода, при значительных структурных нарушениях пищеводно-желудочного перехода. Наиболее

широко применяемым инвазивным антирефлюксным вариантом является лапароскопическая антирефлюксная хирургия.

Ориентировочный алгоритм диагностики и лечения рефрактерной к ИПП ГЭРБ представлен в табл. 7.

## 6.0. ГЭРБ после целевой хирургической коррекции (излеченная полностью; излеченная частично; рецидивировавшая)

Хирургическое лечение ГЭРБ возможно рассматривать у пациентов с хорошим ответом на ИПП, но имеющих противопоказания для их приема, у пациентов с недостаточным ответом на терапию ИПП с подтвержденным диагнозом ГЭРБ, большой грыжей пищеводного отверстия диафрагмы.

Результаты исследований, посвященных сравнению хирургического и медикаментозного лечения у пациентов с ГЭРБ противоречивы [378, 379, 380].

Исследование LOTUS показало, что как кислотоподавляющая терапия, так и хирургическое вмешательство позволили добиться ремиссии

симптомов у большинства пациентов в течение 5 лет наблюдения. Изжога с одинаковой частотой встречалась у пациентов, перенесших оперативное вмешательство и принимающих эзомепразол (8% и 16% соответственно), в то же время у пациентов с регургитацией лучшие результаты были достигнуты у прооперированных больных [381].

Самой распространенной операцией у пациентов с ГЭРБ является лапароскопическая фундопликация.

Хирургическое лечение не рекомендуется пациентам с внепищеводными симптомами ГЭРБ, особенно изолированными, не отвечающими на терапию ИПП. Возможность хирургического лечения можно рассматривать только у пациентов с объективно подтвержденной ГЭРБ, рефрактерной к фармакологическому лечению. Большинство исследований антирефлюксной хирургии при хроническом кашле, ларинго-фарингеальном рефлюксе, рефлюкс-индуцированной астме являются ретроспективными, неконтролируемыми с участием небольших групп пациентов [382].

В настоящее время большинство хирургов не рекомендуют операцию пациентам с внепищеводными симптомами без сопутствующих пищеводных проявлений ГЭРБ из-за отсутствия достаточных данных рандомизированных исследований [376, 383].

Так, в проспективном исследовании с периодом наблюдения 1 год было показано, что отсутствуют преимущества купирования ларингеальных симптомов у пациентов с ГЭРБ после хирургического лечения по сравнению с консервативной терапией ИПП [384].

В одном из последних исследований показано, что комплексная предоперационная диагностика у пациентов с рефрактерной ГЭРБ значительно повышает эффективность хирургического лечения [385].

## 7.0. ГЭРБ у беременных

ГЭРБ развивается у 30–50% беременных женщин в странах Западной Европы и Америки, но в некоторых группах пациентов его частота может достигать 80% [391, 392, 393, 394]. В азиатских странах заболеваемость ГЭРБ у беременных колеблется от 2,5 до 7,5% [395].

При обследовании 510 женщин было установлено, что количество симптомов ГЭРБ увеличивается по мере увеличения срока гестации и составило в I триместре 16,9%, во II – 25,3% и в III – 51,2% [396].

Для развития ГЭР имеют значение гормональные изменения; механическое давление растущей матки с повышением внутрибрюшного давления и увеличение веса женщины по мере развития беременности, приводящие к замедлению транзита по желудочно-кишечному тракту [397, 398].

Возрастающие уровни эстрогенов и прогестерона способствуют снижению давления в нижнем пищеводном сфинктере (НПС) [399]. К 36 неделе гестации снижение давления в НПС может быть на 30–50% от исходного уровня [400].

При сравнении различных типов операций фундопликация по Ниссену ассоциирована с более высокой, но незначительной частотой дисфагии, чем передняя фундопликация. Следует отметить, что после последней чаще наблюдались повторные операции [386].

Передняя и задняя неполные фундопликации показали сходные результаты с точки зрения контроля симптомов, частоты дисфагии и удовлетворенности лечением [387].

В другом исследовании задний доступ оказался более эффективным, чем передний, принимая во внимание послеоперационное снижение частоты изжоги, частоту повторных операций и потребность в ИПП [388].

У больных с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы операция по Ниссену дает гораздо лучшие результаты, чем неполная фундопликация. Успех процедуры зависит от информированности пациента и квалификации хирурга. В качестве метода хирургической коррекции у пациентов с ГЭРБ в сочетании с ГПОД рекомендуют также выполнение модифицированной лапароскопической фундопликации, включающей грыжесечение, крурорафию, гастропексию, фиксацию пищевода к ножкам диафрагмы и переднюю парциальную фундопликацию на 180 градусов [389].

Таким образом, показания к хирургическому лечению ГЭРБ являются:

- осложненное течение ГЭРБ (язва пищевода, стриктура пищевода, пищевод Барретта, рецидивирующие пищеводные кровотечения);
- отсутствие эффекта от консервативной терапии;
- внепищеводные проявления ГЭРБ (бронхиальная астма, ларингит, мерцательная аритмия);
- инициатива больного или невозможность ежедневного приема ИПП по к-л серьезным причинам, решение принимается совместно консилиумом [112, 377].

Во время родов и в послеродовом периоде давление НПС возвращается к значениям, наблюдавшимся до беременности, поскольку уровень гормонов резко снижается [401].

Факторы риска развития симптомов ГЭРБ во время беременности:

- ранний возраст наступления беременности,
- наличие изжоги перед беременностью и изжоги в предыдущую беременность,
- курение до беременности,
- многоплодная беременность,
- высокий индекс массы тела перед беременностью [393, 402].

Однако есть мнение, что возрастание массы тела женщины не вносят значительного вклада в развитие ГЭРБ [403].

Риск развития ГЭРБ возрастает с количеством беременностей у женщины и составляет: 17,7% - при наличии изжоги хотя бы в одну из беременностей, 36,1% - в течение двух беременностей и более.

Таблица 8.

Рекомендации по изменению образа жизни и диеты беременной женщины при ГЭРБ

#### Изменения образа жизни

- Не принимайте еду за 3 часа до сна
- Поднимите изголовье кровати на 10–15 см
- Ложитесь на левый бок, а не на правый или лежите на спине
- Избегайте употребления табака
- Снижение веса рекомендуется кормящим матерям с избыточным весом
- Сохраняйте вертикальное положение, особенно после еды
- Используйте жевательную резинку, чтобы нейтрализовать кислоту
- Увеличьте физическую активность, чтобы улучшить перистальтику желудка

#### Диетические рекомендации

- Воздержитесь от употребления алкоголя
- Избегайте провоцирующих изжогу продуктов и напитков (например, жирной или острой пищи, шоколада, мятных конфет, напитков с кофеином, цитрусовых соков, томатов и газированных продуктов)
- Принимайте еду часто небольшими порциями
- Пейте жидкость между приемами пищи и ограничьте потребление жидкости во время еды
- Ведите дневник питания, чтобы выявить триггерные продукты, вызывающие симптомы

#### Модификации приема лекарств

Избегайте приема лекарств, снижающих давление в нижнем пищеводном сфинктере, например, антихолинэргических средств, антагонистов кальциевых каналов, теофиллина, нейрорептиков, антидепрессантов

Симптомы заболевания в 3,79 раза чаще встречаются во время беременности у женщин, страдающих ГЭРБ до беременности [404, 405].

Классические симптомы ГЭРБ во время беременности аналогичны таковым в популяции и чаще проявляются изжогой, симптомами регургитации. С нарастанием срока гестации усиливается тяжесть изжоги, особенно в III триместре примерно у 17% беременных изжога и регургитация возникают одновременно [404].

В третьем триместре 40,7% беременных страдали от регургитации хотя бы раз в неделю, по сравнению с небеременными женщинами (3,6%). ГЭРБ усиливает выраженность сопутствующего синдрома тошноты и рвоты беременных, а также снижает качество жизни женщины [404, 406]. Наличие выраженных симптомов заболевания вынуждают больную отказываться от еды или сокращать частоту приемов пищи, удлинять промежутки между едой [407].

Внепищеводные проявления заболевания в период гестации встречаются реже, чем в общей популяции больных ГЭРБ (в зависимости от триместра): некардиальные боли в грудной клетке 1,8% – 6%, бронхиальная астма 6% – 3,5%, хронический кашель 1,2% – 1,1% [401].

К осложнениям ГЭРБ относят язвы пищевода, кровотечения, пептическую стриктуру и пищевод Баррета. Осложнения ГЭРБ встречаются редко и обычно наблюдаются только у беременных с уже имевшимся ранее заболеванием.

Клиника ГЭРБ обычно проходит после родов, но примерно 20% женщин продолжают испытывать симптомы заболевания даже после родов [408].

При первичном обращении женщины во время беременности диагноз ГЭРБ можно поставить на основании типичных клинических симптомов, без проведения инструментальных методов исследования [408].

Решение о проведении эндоскопического исследования должно решаться индивидуально в каждом конкретном случае. Ранее считалось, что ЭГДС по показаниям в силу своей безопасности

для плода может быть проведена при любом сроке беременности [409]. По данным общенационального популяционного когортного исследования исходов 3052 беременностей у женщин, перенесших эндоскопию во время беременности по данным Шведского медицинского реестра, лиц, рожденных с 1992 по 2011 годы показано, что проведение любого эндоскопического исследования во время беременности ассоциировано с повышением риска преждевременных родов, рождения ребенка маленького для гестационного возраста, но без врожденных мальформаций и даже мертворождений [410].

Манометрия пищевода и рН-метрия безопасны во время беременности, но они должны выполняться по общим показаниям [411].

Беременным можно применить ультразвуковой метод диагностики, который позволяет верифицировать эпизоды рефлюкса, обнаружить сопутствующую грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, оценить состояние стенки пищевода [412].

Важно помнить, что во время беременности противопоказаны рентгенологические методы исследования.

Лечение ГЭРБ во время беременности включает изменение образа жизни и диеты, немедикаментозные методы, а при их неэффективности медикаментозные методы лечения [94, 413].

Во время беременности употребление зеленых овощей снижает риск развития ГЭРБ и его симптомов.

Общие рекомендации для беременных с целью профилактики изжоги изложены в *табл. 8*.

Медикаментозную терапию следует начинать при выраженной клинике изжоги после консультации с врачом [414].

Альгинаты являются препаратами выбора для лечения изжоги беременных на любом сроке [112].

Комбинированный препарат в виде геля или таблеток (кальция карбонат + натрия алгинат + натрия гидрокарбонат) при клинической необходимости, после консультации с врачом средство можно применять при беременности и в период грудного вскармливания по 2–4 таб. до 4 раз/сут или в виде суспензии внутрь после приемов пищи

и перед сном по 10–20 мл. Максимальная суточная доза – 80 мл.

При неэффективности немедикаментозных методов лечения начинают с применения антацидов, разрешенных для применения в РФ у беременных: гвайазулен + диметикон по 1 капсуле или саше 2–3 раза/сут перед приемом пищи, алюминия фосфата по 1–2 пакетика 2–3 раза/сут сразу после еды и на ночь.

Предпочтительными являются кальций содержащие антациды в обычных терапевтических дозах, учитывая их положительный эффект этого лечения в профилактике гипертензии и преэклампсии [415].

Их рекомендуют в дозе не более 1000 мг элементарного кальция/день, так как кальций может проникать через плаценту. Высокие дозы могут также привести к кальциево-щелочному синдрому с гиперкальциемией.

Беременные женщины с симптомами ГЭРБ должны быть информированы о возможности передозировки данными препаратами. Длительный прием антацидов, содержащих трисиликат магния связан с нефролитиазом, гипотонией, сердечно-сосудистыми нарушениями и респираторными заболеваниями у плода [361].

Бикарбонат натрия желательно избегать во время беременности, так как они могут привести к перегрузке жидкостью и метаболическому алкалозу у матери и плода [416].

Антациды могут замедлять всасывание определенных минералов (например, кальций, железо, магний) и витамина B12, поэтому их следует использовать с осторожностью у беременных с дефицитом этих нутриентов [398].

Антациды также не следует принимать в течение двух часов после приема добавок железа и фолиевой кислоты.

Данных о применении антацидов при грудном вскармливании недостаточно, хотя их применение при лактации считается в целом допустимым. Алюминий, кальций или магний плохо всасываются при пероральном приеме. Кроме того, магний и кальций являются обычными компонентами грудного молока, а грудное молоко имеет более низкие уровни алюминия, чем в коровьем молоке и детской смеси [417].

#### *Применение ИПП при беременности ограничено!*

В Российской Федерации беременность и лактация являются противопоказаниями для применения для большинства ИПП (<http://grls.rosminzdrav.ru>).

ИПП проникают через плаценту и могут вызывать нарушения морфогенеза плода, блокируя

специфические транспортеры в плаценте, которые играют существенную роль в защите плода от токсических веществ [418].

Использование ИПП матерью может повлиять на ребенка посредством различных механизмов.

ИПП связаны с дефицитом питательных веществ, а также могут быть источником воздействия фталатных покрытий.

Известно, что pH просвета матки у человека имеет слабокислую pH (около 6,0), которая увеличивается в присутствии ИПП или аномальной микрофлоры эндометрия. У млекопитающих кислая среда pH в матке считается важной для имплантации эмбриона, а H<sup>+</sup>-АТФазный насос является разновидностью протонного насоса, который экспрессируется в эндометрии. ИПП повышает pH полости матки, что может влиять на имплантацию эмбриона [419].

Систематический обзор и метаанализ, показал, увеличение риска развития астмы у детей.

Исключение касается применения омепразола в первом триместре беременности.

Текущие международные рекомендации заключаются в том, что омепразол не рекомендуется во время грудного вскармливания и что его «следует использовать во время беременности только в том случае, если польза от него превышает риск для плода» [420].

Только в инструкции препарата Омез® указано, что результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют об отсутствии клинически значимого негативного влияния омепразола на беременность и состояние здоровья плода или новорожденного [421].

Использование ИПП при лактации не рекомендовано.

Только пантопразол и омепразол имеют информацию об их выделении в грудное молоко. Количество пантопразола и омепразола, выделяемого в молоко, в 300–600 раз меньше доз, которые, как сообщается, назначают новорожденным. Помимо низкой экскреции в грудное молоко, соляная кислота разлагает ИПП

В отношении эзомепразола, S-энантиомера омепразола необходимо учитывать стронциевый компонент этого препарата и его потенциальное проникновение в кости, поэтому рекомендуется избегать приема этого препарата в период лактации [421].

Блокатор калий-конкурентного препарата тегопразан является в терапии ГЭРБ, однако у беременных практически не изучен.

Данных об их эффективности и безопасности прокинетиков при беременности недостаточно. Препарат итоприда гидрохлорид, рекомендованный для лечения ГЭРБ в популяции, при беременности и лактации противопоказан.

## **8.0. Оценка характера рефлюктата: неустановленный, кислый, щелочной, смешанный**

### **Кислый, щелочной и смешанный рефлюксы**

В сутки в желудке взрослого человека вырабатывается около 2-х л желудочного сока. Базальная секреция у мужчин составляет: желудочного сока – 80–100 мл/ч; соляной кислоты – 2,5–5 ммоль/ч, пепсина – 20–35 мг/4. Продукция данных

эндогенных компонентов у женщин на 25–30% ниже.

Главные клетки желудка вырабатывают ферменты (в т.ч. пепсин и липазу), расщепляющие пищевые вещества.

Обкладочные клетки вырабатывают соляную кислоту, размягчающие вещества пищевого комка, активируют ферменты желудочного сока и поджелудочной железы, регулируя синтез пищевых гормонов и обладающую бактерицидным действием. Добавочные клетки выделяют слизь, содержащую муцин, регулируя уровень кислотности и участвующую в переваривании пищевых веществ.

При забросе содежного желудка в пищевод развивается постоянное повреждающее воздействие на слизистую оболочку.

В предложенной **новой клинической классификации ГЭР** обращается внимание на необходимость указания на характер гастро-эзофагального рефлюксата: кислый, щелочной, смешанный, неустойчивый. Безусловно, кислотные компоненты рефлюксата являются основными причинами рефлюкс-ассоциированного повреждения слизистой оболочки и клинических симптомов. Однако, недавние достижения в мониторинге рефлюкса и анализе рефлюксата выявили и другие компоненты, такие как пепсин, желчные кислоты (соли), щелочные вещества и частицы пищи, как дополнительные факторы, способствующие гистологическому повреждению пищевода [422, 423].

Истинный щелочной рефлюкс встречается только у пациентов с гастроэктомией.

Остальные рефлюксы носят смешанный характер и обозначаются терминами «смешанный» или «некислый» рефлюкс. Ведущей причиной возникновения смешанных рефлюксов считаются дискинетические изменения двенадцатиперстной кишки, дуодено-гастральный рефлюкс (ДГР) и дуоденальная гипертензия, которые возникают при многих состояниях (несостоятельность пилорического сфинктерного аппарата; антродуоденальная дисморфология, дуоденальная непроходимость различной степени выраженности, органическая и функциональная патология гепатобилиарной зоны) [1, 120].

Отдельно стоит выделить пациентов, перенесших холецистэктомию, после которой желчь бесконтрольно постоянно поступает в двенадцатиперстную кишку, что является дополнительным фактором в формировании ДГ [121, 122].

Воздействие этих смешанных веществ вызывает прямое повреждение эпителия слизистой оболочки и воспаление пищевода.

Одновременно с этим эпителиальные клетки секретируют цитокины и хемокины, привлекая иммунные клетки в слизистую оболочку и способствуя развитию хроническому воспалению. Кроме того, рефлюксат может изменять микробный состав эпителия, усугубляя повреждение слизистой оболочки [321].

Важная роль в формировании цепи воспалительного каскада событий принадлежит *солям желчных кислот*. Подкисленные соли желчных кислот увеличивают секрецию интерлейкина-8, интерлейкина-1β и хемотаксических факторов для Т-лимфоцитов и нейтрофилов. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что рефлюкс-эзофагит способен развиваться не только напрямую за счет воздействия желудочного сока, но и за счет стимуляции эпителиальных клеток пищевода

к секреции хемокинов, опосредующих вторичное повреждение ткани пищевода [424].

Механизмы повреждения эпителия пищевода, вызванные кислотным и желчным рефлюксом разные. Кислотный рефлюкс с одной стороны может вызвать повреждение тканей за счет денатурации белков, или разрушения их протеазами, с другой стороны, вызывая активацию циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), с-тус и митоген-активируемой протеинкиназы, ограничиваясь скоростью синтеза простагландинов, играющих большую роль в патогенезе воспаления. Данный рефлюкс способствует экспрессии IL-8, IL-1β, IL-18, фактора активации тромбоцитов и интерферона-γ, TNFα, а также TLR4, CD68 и β-2 [84].

Это приводит к рекрутированию иммунных клеток в слизистую оболочку пищевода, что сопровождается не только защитой эпителия, но и к вторичной альтерации, сопровождающейся повышенной продукцией активных форм кислорода и дальнейшему повреждению клеток. Кроме этого, показано, что кислая среда вызывает пролиферативные и антиапоптотические эффекты в клетках пищевода [425].

Воздействие желчных кислот на слизистую оболочку пищевода связано с цитотоксическими механизмами и с активацией протоонкогена и белка с-тус, что способствует эпигеномному механизму канцерогенеза [426].

Желчные кислоты, как молекулы детергента, способны растворять клеточные мембраны, однако их способность проникать через клеточные мембраны зависит от их нейтрализации и запускают высвобождение медиаторов воспаления: IL-6, IL-8, циклооксигеназы 2 типа и фактора некроза опухоли-α [427].

Желчные кислоты могут индуцировать высвобождение активных форм кислорода и вызывать окислительный стресс [426].

При ЭГДС обнаруживается желчь натошак в желудке, желудочная слизь имеет желтый оттенок, слизистая оболочка желудка также может окрашиваться в желтый цвет различной интенсивности, выявляется гиперплазия складок желудка, антральный гастрит, нередко эрозивный [121].

Дополнительным методом верификации ДГР (при недоступности рН-импедансометрии) может быть эхография желудка с водной нагрузкой. При ДГР периодически, соответственно забросу в желудок дуоденального содержимого, регистрируется ретроградное движение пузырьков газа (эхогенных участков) и жидкости от привратника к телу желудка [120, 121, 122].

ДГР – одна из частых причин рефрактерной ГЭРБ [428].

Терапия пациентов смешанным рефлюксом будет отличаться от таковой у пациентов с кислотным рефлюксом [81, 428, 429, 430, 431, 432, 433].

Расширение клеточных пространств эпителия пищевода и повышение его проницаемости являются одним из важных звеньев патогенеза ГЭРБ [434].

Следовательно, устранение/уменьшение повышенной эпителиальной проницаемости будет способствовать повышению эффективности терапии [435, 436].



Имеются работы, доказывающие эффективность ребамипида при совместном применении с ИПП [437, 438].

(УУР-С, УДД-4).

Ребамипид назначается по 100 мг 3 раза в день независимо от приема пищи курсом 4–8 недель. При необходимости курсы можно повторить. Количество курсов неограниченно.

## 9.0. Оценка частоты и тяжести изжоги (согласно классификации НОГР-2025)

### 9.1. Оценка тяжести изжоги:

0 – нет симптомов; 1 балл – «легкая» – симптомы, которые хорошо переносятся и не мешают повседневной деятельности и/или не нарушают сон; 2 балла – «умеренная» – симптомы незначительно

мешают нормальной повседневной деятельности или сну; 3 балла – «тяжелая» – симптомы значительно нарушают обычную повседневную деятельность.

### 9.2. Оценка частоты изжоги:

0 – отсутствует; 1 балл – < 2 дней в неделю; 2 балла – 2–4 дня в неделю; 3 балла – < 4 дней в неделю или ежедневные симптомы; 4 балла – более одного раза в день.

Снижение общего балла более чем на 50% или достижение нуля по сравнению с любым предыдущим показателем считается положительным результатом проводимой терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) в ИПП тесте [442, 445].

Национальное определение изжоги было одобрено 7 съездом НОГР 21 марта 2007 г. и остается актуальным до настоящего времени [10].

Изжога – чувство жжения за грудиной и/или в верхней части эпигастрия, распространяющееся снизу в верх, индивидуально возникающее в положении сидя, стоя, лежа или при наклонах туловища вперед, иногда сопровождающееся регургитацией (ощущением кислоты и/или горечи в глотке и во рту).

Оценка тяжести и частоты изжоги является важным компонентом не только клинической диагностики ГЭР и ГЭРБ [440], но и может использоваться для оценки эффективности проводимой терапии [441, 442, 443].

Оценка тяжести изжоги основывается на сообщении пациентом переносимости этого симптома, влияние изжоги на повседневную жизнь пациента и сон:

Оценка тяжести изжоги: 0 – нет симптомов; 1 балл – «легкая» – симптомы, которые хорошо переносятся и не мешают повседневной деятельности и/или не нарушают сон; 2 балла – «умеренная» – симптомы незначительно мешают нормальной повседневной деятельности или сну; 3 балла – «тяжелая» – симптомы значительно нарушают обычную повседневную деятельность.

Оценка частоты изжоги: 0 – отсутствует; 1 балл – < 2 дней в неделю; 2 балла – 2–4 дня в неделю; 3 балла – < 4 дней в неделю или ежедневные симптомы; 4 балла – более.

Общий балл по изжоге рассчитывается путем умножения степеней интенсивности и частоты [444].

Регургитация – ретроградное попадание содержимого желудка в пищевод, глотку или ротовую полость, не всегда совпадает с ощущением изжоги.

Отрыжка – ретроградное отхождение газов из пищевода или желудка через рот. Отрыжка воздухом зачастую носит облегчающий характер, при этом нередко причиной отрыжки является воздух, заглатываемый из ротовой полости (быстрая еда, разговор). Отрыжка тухлым обозначает наличие гнилостных процессов в содержимом желудка, обусловленных нарушением его эвакуации при органическом пилоростенозе.

Дисфагия – нарушение прохождения пищи, ощущение задержки, застревания или залипания пищевого комка в груди.

Пациентам, испытывающим вследствие дисфагии затруднения при приеме твердых лекарственных форм, можно рекомендовать перевод на жидкие формы для приема внутрь, диспергируемые в полости рта лекарственные препараты, а также парентеральное или ректальное их введение [325, 326].

Одинофагия – боль в грудной клетке (локализация за грудиной с иррадиацией в спину и плечи) при прохождении по пищеводу проглоченного комка пищи или объема жидкости.

ГЭР и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), безусловно являются взаимосвязанными состояниями. По сути, появление патологических ГЭР является «предболезнью» («предГЭРБ», предлагаемый нами термин).

## ГЛАВА 4. Лечение ГЭРБ

### Немедикаментозные методы лечения ГЭРБ

Целью лечения ГЭРБ является достижение и поддержание долговременной клинической и эндоскопической ремиссии, которая может поддерживаться немедикаментозно при соблюдении рекомендаций по образу жизни/устранении факторов риска или интермиттирующим приемом лекарственных средств при наличии немодифицируемых

факторов риска развития ГЭРБ. Пациенту, прежде всего, необходимо дать общие советы по профилактике и ослаблению ГЭР, каждый пациент должен быть информирован о проблеме заболевания (Приложение. Информация для пациента), которые включают формирование позиционной профилактики (избегание наклонов туловища вперед,

силовых упражнений верхней половины туловища, при приеме горизонтальной позиции только с приподнятым головным концом), приподнимание головного конца кровати с помощью валиков или установка клинов или бруса под ножки кровати на 15–20 см приводит к снижению симптомов ГЭРБ за счет улучшенного клиренса пищевода (перистальтики), уменьшается продолжительность за кислнения пищевода [446, 447, 448]. Рекомендуется использование ортопедических подушек, а также иных дополнительных способов облегчения акта дыхания, в частности, при сочетании ГЭР и апноэ сна [449].

Формирование пищевых привычек [450, 451], отказ от табакокурения и нормализация веса [452–455] также являются неотъемлемой составной частью немедикаментозных вмешательств.

Исследования, проведенные у взрослых пациентов с ГЭРБ, подтверждают наличие корреляции клинических проявлений ГЭРБ у больных с избыточной массой тела и ожирением. Ожирение увеличивает возможность появления преходящих расслаблений НПС, ассоциированных с ГЭР. Количество эпизодов преходящих расслаблений НПС в течение 2 часов после еды у больных с ожирением и избыточной массой тела достоверно превышает число таковых у здоровых.

Имеется прямая связь индекса массы тела и основных показателей суточного мониторинга рН в пищеводе. В частности, степень ожирения коррелирует с длительностью снижения рН в пищеводе до 4 и ниже. Следовательно, при избыточной массе тела и ожирении слизистая пищевода дольше подвергается воздействию кислого содержимого желудка. По своей значимости ожирение в оценке вероятности развития ГЭРБ соответствует 3–4 общепризнанным факторам риска.

При ожирении в четыре раза больше достоверных корреляций между фазами внешнего дыхания и результатами суточной рН-метрии, чем при его отсутствии, что указывает на ассоциативную, а возможно, и патогенетическую зависимость между изменением дыхания при ожирении и развитием ГЭРБ. Важно отметить, что на фоне ожирения ГЭРБ выявляется только в 40–70% случаев, в связи с чем его можно отнести не к определяющим, а способствующим факторам риска. Висцеральное ожирение приводит к повышению внутрибрюшного

давления, что сопровождается высоким риском развития грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и манифестации ГЭРБ [455–458]. Хронический запор является фактором, повышающим риск развития ГЭРБ независимо от того, предшествовал ли хронический запор появлению симптомов ГЭРБ, или симптомы ГЭРБ возникли раньше [459]. Отмечена значимая связь между ГЭРБ и функциональным запором (OR = 0,483, 95% ДИ 0,347–0,672,  $p < 0,001$ ). До 80% респондентов с ГЭРБ имеют сопутствующий запор [460].

У лиц с сочетанием хронических запоров и ГЭРБ, как правило, отмечаются ухудшение симптомов и качества жизни [461]. Поэтому важно соблюдать меры по облегчению акта дефекации при склонности к запорам [462, 463, 464].

При обсуждении физической активности у пациента с ГЭРБ следует подчеркнуть, что выраженные физические нагрузки, подъем тяжестей, быстрый бег, езда на велосипеде, увеличивают риск заболевания, тогда как умеренная физическая активность (ходьба, бег трусцой) оказывают, напротив, позитивное влияние. Полезно подтягиваться на турниках, отжиматься на брусьях, использовать дыхательные гимнастики. Тренировки со своим весом укрепляют диафрагмальные мышцы и связки.

Физические упражнения входят в план реабилитации больных с ГЭРБ и эзофагитом [465–468]. Лечебная гимнастика активизирует обменные процессы в мышцах. Улучшается трофика отдельных структур, повышается эластичность связок. Кардия желудка и нижний отдел пищевода приходят в тонус. Сфинктер нормально смыкается после прохождения пищи, пища перестает двигаться в обратном направлении. Как результат, нивелируется недостаточность кардии, исчезают симптомы эзофагита. Основные правила физической активности при ГЭРБ представлены в Приложении.

Пациенты с ГЭРБ имеют ряд индивидуально-личностных особенностей, учитывая которые можно улучшить возможности их медико-социальной адаптации. Использование психотерапевтических методов лечения в дополнение к стандартной медикаментозной терапии улучшает как физическое, так и психологическое состояние больных ГЭРБ, влияет на уменьшение выраженности клинической симптоматики [469–473].

### Общие советы по профилактике и ослаблению гастроэзофагеального рефлюкса

Необходимо:

- постоянное соблюдение позиционной профилактики (избегания наклонов туловища вперед, силовых упражнений верхней половины туловища, прием горизонтальной позиции только с приподнятым головным концом).
- приподнимание головного конца кровати с помощью валиков или установка клинов или бруса под ножки кровати на 15–20 см приводит к снижению симптомов ГЭРБ за счет улучшенного клиренса пищевода (перистальтики), уменьшается продолжительность за кислнения пищевода.
- использование ортопедических подушек, а также иных дополнительных способов облегчения

- акта дыхания в горизонтальном положении, в частности, при сочетании ГЭР и апноэ сна.
- формирование пищевых привычек – питание небольшими порциями после тщательного пережевывания пищевого комка, обязательное запивание водой, обязательная вертикальная позиция и полчасовая ходьба после каждого приема пищи.
- соблюдение режима 3–4-разового питания, отказ от перекусов. Последний прием пищи должен быть не позднее, чем за 3 ч. до сна. Рекомендуется увеличить потребление белка – белки повышают давление НПС.
- уменьшение потребления жира (сливки, сливочное масло, жирная рыба, свинина, гусь, утка,

баранина, торты). Жирная пища долго задерживается в желудке, это сопровождается значительной секрецией кислоты – жиры снижают давление НПС. Необходимо исключить употребление очень острой, горячей или холодной еды и газированных напитков. Горячая пища, травмирует слизистую пищевода и желудка. Холодная пища долго задерживается в желудке, так как адекватное пищеварение начинается только при согревании пищевого комка. Следует избегать механически грубой пищи. Она травмирует слизистую и дольше находится в желудке, способствуя избыточной секреции кислоты и повышенной перистальтике желудка, тем самым провоцируя рефлюкс.

- отказ от раздражающих продуктов (кислые фруктовые соки, соки цитрусовых, томаты, кофе, чай, шоколад, мята, лук, перец, чеснок, алкоголь и др.) оказывают прямой повреждающий эффект. Кофе, чай, шоколад, мята, алкоголь также снижают давление НПС.
- полный отказ от табакокурения. Табакокурение – один из этиопатогенетических факторов риска развития ГЭРБ, воздействие которого приводит к увеличению времени повреждающего действия кислоты на слизистую оболочку пищевода: количество желудочно-пищеводных рефлюксов у курильщиков табака значительно больше по сравнению с некурящими лицами, а снижение давления в области НСП до <10 мм рт. ст. предрасполагает к развитию кислотных желудочно-пищеводных рефлюксов. Прекращение табакокурения не избавляет человека от ГЭРБ, но позволяет улучшить общее состояние, в том числе и в период проведения лекарственного лечения, а также уменьшить вероятность рецидива ГЭРБ при соблюдении больными рекомендаций по улучшению образа и качества жизни, а также и рационального питания, рекомендуемого больным ГЭРБ.
- снижение и стремление к нормализации веса тела. Исследования, проведенные у взрослых пациентов с ГЭРБ, подтверждают наличие корреляции клинических проявлений ГЭРБ у больных с избыточной массой тела и ожирением. Ожирение увеличивает возможность появления преходящих расслаблений НПС, ассоциированных с ГЭР. Количество эпизодов преходящих расслаблений НПС в течение 2 часов после еды у больных с ожирением и избыточной массой тела достоверно превышает число таковых у здоровых. При ожирении в четыре раза больше достоверных корреляций между фазами внешнего дыхания и результатами суточной рН-метрии, чем при его отсутствии, что указывает на

ассоциативную, а возможно, и патогенетическую зависимость между изменением дыхания при ожирении и развитием ГЭРБ. Важно отметить, что на фоне ожирения ГЭРБ выявляется только в 40–70% случаев, в связи с чем его можно отнести не к определяющим, а способствующим факторам риска. Висцеральное ожирение приводит к повышению внутрибрюшного давления, что сопровождается высоким риском развития грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и манифестации ГЭРБ.

- достижение естественного облегченного акта дефекации при склонности к запорам. Хронический запор является фактором, повышающим риск развития ГЭРБ независимо от того, предшествовал ли хронический запор появлению симптомов ГЭРБ, или симптомы ГЭРБ возникли раньше. У лиц с сочетанием хронических запоров и ГЭРБ, как правило, отмечаются ухудшение симптомов и качества жизни.
- постоянная питьевая бальнеотерапия щелочными минеральными водами. Курсовое применение питьевой слабоминерализованной гидрокарбонатно-сульфатной кальциево-магниево-минеральной воды у больных неэрозивной ГЭРБ способствует улучшению функционального состояния НПС с достоверным уменьшением индекса рефлюксов, оказывает выраженное противовоспалительное действие с уменьшением и исчезновением воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода.
- регулируемая специалистом физическая активность. Физические упражнения входят в план реабилитации больных с ГЭРБ и эзофагитом. Лечебная гимнастика активизирует обменные процессы в мышцах. Улучшается трофика отдельных структур, повышается эластичность связок. Умеренная физическая активность (ходьба, бег трусцой) оказывают позитивное влияние. Полезно подтягиваться на турнике, отжиматься на брусьях, использовать различные дыхательные гимнастики. Тренировки со своим весом укрепляют диафрагмальные мышцы и связки.

Выраженные физические нагрузки – подъем тяжестей, быстрый бег, езда на велосипеде, увеличивают риск усугубления ГЭРБ.

Для устранения и профилактики редких приступов изжоги и дискомфорта в эпигастрии пациенту важно всегда иметь в домашней аптечке безрецептурные ощелачивающие, обволакивающие, альгинаты или ингибиторы протонного насоса.

### Пищевое поведение, диетотерапия и лечебное питание

Диетотерапия при ГЭРБ как больных с неэрозивной формой рефлюксной болезни (НЭРБ) так и больных с эрозивным эзофагитом – эрозивной рефлюксной болезнью (ЭРБ) является важнейшей составляющей лечения пациентов, позволяющей модифицировать течение и исход заболевания. Уменьшение кислотной агрессии и предотвращение забросов желудочного содержимого в пищевод, восполнение пластического материала, микронутриентов,

витаминов, минералов, пищевых волокон, а также снижение воспаления (иммунное питание) и токсической реакции (детоксикация питанием) являются задачами лечебного питания при ГЭРБ.

Метаанализ 72 исследований, оценивающий факторы питания и образа жизни продемонстрировал, что ГЭРБ связана со многими нерегулярными привычками в питании и образе жизни (например, привычка перекусывать по ночам. Вегетарианская

диета (потребление невегетарианской пищи (нет/да); и отказ от потребления мяса были отрицательно связаны с ГЭРБ, в то время как потребление мяса (ежедневное потребление мяса, рыбы и яиц; и жиров (рацион с высоким содержанием жиров) было положительно связано с ГЭРБ. Интервал менее трёх часов между ужином и отходом ко сну был положительно связан с ГЭРБ, а адекватная физическая нагрузка (физическая нагрузка >30 минут (>3 раз в неделю) была отрицательно связана с ГЭРБ. Курение, употребление алкоголя и плохое психическое состояние были положительно связаны с ГЭРБ.

Модели питания, включающие в состав макронутриенты и характер пищевого поведения были вестма практичными для пациентов с ГЭРБ, но требует персонализации [474]

Поэтому при ГЭРБ следует:

- исключить переизбыток и перекусы перед сном. Последний прием пищи не позднее чем за 2 часа до сна;
- не принимать горизонтальное положение после еды в течение двух часов;
- принимать пищу 3–4 раза в день небольшими порциями;
- прекратить употребление алкоголя;
- исключить из рациона острую, горячую и очень холодную пищу, которая оказывает повреждающее действие на слизистую пищевода;
- исключить газированные напитки, повышающие внутрижелудочное давление и тем самым способствующие гастроэзофагельному рефлюксу;
- исключить или уменьшить потребление жиров, которые угнетают двигательную активность желудка

При ГЭРБ рекомендуется ограничить или исключить употребление продуктов, способствующих гипотензии нижнего пищеводного сфинктера: свинина, говядина, телятина; жирная рыба, моллюски; мясное ассорти; рис, макароны, пицца; свежеспеченный хлеб, особенно белый с цельными зернами, ржаной хлеб; сливки, масло, сыр (>20% жирности); уксус, горчица, маринады, соленья; приготовленные томаты, жареные овощи, лук, лук-порей, чеснок, спаржа, брюссельская капуста, кислая капуста; апельсины, маринады, лимоны, лайм, грейпфрут; арахис, бразильский орех, фундук, грецкие орехи.

Разрешенные продукты:

- курица; пресноводная рыба; просо; хлеб вчерашний;
- молоко (коровье, козье, овечье), сыворотка, пахты [475].

Приветствуется употребление тмина, имбиря, ромашки, корня солодки, зверобоя, дудника [476]. Разрешены свежие томаты, салат-латук, огурцы, брокколи, картофель, кабачки, фенхель, шпинат, морковь; яблоки, персики, бананы, вишня, арбуз, дыня, абрикосы, авокадо, красная смородина, сливы, айва; семена тыквы, подсолнечника, кунжута, миндаля.

Влияние шоколада и мяты на снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС) не доказано [362, 474].

Употребление даже большого количества шоколада, согласно исследованию 500 взрослых итальянцев с ГЭРБ не коррелировало с частотой симптомов [362].

Употребление мяты перечной в физиологическом количестве не вызывает обострение симптомов у пациентов с ГЭРБ и даже употребление чрезмерного количества мяты перечной внутрь, только у меньшинства пациентов с ГЭРБ вызывало проявление симптомов [477].

К сильным возбудителям желудочной секреции относятся: блюда, содержащие экстрактивные вещества (мясные, рыбные, грибные бульоны, крепкие навары из овощей); горчица, хрен; жареные блюда; консервы; томатные соусы; мясо и рыба, тушеные в собственном соку; соленые и копченые мясо- и рыбопродукты; соленые, маринованные и квашенные овощи и фрукты; яйца, сваренные вкрутую, особенно желток; ржаной хлеб и изделия из сдобного теста; несвежие или перегретые пищевые жиры; кисломолочные продукты с повышенной кислотностью, обезжиренное молоко, молочная сыворотка; крепкий чай, кофе; напитки, содержащие алкоголь; напитки, содержащие углекислоту (газированные); кислые и недостаточно спелые фрукты и ягоды, сырые овощи.

Слабо стимулирующие желудочную секрецию продукты: питьевая вода; молочные продукты (жирное молоко, сливки, творог); крахмал, яйца всмятку или в виде омлета; хорошо вываренное мясо и отварная свежая рыба; овощи в виде пюре; жиры; молочные или слизистые супы из круп или овощей (картофеля, моркови и свеклы); пюре из сладких фруктов; блюда из манной крупы и вареного риса; жидкие молочные каши; белый хлеб вчерашней выпечки; щелочные воды не содержащие углекислоту; некрепкий чай.

Потребление пищевых волокон снижает симптомы ГЭРБ [478].

В период обострения заболевания следует использовать диету с механическим и химическим щажением во всех приемах пищи, содержащую белков 85–90 г, углеводов 300–350 г, жиров 70–80 г и обеспечивающую 2080–2480 ккал; соблюдать режим дробного питания (6–8 приемов); использовать размер порций от 50 до 200 г на 1 прием пищи; рекомендовать суточное потребление поваренной соли менее 6–10 грамм [479].

Повышенное потребление белка стимулирует репаративные процессы в слизистых оболочках пищевода и желудка, в то время как крепкие бульоны и тушеные в собственном соку рыба и мясо, напротив, стимулируют желудочную секрецию, что может привести к большей вероятности развития гастроэзофагального рефлюкса за счет увеличения объема желудочного содержимого и к усилению повреждающей способности рефлюксата за счет большей его кислотности. При формировании белково-энергетической недостаточности показано энтеральное и парентеральное питание [480].

Влияние избыточной массы тела тесно связано с возможностью провоцирования проявлений ГЭРБ [481].

### Варианты диетотерапии

#### с использованием специализированных пищевых продуктов диетического питания

Практический подход к соблюдению диеты с пониженной калорийностью может быть реализован за счет использования специализированных пищевых продуктов низкокалорийного питания: «Комплексная программа питания DETOX», «Комплексная программа сбалансированного питания для снижения веса «Русская диета», «Приморская диета», «Восточная диета», «Снижение веса и холестерина», «Комплексная программа сбалансированного питания для снижения веса (очищение организма)» [482, 483].

Эти низкокалорийные диеты, обеспечивают снижение калорийности питания на 500–1000 ккал в сутки и более, при обеспечении организма макро-, микронутриентами и необходимыми биологически активными веществами. Клинические исследования показали аналогичные результаты не зависимо от вида программ питания и входящих в них продуктов: снижение массы тела после употребления питания в течение 14 дней до  $4,7 \pm 0,7$  кг; снижение индекса МТ до  $1,7 \text{ кг/м}^2$ ; снижение жировой МТ до 6% от исходной; уменьшение (в среднем) объема талии – на 3,7 см, живота – на 4,3 см, бедер – на 1,5 см; снижение уровней первичных продуктов перекисного окисления – диеновых конъюгатов, кетодиенов и карбониллов на 24,9%, 33,3%, 8,2% соответственно на фоне увеличения общей антиокислительной активности на 15,8%.

Доказана роль окислительного стресса и воспаления в патофизиологии ГЭРБ и использование антиоксидантов в качестве варианта лечения

Рацион питания при ГЭРБ должен содержать антиоксиданты, витамины, минералы, пищевые волокна, биологически активные вещества с противовоспалительными общеукрепляющим действием [484].

Для восполнения дефицита энергии макро- и микроэлементов, витаминов, коррекции дисбиоза пищевода, а также с целью детоксикации при ГЭРБ целесообразно использование продуктов лечебного питания. Это достигается включением в рацион специализированных пищевых продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания ЛЕОВИТ GASTRO при болезнях ЖКТ: «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой», обладающий противовоспалительным действием; «Каша овсяная с травами и семенем льна» с обезболивающим, защитным действием; «Коктейль белково-облепиховый», способствующий эпителизации слизистой; Кисель «Желудочный нейтральный», снижающий диспепсические проявления. Которые снижают воспаление, уменьшают явления диспепсии, обеспечивают значительное улучшение состояния, уменьшение болей, дискомфорта, повышение качества жизни, концентрацию в плазме крови

АСТ, АЛТ и ГГТ, СОЭ, СРБ, уровня глюкозы в крови и холестерина, повышение уровня альбумина в крови, способствуют заживлению и эпителизации [485–489].

Состав комплектов лечебного питания ЛЕОВИТ GASTRO: завтрак – «Каша овсяная с травами и семенем льна», второй завтрак – «Кисель Желудочный нейтральный», обед – «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой», ужин – «Каша овсяная с травами и семенем льна».

Перед сном при желании пациента любое блюдо на выбор: «Суп овощной с травами и семенем льна» или Кисель «Желудочный нейтральный». В качестве дополнения допускается использование блюд оптимизированного состава для основных вариантов стандартных диет, применяемых в лечебном питании в медицинских организациях РФ.

Для снижения токсического влияния эндо- и экзогенов при ГЭРБ, антиоксидантной защиты, обеспечения организма витаминами С, группы В, РР, микроэлементами Zn, Mn, Se, пищевыми волокнами, нормализации функции печени и цикла Кребса следует употреблять «Коктейль белковый детоксикационный», который обеспечивает детоксикацию организма на клеточном уровне за счет: восстановления работы ферментных систем, I и II фазы метаболизма, повышения антиоксидантной функции печени, повышения антиокислительной активности организма, восполнения дефицита витаминов и микроэлементов, участвующих в работе ферментных систем детоксикации.

Для снижения уровня эндогенной интоксикации и профилактики рецидивов рекомендован прием специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического в т.ч. энтерального питания «Коктейль белковый детоксикационный» 1–3 раза в день, курсом от 3 до 6 месяцев до нормализации маркеров интоксикации [490, 491].

Для обеспечения больных ГЭРБ пластическим материалом, пищевыми волокнами, витаминами, биологически активными веществами с противовоспалительными и заживляющими свойствами, метаболическими корректорами рекомендуется прием специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый восстанавливающий» и «Коктейль белково-облепиховый» [485–489].

Водорастворимые пищевые волокна так же содержат специализированные продукты лечебного диетического питания «Каша с травами и семенем льна» и «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой», «Коктейль белково-облепиховый», «Кисель Желудочный нейтральный».

### Питьевая бальнеотерапия

Больным с различными формами ГЭРБ рекомендовано ежедневное питье природной щелочной гидрокарбонатной минеральной воды, обладающей антацидными и прокинетическими свойствами, по 150–200 мл три раза в сутки за 60–90 минут до еды

в дегазированном виде при температуре комнатной и подогретой не более чем до  $38^\circ\text{C}$  [492].

Добавление минеральной сульфатно-магниево-кальциевой минеральной воды «Ключи» (200 мл 3 раза в сутки к стандартной терапии ГЭРБ сокращает

время коррекции клинических, эндоскопических и морфологических проявлений заболевания [493].

Так, еще в 2006 г. Эфендиевой М.Т. и соавт. Представлены результаты лечебного применения гидрокарбонатно-сульфатной магниевой-натриевой минеральной воды у пациентов неэрозивной ГЭРБ с кардиальными проявлениями. Было отмечено, что питьевой курс бальнеотерапии способствует улучшению функции НПС (снижение индекса рефлюкса в 3 раза), исчезновению гиперемии и отека слизистой оболочки пищевода (у 62% пациентов); авторы объясняют зафиксированные положительные эффекты нормализацией процессов вегетативной регуляции [494].

По данным исследования, выполненного в Башкортостане, курсовое применение питьевой слабоминерализованной гидрокарбонатно-сульфатной кальциево-магниевой минеральной воды «Казанчинская» у больных неэрозивной ГЭРБ способствует улучшению функционального состояния НПС с достоверным уменьшением индекса рефлюксов (по-видимому, вследствие нормализации выработки вазоактивного интерстициального полипептида), оказывает выраженное противовоспалительное действие, сохраняющееся в течение 6 месяцев [495].

### Медикаментозная терапия Ингибиторы протонной помпы

В настоящее время ИПП являются наиболее признанным и эффективным классом препаратов для облегчения симптомов ГЭРБ и заживления воспалительных поражений пищевода с высоким уровнем доказательств их использования при этом заболевании [498–501].

Для получения максимального эффекта контроля за pH в желудке ИПП применяются в дозировках:

- омепразол\*\* 20 мг 2 раза в сутки за 30–60 мин до еды;
- пантопразол 40 мг 1 раз в сутки за 30–60 мин до еды;
- лансопразол 30 мг 1 раз в сутки за 30–60 мин до еды;
- рабепразол 20 мг 1 раз в сутки за 30–60 мин до еды;
- эзомепразол\*\* 40 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

Длительность курса лечения зависит от тяжести ГЭРБ и составляет:

Для НЭРБ (эндоскопически негативная/катаральный эзофагит) – 4 недели; рефлюкс эзофагит стадии А по Лос-Анджелесской классификации – 8 недель; рефлюкс эзофагит стадии В по Лос-Анджелесской классификации – 8 недель. Рефлюкс эзофагит стадии С и D по Лос-Анджелесской классификации – 8–12 недель (возможно рассмотреть назначение сразу двойных доз ИПП сроком не менее 8 недель, а затем при хорошем ответе, переходят на стандартные поддерживающие дозы ИПП, которые могут использоваться в течение длительного времени [502].

Далее выбирается один из видов поддерживающей терапии – постоянная, интермиттирующая или терапия «по требованию», при которой ИПП

Применения минеральной природной гидрокарбонатной натриевой воды Боржомского месторождения у больных ГЭРБ без эзофагита в составе комбинированной терапии ГЭРБ более быстрым, чем на фоне монотерапии ИПП, исчезновением таких проявлений ГЭРБ, как изжога, отрыжка, горечь во рту, нарушение сна [496]. Эти эффекты связаны с более выраженным кислотосупрессивным эффектом последней, а также, нормализующим влиянием микронутриентов, содержащихся в минеральной воде, на функциональное состояние верхних отделов пищеварительного тракта.

В исследование Dragomiretska N. et al. (2020 г.) применение борной высокоминерализованной бикарбонатной воды привело к значительному уменьшению абдоминальной боли и диспептических проявлений, улучшению кислотообразующей функции желудка, а также нормализации функционального состояния печени [497].

Фармакотерапия должна быть персонализирована для фенотипа ГЭРБ. Представители приведенных ниже групп лекарственных средств могут быть использованы как в комбинации, так и в виде монотерапии в зависимости от клинической модели болезни.

могут применяться как в стандартных, так и в половинных дозах в зависимости от выраженности симптомов. Длительность поддерживающей терапии определяется тяжестью ГЭРБ и составляет 12–24–48 недель [503].

При тяжелом течении (рефлюкс эзофагит стадии С и D по Лос-Анджелесской классификации) поддерживающая терапия может продолжаться неопределенно долго с обязательным контролем ФГДС 1 раз в 6 мес.

При планируемой длительной терапии ИПП (более 12 недель при тяжелом или рецидивирующем течении ГЭРБ) требуется диагностика и лечение хеликобактероза [504].

У пациентов с частичным клиническим ответом на стандартные дозы ИПП рекомендуются увеличение кратности приема ИПП до 2 раз в сутки и/или прием двойных суточных доз [94].

У пациентов с ночными симптомами (кислотными прорывами) и расстройством сна возможно назначение обычных доз ИПП, но не утром, а перед сном.

Всем пациентам с сохраняющимися симптомами рефлюкса рекомендовано проведение оценки приверженности к терапии и правильности приема ИПП. Прием ИПП должен осуществляться ежедневно за 30–60 минут до приема пищи. После проведения коррекции терапии оценка эффективности должна проводиться после повторного полноценного курса терапии исходя из фенотипа заболевания. Очень важно, чтобы пациент осуществлял прием препарата за 30–60 минут до приема пищи [505]. ИПП могут связываться только с протонными насосами, которые активно секретируют кислоту. Поскольку прием пищи стимулирует активность протонного насоса, покрытые энтеросолюбильной оболочкой ИПП лучше всего



контролируют внутрижелудочный pH, если принимать их перед едой (за 30–60 минут до завтрака при приеме один раз в день, за 30–60 минут до завтрака и ужина при приеме два раза в день [506]. Прием ИПП перед сном не рекомендуется, поскольку он менее эффективен, чем прием перед ужином в контроле кислотности. В рандомизированном многоцентровом исследовании ветеранов с изжогой, рефрактерной к лечению ИПП, у 42 из 366 (11,4%) участников наблюдалось  $\geq 50\%$  улучшение симптомов ГЭРБ при оптимизации использования омепразола с приемом за 30 минут до завтрака и ужина [385, 507]. Другое исследование пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью с типичными симптомами ГЭРБ, несмотря на использование ИПП, показало, что 35% пациентов отреагировали на ежедневный эзомепразол при правильной дозировке [508]. Следует отметить, что только 27% пациентов с ГЭРБ правильно принимают ИПП (за 60 минут до любого приема пищи) и только 9,7% принимают препараты оптимально (за 30 минут до первого дневного приема пищи) [509]. В течение 1 месяца правильный режим приема ИПП соблюдается 55%, а через 6 месяцев терапии ИПП – лишь 30% больных с ГЭРБ соответственно [510]. Поэтому комплаенс необходимо оценивать у всех лиц с ГЭРБ, частично отвечающих на терапию ИПП.

5. Причиной сохранения симптомов рефлюкса при правильном приеме ИПП может быть недостаточный эффект препарата в связи с различной скоростью метаболизма ЛС. Рекомендуется провести замену на ИПП с наиболее низкой аффинностью к системе изоферментов CYP 2C19, 3A4, 2D6. Обсуждая вопрос о взаимосвязи частичного сохранения симптомов при приеме ИПП, следует учитывать возможные межлекарственные взаимодействия и скорость метаболизма ИПП в организме пациента. Показано, что использование генотипа метаболитатора ИПП или переключение на ИПП, независимые от CYP2C19, является простой и консервативной мерой, которая может быть полезна в условиях неполного подавления кислотности [511]. Метаболизм всех ИПП происходит в печени при участии микросомального окисления (CYP 2C19, 3A4, 2D6). Следует учитывать, что участие изоферментов в метаболизме различных ИПП достаточно сильно варьирует. Так, например, #рабепразол в минимальной степени метаболизируется с помощью ферментов микросомального окисления и единственный претерпевает неферментное превращение в плазме крови [287]. Кроме того, существует генетический полиморфизм изофермента CYP 2C19, за счет которого осуществляется основная биотрансформация ИПП [512], в связи с чем выделяют сильных и слабых метаболайзеров, у которых метаболизм конкретного лекарства снижен, что может потребовать снижения дозы применяемого препарата, с другой стороны, у быстрых метаболайзеров эффективность стандартной дозы препарата может быть недостаточна [513]. Данные, приводимые Каревой Е.Н. [287], свидетельствуют о преобладании среди представителей европеоидной расы именно быстрых метаболайзеров. С учетом вышесказанного выбор

ИПП может быть в пользу тех препаратов, метаболизм которых в наименьшей степени проходит с участием изофермента CYP 2C19 и практически не зависит от его полиморфизма (например, #рабепразол, #эзомепразол). Исследование GERBERA (GERD Prospective Observational Study of Efficiency of Rabeprazole Treatment), продемонстрировало наличие высокой эффективности применения #рабепразола у российских пациентов с различным типом метаболизма [518].

В систематическом обзоре, опубликованном в 2017 году, представлена суммация опубликованных данных по терапии ГЭРБ с 2005 по 2015 год в PubMed, EMBASE, Центральном регистре контролируемых испытаний Кокрейна и Базе данных систематических обзоров Кокрейна. Из 2928 уникальных ссылок было выявлено 40 уникальных статей, посвященных влиянию генотипа метаболитатора ИПП на ответ на ИПП и использованию дополнительных медицинских методов лечения. В тринадцати статьях сообщалось о влиянии генотипов CYP на метаболизм ИПП, что проявлялось более медленным заживлением эрозий пищевода (подтвержденным эндоскопическим исследованием) у интенсивных метаболитаторов. При переводе пациентов на прием ИПП независимых от генетического типа CYP (#рабепразола и #эзомепразола) наблюдался одинаково хороший ответ у пациентов всех генетических типов CYP. Несмотря на недостаток сравнительных испытаний, изучающих результаты эффективности ИПП зависимых и независимых от CYP2C19 у пациентов с различными генотипами изоферментов, существующие данные предполагают, что полиморфизм CYP2C19 является важным фактором эндоскопического заживления и показателей ответа у пациентов с эрозивным эзофагитом. Фактически, было показано, что генотип метаболитаторов с экстенсивными метаболизмом является независимым фактором риска отсутствия ответа на ИПП у пациентов с эрозивным эзофагитом [514].

Контроль эффективности терапии после проведения коррекции приема ИПП или замены ИПП должен быть проведен после проведения повторного полноценного курса терапии согласно установленному фенотипу заболевания.

6. При отсутствии эффекта от приема ИПП 1 раз в день за 30–60 минут до приема пищи рекомендовано рассмотреть возможность приема препарата два раза в сутки. Эффективность терапии ИПП можно дополнительно оптимизировать, увеличив частоту их приема до двух раз в день, что может обеспечить постепенное улучшение симптомов, заживление эзофагита и снижение кислотности по сравнению с приемом один раз в день при рефрактерной ГЭРБ [515]. Увеличение дозы ИПП по данным ряда исследований может быть альтернативой замены препарата и рассматривается как один из важных этапов оптимизации терапии ИПП [428, 516].

Анализ данных рандомизированных исследований показал, что прием ИПП 2 раза в день превосходит терапию двойной дозой ИПП 1 раз в день в поддержании pH желудка выше 4 в течение 24-часового мониторинга. В проведенном метаанализе

25 исследований с участием 592 субъектов было выявлено, что самая низкая доза дозирования ИПП дважды в день (9 мг ОЕ дважды в день, что соответствует 40 мг пантопразола дважды в день) привела к рН4time, сопоставимому с самой высокой дозой ИПП, испытанной при дозировании один раз в день (приблизительно 65% или 15,6 ч в течение 24-часового периода). Увеличение ОЕ привело к дальнейшему увеличению рН4time, достигая пика приблизительно в 85% (20,4 ч) при 64 мг ОЕ дважды в день (40 мг эзомепразола дважды в день) [517]. Результаты данного обзора показывают, что увеличение частоты приема до двух раз в день может быть более эффективной стратегией, чем увеличение дозы препарата при приеме один раз в день.

При наличии симптоматики рефлюкса в ночные часы следует рассмотреть возможность приема ИПП в вечерние часы для купирования ночного кислотного прорыва. Сохранение симптоматики, особенно в ночное время, может быть обусловлено ночным кислотным прорывом, поддерживающим хронический воспалительный процесс в пищеводе. Ночной кислотный прорыв (НКП) наблюдается при использовании всех известных ИПП – омепразола, пантопразола, лансопразола, рабепразола, пантопразола, эзомепразола, причем этот феномен фиксируется как у здоровых лиц, так и у больных ГЭРБ. Наличие НКП требует изменения схемы приема ИПП. Есть данные об эффективности #рабепразола [491] и ИПП с ускоренными высвобождением и антисекреторным действием (УСД) по влиянию на НКП. К ИПП-УСД относят препараты без кишечнорастворимой оболочки, защита которых от кислого содержимого желудка осуществляется путем включения в их состав натрия гидрокарбоната [518, 519, 520]. Это соединение, вызывая подъем внутрижелудочного рН, сохраняет активное вещество омепразола, что приводит к его быстрой абсорбции и ингибции желудочного сока. Увеличение дозы препарата и прием в вечернее время может снизить вероятность развития НПК [518].

В случае неэффективности ИПП и наличием ночной изжоги можно рассмотреть назначение H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов в сочетании с двойной дозой ИПП как один из вариантов усиления терапии. Проведенные исследования показали, что у пациентов, принимающих как двойную дозу ИПП, так и H<sub>2</sub> гистамин блокаторы в вечерние часы симптомы ночного рефлюкса уменьшаются, а сон становится менее нарушенным. Это связано с тем, что гистамин является важным фактором ночной секреции кислоты и может объяснять недостаточный ответ на прием ИПП перед сном [521]. H<sub>2</sub>ГБ также могут модулировать чувствительность пищевода к кислоте у пациентов с ГЭРБ [522]. Некоторые исследования показали, что добавление ночной дозы H<sub>2</sub>ГБ к приему ИПП дважды в день снижает НПК с 64 до 17% [363, 365, 523]. В частности, в ретроспективном когортном исследовании продемонстрировано, что добавление ранитидина 300 мг или фамотидина в дозе 40 мг перед сном привел к улучшению общих симптомов (72%) и ночных симптомов (74%), хотя 13% прекратили прием

H<sub>2</sub>RA через 1 месяц из-за тахифилаксии [363]. По сравнению с применением только ИПП, добавление H<sub>2</sub>ГБ у пациентов, рефрактерных к ИПП, привело к значительному снижению частоты НКП (17% vs 64%) и снижению времени внутрижелудочного рН <4 (18% vs 31,5%) [524]. При этом общее воздействие кислоты в пищеводе существенно не изменилось (1,9% vs 3,3). Таким образом, дополнительное назначение H<sub>2</sub>ГБ не может быть рекомендовано во всех случаях у пациентов с рефрактерной ГЭРБ.

При наличии рефрактерности ГЭРБ к терапии ИПП рекомендуется добавить к терапии эзофагопротекторы и/или цитопротекторы. Добавление эзофагопротекторов (препарат на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата) и алгинатов приводит к уменьшению количества гастроэзофагеальных и дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов [525]. Эти препараты могут образовывать плот или механический барьер на границе между стимулированной приемом пищи желудочной кислотой (постпрандиальный кислотный карман) и слизистой оболочкой пищевода, обеспечивая симптоматическое улучшение у пациентов с рефрактерной ГЭРБ, с благоприятным профилем побочных эффектов [428, 473, 526].

Алгинаты и биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата продемонстрировали преимущества при использовании в качестве дополнения к терапии ИПП по сравнению с плацебо с ИПП или без них в многоцентровых рандомизированных контролируемых. Алгинатные антациды, могут быть эффективными в контроле изжоги и регургитации после приема пищи. С этой целью их применяют, например, по 2–4 жевательные таблетки после приема пищи и перед сном (до 4 раз в сутки). Важно, что между приемом алгинатов и других препаратов должно пройти не менее 2 часов. Препарат не следует принимать длительно при отсутствии эффекта.

Эзофагопротектор на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата принимают внутрь по 10 мл (1 пакетик-саше или 1 доза мерной чашечки) после основных приемов пищи и перед сном. После приема препарата в течение 2-х часов нельзя есть и пить.

Важную роль в формировании рефрактерности к ИПП отводится синдрому повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП). СПЭП рассматривается экспертами международного консенсуса как патофизиологический механизм рефрактерности ГЭРБ к терапии ИПП. С целью влияния на СПЭП рассматривается препарат ребамипид, как универсальный цитопротектор. Известно, что ребамипид регулирует синтез простагландинов через ЦОГ-2 опосредованные механизмы, повышает экспрессию белков плотных межклеточных контактов в эпителиальных клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, снижает уровень ИЛ-8 и свободных радикалов кислорода, что повышает ее защиту и восстанавливает естественные барьерные свойства. Согласно данным ряда клинических исследований, эффективность комбинации ИПП и ребамипида способствует уменьшению жалоб у пациентов с ГЭРБ и меньшей частоте рецидивов заболевания.

### Показания к синхронному лечению ИПП и пробиотиками

Длительное применение ИПП в лечении пациентов с ГЭРБ может привести к развитию дисбактериоза кишечника [527, 528].

Предполагается, что ИПП изменяют микробиоту кишечника, напрямую влияя на желудочную кислотопroduкцию [529, 530].

Снижая кислотность в желудке, ИПП позволяют большому количеству бактерий преодолевать барьер и попадать в кишечник. Изучение изменений микробиоты слизистой оболочки желудка и кала у группы пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в группе пациентов, принимавших ИПП, наблюдалось более высокое содержание *Streptococcaceae*, *Veillonellaceae*, *Acidaminococcaceae*, *Micrococcaceae* и *Flavobacteriaceae* в микробиоте кала. Длительный прием ИПП сопровождался более низкой относительной численностью *Pelobacter*, *Desulfuromonas*, *Alkanindiges*, *Koridiimonas*, *Marinobacterium* и *Marinobacter*, а также более высокой относительной численностью *Luteimonas*, *Limonobacter*, *Herbaspirillum*, *Sphingobium*, *Phenylobacterium*, *Comamonas*, *Chryseobacterium*, *Duganella* и *Pedobacter*. Однако кратковременное использование ИПП было связано со значительно более низкими уровнями бактерий, таких как *Pelobacter*, *Desulfuromonas*, *Alcanivorax*, *Koridiimonas*, *Desulfuromusa*, *Marinobacterium* и *Marinobacter* [531]. В исследовании случай-контроль в группе из 2239 госпитализированных пациентов отмечено, что пользователи ИПП на 50% чаще были инфицированы *Enterobacterales*, продуцирующими ESBP или карбапенемазы, что, по мнению авторов исследования, может быть связано с повышением уровня рН в желудке способствующего колонизации кишечника патогенами [531].

Длительное лечение ИПП влияет на микробиоту тонкого кишечника, вызывая развитие синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) [532, 533, 534]. Поэтому, недавно было предложено дополнительно включать пробиотические добавки в терапию ИПП для усиления эффективности проводимой терапии. Помимо этого, пробиотические добавки могут потенциально подавлять дисбактериоз кишечника и побочные эффекты длительного применения ИПП. В исследовании Belei O., et al при использовании *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 в течение 12 недель в лечения детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью было показано, что дисбактериоз кишечника возник у 56,2% детей в группе, которой назначались ИПП, тогда как в группе, которая получала пробиотик

в дополнение к ИПП, дисбактериоз возник только у 6,2% детей [527]. Проведенные исследования демонстрируют, что пробиотики обладают активностью против СИБР, инфекции *C. difficile*, инфекции, вызванные *Salmonella spp.*, являющиеся побочными эффектами терапии ИПП [535, 536].

В исследовании Del Piano M., et al., оценивали эффективность четырех пробиотиков: *Lactobacillus rhamnosus* LR06 (DSM 21981), *Lactobacillus pentosus* LPS01 (DSM 21980), *Lactobacillus plantarum* LP01 (LMG P-21021) и *Lactobacillus delbrueckii* LDD01 (DSM 22106) у пациентов, использующих ИПП более 12 месяцев. Введение пробиотической смеси значительно снижало избыточный бактериальный рост у пациентов, длительно лечившихся ИПП [537].

Рекомендуемые к применению в составе комплексной терапии пробиотики, состоящие из штаммов бактерий *Lactobacillus casei* Zhang, *Bifidobacterium lactis* V9 и *Lactobacillus plantarum* P9, могут колонизировать кишечник, улучшать структуру кишечной флоры, влиять на численность кишечных микробов, усиливать метаболизм короткоцепочечных жирных кислот, ингибировать образование вторичных желчных кислот, оказывать положительное и длительное влияние на микробиоту кишечника испытуемых.

*Lactobacillus casei* Zhang обладает более сильной способностью улучшать слизистый барьер кишечника и способствовать экспансии полезных метаболитов, особенно короткоцепочечных жирных кислот и ниацинамида.

*Bifidobacterium lactis* V9 обладает стабильной колонизационной способностью в кишечнике пациента. Через 4 недели вмешательства структура и метаболизм кишечной флоры пациента значительно изменится, что может эффективно регулировать микробный дисбактериоз кишечника пациента.

Лактобациллы (*Lactobacillus plantarum*) P9 относится к роду *Lactobacillus*, который является одним из наиболее широко изученных пробиотиков. Многие отчеты свидетельствуют об улучшении симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта и кишечной микробиоты при лечении лактобактериями.

Пробиотики играют регуляторную роль и обеспечивают большую комплаентность у пациентов, применявших ИПП в течение длительного времени, причем наибольшая эффективность наблюдается при одновременном использовании ИПП и пробиотиков [538].

### Нежелательные явления при применении ингибиторов протонной помпы

В клиническом контексте разумным определением длительного применения ИПП может считаться назначение ИПП в течение более 8 недель пациентам с ГЭРБ и более 4 недель у пациентов с язвенной болезнью или функциональной диспепсией [539, 540].

Различные наблюдательные исследования, клинические испытания и метаанализы установили побочные эффекты, связанные с длительным применением ИПП, включая нарушения функции почек (острый интерстициальный нефрит, острое повреждение почек, хроническое заболевание почек и терминаль-

ная стадия почечной недостаточности), сердечно-сосудистые риски (серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, инфаркт миокарда, тромбоз стента и инсульт), переломы, инфекции (инфекция *Clostridium difficile*, внебольничная пневмония и коронавирусная болезнь 2019 года), дефицит микронутриентов (гипомагниемия, анемия, дефицит витамина B12, гипокальциемия, гипокалиемия), гипергастринемия, рак (рак желудка, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак печени), печеночная энцефалопатия и деменция [541, 542, 543].

Тем не менее, пациентам с пищеводом Барретта, тяжелым эзофагитом и кровотечением из язв желудочно-кишечного тракта в анамнезе, а также пациентам, длительно принимающим нестероидные противовоспалительные препараты, может потребоваться длительная терапия ИПП [544, 545]. Таких пациентов следует наблюдать на предмет побочных эффектов, связанных с использованием длительной терапии ИПП.

Риск побочных эффектов, связанных с применением ИПП, выше у пациентов пожилого возраста, с сопутствующими заболеваниями, при приеме

многокомпонентной терапии и т.д. Пожилым пациентам, принимающим ИПП, показан регулярный мониторинг для определения необходимости продолжения терапии [546].

Некоторые сопутствующие препараты, такие как метформин, диуретики и т.д., могут усиливать побочные эффекты ИПП. Одновременное применение ИПП и метформина может привести к снижению всасывания витамина B12, что приводит к его дефициту [547]. Аналогичным образом, риск гипомagneмии выше у пациентов, одновременно принимающих ИПП и диуретики.

### Принципы депрескрайбинга для ингибиторов протонной помпы при необходимости их длительного применения

ИПП следует применять по показаниям в течение как можно более короткой продолжительности и в минимальной эффективной дозе для купирования симптомов легкой и средней степени тяжести. Пациентам с четкими показаниями (пищевод Барретта, эрозивным эзофагитом C/D и рядом других в соответствии с клиническими рекомендациями) следует продолжать длительное применение ИПП под регулярным контролем побочных эффектов [548].

При наличии показаний к длительному (а иногда пожизненному) применению ИПП необходимо прибегать к технологиям так называемого депрескрайбинга. Депрескрайбинг – это практика запланированной отмены, снижения дозы или замены лекарственного средства на более безопасное [549].

Депрескрайбинг, т.е. временная отмена ИПП, фактически, прерывистое лечение, изменение режима дозирования и приема лекарств, возможен в различных вариантах при обязательном соблюдении условий врачебного наблюдения и самоконтроля больного [544, 550, 551].

Рекомендации не применимы для пациентов, которые имеют следующие заболевания (даже в анамнезе): пищевод Барретта, рефлюкс-эзофагит степени C или D, кровотечения из верхних отделов ЖКТ в анамнезе, осложненное течение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, некоторые другие серьезные патологические состояния, связанные с гиперсекрецией соляной кислоты в желудке (синдром Золлингера-Эллисона и др.), заболевания, требующие назначения сопутствующей терапии НПВП (в том случае, если отмена НПВП невозможна), антиагрегантами и/или антикоагулянтами, системными глюкокортикостероидами (в том случае, если клиническая ситуация диктует необходимость продолжения приема соответствующих лекарственных средств (ЛС)) [550]. Решение о продолжении, снижении или отмене препарата принимается на основе знаний о показаниях к применению и эффективности препарата, а также о рисках его применения, включая фактические или потенциальные побочные эффекты, лекарственные взаимодействия [544].

Варианты депрескрайбинга [548, 550–553]:

1. Большинству пациентов с показаниями к постоянному применению ИПП, принимающих ИПП два раза в день, можно рассмотреть возможность перехода на прием ИПП один раз в день. В исследовании с участием 117 пациентов, применявших

ИПП в дозах, превышающих стандартные, при ГЭРБ, 80% успешно перешли на стандартные дозы ИПП без значительного рецидива симптомов или необходимости повторного увеличения дозы ИПП [554];

2. Прерывистое использование ИПП – ежедневный прием лекарственного средства в течение заранее определенного, конечного периода (обычно от двух до восьми недель) для устранения симптомов, связанных с рефлюксом, или заживления поражений пищевода после рецидива заболевания у человека» [555];
3. Применение ИПП по требованию – ежедневный прием лекарственного средства в течение периода, достаточного для устранения симптомов, связанных с рефлюксом; после устранения симптомов прием лекарственного средства прекращается до тех пор, пока симптомы не появятся снова, после чего лекарственное средство снова принимается ежедневно до исчезновения симптомов [555];
4. Поддерживающая терапия ИПП, если она проводится половинными от стандартных суточных доз ИПП у больных с рефлюкс-эзофагитом степеней тяжести C и D по Лос-Анджелесской классификации после эпителизации эрозий и устойчивого купирования симптомов ГЭРБ. Если симптомы ГЭРБ при поддерживающей терапии удается контролировать лишь стандартными или двойными суточными дозами ИПП, вопрос о депрескрайбинге этих лекарственных препаратов следует рассмотреть позже.
5. Постепенное (тэйперинг), оптимально с частотой 1 раз в 1–2 недели, двукратное снижение суточной дозы ИПП или последовательное назначение ИПП с частотой «один раз в сутки» вместо «два раза в сутки» (если применимо), «через день», «через 2 дня» и т.д. Рекомендованная частота снижения суточной дозы не может быть выполнена у всех пациентов; следует стремиться к снижению дозы ИПП у всех пациентов хотя бы раз в год.

Последовательность снижения суточных доз (при ежедневном приеме) ИПП следующая:

- для омепразола 40 мг (если применимо); 20 мг; 10 мг. Суточная доза 60 мг назначается при состояниях, при которых депрескрайбинг нецелесообразен. – для эзомепразола 40 мг (если применимо); 20 мг. Суточная доза 80 мг назначается

**Таблица 9.**  
Алгоритм депрес-  
крайбинга ингиби-  
торов протонной  
помпы

| Депрескрайбинг<br>не проводится<br>у пациентов с:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Депрескрайбинг не проводится у пациентов с:                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Особенности клини-<br>ческого течения                                                                                           | Сроки и условия принятия<br>решения о депрескрайбинге                                                                                                                                                                                                                                   | Рекомен-<br>дуемый<br>вариант<br>депрес-<br>крайбинга* |
| • пищеводам Бар-• ГЭРБ<br>рета;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Неэрозивная реф-<br>люксная болезнь                                                                                             | 4–6 недель лечения ИПП при<br>устойчивом купировании сим-<br>птомов                                                                                                                                                                                                                     | 3                                                      |
| • рефлюкс-эзофаги-<br>том степеней С или<br>D до эпителизации<br>эрозий;                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Рефлюкс-эзофагит<br>степени тяжести А<br>и В по Лос-Андже-<br>лесской классифи-<br>кации                                        | Не менее 4 недель (при степени<br>А) или не менее 8 недель (при<br>степени В) при условии эпите-<br>лизации эрозий и устойчивого<br>купирования симптомов                                                                                                                               | 3, 4                                                   |
| • высоким риском<br>язвообразования<br>или кровотечения<br>из верхних отде-<br>лов ЖКТ (кровот-<br>ечения в анамне-<br>зе, осложненное<br>течение язвенной<br>болезни желудка<br>или двенадцати-<br>перстной кишки,<br>синдромом Зол-<br>лингера-Эллисона,<br>другие серьезные<br>патологические<br>состояния, связан-<br>ные с гиперсекре-<br>цией соляной кис-<br>лоты в желудке); | Рефлюкс-эзофагит<br>степени тяжести С<br>и D по Лос-Андже-<br>лесской классифика-<br>ции после эпителиза-<br>ции эрозий<br>**** | Не менее 8 недель, при условии<br>эпителизации эрозий и устой-<br>чивого купирования симпто-<br>мов                                                                                                                                                                                     | 5→3**                                                  |
| • язвенной болезнью<br>желудка и двенадца-<br>типерстной кишки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Неосложненная<br>язвенная болезнь<br>желудка и двенадца-<br>типерстной кишки                                                    | До 8 недель лечения ИПП, при<br>условии завершившегося руб-<br>цевания язвенного дефекта<br>и устойчивого купирования<br>симптомов                                                                                                                                                      | 1**                                                    |
| • сопутствующей<br>терапией НПВП                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Прием НПВП прекра-<br>щен                                                                                                       | По окончании терапии НПВП<br>и ЭГДС-контроля (при условии<br>отсутствия эрозий, язвенных<br>дефектов и других изменений,<br>диктующих необходимость<br>дальнейшего приема ИПП)                                                                                                          | 1                                                      |
| • пациенты, по-<br>лучающие ИПП<br>при продолжа-<br>ющейся терапии<br>НПВП, ацетилса-<br>лициловой кис-<br>лотой, двойной<br>или тройной ан-<br>титромботической<br>терапии, монотера-<br>пии ингибитором<br>P2Y12 рецепто-<br>ров тромбоцитов<br>или монотерапии<br>антикоагулянтам<br>ранее 8 недель те-<br>рапии ИПП и без<br>подтверждения<br>факта отсутствия                   | Неосложненная<br>НПВП-гастропатия,<br>прием НПВП пре-<br>кращен                                                                 | 4 недели приема ИПП, если про-<br>изошла эпителизация эрозий и/<br>или рубцевание язвенных де-<br>фектов, клиническая симпто-<br>матика стойко купирована. При<br>необходимости решение о де-<br>прескрайбинге может быть от-<br>срочено вплоть до выполнения<br>вышеуказанных условий. | 1                                                      |
| • терапией инфекции<br><i>H.pylori</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                 | До 2 недель                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1***, **                                               |
| • гастропротектив-<br>ной терапией для<br>профилактики<br>стрессовых язв                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                 | Перед выпиской из стационара.<br>*****                                                                                                                                                                                                                                                  | 1<br>или<br>2→1<br>или<br>2→3                          |

при состояниях, при которых депрескрайбинг нецелесообразен.

- для пантопразола 40 мг (если применимо); 20 мг. Суточная доза 80 мг назначается при состояниях, при которых депрескрайбинг нецелесообразен или рекомендованный вариант депрескрайбинга – отмена ИПП.
- для рабепразола 40 мг; 10 мг. Суточная дозы 40 мг назначается при состояниях, при которых депрескрайбинг нецелесообразен или рекомендованный вариант депрескрайбинга – отмена ИПП.

- для лансопразола 60 мг (если применимо); 30 мг; 15 мг. – для декслансопразола 60 мг; 30 мг.

Алгоритм депрескрайбинга ИПП (авторами приведен для пожилых, но применим в любом возрасте) предлагает следующие варианты наблюдения (табл. 9) [556].

Частота наблюдения – через 4, 12, 24 и 48 недель, изменения режима дозирования ИПП в рамках депрескрайбинга; оценка симптомов также проводится в индивидуальные сроки перед каждым следующим планируемым снижением суточной дозы.

Таблица 9.  
Продолжение

| Депрескрайбинг не проводится у пациентов с:                                                                                                                         | Депрескрайбинг не проводится у пациентов с:                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                       |                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                     | Особенности клинического течения                                                                                                                                                                                                                                                                 | Сроки и условия принятия решения о депрескрайбинге                                                                                                                                                                                    | Рекомендуемый вариант депрескрайбинга* |
| эрозий/язвенных дефектов и/или при одновременном приеме этих препаратов с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, системными глюкокортикостероидами | <ul style="list-style-type: none"><li>с терапией ИППП при отсутствии показаний к их назначению (в том числе, самолечение)</li><li>прием ИППП на фоне монотерапии ингибитором P2Y12 рецепторов тромбоцитов или монотерапии антикоагулянтом (варфарин или новые оральные антикоагулянты)</li></ul> | После 8 недель приема ИППП и после проведения ЭГДС (необходимо подтвердить отсутствие эрозий и язвенных дефектов). Также необходимо убедиться в отсутствии одновременного приема селективных ингибиторов обратного захвата серотонина | 1<br><br>1**, *****                    |

Примечания:

ГЭРБ – гастроэзофагельная рефлюксная болезнь,  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт,  
ИПП – ингибиторы протонной помпы,

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты,  
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия.

\* Варианты депрескрайбинга:

- Отмена ИПП
- Постепенное (тэйперинг), оптимально с частотой 1 раз в 1–2 недели, двукратное снижение суточной дозы ИПП или последовательное назначение ИПП с частотой «один раз в сутки» вместо «два раза в сутки» (если применимо), «через день», «через 2 дня» и т.д.
- Прием ИПП по требованию – ежедневный прием препаратов в течение достаточного для купирования рефлюкс-связанных симптомов периода; после разрешения симптоматики препараты отменяются на все время отсутствия симптомов. ИПП при этом применяются 1 раз в день в стандартной или уменьшенной в два раза суточной дозе. При возвращении симптомов алгоритм повторяется снова.
- Интерmittирующая терапия – ежедневный прием в течение predetermined, ограниченного периода времени (обычно 2–8 недель) лекарственных препаратов для купирования рефлюкс-связанных симптомов.
- Поддерживающая терапия ИПП, если она проводится половинными от стандартных суточных доз ИПП у больных с рефлюкс-эзофагитом степеней тяжести C и D по Лос-Анджелесской классификации после эпителизации эрозий и устойчивого купирования симптомов ГЭРБ. Если симптомы ГЭРБ при поддерживающей терапии удается контролировать лишь стандартными или двойными суточными дозами ИПП, вопрос о депрескрайбинге этих лекарственных препаратов следует рассмотреть позже.
- Замена ИПП на блокатор H2-гистаминовых рецепторов. Экспертной группой создателей данного Протокола этот вариант депрескрайбинга не поддерживается.

\*\* Нельзя исключать прием ИПП по требованию у лиц пожилого и старческого возраста.

\*\*\* Имеются рекомендации по более длительному применению ИПП у пожилых при терапии инфекции *H. pylori*, вплоть до подтверждения эрадикации. Однако следует помнить, что продолжающаяся терапия ИПП увеличивает риск ложно-отрицательных результатов уреазных тестов.

\*\*\*\* В данной клинической ситуации решение о депрескрайбинге принимается индивидуально с участием мультидисциплинарной команды (лечащий врач, гастроэнтеролог, клинический фармаколог)

\*\*\*\*\* В данной клинической ситуации решение о депрескрайбинге принимается индивидуально с участием мультидисциплинарной команды (лечащий врач, гастроэнтеролог, клинический фармаколог). В случае принятия решения о продолжении приема ИПП, необходимо предоставить врачу первичного медицинского звена (амбулаторный этап) подробную схему приема ИПП, включая дозы, кратность приема, или режим снижения дозы, дополнительных методах исследования и сроков их проведения, возможные сроки депрескрайбинга ИПП и методы контроля его эффективности и безопасности

\*\*\*\*\* В данной клинической ситуации вопрос о депрескрайбинге принимается индивидуально с участием мультидисциплинарной команды, включающей кардиолога, гастроэнтеролога, клинического фармаколога и гериатра.

Калий-конкурентный ингибитор протонного насоса тегопразан

Первое отечественное сообщение по этой тематике в России датировано 2023 годом [557].

Тегопразан представляют собой новый класс препаратов, которые могут полностью блокировать калий-связывающий сайт желудочной H<sup>+</sup>/КАТФазы, потенциально преодолевая ограничения ингибиторов протонной помпы (ИПП).

Ряд исследований сравнивали эффективность, а также профиль безопасности тегопразана с ИПП и другими P-САВ для лечения желудочно-кишечных заболеваний. Синтезированный в Республике Корея тегопразан признан безопасным, хорошо переносимым и показанным для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни,

неэрозивной рефлюксной болезни и в составе комбинированной терапии *H. pylori* [558].

У пациентов с эрозивным эзофагитом, ночной изжогой и нарушениями сна при лечении тегопразаном в течение 2 недель в дозе 50 мг процент ночных дней без изжоги был выше, нежели при лечении эзомепразолом в дозе 40 мг [559]. Тегопразан в сравнении с декслансопразолом проявляет более быстрое начало действия и длительнее удерживается в желудке (при pH > 4 и pH > 6 в течение 12 ч после вечернего приема) [560].

У пациентов с НЭРБ тегопразан в дозах 50 и 100 мг показывает высокую терапевтическую эффективность по показателям полного разрешения изжоги и доли дней без изжоги при благоприятном профиле безопасности [561].

У больных с легкой формой эрозивного эзофагита (Лос-Анджелес степень А) и тегопразан в дозе 25 мг (n = 174) и лансопразол в дозе 15 мг (n = 177) были одинаково эффективны. Тегопразан не уступал лансопразолу в темпах заживления легких форм эрозивного эзофагита, имея схожие профили безопасности [562].

В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании сравнения у 218 пациентов с эндоскопически подтвержденным эрозивным эзофагитом (классы А–D по классификации Лос-Анджелеса) тегопразан показал более высокую и стабильную скорость заживления независимо от генотипа CYP2C19, нежели лансопразол [563].

Некоторые авторы полагают, что для лечения эрозивного эзофагита тегопразан является эффективной и безопасной альтернативой ИПП, т.к. его потенциальным преимуществом является эффективность и независимость от полиморфизма CYP2C19 [565].

Частота полного устранения ларингофарингеального рефлюкса (по показателям reflux symptom index (RSI) и reflux finding score (RFS) симптомов через 4 и 8 недель от начала терапии тегопразаном была более значима, нежели плацебо [566].

Заслуживают внимания новейшие данные о результатах впервые проведенного двойного слепого активно контролируемого исследования по сравнению эффективности и безопасности тегопразана с эзомепразолом, только что закончившееся у пациентов с ГЭРБ из Индии, России и Южной Африки. Согласно протоколу, профиль приема тегопразана был аналогичен профилю эзомепразола. Результаты исследования подтвердили, что тегопразан безопасен и хорошо переносится в течение 4 и 8 недельного лечения, не выявлено ни одного нежелательного явления и тем более смертельного исхода. Сделан обоснованный вывод о том, что тегопразан, не менее эффективен, как и эзомепразол, что является ценной альтернативой иным лекарственным методам коррекции трудно поддающейся лечению эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [567].

Ряд исследований сравнивали эффективность, а также профиль безопасности тегопразана

с ИПП и другими Р-САВ для лечения желудочно-кишечных заболеваний [558].

У пациентов с НЭРБ тегопразан в дозах 50 и 100 мг показывает высокую терапевтическую эффективность по показателям полного разрешения изжоги и доли дней без изжоги при благоприятном профиле безопасности [561].

По данным метаанализа, обобщившего результаты 4 РКИ (n=1834), поддерживающая терапия ЭЭ степени C-D по Лос-Анджелесской классификации с применением тегопразана в дозе 20 мг характеризовалась преимуществом при сравнении с рядом ИПП. На основании SUCRA лечение тегопразаном в суточной дозе 20 мг превосходило применение эзомепразола, 20 мг/сут, лансопразола, 15 мг/сут, и пантопразола, 20 мг/сут, в отношении снижения абсолютного риска терапевтической неудачи (SUCRA 0,49, 0,44, 0,24 и 0,22 соответственно)\*. Преимущество терапии тегопразаном у пациентов с ЭЭ при сравнении с ИПП так же показано по результатам сетевого метаанализа 34 исследований (n=25 054). Так, 4- или 8-недельный показатель заживления эрозий на фоне применения тегопразана в дозе 50 или 100 мг/сут превышал показатель для ИПП в стандартных или удвоенных дозах. Недавнее РКИ продемонстрировало, что применение тегопразана сопровождалось более быстрым облегчением симптомов ГЭРБ в режиме «по требованию» в сравнении с ИПП. Так, облегчение симптомов ГЭРБ в течение 30 мин после приема тегопразана наблюдали в 26,2% случаев, что существенно превышало показатель на фоне применения эзомепразола – 16,1% (p<0,0001). Указанное преимущество тегопразана наблюдали вплоть до 3 ч после приема препаратов. Таким образом, тегопразан способствовал более быстрому облегчению симптомов ГЭРБ в сравнении с ИПП при их использовании «по требованию».

Тегопразан при однократном приеме на ночь давал более быстрое, мощное и хорошо поддерживаемое подавление кислоты по сравнению с вонопразаном или эзомепразолом.

Подводя итог, следует отметить, что тегопразан в дозе 50 мг в сутки должен быть применен:

- для лечения эрозивной формы ГЭРБ в течение 4 недель, а при необходимости еще в течение 4 недель;
- для лечения неэрозивной формы ГЭРБ в течение 4 недель;
- для лечения язвы желудка в течение 8 недель;
- в составе эрадикационной терапии *H. pylori* (совместно с кларитромицином 500 мг и амоксициллином 1000 мг дважды в день, в том числе и) при наличии пептической язвы или хронического атрофического гастрита – 50 мг 2 раза в сутки.
- длительность курсового лечения и дополнительные лекарственные средства (висмута трикалия дицитрат и пробиотики) назначаются в соответствии с утвержденными национальными рекомендациями)

\* Zhuang Q, Chen S, Zhou X, Jia X, Zhang M, Tan N, Chen F, Zhang Z, Hu J, Xiao Y. Comparative Efficacy of P-CAB vs Proton Pump Inhibitors for Grade C/D Esophagitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2024 May 1;119(5):803-813. doi: 10.14309/ajg.0000000000002714. Epub 2024 Feb 12. PMID: 38345252.



### Антациды и альгинаты

Эффективность невсасывающихся антацидов в первую очередь основывается на их способности нейтрализовать соляную кислоту [568, 569].

В случае недостаточной эффективности «стандартных» доз ИПП, антациды или альгинаты могут быть добавлены к базисной терапии ИПП в качестве адъювантной терапии на всех этапах лечения ГЭРБ. Кроме того, пациентам (получающим лечение по поводу ГЭРБ) рекомендовано применять антациды в качестве метода быстрого контроля симптомов возникших, как правило, после нарушения диеты или физических упражнений и лицам с редкими (не более 4-х в месяц) эпизодами изжоги без эндоскопических признаков эзофагита.

Антациды – лекарственные препараты, механизм действия которых основан на химической нейтрализации кислоты желудочного сока. Основными кислотонейтрализующими действующими веществами современных антацидов являются соединения магния, алюминия и кальция. В большинстве современных антацидных препаратах используется сбалансированная комбинация соединений магния (оксид магния, гидроксид магния, пероксид магния, карбонат магния) и алюминия (гидроксид алюминия, фосфат алюминия и другие). Такие антацидные препараты характеризуются более медленным по сравнению с соединениями натрия и кальция наступлением терапевтического эффекта, имеют более длительное время воздействия. Такие соединения не растворяются в воде, практически не всасываются в кровь, характеризуются антипепсической способностью и частично адсорбируют токсины.

Интегральный механизм действия современных антацидных средств многогранен и складывается из многих компонентов: – нейтрализации свободной соляной кислоты в желудке; – предотвращения обратной диффузии ионов водорода в слизистую оболочку желудка и пищевода; – адсорбции пепсина, трипсина, лизолецитина и желчных кислот; – цитопротективного действия; – снижения внутриполостного давления в желудке и ДПК; – противодействия дуоденогастральному рефлюксу; – нормализации гастродуоденальной эвакуации [570].

Все антацидные средства подразделяются на две группы: всасывающиеся и невсасывающиеся антациды. Отличительным свойством всасывающихся антацидов (например, натрия гидрокарбоната, магния оксида, магния карбоната) является быстрый обезболивающий эффект и купирование изжоги за счет их большой кислотосвязывающей способности. На этом фоне указанные ощелачивающие средства имеют очень короткое время действия – 5–30 мин. Кроме того, при их применении возможно развитие феномена «кислотного рикошета», проявляющегося повышением продукции соляной кислоты в желудке после окончания действия препарата. Данный эффект особенно характерен для антацидов, содержащих ионы кальция и натрия. Помимо перечисленных отрицательных свойств всасывающихся антацидов, их длительное систематическое применение может вызвать алкалоз или молочнокислый синдром. В настоящее время сфера применения всасывающихся антацидов

ограничивается рамками симптоматических средств [571].

К параметрам, характеризующим кислото-нейтрализующую активность препаратов, относят объем нейтрализации, скорость реакции и продолжительность действия. Оптимальным является нейтрализация соляной кислоты в желудке до уровня pH 3,0–3,5. Данный уровень кислотности не нарушает процессов пищеварения и обеззараживания пищи, сохраняет стимулирующее влияние желудочного сока на отделение бикарбонатов поджелудочной железой. У невсасывающихся антацидов отсутствует «кислотный рикошет», характерный для всасывающихся препаратов данной группы [572].

Невсасывающиеся антациды представлены как монокомпонентными препаратами (алюминия фосфат), так и комбинированными лекарственными средствами (алюминиево – магниево антациды; алюминиево – магниево с добавлением симетикона и порошка корней солодки голой).

Невсасывающиеся антациды, особенно содержащие в своем составе алюминий, обладают способностью не только нейтрализовать соляную кислоту, образуя с ней буферные соединения, но и адсорбировать желчные кислоты [572]. Более длительное действие антацидов может обеспечиваться их адгезией к слизистой оболочке и лекарственной формой в виде геля.

При длительном приеме лекарственных средств на основе гидроокиси алюминия, нарушающей всасывание пищевых фосфатов в кишечнике, могут развиваться гипофосфатемия, остеопороз и остеопения [570].

Фосфат алюминия, не оказывает влияние на фосфорно-кальциевый обмен. Применение фосфата алюминия может быть предпочтительным у пожилых пациентов, нередко имеющих сниженную плотность костной ткани [573].

Альгинаты – относятся к семейству линейных сополимеров, содержащих 1,4-связанную бета-D-маннуриновую кислоту (М) и 5-эпимер альфа-L-галактуроновую кислоту (G). Распределение М и G в альгинатных цепочках приводит к образованию трех различных типов блоков: блоки poly-M, блоки poly-G и чередующиеся блоки M-G-M-G, то есть блоки MG. Химический состав альгинатов варьируется до определенной степени. Состав различается между разными видами морских водорослей и даже между разными частями одного растения. На состав также влияют сезонные изменения и рельеф морского дна [110]. Альгинаты обладают несистемным, физическим механизмом действия, эффективно купируя симптоматику ГЭРБ за счет создания антирефлюксного барьера (своеобразной слизистой пробки, перекрывающей возможность кислого заброса из желудка в пищевод) [110, 574, 575].

Пациентам (получающим лечение по поводу ГЭРБ) рекомендовано применять альгинаты в качестве метода быстрого контроля симптомов [576].

Рекомендовано сочетать альгинаты с ИПП при недостаточном ответе на монотерапию ИПП, когда дальнейшая эскалация дозы ИПП потенциально ассоциируется с развитием нежелательных реакций

или по данным суточного импеданс-рН-мониторинга пищевода доминирует регургитация.

Монотерапия альгинатами может быть рекомендована при эндоскопически негативной форме ГЭРБ с преобладанием регургитации [577].

Эффективность устранения хронического кашля, связанного с ГЭРБ, повышается при добавлении к ИПП альгината [578].

### Прокинетики

Прокинетики – стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта. Прокинетики уменьшают количество преходящих расслаблений НПС и повышают его тонус, стимулируют эвакуаторную активность нижележащих отделов пищеварительного тракта, улучшая пищеводный клиренс и ускоряя опорожнение желудка [581, 582, 583].

Терапия ИПП совместно с прокинетиком более эффективна, чем монотерапия ИПП [584], так как повышение тонуса НПС и нормализация моторики органов гастроэзофагеальной зоны являются важными целями патогенетической терапии ГЭРБ как при кислотных, так и при смешанных рефлюксах [585]. К особым группам пациентов следует отнести лиц с ДГЭР, с синдромом перекреста с ФД, длительным приемом ИПП [586]. Последнее связывают с тем, что ИПП тормозят моторно-эвакуаторную функцию желудка вследствие ингибирования кислотозависимого пептического гидролиза пищевого комка на фоне подавления продукции соляной кислоты и компенсаторной гипергастринемии. С этих позиций включение прокинетиков в схему лечения пациентов дополнительно к антисекреторной терапии является патогенетически оправданным и позволяет нивелировать указанные нарушения моторики [587].

В комплексном лечении ГЭРБ они должны быть использованы с учетом особенностей конкретного препарата и клинической ситуации [585, 588, 306].

В качестве монотерапии или терапии первой линии прокинетики могут быть эффективны при определенной модели пациента: ГЭРБ+функциональная диспепсия+некислый характер рефлюксата [589, 590].

Домперидон – периферический блокатор допаминергических рецепторов без центральных побочных эффектов. Препарат повышает уровень пролактина в сыворотке крови, и не может быть использован при грудном вскармливании или у женщин с пролактиномой [591]. Недавний метаанализ проанализировал положительный эффект домперидона в дополнение к терапии ИПП при ГЭРБ и показал, что комбинация ИПП и домперидона значительно снижает общие симптомы ГЭРБ по сравнению с монотерапией ИПП, со значительным снижением показателей ГЭРБ (ОШ: –0,72), 95% ДИ: –0,95–[–0,48],  $p < 0,0001$ ) и показатели изжоги (ОШ: –1,73, 95% ДИ: –2,67–[–0,78],  $p < 0,0001$ ) [592].

Применение домперидона в дозе 10–20 мг 4 раза в сутки не оказывает значительного влияния на увеличение интервала QT, однако использование домперидона для комплексного лечения ГЭРБ противопоказано пациентам с известным

При симптомах изжоги у беременных и кормящих женщин альгинаты можно использовать в качестве терапии первой линии без риска для плода [579].

Альгинаты назначаются 2–4 раза в день после еды и перед сном (способ применения и режим дозирования препарата зависит от формы выпуска см. инструкцию к лекарственному средству) [580].

существующим удлинением интервалов сердечной проводимости, особенно QT, что требует большого внимания, особенно у молодых спортсменов [593, 594, 595].

При назначении домперидона следует исключить применение антибактериальных препаратов группы макролидов и противогрибковых лекарственных средств [595].

Домперидон применяют перорально, в минимальной эффективной дозе в течение как можно более короткого необходимого периода времени. Дозировки варьируют от 10 до 20 мг 3–4 раза в день за 15–30 минут до еды. Продолжительность курса лечения 7 дней, при необходимости может составлять до 8–10 недель, а поддерживающей терапии – от нескольких месяцев до года при обязательном мониторинге сердечной проводимости и уровня пролактинемии.

Разрешен к применению по достижении 12-летнего возраста.

Итоприд гидрохлорид – антагонист дофаминовых V2-рецепторов и ингибитор ацетилхолинэстеразы [596].

Препарат не способствует повышению уровня пролактина в крови, не отмечено влияния на продолжительность интервала QT, не проникает через гематоэнцефалический барьер и оптимально сочетается с другими лекарственными препаратами: метаболизируется с участием альтернативных ферментных систем (с участием флаavin-содержащей монооксидазы, а не CYP-450) [581, 597].

Добавления итроприда к ИПП при лечении ларингофарингеального рефлюкса в течение 8 недель приводит к значимому улучшению состояния пациентов с ГЭРБ с меньшим количеством рецидивов [585].

Итоприд применяется по 1 таблетке (50 мг) внутрь непосредственно перед едой 3 раза в день курсами в течение 8 недель [598].

Тримебутин – действует на периферические  $\sigma$ -,  $\mu$ - и к-опиоидные рецепторы, в т.ч. находящиеся непосредственно на гладкой мускулатуре на всем протяжении ЖКТ, регулирует моторику без влияния на центральную нервную систему.

Препарат эффективен у пациентов с ГЭРБ в сочетании с функциональной диспепсией и/или синдромом раздраженного кишечника [599, 600].

Тримебутин применяется по 1 таблетке (200 мг) внутрь непосредственно перед едой 3 раза в день, препарат может использоваться длительными курсами в течение 8 недель [601].

Пациентам с рефрактерностью к проводимой терапии ИПП рекомендуется в дополнение к ИПП назначать прокинетики.

Нарушение двигательной способности как пищевода, так и желудка лежат в основе патогенеза ГЭРБ. При этом, этот патогенетический механизм играет ключевую роль и в развитии симптомов ФД [369]. Показано, что нарушения аккомодации желудка у больных ФД могут вызвать увеличение частоты эпизодов спонтанного расслабления нижнего пищевого сфинктера и способствовать, таким образом, последующему присоединению ГЭРБ [602].

Повышение частоты некислотных желудочно-пищеводных рефлюксов у больных ФД может быть также обусловлено выявленным у таких пациентов повышенным заглатыванием воздуха [368].

Назначение итоприда гидрохлорида приводит к уменьшению количества преходящих расслаблений нижнего пищевого сфинктера за счет снижения внутрижелудочного давления и активируют пропульсивную моторику желудка [369]. Итоприд ингибирует ацетилхолинэстеразу (АХЭ) и является антагонистом дофаминовых D2-рецепторов, оказывая двунаправленное действие на моторику ЖКТ. Итоприда гидрохлорид применяется по 1 таблетке (50 мг) внутрь непосредственно перед едой 3 раза в день.

Домперидон является антагонистом периферических D2-рецепторов. Рецепторы DRD2 взаимодействуют с холинергической системой и опосредуют преобладающее ингибирующее действие дофамина на гладкие мышцы. Данные проведенного метаанализа продемонстрировали положительный эффект домперидона в дополнение к терапии ИПП при ГЭРБ по снижению общих симптомов ГЭРБ по сравнению с монотерапией ИПП, со значительным снижением показателей ГЭРБ (ОШ: -0,72, 95% ДИ: -0,95–[-0,48],

$p < 0,0001$ ) и показатели изжоги (ОШ: -1,73, 95% ДИ: -2,67–[-0,78],  $p < 0,0001$ ) [235]. Домперидон применяется по 1 табл (10 мг) 3 раза в день или можно назначать комбинированный препарат, содержащий ИПП (омепразол 20 мг) и домперидон замедленного высвобождения (30 мг) – 1 раз в сутки.

Акотиамида – антагонист мускариновых M1 и M2 рецепторов, а также ингибитор ацетилхолинэстеразы. Акотиамида следует принимать перед едой по 1 таблетке 3 раза в сутки [603].

В рандомизированном, проспективном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффект добавления акотиамида к антисекреторной терапии при лечении пациентов с рефрактерной неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) [212]. Акотиамида назначали в дозе 300 мг/сутки или плацебо в течение двух недель. Показатели частоты улучшения составили 28,6% и 14,3% у пациентов, получавших акотиамида и плацебо. Акотиамида значительно уменьшал общее количество эпизодов рефлюкса, кислотного, проксимального и жидкостного рефлюксов [212]. Акотиамида назначается по 1 таблетке (100 мг) 3 раза в день.

Проведение комбинированной терапии с применением ИПП и прокинетиков у пациентов с ГЭРБ и ФД показано в течение 4–8 недель и более в случае необходимости [370, 604, 605].

Если не наблюдается улучшение симптомов через 1 месяц после начала терапии акотиамида, следует рассмотреть вопрос о прекращении его применения, (есть исследования об эффективности акотиамида при гастроэнтерологической коморбидности – ГЭРБ + ФД).

### Антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов

Механизм действия H<sub>2</sub>-блокаторов основан на блокировании H<sub>2</sub>-рецепторов (называемых также гистаминовыми) обкладочных клеток слизистой оболочки желудка и снижении по этой причине продукции и поступления соляной кислоты в просвет желудка.

H<sub>2</sub>-блокаторы эффективны в качестве терапии рефлюкса, возникающего в ночное время (тормозят базальную и ночную секрецию соляной кислоты), на фоне продолжающегося приема ИПП и как терапия «по требованию» [606, 607].

Эффективность H<sub>2</sub>-блокаторов в лечении ГЭРБ (снижении секреции соляной кислоты), значительно уступает таковой у ИПП [608].

У H<sub>2</sub>-блокаторов выявлен эффект тахифилаксии и синдром «рикошета», что может ограничивать их применение [609].

Существует связь между терапией H<sub>2</sub>-блокаторами и *Clostridium difficile*-ассоциированной

диареей. При этом у пациентов, дополнительно получавших антибиотики, вероятность развития такой диареи значительно выше [610].

H<sub>2</sub>-блокаторы применяются 1 раз в день на ночь или 2 раза в день – утром и на ночь, натощак или во время приема пищи. Продолжительность лечения определяется клинической ситуацией, и может составлять от 6 до 12 недель.

Ранитидин\*\* парентерально (в/в, в/м); в/м, в/в (струйно и капельно) по 50 мг каждые 6–8 ч.

Ранитидин внутрь ежедневно, 300 мг в 1–2 приема, максимально допустимая доза для взрослых – 6 г/сутки. Для профилактики рецидивов заболеланий – 150 мг на ночь; для курящих пациентов – 300 мг на ночь.

Фамотидин\*\* внутрь ежедневно 20–40 мг, 1 раз в день на ночь или 2 раза в день – утром и на ночь, можно принимать натощак или во время приема пищи.

### Хондроитинсульфат и гиалуроновая кислота

Эзофагопротекторы – это новая фармакологическая группа, представителем которой является биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата созданная для защиты слизистой оболочки пищевода [611]. Известно, что хондроитинсульфат может специфически связываться

с биоактивными молекулами, например пепсином, ингибируя его [612, 613]. Его эффективность в комбинации с ИПП в сравнении с монотерапией ИПП неоднократно была продемонстрирована в рамках клинических исследований на популяциях пациентов с типичными формами ГЭРБ [614–617].

Применение комбинации хондроитина сульфата и гиалуроновой кислоты является целесообразным для контроля над симптомами рефлюкса и воспаления в СО пищевода и желудка [616–619].

Хондроитина сульфат в комбинации с гиалуроновой кислотой может защищать слизистую пищевода не только от кислых, но и от смешанных ГЭР, обладающих более выраженным повреждающим потенциалом [618].

Комбинация хондроитина сульфата и гиалуроновой кислоты снижает риск рецидива симптоматики у пациентов, требующих временно отмены антисекреторной терапии [620, 621].

#### Урсодезоксихолиевая кислота

Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР), обычно называемый «желчным рефлюксом», представляет собой заброс содержимого двенадцатиперстной кишки, включая желчь, через желудок в пищевод. Дуоденогастральный рефлюкс (ДГР), состояние, обязательно предшествующее ДГЭР, может возникать спорадически в межпищеварительный период и постпрандиально у здоровых добровольцев [623], а у больных ГЭРБ – также при нарушении антроудоденальной координации в ночные и утренние часы [624].

В систематическом обзоре C. Basnayake et al., включающем в себя 66 научных статей при анализе аспирационного содержимого из пищевода, проведенном в 5 работах, и выполнении оптоволоконной спектрофотометрии, выбранной методом диагностики в 23 исследованиях, распространенность ДГЭР среди больных ГЭРБ варьировала в пределах 20–94 и 10–97% соответственно, при этом разница не достигала статистически значимых различий. При этом процент времени, в течение которого был зарегистрирован ДГЭР методом оптоволоконной спектрофотометрии, по данным разных авторов, составлял от 2,4 до 19% от времени исследования [625].

Присутствие в рефлюксате содержимого двенадцатиперстной кишки существенно утяжеляет течение ГЭРБ, чаще ДГЭР выявляется у пациентов с эрозивной рефлюксной болезнью (ЭРБ), чем НЭРБ (22–80% vs. 10–63% соответственно), в группе больных ЭРБ, осложненной пищеводом Баррета, распространенность и степень выраженности ДГЭР были достоверно выше по сравнению с группой пациентов с ЭРБ с неосложненным течением, НЭРБ и группой здоровых добровольцев, варьируя у пациентов с ПБ от 50 до 100%, а процент времени регистрации ДГЭР был определен в пределах от 7,8 до 48% [626]. Более того, при анализе 8 исследований у больных с гистологически доказанным ПБ большая распространенность и длительность ДГЭР имели место среди пациентов с развитием дисплазии, АКП и длинным сегментом ПБ, нежели у больных без дисплазии, аденокарциномы пищевода или с коротким сегментом ПБ.

Среди компонентов дуоденального содержимого, оказывающих повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода, наиболее изучена роль желчных кислот. Установлено, что конъюгированные с таурином желчные соли (тауродезоксихолат и таурохолат) оказывают более выраженный повреждающий

Добавление хондроитина сульфата и гиалуроновой кислоты к стандартной терапии ГЭРБ способствует регрессу внепищеводной симптоматики и снижению потребности в приеме антацидных препаратов [622].

Препарат принимают внутрь по 10 мл, выпивают не раньше, чем через 30–40 минут после еды. Следующий прием пищи разрешается через два–четыре часа после того, как принят эзофагопротектор. В день принимают по четыре дозы по одной после еды и порцию на ночь. Курс лечения 4–5 недель.

эффект на слизистую пищевода при кислом значении pH (константа диссоциации обеих кислот (pKa) составляет 1,9), что определяет их синергизм с соляной кислотой в патогенезе эзофагита [626].

Назначение УДХК патогенетически обосновано у ряда пациентов, страдающих рефлюкс-гастритом и ГЭРБ с доказанным некислым рефлюксом или забросом содержимого 12-типерстной кишки в пищевод [627, 628, 629].

При наличии у пациента с рефрактерной формой ГЭРБ симптомов дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР), верифицированного любым доступным способом (данные ФГДС, pH-импедансометрия), рекомендуется назначить препараты урсодезоксихолиевой кислоты. Причиной сохраняющейся симптоматики ГЭРБ могут быть не только кислые, но и щелочные рефлюксы. Патология гепатобилиарной зоны, сопровождающаяся дуоденогастро-эзофагеальным рефлюксом имеет важное значение как в формировании рефрактерности к ИПП, так и в отношении развития таких осложнений ГЭРБ как пищевод Баррета. Желчные кислоты, содержащиеся в рефлюксате, увеличивают экспрессию транскрипционного фактора CDX2 в нормальных плоскоклеточных клетках пищевода, являясь одним из ключевых компонентов процесса формирования пищевода Барретта, вызывать оксидативный стресс и повреждение ДНК в клетках пищевода эпителия, о чем было сказано ранее при обсуждении вопросов патофизиологии и патоморфологии ГЭР.

Экспериментальные данные показывают, что применение УДХК на животной модели и *in vitro* способствует нормализации состава желчных кислот рефлюксата и уменьшению их цитотоксического действия на слизистую пищевода, по сути, демонстрируя профилактический эффект относительно аденокарциномы пищевода [366, 377]. Дозировка и длительность курса приема УДХК устанавливается индивидуально с учетом сопутствующей патологии билиарного тракта.

Основанием для применения УДХК при эзофагите и ПБ, обусловленными ДГЭР, служит ее цитопротективный эффект, в том числе высокая эффективность в предотвращении повреждения ДНК и повышение репаративной возможности клеток в метаплазированном эпителии пищевода Баррета [626].

УДХК принимают внутрь, 10 мг/кг перед сном до 6 мес., при необходимости до 2-х лет.

### Ребамипид

Расширение клеточных пространств эпителия пищевода и повышение его проницаемости являются одним из важных звеньев патогенеза ГЭРБ [630].

Следовательно, устранение/уменьшение повышенной эпителиальной проницаемости будет способствовать повышению эффективности терапии. Единственный зарегистрированный в Российской Федерации препарат, способный влиять на этот механизм – Ребамипид [630, 631].

Имеются работы, доказывающие положительное действие Ребамипида (вместе с ИПП) при ГЭРБ [437, 438].

Ребамипид – это мукопротективное противовоспалительное средство, одной из главных особенностей которого является индукция циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), что, в свою очередь, приводит к усилению образования эндогенных факторов защиты СО – простагландинов (ПГ) [632]. Ребамипид обладает целым рядом противовоспалительных свойств: уменьшение выраженности перекисного окисления липидов (ПОЛ), ингибирование продукции свободных радикалов кислорода [633]. Также применение ребамипида снижает активацию ядерного фактора каппа-β, тем самым снижая уровень ИЛ-8 [632]. Добавление ребамипида

в комплексную терапию значительно повышает экспрессию белков плотных межклеточных контактов клаудина-3, клаудина-4 в эпителиальных клетках СО пищевода.

Клинические исследования по оценке эффективности ребамипида в терапии ГЭРБ в настоящее время немногочисленны, однако демонстрируют положительное влияние включения данного препарата в комплексную терапию пациентов с ГЭРБ: комбинация ИПП и ребамипида является более эффективной для купирования симптомов ГЭРБ, чем использование эзомепразола в качестве монотерапии [438]. Комбинация ИПП и ребамипида является более эффективной в купировании симптомов ГЭРБ и снижении частоты рецидивов заболевания по сравнению с монотерапией ИПП [438, 437].

Применение ребамипида показано больным ГЭРБ, рефрактерных к терапии ИПП, при некислотном характере желудочно-пищеводных рефлюксов, а также при эрозивно-язвенном поражении пищевода [634, 635].

Ребамипид принимают внутрь по 100 мг 3 раза в сутки независимо от приема пищи в течение 2–4, при необходимости курс может быть продлен до 8 недель.

### Рекомендуемые комбинации фармпрепаратов

Применение ИПП в большинстве случаев оказывается высокоэффективным в купировании симптоматики заболевания, заживлении эрозивных повреждений пищевода и предотвращении осложнений. Тем не менее около 20–30% пациентов, в первую очередь с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) и/или внепищеводными проявлениями, характеризуются плохим ответом на терапию ИПП [636, 637]. Поэтому использование комбинированной терапии может стать одним из патогенетически обоснованных подходов в терапии этого заболевания. Метаанализ 16 исследований с участием 1446 человек (719 в группе ИПП плюс прокинетики и 727 в группе монотерапии ИПП) продемонстрировало, что прием ИПП в сочетании с прокинетиками привело к значительному уменьшению глобальных симптомов ГЭРБ независимо от прокинетического типа, рефрактерности и этнической принадлежности [584]. Побочные эффекты, наблюдаемые в ответ на лечение ИПП плюс прокинетики, не отличались от таковых, наблюдаемых при монотерапии ИПП.

Оценка влияния комбинированной терапии эзомепразолом и ребамипидом на симптоматику заболевания у пациентов с рефлюкс-эзофагитом (501 пациент с рефлюкс-эзофагитом был рандомизирован в одну из двух схем лечения: 40 мг эзомепразола плюс 300 мг ребамипида в сутки (группа комбинированной терапии) или 40 мг эзомепразола в сутки (группа монотерапии)) показало, что комбинированная терапия эзомепразолом и ребамипидом оказалась более эффективной в уменьшении симптомов рефлюкс-эзофагита, чем монотерапия эзомепразолом [438].

Терапия пациентов смешанным рефлюксом также будет отличаться от таковой у пациентов с кислотным рефлюксом. Компоненты желчи в составе рефлюксата оказывают дополнительный повреждающий эффект на СО пищевода, поэтому в комплексную терапию помимо ИПП включают эзофагопротекторы (особенно при эрозивной ГЭРБ), прокинетики, УДХК. В ряде исследований была доказана повышенная проницаемость слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ [428–433].

Мехтиевым С.Н. с соавторами [601], обсуждается вариант патогенетически оптимальной схемы лечения пациентов с впервые диагностированной ГЭРБ с учетом случаев возможной рефрактерности к стандартной монотерапии ИПП. Схема включает рабепразол, ребамипид, тримебутин и урсодезоксихолевую кислоту. Рабепразол обладает наибольшей кислотоподавляющей способностью по сравнению с другими ИПП. Результаты многочисленных исследований показали его эффективность и безопасность, в том числе при длительном применении. Добавление ребамипида к ИПП при лечении ГЭРБ позволяет достичь лучшего контроля симптомов рефлюкса и более эффективно профилактировать их рецидив, а также оказывает онкопрофилактическое действие. Включение в схему терапии ГЭРБ прокинетики, например тримебутина, повышает эффективность терапии. Основанием для применения УДХК служит наличие у нее цитопротективного эффекта, который позволяет достичь редукции клинической симптоматики и эндоскопических признаков повреждения слизистых оболочек. Предлагаемая нами схема квадротерапии может также применяться в случае рефрактерной ГЭРБ.

Квадротерапия ГЭРБ включает:

1. Рабепразол 20 мг натощак в течение 4 недель для НЭРБ и эрозивного эзофагита А степени по Лос-Анджелесской классификации, в течение 8 недель для эрозивного эзофагита В–D степени по Лос-Анджелесской классификации. Вопрос о последующей поддерживающей терапии решается строго индивидуально для каждого пациента.
2. Ребамипид 100 мг по 1 таблетке 3 р/сут в течение 8 недель.
3. Тримебутин 200 мг по 1 таблетке 3 р/сут перед едой в течение 8 недель. или Ретард 300 мг по 1 таблетке 2 р/сут перед едой в течение 8 недель
4. УДХК в дозе 10 мг/кг веса пациента в течение 8 недель. Вопрос о дозе и последующей поддерживающей терапии решается индивидуально для каждого пациента.

Заключение

Высокая распространенность гастроэзофагеального рефлюкса, его коморбидных проявлений – гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ассоциированных состояний требует вдумчивого подхода со стороны врача и принятия им взвешенных решений, но и понимания самим больным сути заболевания, его ответственного подхода к принципиальным вопросам сохранения собственного здоровья.

В созданном «Практическом руководстве...» мы постарались отразить и общепринятый опыт,

и новейшие тенденции по оказанию качественной лечебно-диагностической помощи при этом непростом состоянии, но жизнь движется вперед, и строгий читатель наверняка найдет недочеты в изложенных результатах нашего многолетнего опыта, за что мы будем кму бесконечно благодарны.

Табл. 10 схематично представляет типовой «Алгоритм оказания лечебно-диагностической помощи больному с ГЭР», а ниже – Приложение 1 «Памятка для больного с изжогой»

Таблица 10.  
Типовой алгоритм оказания лечебно-диагностической помощи больному с ГЭР.

| ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ (ГЭРБ)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                        |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Факторы риска                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"><li>• Курение;</li><li>• ожирение;</li><li>• употребление алкоголя;</li><li>• прием НПВС;</li><li>• беременность;</li><li>• психосоматические заболевания;</li><li>• ГПОД.</li></ul> | Патофизиология ГЭРБ | Нарушения в работе пейсмекерных клеток, обеспечивающих активность водителя ритма для гладких мышц ЖКТ и преобразование входных сигналов от мотонейронов и рецепторов растяжения.<br>↓ <ul style="list-style-type: none"><li>• снижению давления нижнего пищеводного сфинктера;</li><li>• транзиторной и чрезмерной релаксации нижнего пищеводного сфинктера;</li><li>• замедлению клиренса пищевода.</li></ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                        |                     | Клинические проявления                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Красные флаги                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Типичные симптомы:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• изжога, отрыжка / регургитация;</li><li>• боль за грудиной при прохождении пищи по пищеводу;</li></ul> <b>Внепищеводные симптомы:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• першение в горле, осиплость голоса вплоть до афонии;</li><li>• боль или жжение в горле, частое покашливание, сухой кашель;</li><li>• ощущение «кома» или инородного тела;</li><li>• избыточное образование слизи в гортани, гиперсаливация;</li><li>• неприятные ощущения в ушах, отечность слизистой гортаноглотки, ощущение стекания выделений по задней стенке горла, боль в горле, неприятный запах изо рта;</li><li>• приступы удушья чаще возникают после еды, в горизонтальном положении, в ночные или ранние утренние часы;</li><li>• стоматит, эрозии эмали, кариес;</li><li>• нарушения ритма в сочетании с вегетативной дисфункцией.</li></ul> |                                                                                                                                                                                                                        |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Врач первичного контакта:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• опросник GerdQ (сумма баллов более 8);</li><li>• альгинатный тест – однократный прием 20 мл суспензии гевискона при изжоге. Прекращение изжоги через 5 мин. расценивается как положительный тест;</li><li>• тест с ИПП – назначение ИПП в стандартной дозе на 7 дней;</li><li>• эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ и тест на хеликобактер.</li></ul> <b>Врач-гастроэнтеролог:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• суточная внутрипищеводная импеданс-рН-метрия;</li><li>• внутриполостная манометрия пищевода.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                        |                     | Рекомендации:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"><li>• информирование пациента о проблеме;</li><li>• отказ от вредных привычек (курение);</li><li>• нормализация массы тела;</li><li>• сон с приподнятым головным концом кровати (не менее чем на 15 см);</li><li>• диетические рекомендации;</li><li>• устранение хронического запора;</li><li>• психотерапия;</li><li>• лекарственная терапия.</li></ul> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                        |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

Таблица 10.  
Продолжение

| Лечение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Стартовая / базисная лекарственная терапия – ИПП                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Длительность курса терапии ГЭРБ составляет:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Омепразол 20 мг 2 раза в сутки за 30–60 мин до еды;</li> <li>Пантопразол 40 мг 1 раз в сутки за 30–60 мин до еды;</li> <li>Лансопразол 30 мг 1 раз в сутки за 30–60 мин до еды;</li> <li>Рабепразол 20 мг 1 раз в сутки за 30–60 мин до еды;</li> <li>Эзомепразол 40 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи;</li> <li>Тегопразан 100 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>НЭРБ (эндоскопически негативная / катаральный эзофагит) – 4 недели;</li> <li>рефлюкс-эзофагит стадии по Лос-Анджелесской классификации: А – 4 недели; В – 6 недель; С и D – 8–12 недель (назначаются сразу двойные дозы ИПП сроком не менее 8 недель, а затем, при хорошем ответе, переходят на стандартные поддерживающие дозы ИПП, которые могут использоваться в течение длительного времени).</li> </ul> |
| <p>При частичном клиническом ответе на стандартные дозы ИПП рекомендуется увеличение кратности приема ИПП до 2 раз в сутки и/или прием двойных суточных доз.</p> <p>При ночных симптомах и расстройстве сна возможно назначение обычных доз ИПП, но не утром, а перед сном. Возможно повышение эффективности лечения при замене одного ИПП на другой.</p> <p><b>Поддерживающая терапия:</b></p> <p>постоянная, интермиттирующая или терапия «по требованию», при которой ИПП могут применяться как в стандартных, так и в половинных дозах, в зависимости от выраженности симптомов. Длительность терапии определяется тяжестью ГЭРБ и составляет 12–24–48 недель.</p> <p>При тяжелом течении (рефлюкс-эзофагит стадии С и D по Лос-Анджелесской классификации) поддерживающая терапия может продолжаться неопределенно долго с обязательным контролем ФГДС 1 раз в 6 мес., диагностикой и, в случае обнаружения, лечением хеликобактериоза.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Дополнительная / комплексная лекарственная терапия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><b>Антациды:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Алюминия фосфат перорально, сразу или через 20 мин. – 1 час после приема пищи и перед сном.</li> <li>Алгелдрат + магия гидроксид: комбинацию можно запивать водой или молоком. Таблетки следует тщательно разжевать или держать во рту до полного рассасывания.</li> </ul> <p><b>Прокинетики:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Итоприд – 50 мг внутрь непосредственно перед едой 3 раза в день, препарат может использоваться длительными курсами в течение 8 недель.</li> <li>Тримебутин – у пациентов с ГЭРБ в сочетании с функциональной диспепсией и/или синдромом раздраженного кишечника.</li> </ul> <p>Тримебутин – 200 мг внутрь непосредственно перед едой 3 раза в день, парат может использоваться длительными курсами в течение 8 недель.</p> <p><b>Ацетиамид – 100 мг</b></p> <p>по 1 таблетке 3 раза в сутки перед едой. Если не наблюдается улучшения симптомов через 1 месяц после начала терапии, следует рассмотреть вопрос о прекращении его применения.</p> <p>Нет ограничения по сроку применения</p> <p>Комбинация хондроитина сульфата и гиалуроновой кислоты 10 мл внутрь, выпивать не раньше, чем через 30–40 мин. после еды.</p> <p>Следующий прием пищи разрешается через 2–4 часа после того, как принят эзофагопротектор. В день принимают по 4 дозы, по одной после еды и порцию на ночь. Курс лечения 4–5 недель.</p> <p>Урсодезоксихолиевая кислота – 250 мг в сутки внутрь, перед сном до 6 мес., при необходимости до 2-х лет.</p> <p><b>Ребамипид – 100 мг 3 раза в сутки внутрь, независимо от приема пищи в течение 2–4, при необходимости курс может быть продлен до 8 недель.</b></p> <p><b>H<sub>2</sub>-блокаторы</b> – при рефлюксе в ночное время, на фоне продолжающегося приема ИПП 1 раз в день на ночь или 2 раза в день – утром и на ночь, натошак или во время приема пищи. Продолжительность лечения 6–12 недель.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

**Препараты:**

Альгинаты: – слизистые пробки: если кушает быстро, положение лежа

ИПП – тегопразан подавляют изжогу

Прокинетики – подавляют рефлюкс

РОТ – слизистая рта: ребегит

Гевискон + прокинетик + ребамипид+хондропротекторы

Прокинетики ИПП и Тегопразан

## Приложение

### Памятка для пациента с изжогой

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) – это заброс содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки регулярно забрасывается в пищевод. Такое нарушение сопровождается изжогой, отрыжкой и дискомфортом за грудиной.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – заболевание пищевода, вышестоящих и близлежащих органов, обусловленное неопосредованным повреждающим воздействием на них кислого желудочного содержимого.

Такие забросы повреждают слизистую оболочку нижнего отдела пищевода и приводят к эзофагиту (воспалению пищевода), а у части больных развитию пищевода Барретта (эпителий пищевода превращается в кишечный эпителий).

Причиной ГЭРБ является нарушение работы желудка и снижение тонуса кардиального сфинктера. Он находится между пищеводом и желудком и в норме препятствует обратному ходу содержимого в пищевод.



Факторы, способствующие развитию ГЭРБ:

- избыточный вес;
- курение;
- злоупотребление алкоголем;
- вынужденное наклонное положение тела, часто связанное с профессией, встречается у автомехаников, сварщиков, сборщиков ягод, сортировщиков, специалистов по уборке, дорожных рабочих, врачей, например хирургов и стоматологов, и др.;
- беременность;
- приём некоторых лекарств, понижающих тонус кардиального сфинктера, например блокаторов медленных кальциевых каналов, бета-адреноблокаторов, амиофиллина, антихолинергических препаратов;
- переедание и употребление некоторых пищевых продуктов: жирной пищи, шоколада, кофе, фруктовых соков, томата, специй, газированных напитков;
- разговоры во время приёма пищи;
- заглатывание большого количества воздуха вместе с пищей;
- физическая нагрузка или горизонтальное положение тела сразу после еды;
- грыжа пищеводного отверстия диафрагмы;
- различные операции в области желудка или пищевода, например ваготомия, – гастрэктомия и резекция желудка;
- пилороспазм (сокращение сфинктера желудка в месте его перехода в двенадцатиперстную кишку);
- склеродермия;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- стресс
- ношение тугих поясов, корсетов.

К наиболее частым и характерным симптомам ГЭРБ относятся изжога, кислая отрыжка, срыгивание, затруднённое прохождение пищи по пищеводу (дисфагия), боль за грудиной или в проекции мечевидного отростка.

К менее частым симптомам ГЭРБ можно отнести боль при глотании (одинофагию), ощущения кома в горле, тошноту и повышенное слюноотделение. Важно отметить, что симптомы усиливаются при нарушении диеты, приёме алкоголя и газированных напитков, наклонах («симптом шнурков») и в положении лёжа.

Диафрагмальный нерв вызывает непроизвольное сокращение диафрагмы, это, в свою очередь, вызывает икоту, нередко это и есть единственный признак ГЭРБ.

Изжога – основной и во многом единственный симптом ГЭРБ. Другие проявления встречаются намного реже и связаны, как правило, с осложнённым течением ГЭРБ.

Осложнениями ГЭРБ можно считать внепищеводные проявления болезни. Чаще всего возникают нарушения работы органов дыхания, ларингофарингеальный рефлюкс и стоматологические поражения.

Нарушение работы органов дыхания: кашель, нарушение дыхания, свисты и хрипы при вдохе, бронхиальная астма. Впервые приступы удушья, связанные с переполнением желудка, описал врач Уильям Ослер. Он доказал, что забросы желудочного содержимого в пищевод могут вызвать бронхоспазм. Это может случиться, если заброс высокий и содержимое желудка частично попадает в трахею и бронхи.

Ларингофарингеальный рефлюкс. Тоже довольно часто встречается при ГЭРБ. Суть в том, что содержимое желудка забрасывается в глотку и приводит к хронической рецидивирующей ЛОР-патологии: ларингитам, фарингитам и др. Характерные симптомы для этого состояния – неприятные ощущения, дискомфорт и боли в области горла и гортани.

Кандидоз полости рта. Желудочное содержимое изменяет физико-химические свойства слюны, вызывает дисбиоз полости рта. Как следствие, может развиваться оральный кандидоз.

Часто всего встречаются стоматологические поражения.

Поражение мягких тканей: жжение языка и афтозный стоматит, который проявляется образованием болезненных язвочек на слизистой оболочке рта.

Кариес и некариозные поражения зубов (например, эрозии эмали). При забросе содержимого желудка в полость рта меняется минеральный слой ткани зуба, что вызывает развитие кариеса. В последующем кариозный зуб может быть источником инфекции для всего организма.

Среди грозных осложнений ГЭРБ выделяют пептические язвы и стриктуры пищевода, а также пищевод Барретта и аденокарциному.

Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

У 60% больных диагноз «ГЭРБ» ставится на первом приёме на основании тщательного сбора анамнеза (истории болезни) и оценки жалоб.

Сбор анамнеза и жалоб

Диагноз ГЭРБ можно предположить на основании того факта, что эпизоды изжоги возникают в течение двух и более дней за неделю.

Также ГЭРБ следует заподозрить, если характерные симптомы проходят после приёма ингибиторов протонной помпы (например, Омепразола) или альгинатов (например, Гевискона). Тест с ингибитором протонной помпы (или «омепразоловый» тест) проводится следующим образом: в течение 7–10 дней пациент принимает препарат из этой группы в стандартной дозировке. Если симптомы исчезают – скорее всего, у пациента есть рефлюкс. Но если симптомы не проходят, то полностью исключить ГЭРБ на основании этого нельзя.

Предположить диагноз, выбрать дальнейшую тактику ведения пациента, а потом и оценить эффективность терапии врачу помогает опросник GerdQ (от англ. GastroEsophageal Reflux Disease – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и Questionnaire – опросник). Пациент может использовать опросник до обращения к врачу, но он не заменит консультацию специалиста и инструментальные виды обследования.

### Инструментальная диагностика

Хотя диагноз «ГЭРБ» можно установить на основании истории болезни и жалоб, инструментальное обследование всё же необходимо, чтобы подтвердить диагноз, исключить онкологические осложнения и более детально установить характеристики патологического процесса.

Врач может назначить следующие исследования:

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), или фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) – исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопа. ЭГДС позволяет оценить состояние слизистой, диагностировать рефлюкс.

Рентгеноскопия пищевода и желудка – это неинвазивное исследование, которое позволяет оценить форму, размеры, функцию и положение пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, а также выявить их анатомические особенности и патологические изменения.

Суточная рН-метрия позволяет определить частоту и продолжительность рефлюксов, а также индивидуально подобрать лекарственные препараты. Этот вид обследования признан наиболее информативным методом диагностики ГЭРБ.

Импедансометрия пищевода – это метод регистрации жидких и газовых рефлюксов. Суть метода в том, что измеряется сопротивление рефлюктата переменному электрическому току. Это новый вид исследования и диагностики ГЭРБ, который позволяет оценить содержимое, которое попадает в пищевод.

Манометрия пищевода – инструментальный вид диагностики и оценки перистальтики пищевода. С его помощью можно отследить, как сокращаются и расслабляются его мышцы. Также метод помогает врачам отличить ГЭРБ от других болезней: ахалазии, диффузного эзофагоспазма и склеродермии.

Чтобы установить диагноз и выбрать тактику лечения, иногда достаточно какого-то одного исследования. В сложных случаях исследования могут дополнять друг друга. Объём обследования определяет лечащий врач на первичном приёме.

### Общие принципы терапии

Лечение ГЭРБ начинается с немедикаментозной терапии. Пациентам рекомендуется:

Изменить образ жизни:

- следить за собственным весом: стараться не поправляться, при ожирении – снизить массу тела;
- отказаться от вредных привычек: курения и алкоголя;
- наклоняться и ложиться только через 60–90 минут после еды;
- спать на кровати с приподнятым изголовьем, не менее чем на 15 см;
- стараться не носить тесную одежду, тугий пояс, корсет и бандажи;
- избегать занятий, при которых повышается внутрибрюшное давление, например, прыжков и поднятия тяжестей.

Изменить режим питания:

- не есть слишком много пищи, особенно очень горячей;

- не есть на ночь: последний приём пищи должен быть за 3–4 часа до сна;
- питаться регулярно не менее 3 раз в сутки;
- стараться не употреблять жирную пищу, алкоголь, кофе, шоколад, цитрусы, зелёный лук, чеснок, кислые фруктовые соки и продукты, которые усиливают образование газов (например, газированные напитки, капусту, бобовые и др.).

Основные правила физической активности при ГЭРБ:

Запрещено начинать тренировки в активной стадии заболевания.

Приём пищи за час или спустя час после активных физических упражнений. Нельзя есть во время занятий спортом.

Тренинг на брюшной пресс вызывает резкое повышение давления в животе. После таких занятий 9 из 10 пациентов жалуются на обострение эзофагита.

Запрещается поднимать, наклоняться и выполнять упражнения на скручивание с отягощением. Тренинги с утяжелением способствуют расслаблению мышц диафрагмы, а также повышению внутрибрюшного давления.

Динамическая аэробика разрешена только в период полной ремиссии. При несостоятельности сфинктеров активные движения провоцируют заброс кислоты, утяжеляя течение эзофагита.

Ограничить приём лекарств, вызывающих рефлюкс.

К ним относятся: нитраты; антихолинергические препараты; спазмолитики; седативные; снотворные; транквилизаторы; антагонисты кальция; бета-блокаторы; препараты, которые повреждают пищевод: нестероидные противовоспалительные препараты.

Также, как правило, назначаются антацидные препараты, которые нейтрализуют кислоту желудочного сока: Ренни, Фосфалюгель и др. Нужно понимать, что антациды не избавляют от причины изжоги, а лишь на время устраняют неприятные симптомы.

У многих пациентов с начальными проявлениями ГЭРБ эти меры помогают устранить симптомы болезни. Если положительной динамики нет, врач меняет тактику лечения.

### Медикаментозное лечение

Выбор терапии должен быть индивидуальным после тщательной оценки анамнеза, жалоб, клинических проявлений и результатов обследования.

Медикаментозная терапия, помимо антацидов, включает следующие группы препаратов:

- препараты альгиновой кислоты (альгинаты) – образуют защитный гелевый барьер на поверхности содержимого желудка, который предотвращает возникновение рефлюкса.
- прокинетики – стимулируют моторику желудочно-кишечного тракта.
- антисекреторные средства – уменьшают выработку соляной кислоты, чаще всего из этой группы назначают ингибиторы протонной помпы.

Если ГЭРБ протекает без эрозий или с единичными эрозиями пищевода (эзофагит степени А), препараты принимают 4 недели, при выявлении

множественных эрозий (эзофагит степени В, С или D) или осложнений ГЭРБ – не менее 8 недель.

Операция рекомендуется в следующих случаях:

- медикаментозная терапия неэффективна;
- ГЭРБ сочетается с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы;
- есть такие осложнения, как язвы, повторяющиеся кровотечения, стриктуры пищевода, пищевод Барретта с наличием гистологически подтвержденной дисплазии высокой степени, частые аспирационные пневмонии.

Прогноз ГЭРБ в большинстве случаев благоприятный. Неосложненные формы, особенно на начальных стадиях, очень хорошо поддаются терапии, но с условием, что пациент вовремя обращается к врачу и следует всем рекомендациям. После стойкого улучшения рецидивы происходят, если пациент не соблюдает диету и не меняет своих привычек.

## Общие советы по профилактике и ослаблению гастроэзофагеального рефлюкса

*Позиционная профилактика* (избегание наклонов туловища вперед, силовых упражнений верхней половины туловища, при приеме горизонтальной позиции только с приподнятым головным концом).

*Приподнимание головного конца кровати* с помощью валиков или установка клинов или бруса под ножки кровати на 15–20 см приводит к снижению симптомов ГЭРБ за счет улучшенного клиренса пищевода (перистальтики), уменьшается продолжительность за кислнения пищевода. Рекомендуется использование ортопедических подушек, а также иных дополнительных способов облегчения акта дыхания, в частности, при сочетании ГЭР и апноэ сна.

*Формирование пищевых привычек* – питание небольшими порциями после тщательного пережевывания пищевого комка, обязательное запивание водой, обязательная вертикальная позиция и полураспрямленная ходьба после каждого приема пищи. Необходимо соблюдать 3–4-разовое питание, отказаться от перекусов. Последний прием пищи должен быть не позднее, чем за 3 ч. до сна. Рекомендуется увеличить потребление белка – белки повышают давление НПС. Уменьшить потребление жира (сливки, сливочное масло, жирная рыба, свинина, гусь, утка, баранина, торты). Жирная пища долго задерживается в желудке, это сопровождается значительной секрецией кислоты – жиры снижают давление НПС. Необходимо исключить употребление очень острой, горячей или холодной еды и газированных напитков. Горячая пища, травмирует слизистую пищевода и желудка. Холодная пища долго задерживается в желудке, так как адекватное пищеварение начинается только при согревании пищевого комка. Следует избегать механически грубой пищи. Она травмирует слизистую и дольше находится в желудке, способствуя избыточной секреции кислоты и повышенной перистальтике желудка, тем самым провоцируя рефлюкс.

Раздражающие продукты (кислые фруктовые соки, соки цитрусовых, томаты, кофе, чай, шоколад, мята, лук, перец, чеснок, алкоголь и др.) оказывают прямой повреждающий эффект. Кофе, чай, шоколад, мята, алкоголь также снижают давление НПС.

Основным фактором, определяющим неблагоприятный прогноз, является развитие осложнений ГЭРБ, в частности пищевода Барретта: ежегодно у 0,4–0,6% больных с пищеводом Барретта развивается аденокарцинома пищевода.

Чтобы предотвратить развитие ГЭРБ, нужно скорректировать образ жизни и питания.

Вторичная профилактика проводится, чтобы болезнь не прогрессировала и не было рецидивов. Для снижения риска рецидива иногда назначается неопределенно долгий приём препаратов из группы ингибиторов протонной помпы. Длительность приёма препаратов зависит от наличия жалоб на проявления ГЭРБ.

Больным с ГЭРБ без пищевода Барретта нужно посещать врача один раз в 6 месяцев в течение трёх лет с момента последнего обострения. Пациентам с пищеводом Барретта и с язвенными дефектами пищевода необходимо проходить обследования один раз в 3–6 месяцев.

*Отказ от табакокурения и нормализация веса.* Табакокурение – один из этиопатогенетических факторов риска развития ГЭРБ, воздействие которого приводит к увеличению времени повреждающего действия кислоты на слизистую оболочку пищевода: количество желудочно-пищеводных рефлюксов у курильщиков табака значительно больше по сравнению с некурящими лицами, а снижение давления в области НСП до <10 мм рт. ст. предрасполагает к развитию кислотных желудочно-пищеводных рефлюксов. Прекращение табакокурения не избавляет человека от ГЭРБ, но позволяет улучшить общее состояние, в том числе и в период проведения лекарственного лечения, а также уменьшить вероятность рецидива ГЭРБ при соблюдении больными рекомендаций по улучшению образа и качества жизни, а также и рационального питания, рекомендуемого больным ГЭРБ.

Исследования, проведенные у взрослых пациентов с ГЭРБ, подтверждают наличие корреляции клинических проявлений ГЭРБ у больных с избыточной массой тела и ожирением. Ожирение увеличивает возможность появления преходящих расслаблений НПС, ассоциированных с ГЭР. Количество эпизодов преходящих расслаблений НПС в течение 2 часов после еды у больных с ожирением и избыточной массой тела достоверно превышает число таковых у здоровых.

При ожирении в четыре раза больше достоверных корреляций между фазами внешнего дыхания и результатами суточной рН-метрии, чем при его отсутствии, что указывает на ассоциативную, а возможно, и патогенетическую зависимость между изменением дыхания при ожирении и развитием ГЭРБ. Важно отметить, что на фоне ожирения ГЭРБ выявляется только в 40–70% случаев, в связи с чем его можно отнести не к определяющим, а способствующим факторам риска. Висцеральное ожирение приводит к повышению внутрибрюшного давления, что сопровождается высоким риском развития грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и манифестации ГЭРБ.

*Меры по облегчению акта дефекации при наклонности к запорам.* Хронический запор является фактором, повышающим риск развития ГЭРБ независимо от того, предшествовал ли хронический запор появлению симптомов ГЭРБ, или симптомы ГЭРБ возникли раньше.

У лиц с сочетанием хронических запоров и ГЭРБ, как правило, отмечаются ухудшение симптомов и качества жизни.

*Рекомендуется питьевая бальнеотерапия щелочными минеральными водами.* Курсовое применение питьевой слабоминерализованной гидрокарбонатно-сульфатной кальциево-магниево-минеральной воды у больных неэрозивной ГЭРБ способствует улучшению функционального состояния НПС с достоверным уменьшением индекса рефлюксов, оказывает выраженное противовоспалительное действие с уменьшением и исчезновением воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода.

*При обсуждении физической активности у пациента с ГЭРБ, что выраженные физические нагрузки следует подчеркнуть, что подъем тяжестей, быстрый бег, езда на велосипеде, увеличивают риск заболевания, тогда как умеренная физическая активность (ходьба, бег трусцой) оказывают, напротив, позитивное влияние. Полезно подтягиваться на турниках, отжиматься на брусьях, использовать дыхательные гимнастики. Тренировки со своим весом укрепляют диафрагмальные мышцы и связки.*

Физические упражнения входят в план реабилитации больных с ГЭРБ и эзофагитом. Лечебная гимнастика активизирует обменные процессы в мышцах. Улучшается трофика отдельных структур, повышается эластичность связок.

*Для устранения и профилактики редких приступов изжоги и дискомфорта в эпигастрии пациенту следует иметь в домашней аптечке – безрецептурные антациды, обволакивающие, альгинаты или ингибиторы протонного насоса.*

## Комплексная терапия в зависимости от стадии

### Программы лечения ГЭР в зависимости от морфологической стадии заболевания.

#### *Эрозивная форма (рефлюкс-эзофагит):*

- Ингибитор протонной помпы (ИПП) в полной терапевтической дозе 8 недель.
- При эзофагите степени C–D – длительная поддерживающая терапия ИПП.
- Альгинаты после еды и перед сном.
- При наличии нарушений моторики – прокинетик.
- Контроль эффективности лечения, при необходимости – контрольная эндоскопия.

#### *Неэрозивная (катаральная) форма:*

- ИПП в стандартной дозе 4–8 недель.
- Альгинаты по требованию либо курсом.
- При нарушениях моторики пищевода и желудка – прокинетик.
- Возможна терапия «по требованию» после достижения контроля симптомов.

### Программа лечения ГЭРБ в зависимости от фенотипа:

#### 1. Кислотный фенотип

##### Основные симптомы:

- изжога;
- кислая регургитация;
- жжение за грудиной.

##### Лечение:

- ИПП;
- альгинаты;
- антациды (при необходимости);
- поддерживающая терапия ИПП.

#### 2. Моторный (дискинетический) фенотип

##### Основные симптомы:

- отрыжка;
- чувство переполнения желудка;
- быстрое насыщение;
- регургитация;
- нарушение эвакуации содержимого желудка.

##### Лечение:

- прокинетик;
- ИПП (при наличии кислотного рефлюкса);
- альгинаты;
- коррекция образа жизни.

### Методы немедикаментозного лечения:

#### Характер пищи:

- механически и химически щадящая;
- исключение раздражающих продуктов;
- ограничение жирной пищи;
- уменьшение объема одной порции.

#### Особенности питания:

- дробное питание 4–6 раз в сутки;
- не переедать;
- последний прием пищи за 3–4 часа до сна;
- отказ от поздних ужинов.

#### Положение тела:

- сон с приподнятым головным концом кровати на 15–20 см;
- избегать наклонов вперед после еды;
- не ложиться в течение 2–3 часов после приема пищи;
- избегать тесной одежды и повышения внутрибрюшного давления.

## Литература | References

1. Ofman J.J. The economic and quality-of-life impact of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2003 Mar; 98(3 Suppl): S8-S14. doi: 10.1016/s0002-9270(03)00010-8.
2. Moghimi-Dehkordi B., Vahedi M., Khoshkrood Mansoori B. et al. Economic burden of gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia: A community-based study. *Arab J Gastroenterol*. 2011 Jun;12(2):86-9. doi: 10.1016/j.ajg.2011.03.005.
3. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U. et al. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *SciRep*. 2020 Apr 2;10(1):5814. doi: 10.1038/s41598-020-62795-1.
4. Andreev D.N., Maev I.V., Bordin D.S. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Russia: a meta-analysis of population-based studies. *Terapevticheskii arkhiv*. 2024;96(8):751-756. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2024.08.202807.  
Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С. и др. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России: метаанализ популяционных исследований. *Терапевтический архив*. 2024;96(8):751-756. doi: 10.26442/00403660.2024.08.202807.
5. Moayyedi P. The epidemiology of obesity and gastrointestinal and other diseases: an overview. *DigDisSci*. 2008;53(9):2293-2299. doi: 10.1007/s10620-008-0410-z.
6. Bordin D.S., Abdulkhakov R.A., Osipenko M.F. et al. Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):48-56. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2022.01.201322.  
Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф. и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):48-56. doi: 10.26442/00403660.2022.01.201322.
7. Belousova L.N., Chizhova O. Yu., Bakulin I.G., Sushilova A.G. Gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation: comorbidity or overlap syndrome? View of gastroenterologist. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;1(10):26-32. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-26-32.  
Белоусова Л.Н., Чижова О.Ю., Бакулин И.Г., Сушилова А.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и фибрилляция предсердий: коморбидность или синдром перекреста? Позиция гастроэнтеролога. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;1(10):26-32. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-26-32.
8. Kirilenko N.P., Ilyina N.N. Gastroesophageal reflux disease and cardiovascular disease: comorbidity features. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;200(4): 33-40. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-33-40.  
Кириленко Н.П., Ильина Н.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и сердечно-сосудистые заболевания: особенности коморбидности. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;200(4): 33-40. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-33-40.
9. Khlynova O.V., Liu K.M. Comorbidity of NAFLD and GER Dasa cardiometabolic phenomenon. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;194(10): 49-54. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-49-54.
- Хлынова О.В., Лю К.М. Коморбидность НАЖБП и ГЭРБ как кардиометаболический феномен. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;194(10): 49-54. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-49-54.
10. Lazebnik L.B. et al. A patient with heartburn: general practitioner tactics. *Lechaschi Vrach*. 2009;(7):5-9. (in Russ.)  
Лазебник Л.Б. и др. Больной с изжогой: тактика врача общей практики. *Лечащий врач*. 2009;(7):5-9.
11. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y., Solaymani-Dodaran M., Bazzoli F., Ford A.C. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018 Mar;67(3):430-440. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313589.
12. GBD 2017 Gastro-oesophageal Reflux Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of gastro-oesophageal reflux disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;5(6):561-581. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30408-X.
13. Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Maev I.V. et al. Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, Scientific Community for Human Microbiome Research). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(5):111-135. doi: 10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135.  
Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В. и др. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской научно-медицинского общества терапевтов, Российской общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(5):111-135. doi: 10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135.
14. Drapkina O.M., Ivashkin V.T., Maev I.V. et al. Outpatient follow-up of patients with esophageal diseases by a primary care practitioner: esophagitis, gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, achalasia cardia. *Guidelines. Primary Health Care (Russian Federation)*. 2024;1(2):79-104. (In Russ.) doi: 10.15829/3034-4123-2024-32.  
Драпкина О.М., Ивашкин В.Т., Маев И.В. и др. Диспансерное наблюдение пациентов с болезнями пищевода врачом-терапевтом в первичном звене здравоохранения: эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта, ахалазия кардии. *Методические рекомендации. Первичная медико-санитарная помощь*. 2024;1(2):79-104. doi: 10.15829/3034-4123-2024-32.
15. Lazebnik L.B., Zhilina A.A., Shavkuta G.V., Turkina S.V., Khlynova O.V., Tarasova L.V. Gastroesophageal reflux (K 21.0, K 21.9). Classification of the Gastroenterological Scientific Society of Russia - 2025. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(3):5-12. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-5-12.  
Лазебник Л.Б., Жилина А.А., Шавкута Г.В., Туркина С.В., Хлынова О.В., Тарасова Л.В. Гастроэзофагеальный рефлюкс (К 21.0, К 21.9). Классификация Научного общества гастроэнтерологов России - 2025. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2025;(3):5-12. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-5-12.

16. Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. et al. Results of a multicenter trial "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" (MEGRE). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2011;83(1):45–50. (in Russ.)  
Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). *Терапевтический архив*. 2011;83(1):45–50.
17. Isakov VA, Morozov SV, Stavradi ES, Komarov RM. [Heartburn prevalence analysis: national epidemiologic examination of adult urban population (ARIADNE)]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2008;(1):20–30. Russian. PMID: 19148985.  
Исаков В.А. и др. Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008;(1):20–30.
18. Belyaeva Yu.N. Diseases of the digestive system as a medical and social problem. *Bulletin of medical internet conferences*. 2013;3(3):566–568. (in Russ.)  
Беляева Ю.Н. Болезни органов пищеварения как медико-социальная проблема. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2013;3(3):566–568.
19. Starostin B.D. Gastroesophageal reflux disease (part 1). Epidemiology and risk factors. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2014;(1–2):2–14. (in Russ.)  
Старостин Б.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть 1). Эпидемиология факторы риска. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2014;(1–2):2–14.
20. Abdulhakov S.R., Abdulhakov R.A. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux disease in Kazan. *Practical medicine*. 2011;(1):82–85. (in Russ.)  
Абдулхаков С.Р., Абдулхаков Р.А. Распространенность симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в г. Казани. *Практическая медицина*. 2011;(1):82–85.
21. Butorin N.N., Rzhavicheva O.S., Khomenko O.V., Shtygashyeva O.V., Tsukanov V.V. Prevalence and risk factors of heartburn in organized population of administrative centre of Khakasia republic. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2010;20(2):39–43. (In Russ.)  
Буторин Н.Н., Ржавичева О.С., Хоменко О.В., Штыгашева О.В., Цуканов В.В. Распространенность и факторы риска изжоги в организованной популяции административного центра Республики Хакасия. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010;20(2):39–43.
22. Reshetnikov O.V., Kurilovich S.A., Bobak M. et al. Gastrointestinal symptoms in the adult population of Novosibirsk and risk factors. *Therapeutic archive*. 2009;(2):11–16.  
Решетников О.В., Курилович С.А., Бобак М. и др. Желудочно-кишечные симптомы у взрослого населения Новосибирска и факторы риска. *Терапевтический архив*. 2009;(2):11–16.
23. Tsukanov V.V., Khomenko O.V., Rzhavicheva O.S., et al. Prevalence of *Helicobacter Pylori* and GERD in Mongoloids and Caucasians of Eastern Siberia. *Russian Medical Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology*. 2009;(3):38–41.  
Цуканов В.В., Хоменко О.В., Ржавичева О.С. и др. Распространенность *Helicobacter Pylori* и ГЭРБ у монголоидов и европеоидов Восточной Сибири. *Российский медицинский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009;(3):38–41.
24. Zhilina A.A., Lareva N.V., Luzina E.V., Tomina E.A., Gomboeva I.Yu., Surkova V.N. Epidemiological study of the previousness of the symptoms of gastroesophageal reflux disease in residents of the baykal territory with account of ethnic peculiarities of the population. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(8):118–124. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-192–8–118–124.  
Жилина А.А., Ларева Н.В., Лузина Е.В., Томина Е.А., Гомбоева И.Ю., Суркова В.Н. Эпидемиологическое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского края с учетом этнических особенностей населения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(8):118–124. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-192–8–118–124.
25. Zhilina A.A., Lareva N.V., Luzina E.V. Gastroesophageal reflux disease in residents of the Trans-Baikal Territory. *Kazan medical journal*. 2020;101(5):661–668. doi: 10.17816/KMJ2020–661.  
Жилина А.А., Ларева Н.В., Лузина Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у жителей Забайкальского края. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(5):661–668. doi: 10.17816/KMJ2020–661.
26. Bakulin I.G., Bordin D.S., Drapkina O.M. et al. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease in real clinical practice. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 15–22. doi: 10.26442/20751753.2019.8.190581.  
Бакулин И.Г., Бордин Д.С., Драпкина О.М. и др. Фенотипы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в реальной клинической практике. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 15–22. doi: 10.26442/20751753.2019.8.190581.
27. Mayev I.V., Bakulin I.G., Bakulina N.V. et al. Clinical and Endoscopic Characteristics of GERD in Obese Patients. *Effective pharmacotherapy*. 2021;17(4):12–20 (in Russ.) doi: 10.33978/2307–3586–2021–17–4–12–20.  
Маев И.В., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В. и др. Клинико-эндоскопические характеристики ГЭРБ у пациентов с ожирением. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(4):12–20. doi: 10.33978/2307–3586–2021–17–4–12–20.
28. Johnson DA. Gastroenterologic Issues in the Obese Patient, An Issue of Gastroenterology Clinics. *Elsevier Health Sciences*. 2010;169(1).
29. Sun X.M., Tan J.C., Zhu Y., Lin L. Association between diabetes mellitus and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015 Mar 14;21(10):3085–92. doi: 10.3748/wjg.v21.i10.3085.
30. Wei N., Liu M.H., Song Y.H. Causal associations between gastroesophageal reflux disease and essential hypertension: A bidirectional Mendelian randomization study. *World J ClinCases*. 2024 Feb 16;12(5):880–890. doi: 10.12998/wjcc.v12.i5.880.
31. Chen C.H., Lin C.L., Kao C.H. Association between gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease: A nationwide population-based analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(27): e4089. doi: 10.1097/MD.0000000000004089.
32. Nakaji G, Fujihara M, Fukata M, et al. Influence of common cardiac drugs on gastroesophageal reflux disease: multicenter questionnaire survey. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011 Sep;49(9):555–62. doi: 10.5414/cp201558.
33. Tack J., Pandolfino J.E. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):277–288. doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.047.

34. Wu Y., Wang J., Huang Q., Peng T., Zhao L., Feng G., Liu Y. The Relationship Between Gastroesophageal Reflux Disease and Laryngopharyngeal Reflux Based on pH Monitoring. *Ear Nose Throat J.* 2021 May;100(4):249–253. doi: 10.1177/0145561320971915.
35. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. [Gastroesophageal reflux disease: from pathogenesis to therapeutic aspects]. *Consilium medicum.* 2013;15(8):30–34. (in Russ.)  
Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам. *Consilium medicum.* 2013;15(8):30–34.
36. Scarpignato C., De Bortoli N., Iovino P., Nacci A., Sarnelli G., Savarino E.V. Hyaluronic acid and chondroitin sulfate-based medical devices: formulations, esophageal mucosal protection, and their place in the management of GERD. *Therap Adv Gastroenterol.* 2025 Jun 11;18:17562848251337822.
37. Bajwa SA, Toro F, Kasi A. Physiology, Esophagus. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 30085553
38. Rosen R.D., Winters R. Physiology, Lower Esophageal Sphincter. [Updated 2023 Mar 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557452/>
39. Pettersson G.B., Bombeck C.T., Nyhus L.M. The lower esophageal sphincter: mechanisms of opening and closure. *Surgery.* 1980 Aug;88(2):307–14. PMID: 7394711.
40. Usai Satta P., Oppia F., Cabras F. Overview of pathophysiological features of GERD. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2017 Sep;63(3):184–197. doi: 10.23736/S1121–421X.17.02390-X.
41. Yu Y., Wen S., Wang S. et al. Reflux characteristics in patients with gastroesophageal reflux-related chronic cough complicated by laryngopharyngeal reflux. *Ann Transl Med.* 2019 Oct;7(20):529. doi: 10.21037/atm.2019.09.162.
42. Meining A., Fackler A., Tzavella K. et al. Lower esophageal sphincter pressure in patients with gastroesophageal reflux diseases and posture and time patterns. *Dis Esophagus.* 2004;17(2):155–8. doi: 10.1111/j.1442–2050.2004.00394.x.
43. Sidhu A.S., Triadafilopoulos G. Neuro-regulation of lower esophageal sphincter function as treatment for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2008 Feb 21;14(7):985–90. doi: 10.3748/wjg.14.985.
44. Katzka D.A., Sidhu M., Castell D.O. Hypertensive lower esophageal sphincter pressures and gastroesophageal reflux: an apparent paradox that is not unusual. *Am J Gastroenterol.* 1995 Feb;90(2):280–4. PMID: 7847301.
45. Mittal R., Vaezi M.F. Esophageal Motility Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease. *N Engl J Med.* 2020 Nov 12;383(20):1961–1972. doi: 10.1056/NEJMra2000328.
46. Mittal R.K., Balaban D.H. The esophagogastric junction. *N Engl J Med.* 1997 Mar 27;336(13):924–32. doi: 10.1056/NEJM199703273361306.
47. Babaei A., Venu M., Naini S.R. et al. Impaired upper esophageal sphincter reflexes in patients with supraesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2015 Nov;149(6):1381–91. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.007.
48. Yadlapati R. High-resolution esophageal manometry: interpretation in clinical practice. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017 Jul;33(4):301–309. doi: 10.1097/MOG.0000000000000369.
49. Navarro-Rodriguez T., Hashimoto C.L., Carrilho F.J., Strauss E., Laudanna A.A., Moraes-Filho J.P. Reduction of abdominal pressure in patients with ascites reduces gastroesophageal reflux. *Dis Esophagus.* 2003;16(2):77–82. doi: 10.1046/j.1442–2050.2003.00303.x.
50. Menezes M.A., Herbella F.A.M. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *World J Surg.* 2017 Jul;41(7):1666–1671. doi: 10.1007/s00268–017–3952–4.
51. Sharma P., Yadlapati R. Pathophysiology and treatment options for gastroesophageal reflux disease: looking beyond acid. *Ann NY Acad Sci.* 2021 Feb;1486(1):3–14. doi: 10.1111/nyas.14501.
52. Maev I.V., Burkov S.G., Yurenev G.L. Gastroesophageal reflux disease and associated pathology. Moscow. Litterra, 2014, 352 p. (in Russ.) ISBN: 978–5–4235–0141–9.  
Маев И.В. Бурков С.Г., Юренев Г.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ассоциированная патология. – М.: Литтерра, 2014. – 352 с. – ISBN 978–5–4235–0141–9.
53. Frazzoni M., Savarino E., de Bortoli N. et al. Analyses of the Post-reflux Swallow-induced Peristaltic Wave Index and Nocturnal Baseline Impedance Parameters Increase the Diagnostic Yield of Impedance-pH Monitoring of Patients With Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jan;14(1):40–6. doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.026.
54. Savarino E., Gemignani L., Pohl D. et al. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Aug;34(4):476–86. doi: 10.1111/j.1365–2036.2011.04742.x.
55. Jiang L.Q., Ye B.X., Wang M.F., Lin L. Acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease is associated with esophageal dysmotility. *J Dig Dis.* 2019 Feb;20(2):73–77. doi: 10.1111/1751–2980.12703.
56. Mittal R.K., Karstens A., Leslie E., Babaei A., Bhargava V. Ambulatory high-resolution manometry, lower esophageal sphincter lift and transient lower esophageal sphincter relaxation. *Neurogastroenterol Motil.* 2012 Jan;24(1):40–6, e2. doi: 10.1111/j.1365–2982.2011.01816.x.
57. Blackett K.L., Siddhi S.S., Cleary S. et al. Oesophageal bacterial biofilm changes in gastro-oesophageal reflux disease, Barrett's and oesophageal carcinoma: association or causality? *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Jun;37(11):1084–92. doi: 10.1111/apt.12317.
58. Zou Q., Feng L., Cai X., Qian Y., Xu L. Esophageal microflora in esophageal diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 May 19;13:1145791. doi: 10.3389/fcimb.2023.1145791.
59. Yang L., Lu X., Nossa C.W., Francois F., Peek R.M., Pei Z. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology.* 2009 Aug;137(2):588–97. doi: 10.1053/j.gastro.2009.04.046.
60. Lund P., Tramonti A., De Biase D. Coping with low pH: molecular strategies in neutralophilic bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* 2014 Nov;38(6):1091–125. doi: 10.1111/1574–6976.12076.
61. Begley M., Gahan C.G., Hill C. The interaction between bacteria and bile. *FEMS Microbiol Rev.* 2005 Sep;29(4):625–51. doi: 10.1016/j.femsre.2004.09.003.
62. Liu N., Ando T., Ishiguro K. et al. Characterization of bacterial biota in the distal esophagus of Japanese patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *BMC Infect Dis.* 2013 Mar 11;13:130. doi: 10.1186/1471–2334–13–130.
63. Romyantseva D.E., Trukhmanov A.S., Kudryavtseva A.V. et al. Microbiota of the Esophagus and Stomach in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease and Healthy Volunteers. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(4):36–46. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–4–36–46.



- Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В. и др. Микробиота пищевода и желудка у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и здоровых добровольцев. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(4):36–46. doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–4–36–46.
64. Tsukamoto H., Takeuchi S., Kubota K. et al. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein stimulates CD14-dependent Toll-like receptor 4 internalization and LPS-induced TBK1-IKK $\epsilon$ -IRF3 axis activation. *J Biol Chem*. 2018 Jun 29;293(26):10186–10201. doi: 10.1074/jbc.M117.796631.
  65. Calatayud S., García-Zaragoza E., Hernández C. et al. Downregulation of nNOS and synthesis of PGs associated with endotoxin-induced delay in gastric emptying. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002 Dec;283(6):G1360–7. doi: 10.1152/ajpgi.00168.2002.
  66. Uno Y. GERD by colonic fermentation. *Neurogastroenterol Motil*. 2020 Mar;32(3):e13772. doi: 10.1111/nmo.13772.
  67. Amir I., Konikoff F.M., Oppenheim M., Gophna U., Half E.E. Gastric microbiota is altered in oesophagitis and Barrett's oesophagus and further modified by proton pump inhibitors. *Environ Microbiol*. 2014 Sep;16(9):2905–14. doi: 10.1111/1462–2920.12285.
  68. Plaidum S., Patcharatrakul T., Promjampa W., Gonlachanvit S. The Effect of Fermentable, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols (FODMAP) Meals on Transient Lower Esophageal Relaxations (TLESR) in Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) Patients with Overlapping Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Nutrients*. 2022 Apr 22;14(9):1755. doi: 10.3390/nu14091755.
  69. Gao S., Li S., Ma Z. et al. Presence of *Porphyromonas gingivalis* in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer. *Infect Agent Cancer*. 2016 Jan 19;11:3. doi: 10.1186/s13027–016–0049-x.
  70. Yu Y., Gao F., Chen X., Zheng S., Zhang J. Changes in the distal esophageal microbiota in Chinese patients with reflux esophagitis. *J Dig Dis*. 2019 Jan;20(1):18–24. doi: 10.1111/1751–2980.12692.
  71. Yang L., Francois F., Pei Z. Molecular pathways: pathogenesis and clinical implications of microbiome alteration in esophagitis and Barrett esophagus. *Clin Cancer Res*. 2012 Apr 15;18(8):2138–44. doi: 10.1158/1078–0432.CCR-11–0934.
  72. Lundell L.R., Dent J., Bennett J.R. et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999 Aug;45(2):172–80. doi: 10.1136/gut.45.2.172.
  73. Ustaoglu A., Nguyen A., Spechler S., Sifrim D., Souza R., Woodland P. Mucosal pathogenesis in gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2020 Dec;32(12):e14022. doi: 10.1111/nmo.14022.
  74. Blevins C.H., Iyer P.G., Vela M.F., Katzka D.A. The Esophageal Epithelial Barrier in Health and Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 May;16(5):608–617. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.035.
  75. Günther C., Neumann H., Vieth M. Esophageal epithelial resistance. *Dig Dis*. 2014;32(1–2):6–10. doi: 10.1159/000357001.
  76. Di Pilato V., Freschi G., Ringressi M.N., Pallecchi L., Rossolini G.M., Bechi P. The esophageal microbiota in health and disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Oct;1381(1):21–33. doi: 10.1111/nyas.13127.
  77. Orlando R.C. Review article: oesophageal mucosal resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998 Mar;12(3):191–7. doi: 10.1046/j.1365–2036.1998.00308.x.
  78. Tobey N.A., Argote C.M., Awayda M.S., Vanegas X.C., Orlando R.C. Effect of luminal acidity on the apical cation channel in rabbit esophageal epithelium. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007 Mar;292(3):G796–805. doi: 10.1152/ajpgi.00385.2005.
  79. Tobey N.A., Hosseini S.S., Argote C.M., Dobrucali A.M., Awayda M.S., Orlando R.C. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol*. 2004 Jan;99(1):13–22. doi: 10.1046/j.1572–0241.2003.04018.x.
  80. Hopwood D., Milne G., Logan K.R. Electron microscopic changes in human oesophageal epithelium in oesophagitis. *J Pathol*. 1979 Dec;129(4):161–7. doi: 10.1002/path.1711290402.
  81. Tobey N.A., Carson J.L., Alkiek R.A., Orlando R.C. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux – damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology*. 1996 Nov;111(5):1200–5. doi: 10.1053/gast.1996.v111.pm8898633.
  82. Allende D.S., Yerian L.M. Diagnosing gastroesophageal reflux disease: the pathologist's perspective. *Adv Anat Pathol*. 2009 May;16(3):161–5. doi: 10.1097/PAP.0b013e3181a186a3.
  83. Orlando R.C., Powell D.W., Carney C.N. Pathophysiology of acute acid injury in rabbit esophageal epithelium. *J Clin Invest*. 1981 Jul;68(1):286–93. doi: 10.1172/jci110246.
  84. Morozov S., Sentsova T. Local inflammatory response to gastroesophageal reflux: Association of gene expression of inflammatory cytokines with esophageal multichannel intraluminal impedance-pH data. *World J Clin Cases*. 2022 Sep 16;10(26):9254–9263. doi: 10.12998/wjcc.v10.i26.9254.
  85. Maev I.V., Livzan M.A., Mozgovoi S.I., Gaus O.V., Bordin D.S. Esophageal Mucosal Resistance in Reflux Esophagitis: What We Have Learned So Far and What Remains to Be Learned. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Aug 12;13(16):2664. doi: 10.3390/diagnostics13162664.
  86. Paraskevova A.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ponomarev A.B., Ivashkin V.T. Clinical, morphological and functional characteristics of gastroesophageal reflux disease with esophageal columnar metaplasia. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2020; 18(2): 61–68. (In Russ.) doi: 10.20953/1727–5784–2020–2–61–68.
- Параскевова А.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Пономарев А.Б., Ивашкин В.Т. Клинико-морфологические и функциональные показатели гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при наличии цилиндрической метаплазии слизистой оболочки пищевода. *Вопросы детской диетологии*. 2020; 18(2): 61–68. doi: 10.20953/1727–5784–2020–2–61–68.
87. Bilski J., Pinkas M., Wojcik-Grzybek D. et al. Role of Obesity, Physical Exercise, Adipose Tissue-Skeletal Muscle Crosstalk and Molecular Advances in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 1;23(7):3942. doi: 10.3390/ijms23073942.
  88. 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 Feb 1;8(2):1384–92. PMID: 25973022.
  89. Rieder F., Biancani P., Harnett K., Yerian L., Falk G.W. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010 May;298(5):G571–81. doi: 10.1152/ajpgi.00454.2009.
  90. Nejat Pish-Kenari F., Qujeq D., Maghsoudi H. Some of the effective factors in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease. *J Cell Mol Med*. 2018 Dec;22(12):6401–6404. doi: 10.1111/jcmm.13939.

91. Zhou J., Shrestha P., Qiu Z. et al. Distinct Microbiota Dysbiosis in Patients with Non-Erosive Reflux Disease and Esophageal Adenocarcinoma. *J Clin Med*. 2020 Jul 8;9(7):2162. doi: 10.3390/jcm9072162.
92. Paulrasu K., Caspa Gokulan R., El-Rifai W. et al. Chronic Gastroesophageal Reflux Dysregulates Proteostasis in Esophageal Epithelial Cells. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2025;19(3):101434. doi: 10.1016/j.jcmgh.2024.101434.
93. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug;101(8):1900–20; quiz 1943. doi: 10.1111/j.1572–0241.2006.00630.x.
94. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B., Yadlapati R., Spechler S.J. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022 Jan 1;117(1):27–56. doi: 10.14309/ajg.0000000000001538.
95. Trukhan D.I. Diagnostic and treatment policy with heartburn at the stage of primary health care. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2016;1:17–22. (in Russ.)  
Трухан Д.И. Диагностическая и лечебная тактика при изжоге на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2016;1:17–22.
96. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018 Jul;67(7):1351–1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
97. Jones R., Junghard O., Dent J. et al. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Nov 15;30(10):1030–8. doi: 10.1111/j.1365–2036.2009.04142.x.
98. Kaybysheva V.O., Kucheryavyy Yu.A., Trukhmanov A.S. et al. Results of multicenter observation study on application of international questionnaire GerdQ for diagnostics of gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;23(5):15–23. (In Russ.)  
Кайбышева В.О., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С. и др. Результаты многоцентрового наблюдательно-исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;23(5):15–23.
99. Fujiwara Y., Higuchi K., Yamamori K. et al. [Pathogenesis and treatment of refractory gastroesophageal reflux disease in Japanese patients]. *Nihon Rinsho*. 2004 Aug;62(8):1510–5. Japanese. PMID: 15344542.
100. Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Current International Guidelines for the Management of Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: Diagnosis and Management of Typical Syndromes. *Doctor.Ru*. 2022; 21(6): 29–34. (in Russ.) doi: 10.31550/1727–2378–2022–21–6–29–34.  
Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Новые международные рекомендации по ведению пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: диагностика и лечение типичных синдромов. *Доктор.Ру*. 2022; 21(6): 29–34. doi: 10.31550/1727–2378–2022–21–6–29–34.
101. Trukhan D.I., Chusova N.A., Drokina O.V. Extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease: laryngopharyngeal reflux in focus. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (12): 44–51. (in Russ.) doi: 10.26442/20751753.2020.12.200559.  
Трухан Д.И., Чусова Н.А., Дрокина О.В. Внепищеводные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: в фокусе ларингофарингеальный рефлюкс. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (12): 44–51. doi: 10.26442/20751753.2020.12.200559.
102. Trukhmanov A.S., Maev I.V. Nonerosive reflux disease from the standpoint of modern gastroenterology: clinical features and impact on patients' quality of life. *RMJ*. 2004;23:1344. (in Russ.)  
Трухманов А.С., Маев И.В. Неэрозивная рефлюксная болезнь с позиций современной гастроэнтерологии: клинические особенности и влияние на качество жизни пациентов. *РМЖ*. 2004;23:1344.
103. Nikaki K., Woodland P., Sifrim D. Adult and paediatric GERD: diagnosis, phenotypes and avoidance of excess treatments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Sep;13(9):529–42. doi: 10.1038/nrgastro.2016.109.
104. Bondarenko O. Yu., Zakharova N.V., Ivashkin V.T. et al. Dynamics of symptoms and endoscopic picture during standard therapy of gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology*. 2005;15(1):40–45. (in Russ.)  
Бондаренко О.Ю., Захарова Н.В., Ивашкин В.Т. и др. Динамика симптомов и эндоскопической картины при стандартной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2005;15(1):40–45.
105. Sorokoletova V.I. Spontaneous rupture of the esophagus (Boerhaave syndrome). *Medical sciences*. 2012;(2):10–13. (in Russ.)  
Сороколетова В.И. Спонтанный разрыв пищевода (синдром Бургава). *Медицинские науки*. 2012;(2):10–13.
106. Tainkin A.A., Bogdanova T.M. Boerhaave's syndrome (case report). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2016;12 (1): 61–66. (in Russ.)  
Таинкин А.А., Богданова Т.М. Синдром Бургава (описание клинического случая). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2016;12 (1): 61–66.
107. Scholer A.J., Khan M.A., Tandon A., Swan K., Chokshi R.J. Herman Boerhaave, the Dutch Hippocrates, a Forgotten Father of Medicine. *Am Surg*. 2018 Mar 1;84(3):323–325. PMID: 29559043.
108. Bordin D.S., Masharova A.A., Drozzdov V.N., Firsova L.D., Kozhurina T.S. [Diagnostic value of alginate test in gastroesophageal reflux disease]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2010;(12):102–7. (in Russ.) PMID: 21560632.  
Бордин Д.С., Машарова А.А., Дроздов В.Н. и др. Диагностическое значение альгинатного теста при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;(12):102–7.
109. Denisova O.A., Livzan M.A. [The possibility of using alginate test in the diagnosis gastroesophageal reflux disease]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2015;(5):67–70. (in Russ.) PMID: 26387173.  
Денисова О.А., Ливзан М.А. Возможности использования альгинатного теста в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;5 (117):67–70.
110. Bordin D.S., Valitova E.R., Embutnieks Yu.V., et al. Alginates in the treatment of gastroesophageal reflux

- disease. Effective pharmacotherapy. 2020;16(1):12–18. doi: 10.33978/2307–3586–2020–16–1–12–18.
- Бордин Д.С., Валитова Э.Р., Эмбутниекс Ю.В. и др. Альгинаты в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(1):12–18. doi: 10.33978/2307–3586–2020–16–1–12–18.
111. Chebotarev M.V., Nikolskaya K.A., Valitova E.R. et al. Modern principles of diagnosis and treatment of GERD. What is the place of alginates? Pharmateka. 2022;29(2):56–62. (in Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/41456/> (Accessed: 05.05.2025). doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.56–62.  
Чеботарев М.В., Никольская К.А., Валитова Э.Р. и др. Современные принципы диагностики и лечения ГЭРБ. Каково место альгинатов? Фарматека. 2022;29(2):56–62. – URL: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/41456/> doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.56–62.
  112. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(4):70–97. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–4–70–97.  
Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):70–97. doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–4–70–97.
  113. Trukhmanov A.S., Kaibysheva V.O. pH-impedance-metry of the esophagus: a manual for doctors / ed. V.T. Ivashkina. – Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2013, 32 P. (in Russ.)  
Трухманов А.С., Кайбышева В.О. pH-импедансометрия пищевода: пособие для врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2013. – С. 32
  114. Ivashkin V.T., Mayev I.V., A.S. Trukhmanov I. 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 В.И., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(4):75–95. doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–4–75–95.
  115. Bordin D.S., Ianova O.B., Valitova E.R. [Methodology and clinical significance of impedance-pH monitoring]. Guidelines. Moscow.: Medpraktika-M, 2013. (in Russ.)  
Бордин Д.С., Янова О.Б., Валитова Э.Р. Методика проведения и клиническое значение импеданс-pH-мониторинга. Методические рекомендации. М.: Медпрактика-М, 2013.
  116. Shay S., Richter J. Direct comparison of impedance, manometry, and pH Probe in detecting reflux before and after a meal. Dig Dis Sci. 2005 Sep;50(9):1584–90. doi: 10.1007/s10620–005–2901–5.
  117. Yoshimine T., Funaki Y., Kawamura Y. et al. Convenient Method of Measuring Baseline Impedance for Distinguishing Patients with Functional Heartburn from those with Proton Pump Inhibitor-Resistant Endoscopic Negative Reflux Disease. Digestion. 2019;99(2):157–165. doi: 10.1159/000490790.
  118. Bor S. Reflux esophagitis, functional and non-functional. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2019 Jun-Aug;40–41:101649. doi: 10.1016/j.bpg.2019.101649.
  119. Kaibysheva V.O., Bredenoord A.J., Bordin D.S. et al. The technical aspects, interpretation of data, and clinical application of high-resolution esophageal manometry. Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology. 2018;7(1):4–27. (In Russ.) doi: 10.17116/dokgastro2018714–26.  
Кайбышева В.О., Bredenoord А.А., Бордин Д.С. и др. Методология проведения, анализ результатов и клиническое значение манометрии пищевода высокого разрешения. Доказательная гастроэнтерология. 2018;7(1):4–27. doi: 10.17116/dokgastro2018714–26.
  120. Kazyulin A.N., Goncharenko A.Yu., Kalyagin I.E. Association of hepatobiliary pathology and gastroesophageal reflux disease. Russian Medical Inquiry. 2021;5(6):404–412 (in Russ.) doi: 10.32364/2587–6821–2021–5–6–404–412.  
Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю., Калягин И.Е. Ассоциация гепатобилиарной патологии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(6):404–412. doi: 10.32364/2587–6821–2021–5–6–404–412.
  121. 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.
  122. Fominykh Yu.A., Gnutov A.A., Nasyrov R.A., Kalina E. Yu., Kolgina N.Yu. Features of esophageal lesion in postcholecystectomy syndrome. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2022;(2):121–130. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658–ecg-198–2–121–130.  
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;(2):121–130. doi: 10.31146/1682–8658–ecg-198–2–121–130.
  123. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). J Voice. 2002 Jun;16(2):274–7. doi: 10.1016/S0892–1997(02)00097–8.
  124. Starostina S.V., Makhov V.M., Storonova O.A., Bolshakov A.V., Kuprina I.V., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Capability of 24-hour esophageal pH-impedance monitoring in the diagnosis of GERD-associated laryngeal diseases. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2020;(16):62–72. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2020–16–62–72.  
Старостина С.В., Махов В.М., Сторонова О.А., Большаков А.В., Куприна И.В., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Возможности 24-часовой pH-импедансометрии пищевода в диагностике ГЭРБ-ассоциированных заболеваний гортани. Медицинский Совет. 2020;(16):62–72. doi: 10.21518/2079–701X-2020–16–62–72.
  125. Kirti Y.K. Reflux Finding Score (RFS) a Quantitative Guide for Diagnosis and Treatment of Laryngopharyngeal Reflux. Indian J Otolaryngol Head Neck

- Surg. 2018 Sep;70(3):362–365. doi: 10.1007/s12070–018–1350–3.
126. Chiou E., Rosen R., Jiang H., Nurko S. Diagnosis of supra-esophageal gastric reflux: correlation of oropharyngeal pH with esophageal impedance monitoring for gastro-esophageal reflux. *Neurogastroenterol Motil.* 2011 Aug;23(8):717–e326. doi: 10.1111/j.1365–2982.2011.01726.x.
127. Larina V.N., Bondarenkova A.A., Lunev V.I., Golovko M.G. Extra-esophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease, as manifestations of polymorbidity. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;(6):4–8. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-166–6–4–8.  
Ларина В.Н., Бондаренкова А.А., Лунев В.И., Головкин М.Г. Внепищеводные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, как проявления полиморбидности. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;(6):4–8. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-166–6–4–8.
128. Ghisa M., Della Coletta M., Barbuscio I. et al. Updates in the field of non-esophageal gastroesophageal reflux disorder. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Sep;13(9):827–838. doi: 10.1080/17474124.2019.1645593.
129. Durazzo M., Lupi G., Cicerchia F. et al. Extra-Esophageal Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease: 2020 Update. *J Clin Med.* 2020 Aug 7;9(8):2559. doi: 10.3390/jcm9082559.
130. Kostyukevich O.I., Rilova A.K., Rilova N.V. et al. Extraesophageal masks of gastroesophageal reflux disease. *RMJ. Medical Review.* 2018;7(II):76–81. (in Russ.)  
Костюкевич О.И., Рылова А.К., Рылова Н.В. и др. Внепищеводные маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* 2018;7(II):76–81.
131. Tsimmerman Ya.S., Vologzhanina L.G. Gastroesophageal reflux disease: current views and prospects. *Klin. med.* 2016; 94 (7):485–496. (in Russ.) doi: 10.18821/0023–2149–2016–94–7–485–496.  
Циммерман Я.С., Вологжанина Л.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современное состояние проблемы и перспективы. *Клин. мед.* 2016; 94 (7): 485–496. doi: 10.18821/0023–2149–2016–94–7–485–496.
132. Jaspersen D., Kulig M., Labenz J. et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jun 15;17(12):1515–20. doi: 10.1046/j.1365–2036.2003.01606.x.
133. Szazanskaya L.S., Gulua M.M., Gilmiyarov E.M., Margaryan E.G. The dental status of patients with gastroesophageal reflux disease depending on the intake of proton pump inhibitors. *Stomatology.* 2020;99(5):25–31. (In Russ.) doi: 10.17116/stomat20209905125.  
Сазанская Л.С., Гулуа М.М., Гильмиyarov Э.М., Маргарян Э.Г. Стоматологический статус пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в зависимости от приема ингибиторов протонной помпы. *Стоматология.* 2020;99(5):25–31. doi: 10.17116/stomat20209905125.
134. Ates F., Vaezi M.F. Approach to the patient with presumed extraesophageal GERD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013 Jun;27(3):415–31. doi: 10.1016/j.bpg.2013.06.009.
135. Fass R., Achem S.R. Noncardiac chest pain: epidemiology, natural course and pathogenesis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011 Apr;17(2):110–23. doi: 10.5056/jnm.2011.17.2.110.
136. Lei W.Y., Yu H.C., Wen S.H. et al. Predictive factors of silent reflux in subjects with erosive esophagitis. *Dig Liver Dis.* 2015 Jan;47(1):24–9. doi: 10.1016/j.dld.2014.09.017.
137. Dent J., Vakil N., Jones R. et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut.* 2010 Jun;59(6):714–21. doi: 10.1136/gut.2009.200063.
138. Bakulina N.V., Tikhonov S.V., Efremova A.Yu., Mirtskhulava V.V. Features of GERD therapy in obese patients: A review. *Consilium Medicum.* 2023;25(5):361–367. (in Russ.) doi: 10.26442/20751753.2023.5.202289.  
Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Ефремова А.Ю., Мирцхулава В.В. Особенности терапии ГЭРБ у пациентов с ожирением. *Consilium Medicum.* 2023;25(5):361–367. doi: 10.26442/20751753.2023.5.202289.
139. Floria D.E., Obeidat M., Kávási S.B. et al. Systematic review and meta-analysis: proton pump inhibitors slightly decrease the severity of chronic cough. *Sci Rep.* 2024 May 25;14(1):11956. doi: 10.1038/s41598–024–62640–9.
140. Havemann B.D., Henderson C.A., El-Serag H.B. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut.* 2007 Dec;56(12):1654–64. doi: 10.1136/gut.2007.122465.
141. Lee Y.B., Lim J.H., Choi Y.J. et al. [Effects of proton pump inhibitors in asthmatics with gastroesophageal reflux disease]. *Korean J Gastroenterol.* 2011 Oct 25;58(4):178–83. Korean. doi: 10.4166/kjg.2011.58.4.178.
142. Barer G.M., Maev I.V., Busarova G.A. [Manifestations of gastroesophageal reflux disease in the oral cavity]. *Kafedra.* 2004; 9: 58–61. (in Russ.)  
Барер Г.М., Маев И.В., Бусарова Г.А. Проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в полости рта. *Кафедра.* 2004; 9: 58–61.
143. Roschina T.V. [Gastroesophageal reflux disease in patients with bronchial asthma]. *Diss... Med. Science. Moscow, 2002.* (In Russ.)  
Рощина Т.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных бронхиальной астмой: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
144. Durazzo M., Lupi G., Cicerchia F., Ferro A., Barutta F., Beccuti G., Gruden G., Pellicano R. Extra-Esophageal Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease: 2020 Update. *J Clin Med.* 2020 Aug 7;9(8):2559. doi: 10.3390/jcm9082559.
145. Maev I.V., Kazyulin A.N., Yurenev G.L. et al. Masks of gastroesophageal reflux disease. Results of 20 years of observation. *Pharmateca.* 2018;13:30–43. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2018.13.30–43.  
Маев И.В., Казюлин А.Н., Юренев Г.Л. и др. Маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Итоги 20 лет наблюдений. *Фарматека.* 2018;13:30–43. doi: 10.18565/pharmateca.2018.13.30–43.
146. Yanushevich O.O., Maev I.V., Krikheli N.I. et al. Prevalence and Risk of Dental Erosion in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis. *Dent J (Basel).* 2022 Jul 5;10(7):126. doi: 10.3390/dj10070126.
147. Mahajan R., Kulkarni R., Stoopler E.T. Gastroesophageal reflux disease and oral health: A narrative review. *Spec Care Dentist.* 2022 Nov;42(6):555–564. doi: 10.1111/scd.12726. Epub 2022 May 23. PMID: 35605234.
148. Lukina G.I., Krikheli N.I., Ivannikova A.V., Gioeva Iu.A. Subjective, functional and microbiological parameters of the oral cavity in gastroesophageal reflux patients with acidic and subacidic refluxant. *Stomatology.* 2018;97(3):23–29. (In Russ.) doi: 10.17116/stomat201897323.

- Лукина Г.И., Крихели Н.И., Иванникова А.В., Гюева Ю.А. Субъективные, функциональные и микробиологические параметры состояния рта у пациентов с кислым и слабокислым характером рефлюктата. *Стоматология*. 2018;97(3):23–29. doi: 10.17116/stomat201897323.
149. Limdiwala P.G., Shah J.S., Parikh S.J., Pillai J.P. Oral Manifestations in Patients with Gastro-Esophageal Reflux Disease: A Hospital-Based Case-Control Study. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine & Radiology*. 2023 Jan–Mar;35(1): p 56–60, 2023. doi: 10.4103/jiaomr.jiaomr\_116\_21.
  150. Järvinen V., Meurman J.H., Hyvärinen H., Rytömaa I., Murtomaa H. Dental erosion and upper gastrointestinal disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988 Mar;65(3):298–303. doi: 10.1016/0030-4220(88)90113-2.
  151. Imfeld T. Dental erosion. Definition, classification and links. *Eur J Oral Sci*. 1996 Apr;104(2 (Pt 2)):151–5. doi: 10.1111/j.1600-0722.1996.tb00063.x.
  152. Meurman J.H., Toskala J., Nuutinen P., Klemetti E. Oral and dental manifestations in gastroesophageal reflux disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994 Nov;78(5):583–9. doi: 10.1016/0030-4220(94)90168-6.
  153. Maev I.V., Barer G.M., Busarova G.A., Pustovoyt E.V., Polikanova E.N., Burkov S.G., Yurenev G.L. Dental manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Clinical medicine*. 2005;(11):33–381. (in Russ.)  
 Маев И.В., Барер Г.М., Бусарова Г.А., Пустовойт Е.В., Поликанова Е.Н., Бурков С.Г., Юренев Г.Л. Стоматологические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клиническая медицина*. 2005;11:33–381.
  154. Shabalov A.M. et al. Dysbiotic changes in the oral cavity and the growth of *Candida* fungi as a risk factor for cardiac arrhythmia in children with reflux esophagitis. *Problems of Medical Mycology*. 2010;12(2):18–23. (in Russ.)  
 Шабалов А.М. и др. Дисбиотические изменения в полости рта и рост грибов рода *Candida* как фактор риска нарушения ритма сердца у детей с рефлюкс-эзофагитом. *Проблемы медицинской микологии*. 2010;12(2):18–23.
  155. Sarkisyan N., Volozhanina V., Gotlib V. Relationship between oral diseases and gastroesophageal reflux disease. *Stomatologiya*. 2018; 3 (72):46–51. (in Russ.)  
 Саркисян Н., Воложанина В., Готлиб В. Взаимосвязь заболеваний полости рта с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Stomatologiya*. 2018; 3 (72):46–51.
  156. Hayat J.O., Gabieta-Somnez S., Yazaki E. et al. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 2015 Mar;64(3):373–80. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307049.
  157. Tumashevich O.O. Dental syndrome in gastroesophageal reflux disease, its prevention and treatment. *Tver*, 2017:14–15. (in Russ.)  
 Тумашевич О.О. Стоматологический синдром при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, его профилактика и лечение. *Тверь*, 2017:14–15.
  158. Lechien J.R., Allen J.E., Barillari M.R. et al. Management of Laryngopharyngeal Reflux Around the World: An International Study. *Laryngoscope*. 2021 May;131(5): E1589–E1597. doi: 10.1002/lary.29270.
  159. Angotsoeva I.B., Aylarov A.K., Kosyakov S.Y., Loran-skaya I.D., Rummyantseva E.E. Laryngopharyngeal reflux diagnostics: review article. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(15):48–57. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2021–15–48–57.
  - Анготоева И.Б., Айларов А.К., Косяков С.Я., Лоранская И.Д., Румянцева Е.Е. Диагностика ларингофарингеального рефлюкса: обзор. *Медицинский Совет*. 2021;(15):48–57. doi: 10.21518/2079–701X-2021–15–48–57..
  160. Wong M.W., Bair M.J., Chang W.C. et al. Clinical and psychological characteristics in gastroesophageal reflux disease patients overlapping with laryngopharyngeal reflux symptoms. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Oct;34(10):1720–1726. doi: 10.1111/jgh.14651.
  161. Maev I.V., Selskaya J.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Bogolepova Z.N., Kuznetsova E.I. Laryngopharyngeal reflux: clinical significance, modern approaches to diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(3):8–16. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2019–3–8–16.  
 Маев И.В., Сельская Ю.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Боголепова З.Н., Кузнецова Е.И. Ларингофарингеальный рефлюкс: клиническое значение, современные подходы к диагностике и лечению. *Медицинский Совет*. 2019;(3):8–16. doi: 10.21518/2079–701X-2019–3–8–16.
  162. Irwin R.S., French C.L., Chang A.B., Altman K.W.; CHEST Expert Cough Panel\*. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018 Jan;153(1):196–209. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.016.
  163. Zhang Z., Bao Y.Y., Zhou S.H. Pump Proton and Laryngeal H+/K+ ATPases. *Int J Gen Med*. 2020 Dec 14;13:1509–1514. doi: 10.2147/IJGM.S284952.
  164. Qiu Z., Yu L., Xu S., Liu B., Zhao T., Lü H., Qiu Z. Cough reflex sensitivity and airway inflammation in patients with chronic cough due to non-acid gastro-oesophageal reflux. *Respirology*. 2011 May;16(4):645–52. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.01952.x.
  165. Kahrilas P.J., Altman K.W., Chang A.B., Field S.K., Harding S.M., Lane A.P., Lim K., McGarvey L., Smith J., Irwin R.S.; CHEST Expert Cough Panel. Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux in Adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Dec;150(6):1341–1360. doi: 10.1016/j.chest.2016.08.1458.
  166. Smith J.A., Decalmer S., Kelsall A. et al. Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms. *Gastroenterology*. 2010 Sep;139(3):754–62. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.050.
  167. Rangan V., Borges L.F., Lo W.K. et al. Novel Advanced Impedance Metrics on Impedance-pH Testing Predict Lung Function Decline in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2022 Mar 1;117(3):405–412. doi: 10.14309/ajg.0000000000001577.
  168. Lapteva I.V., Fedorin M.M., Nesterova K.I. et al. Therapy with esophageal protector in the management of GERD with extraesophageal symptoms. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(5):237–243. (in Russ.) doi: 10.32364/2587–6821–2022–6–5–237–243.  
 Лаптева И.В., Федорин М.М., Нестерова К.И., Ливзан М.А., Мозговой С.И. Возможности терапии эзофагопротектором в ведении больного ГЭРБ с внепищеводными проявлениями. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(5):237–243. doi: 10.32364/2587–6821–2022–6–5–237–243.
  169. Kokorina V.E. Diagnostic criteria for laryngeal pathology associated with gastroesophageal reflux disease. *Far Eastern Medical Journal*. 2007;(3):89–91. (in Russ.)  
 Кокорина В.Э. Критерии диагностики ларингеальной патологии, ассоциированной с обусловленных гастроэзофагеальной рефлюксной болез-

- ню. Дальневосточный медицинский журнал. 2007;(3):89–91.
170. Kokorina V.E. Significance of gastroesophageal reflux disease in the formation of chronic rhinosinusitis. Public Health of the Far East Peer-reviewed scientific and practical journal. 2021, 26 P. (in Russ.)  
Кокорина В.Э. Значение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в формировании хронического риносинусита. Public Health of the Far East Peer-reviewed scientific and practical journal. –2021. – С. 26.
171. Temnikova I.V., Onuchina E.V., Subbotina M.V. Mucociliary clearance and microbiota of the nasal passages, sinuses in patients with chronic rhinosinusitis associated with gastroesophageal reflux disease. Acta Biomedica Scientifica. 2016;1(3(2)):78–81. (In Russ.) doi: 10.12737/article\_590823a47345c8.15562147.  
Темникова И.В., Онучина Е.В., Субботина М.В. Мукоцилиарный транспорт и микробиота полости носа, околоносовых пазух при хроническом риносинусите, ассоциированном с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Acta Biomedica Scientifica. 2016;1(3(2)):78–81. doi: 10.12737/article\_590823a47345c8.15562147.
172. Petrova V.L. Features of the course of bronchial asthma in combination with gastroesophageal reflux disease. Modern Science. 2022; 1–1: 228–233. (in Russ.) – EDN MAWUDK.  
Петрова В.Л. Особенности течения бронхиальной астмы в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Modern Science. 2022; 1–1: 228–233. – EDN MAWUDK
173. Maev I.V. Gastroesophageal reflux disease and associated pathology / I.V. Maev, S.G. Burkov, G.L. Yurenev. Moscow: Litera, 2014. 352 p.  
Маев И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ассоциированная патология / И.В. Маев, С.Г. Бурков, Г.Л. Юренев. – М.: Литерра, 2014. 352 с.
174. Abrosimov V.N., Ponomareva I.B., Nizov A.A., Solodun M.V. On respiratory manifestations of gastroesophageal reflux disease. Terapevticheskii arkhiv. 2018;90(8):131–136. (in Russ.) doi: 10.26442/terarkh2018908131–136.  
Абросимов В.Н., Пономарева И.Б., Низов А.А., Солодун М.В. О респираторных проявлениях гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Терапевтический архив. 2018;90(8):131–136. doi: 10.26442/terarkh2018908131–136.
175. Li X., Lin S., Wang Z. et al. Gastroesophageal reflux disease and chronic cough: A possible mechanism elucidated by ambulatory pH-impedance-pressure monitoring. Neurogastroenterol Motil. 2019 Dec;31(12): e13707. doi: 10.1111/nmo.13707.
176. Monogorova N.E. et al. Clinical characteristics of gastroesophageal reflux disease in patients with bronchial asthma. Bulletin of Hygiene and Epidemiology. 2022, Vol. 26, No. 1. (in Russ.)  
Моногорова Н.Е. и др. Клиническая характеристика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с бронхиальной астмой. Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2022. – Т. 26. – № 1.
177. Anaev E. Kh., Bobkov E.V. Gastroesophageal Reflux Disease in Patients with Asthma. Practical pulmonology. 2020;(2): 22–32. (in Russ.)  
Анаев Э.Х., Бобков Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при бронхиальной астме. Практическая пульмонология. 2020;(2): 22–32.
178. Gorbacheva E.M., Ilyushina I.V., Slonchakova D.M., Shadrina N.E., Dekhnich N.N., Punin A.A. Gastroesophageal reflux disease and chronic bronchopulmonary diseases, the need for 24-hour pH-impedance monitoring. Bulletin of the Smolensk State Academy, 2023;22(4).  
Горбачева Е.М., Ильюшина И.В., Слончакова Д.М., Шадрина Н.Е., Дехнич Н.Н., Пунин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и хронические бронхолегочные заболевания, необходимость проведения 24-часовой рН-импедансометрии. Вестник Смоленской государственной академии, 2023;22(4).
179. Ganyukova N.G. [Clinical characteristics and quality of life of patients with early and late bronchial asthma, with and without GERD]. Diss... Med. Sciences. Novosibirsk. 2007. (in Russ.)  
Ганюкова Н.Г. Клинические особенности и качество жизни больных ранней и поздней БА в сочетании с ГЭРБ и без нее. Диссертация на соискание ученой степени к.м.н. Новосибирск. 2007.
180. Russian Respiratory Society Clinical guidelines [Idiopathic pulmonary fibrosis]. Clinical guidelines. 2021. (in Russ.)  
Клинические рекомендации Российского респираторного общества “Идиопатический легочный фиброз”, 2021.
181. Gries J.J., Chen B., Virani S.S., Virk H.U.H., Jneid H., Krittanawong C. Heartburn’s Hidden Impact: A Narrative Review Exploring Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) as a Cardiovascular Disease Risk Factor. J Clin Med. 2023 Nov 29;12(23):7400. doi: 10.3390/jcm12237400.
182. Eryomina E. Yu., Zvereva S.I. Gastroesophageal reflux disease and cardialgia. Medical alphabet. 2017;4(40):21–27. (In Russ.)  
Еремина Е.Ю., Зверева С.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и кардиалгии. Медицинский алфавит. 2017;4(40):21–27.
183. Maev I.V., Yurenev G.L., Yureneva-Tkhorzhvskaya T.V. Clinical significance of heart rate variability assessment in patients with gastroesophageal reflux disease. Clinical medicine. 2016;94(8):574–582. doi: 10.18821/0023–2149–2016–94–8–574–582.  
Маев И.В., Юренев Г.Л., Юренина-Тхоржевская Т.В. Клиническое значение оценки вариабельности сердечного ритма у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Клиническая медицина. 2016;94(8):574–582. doi: 10.18821/0023–2149–2016–94–8–574–582.
184. Antropova O.N., Pyrikova N.V., Osipova I.V. Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: association mechanisms, treatment approaches. Russian Journal of Cardiology. 2019;(7):103–109. doi: 10.15829/1560–4071–2019–7–103–109.  
Антропова О.Н., Пырикова Н.В., Осипова И.В. Фибрилляция предсердий и гастроэзофагеальная болезнь: механизмы взаимосвязи, подходы к лечению. Российский кардиологический журнал. 2019;(7):103–109. doi: 10.15829/1560–4071–2019–7–103–109.
185. Zvenigorodskaya L.A., Taranchenko Yu.V. Features of the course of gastroesophageal reflux disease in elderly patients with concomitant ischemic heart disease. Therapeutic archive. 2006;78(2):42–46. (in Russ.)  
Звенигородская Л.А., Таранченко Ю.В. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых больных с сопутствующей ишеми-

- ческой болезнью сердца. Терапевтический архив. 2006;78(2):42–46.
186. Alekseeva O.P., Dolbin I.V., Pikulev D.V. The peculiarities of clinical manifestations of coronary heart disease in combination with gastroesophageal reflux disease. *Kazan Medical Journal*. 2009;90(5):679–684. (in Russ.)  
Алексеева О.П., Долбин И.В., Пикунев Д.В. Особенности клинических проявлений ишемической болезни сердца в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Казанский медицинский журнал*. 2009;90(5):679–684.
  187. Alekseeva O.P., Pikulev D.V. Gastroesophageal Reflux Disease and Coronary Heart Disease: Is There a “Mutual Burden” Syndrome? *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(4):66–73. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2019–29–4–66–73.  
Алексеева О.П., Пикунев Д.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ишемическая болезнь сердца – существует ли синдром взаимного отягощения? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(4):66–73. doi: 10.22416/1382–4376–2019–29–4–66–73.
  188. Anebo T., Srikulmontri T., Byfield K., Obomanu E., Wattanachayakul P., Davis M. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) and Risk of Incident Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *JGH Open*. 2025 Oct 13;9(10): e70295. doi: 10.1002/jgh3.70295.
  189. Bohamad A.H., Buali H.H., Aljaseem J.M., Alhussain A.H., Alamer M.A., Elsheikh E. Comparing Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) and Non-GERD Patients Based on Knowledge Level of Acute Myocardial Infarction Symptoms, Risk Factors and Immediate Action Taken in Eastern Province, Saudi Arabia. *Cureus*. 2023 Feb 22;15(2): e35309. doi: 10.7759/cureus.35309.
  190. Dorofeev V.I., Monashenko D.N., Svirido D.A., Savelev A.A. Evaluation of noncardiac chest pain. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2017;9(3):12–23. (in Russ.) doi: 10.17816/mechnikov20179312–23.  
Дорофеев В.И. и др. Оценка некардиогенной боли в груди. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. ИИ Мечникова*. 2017;9(3):12–23. doi: 10.17816/mechnikov20179312–23.
  191. Komleva N.E., Marjanovsky A.A., Danilov A.N., Agasarov L.G. The novel approaches to the rehabilitation of the patients presenting with gastroesophageal reflux disease and co-morbid pathology. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2017;94(2):20–23. doi: 10.17116/kurort201794220–23.  
Комлева Н.Е., Марьяновский А.А., Данилов А.Н., Агасаров Л.Г. Новые подходы к реабилитации больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с коморбидной патологией. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2017;94(2):20–23. doi: 10.17116/kurort201794220–23.
  192. Tyushina M.V., Malakhovsky V.V. Treatment of cardialgia due to psych-vegetative and somatic disorders by reflexotherapy. *Bulletin of new medical technologies*. Electronic publication. 2016;10(2):104–113. (in Russ.)  
Тюшина М.В., Малаховский В.В. Лечение кардиалгий, обусловленных психовегетативными и соматическими нарушениями, методами рефлексотерапии. *Вестник новых медицинских технологий*. Электронное издание. 2016;10(2):104–113.
  193. Abdi S., Masbough F., Nazari M., Abbasiazari M. Drug-induced esophagitis and helpful management for health-care providers. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2022 Summer;15(3):219–224. doi: 10.22037/ghfbb.v15i3.2591.
  194. Zhao T., Liu F., Li Y. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on esophageal motility, esophageal acid exposure, and gastroesophageal reflux disease symptoms. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Mar 8;13:1082620. doi: 10.3389/fcimb.2023.1082620.
  195. Chen J.W., Vela M.F., Peterson K.A., Carlson D.A. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Extraesophageal Gastroesophageal Reflux Disease: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jun;21(6):1414–1421.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2023.01.040.
  196. Lazebnik L.B., Alexeenko S.A., Lyalukova E.A. et al. Recommendations on management of primary care patients with symptoms of dyspepsia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;5(4)–18. (In Russ.)  
Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Лялюкова Е.А. и др. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;5(4)–18.
  197. Keohane J., Quigley E.M. Functional dyspepsia and nonerosive reflux disease: clinical interactions and their implications. *MedGenMed*. 2007 Aug 8;9(3):31. PMID: 18092037.
  198. Noh Y.W., Jung H.K., Kim S.E., Jung S.A. Overlap of Erosive and Non-erosive Reflux Diseases With Functional Gastrointestinal Disorders According to Rome III Criteria. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010 Apr;16(2):148–56. doi: 10.5056/jnm.2010.16.2.148.
  199. Kaji M., Fujiwara Y., Shiba M. et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jun;25(6):1151–6. doi: 10.1111/j.1440–1746.2010.06249.x.
  200. Haque M., Wyeth J.W., Stace N.H., Talley N.J., Green R. Prevalence, severity and associated features of gastroesophageal reflux and dyspepsia: a population-based study. *N Z Med J*. 2000 May 26;113(1110):178–81. PMID: 10917077.
  201. Choung R.S., Locke G.R. 3rd, Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Talley N.J. Overlap of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the general population: one disease or distinct entities? *Neurogastroenterol Motil*. 2012 Mar;24(3):229–34, e106. doi: 10.1111/j.1365–2982.2011.01845.x.
  202. 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 Mar;29(3):243–6. doi: 10.1016/s0399–8320(05)80756–0.
  203. Lee S.W., Lee T.Y., Lien H.C., Yeh H.Z., Chang C.S., 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 Mar;8(2):160–4. doi: 10.5009/gnl.2014.8.2.160.
  204. Mönnikes H., Schwan T., van Rensburg C., Straszak A., Theek C., Sander P., Lühmann R. Randomised clinical trial: sustained response to PPI treatment of symptoms resembling functional dyspepsia and irritable bowel syndrome in patients suffering from an overlap with erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jun;35(11):1279–89. doi: 10.1111/j.1365–2036.2012.05085.x.
  205. Katzka D.A., Pandolfino J.E., Kahrilas P.J. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr;18(4):767–776. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.015.



206. Camilleri C.E., Carlson P.J., Camilleri M. et al. A study of candidate genotypes associated with dyspepsia in a U.S. community. *Am J Gastroenterol.* 2006 Mar;101(3):581–92. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00481.x.
207. Corsetti M., Caenepeel P., Fischler B., Janssens J., Tack J. Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2004 Jun;99(6):1152–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30040.x.
208. Miwa H., Oshima T., Tomita T., Fukui H., Kondo T., Yamasaki T., Watari J. Recent understanding of the pathophysiology of functional dyspepsia: role of the duodenum as the pathogenic center. *J Gastroenterol.* 2019 Apr;54(4):305–311. doi: 10.1007/s00535-019-01550-4.
209. Sheptulin A.A., Kurbatova A.A., Baranov S.A. Modern options of prokinetics in gastroesophageal reflux disease treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(1):71–77. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-71-77.  
Шептулин А.А., Курбатова А.А., Баранов С.А. Современные возможности применения прокинетиков в лечении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(1):71–77. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-71-77.
210. Moayyedi P., Soo S., Deeks J., Delaney B., Innes M., Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4): CD001960. doi: 10.1002/14651858.CD001960.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;(2): CD001960. doi: 10.1002/14651858.CD001960.pub4.
211. Black C.J., Paine P.A., Agrawal A. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut.* 2022 Sep;71(9):1697–1723. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327737.
212. Yamashita H., Okada A., Naora K., Hongoh M., Kinoshita Y. Adding Acotiamide to Gastric Acid Inhibitors Is Effective for Treating Refractory Symptoms in Patients with Non-erosive Reflux Disease. *Dig Dis Sci.* 2019 Mar;64(3):823–831. doi: 10.1007/s10620-018-5377-9.
213. Mayanagi S., Kishino M., Kitagawa Y., Sunamura M. Efficacy of acotiamide in combination with esomeprazole for functional dyspepsia refractory to proton-pump inhibitor monotherapy. *Tohoku J Exp Med.* 2014 Nov;234(3):237–40. doi: 10.1620/tjem.234.237.
214. Takeuchi T., Takahashi Y., Kawaguchi S. 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 Mar;33(3):623–630. doi: 10.1111/jgh.13970.
215. Manannikov I.V. [Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Moscow]. diss. ... med. Sciences. Moscow. 2005, 132 p. (in Russ.)  
Мананников И.В. Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в Москве. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.47. –М., 2005. –132 с.
216. Clinical guidelines. [Hiatal hernia]. approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024. (in Russ.)  
Клинические рекомендации «Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы» 2024 г., Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава России.
217. Revishvili A. Sh. et al. Surgical care in the Russian Federation. Moscow, 2024. 192 p. (in Russ.)  
Ревিশвили А.Ш. с соавт. Хирургическая помощь в Российской Федерации. – М., 2024. – 192 с.
218. Vostryakova T.V., Shleikova E.N., Pyshkin S.A. Frequency of detection of hernia of the esophageal opening of the diaphragm in patients with gastroesophageal reflux disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2014;11 (111):94. (in Russ.)  
Вострякова Т.В., Шлейкова Е.Н., Пышкин С.А. Частота выявления грыжи пищеводного отверстия диафрагмы у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2014;11 (111):94.
219. Shavkuta G.V., Cherkasov M.F., Pakhomova V.M. et al. Stomach in the chest or what we know about giant hiatal hernias. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2021;2(1):115–120. (In Russ.) doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-115-120.  
Шавкута Г.В., Черкасов М.Ф., Пахомова В.М. и др. Желудок в грудной клетке, или что нам известно о гигантских грыжах пищеводного отверстия диафрагмы. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(1):115–120. doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-115-120.
220. Uvarova N.A. Hernias of the esophageal opening of the diaphragm in patients with gastroesophageal reflux disease. *Ural University Medicine.* 2016;(1):86–89.  
Уварова Н.А. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Университетская медицина Урала.* 2016;(1):86–89.
221. [Clinical protocol for the diagnosis and treatment of esophageal hernia. Recommended by the Expert Council of the Republican Center for Healthcare Development of the Ministry of Health and Social Development]. Protocol No. 10. on September 30, 2015. (in Russ.)  
Клинический протокол диагностики и лечения грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Рекомендовано Экспертным советом РГП на ПВХ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития от «30» сентября 2015 года Протокол № 10.
222. Dzhulai G.S., Zyabreva I.A., Dzhulai T.E. Hiatal Hernia: the Problem of Choosing of Effective Patients' Management Tactics. *Effective pharmacotherapy.* 2018; 3(32): 58–61. (in Russ.)  
Джулай Г.С., Зябрева И.А., Джулай Т.Е. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы: проблема выбора эффективной тактики ведения пациентов. *Эффективная фармакотерапия.* 2018; 3(32): 58–61.
223. Galimov O.V. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease and hernias of the esophageal opening of the diaphragm: a textbook / eds. O.V. Galimov, V.O. Khanov, R.A. Ziangiurov, E.S. Galimova, Yu.V. Kostina – Ufa: FGBOU VO Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2019. 128 p. (in Russ.)  
Вопросы диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и грыж пищеводного отверстия диафрагмы: учеб. пособие / Сост.: О.В. Галимов, В.О. Ханов, Р.А. Зянгиоров, Е.С. Галимова, Костина Ю.В. – Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2019. – 128 с.
224. Geltser B.I., Kurpatov I.G., Kotelnikov V.N. Powerful characteristics of respiratory muscles in healthy persons: age, gender and constitutional features. *Russian Journal of Physiology.* 2017;103(12):1425–1433. (in Russ.)

- Гельцер Б.И., Курпатов И.Г., Котельников В.Н. Силовые характеристики дыхательных мышц у здоровых лиц: возрастные, гендерные и конституциональные особенности. Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова. 2017;103(12):1425–1433.
225. Fuchs K.H., Babic B., Breithaupt W. et al; European Association of Endoscopic Surgery (EAES). EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc.* 2014 Jun;28(6):1753–73. doi: 10.1007/s00464-014-3431-z.
  226. Dronova O.B., Tretyakov A.A. Gastroesophageal reflux disease in some surgical diseases of the upper gastrointestinal tract. *Grekov Bulletin of Surgery.* 2012;171(6):35–37. (in Russ.)  
Дронова О.Б., Третьяков А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при некоторых хирургических заболеваниях верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2012;171(6):35–37.
  227. [Outpatient Monitoring of Patients with Esophageal Diseases by a Primary Care Physician]. Guidelines 2024. (in Russ.)  
Диспансерное наблюдение пациентов с болезнями пищевода врачом-терапевтом в первичном звене здравоохранения. Методические рекомендации. 2024.
  228. Komissarenko I.A. [Features of the clinical picture and diagnosis in patients with a combination of ischemic heart disease and hernia of the esophageal opening of the diaphragm]. *Diss... med. Sciences. Moscow, 1999.* (in Russ.)  
Комиссаренко И.А., Особенности клинической картины и диагностики у больных сочетанием ишемической болезни сердца и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Дисс. на соискание уч. ст.к.м.н., Москва, 1999.
  229. Komissarenko I.A. [Calcium antagonists in geriatric practice]. *RMJ.* 2007;15:1161. (in Russ.)  
Комиссаренко И.А. Антагонисты кальция в гериатрической практике. *РМЖ.* 2007;15:1161.
  230. Dyspepsia and Gastro-Oesophageal Reflux Disease: Investigation and Management of Dyspepsia, Symptoms Suggestive of Gastro-Oesophageal Reflux Disease, or Both. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014 Sep. PMID: 25340236.
  231. Chang A.B., Lasserson T.J., Kiljander T.O. et al. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ.* 2006;332(7532):11–17. doi: 10.1136/bmj.38677.559005.55.
  232. Shaheen N.J., Crockett S.D., Bright S.D. et al. Randomised clinical trial: high-dose acid suppression for chronic cough – a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(2):225–234. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04511.x.
  233. Harding S.M., Richter J.E., Guzzo M.R. et al. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med.* 1996;100(4):395–405. doi: 10.1016/S0002-9343(97)89514-9.
  234. Gibson P.G., Henry R.L., Coughlan J.L. Gastroesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2): CD001496. doi: 10.1002/14651858.CD001496.
  235. Kahrilas P.J., Boeckxstaens G. Failure of reflux inhibitors in clinical trials: bad drugs or wrong patients? *Gut.* 2012 Oct;61(10):1501–9. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301898.
  236. Takahashi N., Take Y. Tegoprazan, a Novel Potassium-Competitive Acid Blocker to Control Gastric Acid Secretion and Motility. *J Pharmacol Exp Ther.* 2018 Feb;364(2):275–286. doi: 10.1124/jpet.117.244202.
  237. Cho Y.K., Choi M.G., Choi S.C. et al. Randomised clinical trial: tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, or lansoprazole in the treatment of gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Sep;52(5):789–797. doi: 10.1111/apt.15865.
  238. Lazebnik L.B. Tegoprazan is a potassium-competitive blocker of hydrochloric acid secretion. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2025;(2):243–249. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-243-249.  
Лазебник Л.Б. Тегопразан – калий-конкурентный блокатор секреции соляной кислоты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2025;(2):243–249. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-243-249.
  239. Chernousov A.F. Bogopolsky P.M., Kurbanov F.S. Esophageal surgery. Guide for doctors. Moscow. Medicine, 2000. – 320 p. (in Russ.)  
Черноусов А.Ф. Богопольский П.М., Курбанов Ф.С. Хирургия пищевода. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2000. – 320 с.
  240. Oskretkov V.I., Gankov V.A., Klimov A.G. Diaphragmatic crurorrhaphy and hiatoplasty for axial hernias of the esophageal opening of the diaphragm, accompanied by gastroesophageal reflux disease. *Issues of reconstructive and plastic surgery.* 2005;(1):18–21. (in Russ.)  
Оскретков В.И., Ганков В.А., Климов А.Г. Диафрагмокрурорафия и хиатопластика при аксиальных грыжах пищеводного отверстия диафрагмы, сопровождающихся гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии.* – 2005. – № 1 – С. 18–21.
  241. Puchkov K.V., Filimonov V.B., Ivanova T.B. et al. [Results of surgical treatment of patients with GERD and some aspects of the choice of the method of fundoplication and prevention of postoperative dysphagia]. *Endoscopic surgery.* 2004;10(4):3–11. (in Russ.)  
Пучков К.В., Филимонов В.Б., Иванова Т.Б. и др. Результаты хирург. лечения больных ГЭРБ и некоторые аспекты выбора метода фундопликации и профилактики послеоперационной дисфагии. *Эндоскопическая хирургия.* 2004;10(4):3–11.
  242. Karpitsky A.S., Zhurbenko G.A., Shestyuk A.M. Videolaparoscopic fundoplication as a method for correcting lower esophageal sphincter insufficiency. *Surgical News.* 2013;21(2):94–99. (in Russ.)  
Карпицкий А.С., Журбенко Г.А., Шестюк А.М. Видеолaparоскопическая фундопликация как метод коррекции недостаточности нижнего пищеводного сфинктера. *Новости хирургии.* 2013;21(2):94–99.
  243. Cherkasov D.M., Cherkasov M.F., Tat'yanchenko V.K., Starcev Y.M., Melikova S.G. Complex treatment of complicated forms of hiatal considering of individual peculiarities. "Medical & pharmaceutical journal "Pulse". 2019; 21 (10): 35–41. (in Russ.) doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-10-35-41.  
Черкасов Д.М., Черкасов М.Ф., Татьяначенко В.К. и др. Комплексное лечение осложненных форм грыж пищеводного отверстия диафрагмы с учетом индивидуальных особенностей пациента. *Медико-фармацевтический журнал Пульс.* 2019; 21 (10): 35–41. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-10-35-41.
  244. Miserez M., Peeters E., Aufenacker T. et al. Update with level 1 studies of the European Hernia Society

- guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients. *Hernia*. 2014 Apr;18(2):151–63. doi: 10.1007/s10029-014-1236-6.
245. Gankov V.A., Shestakov D. Yu., Andreasyan A.R., Tseymak E.A. Videolaparoscopic surgical treatment of strangulated paraesophageal hiatal hernia (clinical observation). *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(1):204–210. doi: 10.29413/ABS.2023–8.1.20.  
Ганков В.А., Шестаков Д.Ю., Андреасян А.Р., Цеймах Е.А. Видеолaparоскопическое оперативное лечение ущемлённой параэзофагеальной грыжи пищевода отверстия диафрагмы (клиническое наблюдение). *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(1):204–210. doi: 10.29413/ABS.2023–8.1.20.
  246. Casaccia M., Torelli P., Panaro F. et al. Laparoscopic tension-free repair of large paraesophageal hiatal hernias with a composite A-shaped mesh: two-year follow-up. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2005 Jun;15(3):279–84. doi: 10.1089/lap.2005.15.279.
  247. Zullo A., Manta R., De Francesco V. et al. Cameron lesions: A still overlooked diagnosis. Case report and systematic review of literature. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018 Dec;42(6):604–609. doi: 10.1016/j.clinre.2018.05.002.
  248. Carrott P.W., Markar S.R., Hong J., Kuppusamy M.K., Koehler R.P., Low D.E. Iron-deficiency anemia is a common presenting issue with giant paraesophageal hernia and resolves following repair. *J Gastrointest Surg*. 2013 May;17(5):858–62. doi: 10.1007/s11605-013-2184-7.
  249. Aili A., Maimaitiming M., Li Y. et al. Laparoscopic hiatal hernia repair for treating patients with massive hiatal hernia and iron-deficiency anaemia. *BMC Surg*. 2023 Sep 26;23(1):293. doi: 10.1186/s12893-023-02184-3.
  250. Tarasova L.V., Busalaeva E.I. Anemia in a gastroenterological patient: ways to solve the problem. *Pharmateca*. 2019;26(2):116–120. doi: 10.18565/pharmateca.2019.2.116–120.  
Тарасова Л.В., Бусалаева Е.И. Анемия у гастроэнтерологического пациента: пути решения проблемы. *Фарматека*. 2019;26(2):116–120. doi: 10.18565/pharmateca.2019.2.116–120.
  251. Addo A., Broda A., Reza Zahiri H., Brooks I.M., Park A. Resolution of anemia and improved quality of life following laparoscopic hiatal hernia repair. *Surg Endosc*. 2020 Jul;34(7):3072–3078. doi: 10.1007/s00464-019-07054-9.
  252. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. *Helicobacter pylori* infection and extragastrroduodenal diseases. *Therapeutic archive*. 2015;87(8):103–110. (in Russ.) doi: 10.17116/terarkh201587103–110.  
Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Инфекция *Helicobacter pylori* и экстрагастродуоденальные заболевания. *Терапевтический архив*. 2015;87(8):103–110. doi: 10.17116/terarkh201587103–110.
  253. Na’amni W., Ben Tov A., Bdair-Amsha A., Cohen S., Tsamir J., Chodick G., Muhsen K. Physicians’ adherence to management guidelines for *H. pylori* infection and gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study. *Isr J Health Policy Res*. 2020 Jun 11;9(1):28. doi: 10.1186/s13584-020-00389-y.
  254. Drapkina O.M., Avalueva E.B., Bakulin I.G. et al. Management of patients with iron deficiency anemia in the context of primary health care. Guidelines. Primary Health Care (Russian Federation). 2025;2(3):55–114. (In Russ.) doi: 10.15829/3034–4123–2025–61. EDN: UKRRDT.  
Драпкина О.М., Авалуева Е.Б., Бакулин И.Г. и др. Ведение пациентов с железодефицитной анемией на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: обновленные методические рекомендации. Первичная медико-санитарная помощь. 2025;2(3):55–114. (In Russ.) doi: 10.15829/3034–4123–2025–61. EDN: UKRRDT.
  255. Maganty K., Smith R.L. Cameron lesions: unusual cause of gastrointestinal bleeding and anemia. *Digestion*. 2008;77(3–4):214–7. doi: 10.1159/000144281.
  256. Tamene A., Mela M. A large hiatal hernia with cameron ulcer presenting as refractory severe iron deficiency anemia: a case report. *Journal of pediatric surgery case reports*. 2018;37:16–18. doi: 10.1016/j.epsc.2018.07.008.
  257. Fayed S.B., Aref M.I., Fathy H.M. et al. Prevalence of celiac disease, *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux in patients with refractory iron deficiency anemia. *J Trop Pediatr*. 2008 Feb;54(1):43–53. doi: 10.1093/tropej/fmm080.
  258. Hashimoto R., Matsuda T., Chonan A. Iron-deficiency anemia caused by a proton pump inhibitor. *Intern Med*. 2014;53(20):2297–9. doi: 10.2169/internalmedicine.53.2743.
  259. Lam J.R., Schneider J.L., Quesenberry C.P., Corley D.A. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. *Gastroenterology*. 2017 Mar;152(4):821–829.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2016.11.023.
  260. Imai R., Higuchi T., Morimoto M., Koyamada R., Okada S. Iron Deficiency Anemia Due to the Long-term Use of a Proton Pump Inhibitor. *Intern Med*. 2018 Mar 15;57(6):899–901. doi: 10.2169/internalmedicine.9554–17.
  261. Podgajna M. et al. Chronic use of PPIs as a potential cause of anemia: case reports and review of the literature. *Acta Haematologica Polonica*. 2020;51(2):108–111. doi: 10.2478/ahp-2020–0020.
  262. Ngo C., Mann S., Leung J. Patients Undergoing Esophagogastroduodenoscopy for Anemia and Dysphagia Found to Have Occult Barrett’s Esophagus May Have Higher Risk of Dysplasia: 1117. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | ACG. 2010;105: S405.
  263. Shakhathreh M.H., Duan Z., Avila N. et al. Risk of upper gastrointestinal cancers in patients with gastroesophageal reflux disease after a negative screening endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb;13(2):280–6. doi: 10.1016/j.cgh.2014.06.029.
  264. Morozova Yu.N., Pogromov A.P., Mnatsakanyan M.G., Tashchyan O.V. Specificity Of Gastroesophageal Reflux Disease In Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(10):43–47. (In Russ.)  
Морозова Ю.Н., Погромов А.П., Мнацакян М.Г., Тащян О.В. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с синдромом раздраженного кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(10):43–47.
  265. Sheptulin A.A., Vinogradskaya K.E. Gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome overlapping: unresolved issues. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(9–10):645–649. (In Russ.) doi: 10.30629/0023–2149–2020–98–9–10–645–649.  
Шептулин А.А., Виноградская К.Э. Сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома раздраженного кишечника: какие вопросы остаются нерешенными? *Клиническая медицина*. 2020;98(9–10):645–649. doi: 10.30629/0023–2149–2020–98–9–10–645–649.
  266. Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. et al. [Multicentre study “Epidemiology of gastroesopha-

- geal reflux disease in Russia" (MEGRE): first results]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2009;(6):4–12. Russian. PMID: 20205320.
- Лазебник Л.Б. Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;(6):4–12.
267. Shuklina X., Chichuga E., Zazulina O., Gurovich O. Gastritis, gastroesophageal reflux disease, and constipation: an overlap syndrome? *Medical Scientific Bulletin of Central Chernozemye (Naučno-medicinskij vestnik Central'nogo Černožem'ja)*. 2025;26(1):86–93. (in Russ.) doi: 10.18499/1990–472X-2025–26–1–86–93.  
Шуклина К.Р., Чичуга Е.М., Зазулина О.В., Гурович О.В. Гастриты, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и запоры: синдром перекреста? *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2025;26(1):86–93. doi: 10.18499/1990–472X-2025–26–1–86–93.
  268. He T., Wang P., Wang L.X., Tong M.H., Duan Z.J. Relationship of different metabolic obesity phenotypes with reflux esophagitis: a propensity score matching analysis. *BMC Endocr Disord*. 2024 Nov 7;24(1):239. doi: 10.1186/s12902–024–01771–6.
  269. Vaishnav B., Bamanikar A., Maske P., Reddy A., Dasgupta S. Gastroesophageal Reflux Disease and its Association with Body Mass Index: Clinical and Endoscopic Study. *J Clin Diagn Res*. 2017 Apr;11(4):OC01-OC04. doi: 10.7860/JCDR/2017/24151.9562.
  270. Tikhonov S.V., Simanenkov V.I., Bakulina N.V. et al. Multitarget therapy in patients with GERD and obesity. *Medical alphabet*. 2021;1(6):8–13. (In Russ.) doi: 10.33667/2078–5631–2021–6–8–13.  
Тихонов С.В., Симаненков В.И., Бакулина Н.В. и др. Мультицелестная терапия у пациентов с ГЭРБ и ожирением. *Медицинский алфавит*. 2021;1(6):8–13. doi: 10.33667/2078–5631–2021–6–8–13.
  271. Wu P., Ma L., Dai G.X. et al. The association of metabolic syndrome with reflux esophagitis: a case-control study. *Neurogastroenterol Motil*. 2011 Nov;23(11):989–94. doi: 10.1111/j.1365–2982.2011.01786.x.
  272. Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005 Aug 2;143(3):199–211. doi: 10.7326/0003–4819–143–3–200508020–00006.
  273. Tikhonov S.V., Bakulina N.V., Simanenkov V.I. Overweight and obese patients on gastroenterological visit. *Medical alphabet*. 2022;(12):7–11. (In Russ.) doi: 10.33667/2078–5631–2022–12–7–11.  
Тихонов С.В., Бакулина Н.В., Симаненков В.И. Пациенты с избыточным весом и ожирением на приеме у гастроэнтеролога. *Медицинский алфавит*. 2022;(12):7–11. doi: 10.33667/2078–5631–2022–12–7–11.
  274. El-Serag H.B., Graham D.Y., Satia J.A., Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jun;100(6):1243–50. doi: 10.1111/j.1572–0241.2005.41703.x.
  275. Livzan M.A., Lapteva I.V., Lyalyukova E.A. Gastroesophageal reflux disease: features in patients with metabolic syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2014;13:10–12 (in Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2014–13–10–13.  
Ливзан М.А., Лаптева И.В., Лялюкова Е.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: особен-
  - ности течения у лиц с метаболическим синдромом. *Медицинский совет*. 2014;13:10–12. doi: 10.21518/2079–701X-2014–13–10–13.
  276. Ryan A.M., Duong M., Healy L. et al. Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: epidemiology, etiology and new targets. *Cancer Epidemiol*. 2011 Aug;35(4):309–19. doi: 10.1016/j.canep.2011.03.001.
  277. Parasa S., Mahankali Sridhar A.R. Metabolic Syndrome, GERD, Barrett's Esophagus. In: Ahima, R. (eds) *Metabolic Syndrome*. Springer, Cham. 2015. doi: 10.1007/978–3–319–12125–3\_37–1.
  278. Kim N.H., Chang Y., Ryu S. et al. Impact of Metabolic Health and Its Changes on Erosive Esophagitis Remission: A Cohort Study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2025 Jan 31;31(1):54–62. doi: 10.5056/jnm24058.
  279. Fraser-Moodie C.A., Norton B., Gornall C., Magnago S., Weale A.R., Holmes G.K. Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastroesophageal reflux in patients who are overweight. *Scand J Gastroenterol*. 1999 Apr;34(4):337–40. doi: 10.1080/003655299750026326.
  280. Singh M., Lee J., Gupta N. et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Feb;21(2):284–90. doi: 10.1002/oby.20279.
  281. Tikhonov S.V., Simanenkov V.I., Bakulina N.V. et al. Correction of eating behavior in patients with erosive reflux esophagitis. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(1):71–84 (in Russ.) doi: 10.17816/mechnikov63311.  
Тихонов С.В., Симаненков В.И., Бакулина Н.В. и др. Коррекция пищевого поведения у пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2021;13(1):71–84. doi: 10.17816/mechnikov63311.
  282. Shlyakhto E.V., Nedogoda S.V., Konradi A.O., et al. [Diagnosis, treatment, and prevention of obesity and associated diseases (national clinical guidelines)]. *St. Petersburg*, 2017. (in Russ.)  
Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). СПб. 2017.
  283. Kardasheva S.S., Konkov M. Yu., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. [The role of excess weight in the development of symptoms, complications, and treatment of GERD]. *RZhGGK*. 2010;20(5; suppl. 36):10. (in Russ.)  
Кардашева С.С., Коньков М.Ю., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Роль фактора избыточного веса в развитии симптомов, осложнения и лечения ГЭРБ. *РЖГГК*. 2010;20(5; прил. 36):10.
  284. Kotlyar M., Carson S.W. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999;37(1):8–19. (in Russ.)
  285. Pasechnikov V.D., Pasechnikov D.V., Goguyev R.K. Treatment non-response in gastroesophageal reflux disease: assessment, prevalence, causes, algorithm of diagnostics and patient management. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2011;2:27–36 (in Russ.)  
Пасечников В.Д., Пасечников Д.В., Гогуйев Р.К. Рефрактерность к проводимой терапии ГЭРБ: определение, распространенность, причины, алгоритм диагностики и ведение больных. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2011;2:27–36.

286. Pace F., Coudsy B., DeLemos B. et al. Does BMI affect the clinical efficacy of proton pump inhibitor therapy in GERD? The case for rabeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Oct;23(10):845–51. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834991b7.
287. Kareva E.N. Rabeprazole through «metabolism – efficiency» prism. *RMJ*. 2016;17:1172–6 (in Russ.)  
Карева Е.Н. Рабепразол через призму «метаболизм – эффективность». *РМЖ*. 2016;17:1172–6.
288. Tsukanov V.V., Cherepnin M.A., Vasyutin A.V. et al. Efficacy of rabeprazole (Razo®) in the treatment of various clinical variants of GERD: results from the GERBERA study. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(7):28–35. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2022–16–7–28–35.  
Цуканов В.В., Черепнин М.А., Васютин А.В. и др. Эффективность рабепразола (Разо®) для лечения различных клинических вариантов ГЭРБ: результаты исследования GERBERA. *Медицинский Совет*. 2022;7:28–35. doi: 10.21518/2079–701X-2022–16–7–28–35.
289. Nishida T., Tsuji S., Tsujii M. et al. Gastroesophageal reflux disease related to diabetes: Analysis of 241 cases with type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Mar;19(3):258–65. doi: 10.1111/j.1440–1746.2003.03288.x.
290. Gustafsson R.J., Littorin B., Berntorp K. et al. Esophageal dysmotility is more common than gastroparesis in diabetes mellitus and is associated with retinopathy. *Rev Diabet Stud*. 2011 Summer;8(2):268–75. doi: 10.1900/RDS.2011.8.268.
291. Alimova I.L., Kostyakov S.E. Correlation between glycemic variability and gastroesophageal reflux in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2013;16(1):43–47. (In Russ.) doi: 10.14341/2072–0351–3595.  
Алимова И.Л., Костяков С.Е. Взаимосвязь вариабельности гликемии и кислого гастроэзофагеального рефлюкса у подростков, больных сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*. 2013;16(1):43–47. doi: 10.14341/2072–0351–3595.
292. Park K.H., Yoon S.B., Jo M.H. et al. Clinical Characteristics and Analysis of Risk Factor for Gastroesophageal Reflux Disease in Diabetic Patient. *Diabetes Metab J*. 2005;29(4):358–366.
293. Iyer P.G., Borah B.J., Heien H.C., Das A., Cooper G.S., Chak A. Association of Barrett's esophagus with type II Diabetes Mellitus: results from a large population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Sep;11(9):1108–1114.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2013.03.024.
294. Wang X., Pitchumoni C.S., Chandrarana K., Shah N. Increased prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux diseases in type 2 diabetics with neuropathy. *World J Gastroenterol*. 2008 Feb 7;14(5):709–12. doi: 10.3748/wjg.14.709.
295. Kuznetsova E.I., Rymareva E.A., Dicheva D.T., Andreev D.N. Gastroesophageal reflux disease and diabetes mellitus: pathophysiological mechanisms of comorbidity. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 23–28. doi: 10.26442/20751753.2019.8.190497.  
Кузнецова Е.И., Рымарева Е.А., Дичева Д.Т. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и сахарный диабет: патофизиологические механизмы коморбидности. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 23–28. doi: 10.26442/20751753.2019.8.190497.
296. Punjabi P., Hira A., Prasad S. et al. Review of gastroesophageal reflux disease (GERD) in the diabetic patient. *J Diabetes*. 2015 Sep;7(5):599–609. doi: 10.1111/1753–0407.12279.
297. Fass R., McCallum R.W., Parkman H.P. Treatment Challenges in the Management of Gastroparesis-Related GERD. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2009 Oct;5(10 Suppl 18):4–16. PMID: 37967396.
298. Sellin J.H., Chang E.B. Therapy Insight: gastrointestinal complications of diabetes – pathophysiology and management. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008 Mar;5(3):162–71. doi: 10.1038/ncpgasthep1054.
299. Nadaletto B.F., Herbella F.A., Patti M.G. Gastroesophageal reflux disease in the obese: Pathophysiology and treatment. *Surgery*. 2016 Feb;159(2):475–86. doi: 10.1016/j.surg.2015.04.034.
300. Korneeva N.V., Fedorchenko Yu.L. Peculiar features of the clinical course of reflux disease in diabetic patients. *Diabetes mellitus*. 2011;14(4):71–74. (In Russ.) doi: 10.14341/2072–0351–5821.  
Корнеева Н.В., Федорченко Ю.Л. Особенности клиники и течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2011;14(4):71–74. doi: 10.14341/2072–0351–5821.
301. Promberger R., Lenglinger J., Riedl O. et al. Gastroesophageal reflux disease in type 2 diabetics: symptom load and pathophysiologic aspects – a retro-pro study. *BMC Gastroenterol*. 2013 Aug 23;13:132. doi: 10.1186/1471–230X-13-132.
302. Lorentzen J., Medhus A.W., Hertel J.K. et al. Erosive Esophagitis and Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease in Patients with Morbid Obesity with and without Type 2 Diabetes: a Cross-sectional Study. *Obes Surg*. 2020 Jul;30(7):2667–2675. doi: 10.1007/s11695–020–04545-w.
303. Basieva Z.K., Shavlokhova E.A., Mulukhova E.V. et al. Features of reflux esophagitis in patients with gastroesophageal reflux disease combined with diabetes mellitus types 1 and 2. *Therapy*. 2018;2(20):78–82. (in Russ.)  
Басиева З.К., Шавлохова Э.А., Мулухова Э.В. и др. Особенности рефлюкс-эзофагита у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с сахарным диабетом 1 и 2 типа. *Терапия*. 2018. № 2 (20). С. 78–82.
304. Arunachala Murthy T., Chapman M., Jones K.L. et al. Inter-relationships between gastric emptying and glycaemia: Implications for clinical practice. *World J Diabetes*. 2023 May 15;14(5):447–459. doi: 10.4239/wjd.v14.i5.447.
305. Hershcovici T., Jha L.K., Gadani R. et al. The relationship between type 2 diabetes mellitus and failure to proton pump inhibitor treatment in gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Sep;46(8):662–8. doi: 10.1097/MCG.0b013e31824e139b.
306. Fedorchenko Iu.L. [Comparative data of prokinetics in treatment of gastroesophageal reflux disease in patients with diabetes]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2013;(5):42–8. Russian. PMID: 24501946.  
Федорченко Ю.Л. Сравнительные данные применения прокинетиков в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных сахарным диабетом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;(5):42–8.
307. Koch K.L., Hasler W.L., Yates K.P. et al; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Baseline features and differences in 48 week clinical outcomes in patients with gastroparesis and type 1 vs type 2 diabetes. *Neurogastroenterol Motil*. 2016 Jul;28(7):1001–15. doi: 10.1111/nmo.12800.

308. Kumar K., Bhawana F., Vandna F. et al. Interactions Between Gastroesophageal Reflux Disease and Diabetes Mellitus: A Systematic Review of Pathophysiological Insights and Clinical Management Strategies. *Cureus*. 2024 Aug 9;16(8): e66525. doi: 10.7759/cureus.66525.
309. Dikova T.S., Zatsepina A.Y., Fedorinov D.S., Lyadov V.K. Sarcopenia, sarcopenic obesity, myosteatos as factors of poor prognosis in gastrointestinal tract tumors: review. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(1):141–147. (in Russ.) doi: 10.26442/18151434.2021.1.200715.  
Дикова Т.С., Зацепина А.Ю., Федоринов Д.С. и др. Саркопения, саркопеническое ожирение, миостеатоз как факторы неблагоприятного прогноза при опухолях желудочно-кишечного тракта: обзор литературы. *Современная Онкология*. 2021;23 (1):141–147. doi: 10.26442/18151434.2021.1.200715.
310. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
311. Novikova T.V., Pasechnik I.N., Rybintsev V.Yu. Sarcopenia and nutritional support for elderly and senile patients. *LechaschiVrach*. 2021;12 (24):62–66. (in Russ.) doi: 10.51793/OS.2021.24.12.009.
312. Bikbavova G.R., Livzan M.A., Tikhonravova D.V. All you need to know about sarcopenia: a short guide for an internal medicine physician in questions and answers. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):88–97. doi: 10.20538/1682–0363–2023–3–88–97.  
Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Тихонравова Д.В. Все, что нужно знать о саркопении: краткий гид для современного терапевта в вопросах и ответах. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):88–97. doi: 10.20538/1682–0363–2023–3–88–97.
313. Ethgen O., Beaudart C., Buckinx F., Bruyère O., Reginster J.Y. The Future Prevalence of Sarcopenia in Europe: A Claim for Public Health Action. *Calcif Tissue Int*. 2017 Mar;100(3):229–234. doi: 10.1007/s00223–016–0220–9.
314. Yuan S., Larsson S.C. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism*. 2023 Jul;144:155533. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155533.
315. Malietzis G., Johns N., Al-Hassi H.O. et al. Low Muscularity and Myosteatos Is Related to the Host Systemic Inflammatory Response in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer. *Ann Surg*. 2016 Feb;263(2):320–5. doi: 10.1097/SLA.0000000000001113.
316. Correa-de-Araujo R., Addison O., Miljkovic I. et al. Myosteatos in the Context of Skeletal Muscle Function Deficit: An Interdisciplinary Workshop at the National Institute on Aging. *Front Physiol*. 2020 Aug 7;11:963. doi: 10.3389/fphys.2020.00963.
317. Axelrod C.L., Dantas W.S., Kirwan J.P. Sarcopenic obesity: emerging mechanisms and therapeutic potential. *Metabolism*. 2023 Sep;146:155639. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155639.
318. Tutan D., Şen Uzeli Ü. A scientometric analysis of sarcopenic obesity: Future trends and new perspectives. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jun 30;102(26): e34244. doi: 10.1097/MD.00000000000034244.
319. Mokrysheva N.G., Krupinova J.A., Volodicheva V.L., Mirnaya S.S., Melnichenko G.A. A view at sarcopenia by endocrinologist. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2019;22(4):19–26. (In Russ.) doi: 10.14341/osteol2465.  
Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Володичева В.Л., Мирная С.С., Мельниченко Г.А. Саркопения глазами эндокринолога. *Остеопороз и остеопатии*. 2019;22(4):19–26. doi: 10.14341/osteol2465.
320. Donini L.M., Busetto L., Bischoff S.C. et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes Facts*. 2022;15(3):321–335. doi: 10.1159/000521241.
321. Zheng Z., Shang Y., Wang N. et al. Current Advancement on the Dynamic Mechanism of Gastroesophageal Reflux Disease. *Int J Biol Sci*. 2021 Oct 3;17(15):4154–4164. doi: 10.7150/ijbs.65066.
322. Heo C.M., Kim T.J., Lee H. et al. [Impact of Sarcopenia on the Risk of Erosive Esophagitis]. *Korean J Gastroenterol*. 2020 Mar 25;75(3):132–140. Korean. doi: 10.4166/kjg.2020.75.3.132.
323. Kim Y.M., Kim J.H., Baik S.J., Jung D.H., Park J.J., Youn Y.H., Park H. Association between skeletal muscle attenuation and gastroesophageal reflux disease: A health check-up cohort study. *Sci Rep*. 2019 Dec 27;9(1):20102. doi: 10.1038/s41598–019–56702–6.
324. Hu R., Liu C., Li D. A Mendelian randomization analysis identifies causal association between sarcopenia and gastroesophageal reflux disease. *Aging (Albany NY)*. 2024 Mar 5;16(5):4723–4735. doi: 10.18632/aging.205627.
325. Pereverzev A.P., Ostroumova O.D., Tkacheva O.N., Kochetkov A.I. Drug-induced dysphagia in elderly patients. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(1):32–40. (In Russ.) doi: 10.17116/dokgastro2020901132.  
Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Ткачева О.Н., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированная дисфагия у лиц пожилого и старческого возраста. *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(1):32–40. doi: 10.17116/dokgastro2020901132.
326. Dellis S., Papadopoulou S., Krikonis K., Zigras F. Sarcopenic Dysphagia. A Narrative Review. *J Frailty Sarcopenia Falls*. 2018 Mar 1;3(1):1–7. doi: 10.22540/JFSF-03–001.
327. Sergeeva V.A., Bulgakova S.V., Runikhina N.K., Ponedelnikova E.V. Bendopnea in Geriatric Patients with Different Body Composition Parameters: An Observational Study. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2025;(1):66–74. (In Russ.) doi: 10.37586/2686–8636–1–2025–66–74.  
Сергеева В.А., Булгакова С.В., Рунихина Н.К., Понедельникова Е.В. Бендопноэ у гериатрических пациентов с саркопеническими синдромами и ожирением. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2025;(1):66–74. doi: 10.37586/2686–8636–1–2025–66–74.
328. Thibodeau J.T., Turer A.T., Gualano S.K. et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail*. 2014 Feb;2(1):24–31. doi: 10.1016/j.jchf.2013.07.009.
329. Savushkina O.I., Fokin A.V., Komolova L.U., Zaytsev A.A. The role of functional tests in the diagnosis of paresis of the diaphragm. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2022;100(6):310–313. (In Russ.) doi: 10.30629/0023–2149–2022–100–6–310–313.  
Савушкина О.И., Фокин А.В., Комолова Л.Ю., Зайцев А.А. Роль функциональных методов исследования в диагностике пареза диафрагмы. *Клиническая медицина*. 2022;100(6):310–313. doi: 10.30629/0023–2149–2022–100–6–310–313.
330. Anipchenko A.N., Allahverdyan A.S., Anipchenko N.N. Assessment of nutritional status in patients with acha-

- lasia of the cardia. Modern science: current problems of theory and practice. Series: Natural and Technical Sciences. 2022, No. 9, pp. 176–181. (in Russ.)
- Анипченко А.Н., Аллахвердян А.С., Анипченко Н.Н. Оценка нутритивного статуса у пациентов с ахалазией кардии. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки. – 2022. – № 9. – С. 176–181.
331. Vasiliev Yu.V. Gastroesophageal reflux disease: 1. Pathogenesis and clinical features. International Medical Journal. 2003. (in Russ.)  
Васильев Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: 1. Патогенез и клиника. Международный медицинский журнал. 2003.
332. Vasiliev Yu.V. Acid-dependent gastrointestinal diseases and ischemic heart disease. Lechaschi Vrach. 2006;(1):50–55. (in Russ.)  
Васильев Ю.В. Кислотозависимые заболевания ЖКТ и ишемическая болезнь сердца. Лечащий врач. 2006;(1):50–55.
333. Osadchuk M.A. et al. Gastroesophageal reflux disease as a multidisciplinary pathology. Polyclinic. Gastroenterology. 2013;(4–3):88–96. (in Russ.)  
Осадчук М.А. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как мультидисциплинарная патология. Поликлиника. Гастроэнтерология. 2013;(4–3):88–96.
334. Grinevich V.B., Chaplyuk A.L., Petrova O.N., Bakushkin I.A., Kravchuk Y.A., Britvina L.A. Gastroesophageal reflux disease: features of pathogenesis, clinical picture, diagnosis and examination of citizens. Voenno-meditsinskij žurnal. 2018;339(8):32–40. (in Russ.) doi: 10.17816/RMMJ73021.  
Гриневич В.Б. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: особенности патогенеза, клинической картины, диагностики и освидетельствования граждан. Военно-медицинский журнал. 2018;339(8):32–40. doi: 10.17816/RMMJ73021.
335. Zimmerman Ya.S. Gastroenterology. Moscow. GEOTAR-Media, 2012. (in Russ.) Циммерман Я.С. Гастроэнтерология. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
336. Simonenko V.B., Teslya A.N. Features of stable angina in elderly and senile individuals. Clinical Medicine. 2012;90(5):59. (in Russ.)  
Симоненко В.Б., Тесля А.Н. Особенности стабильной стенокардии напряжения у лиц пожилого и старческого возраста. Клиническая медицина. 2012;90(5):59.
337. Taranchenko Yu.V. [Gastroesophageal reflux disease in patients with ischemic heart disease]. Diss... Med Science. Moscow. 2003. (in Russ.)  
Таранченко Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ишемической болезнью сердца // Дисс. канд. мед. наук. М. – 2003.
338. Ismoilova M., Mirzajonova S. Calcium channel blockers as a ethiological factor for gastroesophageal reflux disease. International journal of medical sciences. 2025;1(3):165–168.
339. Lazebnik L.B., Komissarenko I.A., Mikheeva O.M. [Cardiovascular pathology associated with digestive system diseases]. Eksp Klin Gastroenterol. 2011;(5):69–74. (in Russ.) PMID: 21919242.  
Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Михеева О.М. Сердечно-сосудистая патология при заболеваниях органов пищеварения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011;(5):69–74.
340. Ishikawa H., Iwakiri K., Sugiura T., Kobayashi M. Effect of nifedipine administration (10 mg) on esophageal acid exposure time. J Gastroenterol. 2000;35(1):43–6. doi: 10.1007/s005350050008.
341. Hughes J., Lockhart J., Joyce A. Do calcium antagonists contribute to gastro-oesophageal reflux disease and concomitant noncardiac chest pain? Br J Clin Pharmacol. 2007 Jul;64(1):83–9. doi: 10.1111/j.1365–2125.2007.02851.x.
342. Richter J.E., Dalton C.B., Bradley L.A., Castell D.O. Oral nifedipine in the treatment of noncardiac chest pain in patients with the nutcracker esophagus. Gastroenterology. 1987 Jul;93(1):21–8. doi: 10.1016/0016–5085(87)90308–8.
343. Zhang L., Chu Q., Jiang S., Shao B. Genetic evidence for amlodipine’s protective role in gastroesophageal reflux disease: A focus on CACNB2. PLoS One. 2025 Feb 18;20(2): e0309805. doi: 10.1371/journal.pone.0309805.
344. Sandhu R. et al. S611 Glucagon-Like Peptide Receptor Agonist (GLP-1 RA) Use is Not an Independent Predictor of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) on Quantitative Reflux Testing. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 2024;119(10S): S421.
345. Noh Y., Yin H., Yu O.H.Y., Bitton A., Azoulay L. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Risk for Gastroesophageal Reflux Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. Ann Intern Med. 2025 Sep;178(9):1268–1278. doi: 10.7326/ANNALS-24–03420.
346. Asner T.V., Kalyagin A.N., Kiseleva E.R., Sinkova G.M., Sinkov A.V. The Difficulties of Diagnostics of Diseases of the Oesophagus: Spontaneous Rupture of the Oesophagus (Boerhaave’s Syndrome). Title. 2022;21(6):41–44. (In Russ.) doi: 10.31550/1727–2378–2022–21–6–41–44.  
Аснер Т.В., Калягин А.Н., Киселёва Е.Р., Синькова Г.М., Синьков А.В. Сложности диагностики болезней пищевода: спонтанный разрыв пищевода (синдром Бурхава). Доктор.Ру. 2022;21(6):41–44. doi: 10.31550/1727–2378–2022–21–6–41–44.
347. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(4):70–97. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–4–70–97.  
Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):70–97. doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–4–70–97.
348. Masood M., Low D.E., Deal S.B., Kozarek R.A. Current Management and Treatment Paradigms of Gastroesophageal Reflux Disease following Sleeve Gastrectomy. J Clin Med. 2024 Feb 22;13(5):1246. doi: 10.3390/jcm13051246.
349. Znamirovski P., Kolomańska M., Mazurkiewicz R., Tymchyshyn O., Nawacki Ł. GERD as a Complication of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy for the Treatment of Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Pers Med. 2023 Aug 10;13(8):1243. doi: 10.3390/jpm13081243.
350. Sharara A.I., Rustom L.B.O., Bou Daher H. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux and risk factors for erosive esophagitis in obese patients considered for bari-



- atric surgery. *Dig Liver Dis.* 2019 Oct;51(10):1375–1379. doi: 10.1016/j.dld.2019.04.010.
351. Merrouche M., Sabaté J.M., Jouet P., Harnois F., Scaringi S., Coffin B., Msika S. Gastro-esophageal reflux and esophageal motility disorders in morbidly obese patients before and after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2007 Jul;17(7):894–900. doi: 10.1007/s11695-007-9166-3.
  352. Gu L., Chen B., Du N. et al. Relationship Between Bariatric Surgery and Gastroesophageal Reflux Disease: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2019 Dec;29(12):4105–4113. doi: 10.1007/s11695-019-04218-3.
  353. Salminen P., Grönroos S., Helmiö M. et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss, Comorbidities, and Reflux at 10 Years in Adult Patients With Obesity: The SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2022 Aug 1;157(8):656–666. doi: 10.1001/jamasurg.2022.2229.
  354. Esparham A., Ahmadyar S., Zandbaf T., Dalili A., Rezapanah A., Rutledge R., Khorgami Z. Does One-Anastomosis Gastric Bypass Expose Patients to Gastroesophageal Reflux: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2023 Dec;33(12):4080–4102. doi: 10.1007/s11695-023-06866-y.
  355. Butti F., Tobler O., Allemann P., Fournier P. Gastroesophageal Reflux Disease Following Roux-en-Y Gastric Bypass. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2020 Aug;30(8):875–878. doi: 10.1089/lap.2020.0094.
  356. Kim S.E., Schlottmann F., Masrur M.A. Gastroesophageal Reflux Disease After Bariatric Surgery. *Gastroesophageal Reflux Disease: From Pathophysiology to Treatment.* – Cham: Springer Nature Switzerland, 2024. pp. 127–136.
  357. Mechanick J.I., Apovian C., Brethauer S. et al. Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutrition, Metabolic, and Nonsurgical Support of Patients Undergoing Bariatric Procedures – 2019 Update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. *Obesity (Silver Spring).* 2020 Apr;28(4):O1–O58. doi: 10.1002/oby.22719.
  358. Maev I.V., Barkalova E.V., Ovsepyan M.A., Kucheriavyi Iu.A., Andreev D.N. Possibilities of pH impedance and high-resolution manometry in managing patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Therapeutic Archive.* 2017;89(2):76–83. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201789276–83.  
 Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив.* 2017;89(2):76–83. doi: 10.17116/terarkh201789276–83.
  359. Pakhomova I.G., Baryshnikova N.V. Current trends in GERD treatment: new potentialities of pathogenic and symptomatic therapy. *RMJ. Gastroenterology.* 2016;(11):660–665. (in Russ.)  
 Пахомова И.Г., Барышникова Н.В. Современный взгляд на терапию ГЭРБ: возможности патогенетической и симптоматической терапии. *РМЖ. Гастроэнтерология.* 2016;(11):660–665.
  360. Kliaritskaia, I.L., Andreyev V.M. Features of the management of patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Crimean Journal of Internal Diseases.* (in Russ.)
  - Кляритская И.Л., Андреев В.М. Особенности ведения пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Крымский терапевтический журнал.* 2021;(3):36–39.
  361. Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Current management of proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2020;5(2):93–100. (In Russ.) doi: 10.23946/2500-0764-2020-5-1-93-100.  
 Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные аспекты ведения пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2020;5(2):93–100. doi: 10.23946/2500-0764-2020-5-1-93-100.
  362. Kaltenbach T., Crockett S., Gerson L.B. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med.* 2006 May 8;166(9):965–71. doi: 10.1001/archinte.166.9.965.
  363. Rackoff A., Agrawal A., Hila A., Mainie I., Tutuian R., Castell D.O. Histamine-2 receptor antagonists at night improve gastroesophageal reflux disease symptoms for patients on proton pump inhibitor therapy. *Dis Esophagus.* 2005;18(6):370–3. doi: 10.1111/j.1442-2050.2005.00518.x.
  364. Fackler W.K., Ours T.M., Vaezi M.F., Richter J.E. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology.* 2002 Mar;122(3):625–32. doi: 10.1053/gast.2002.31876.
  365. Xue S., Katz P.O., Banerjee P., Tutuian R., Castell D.O. Bedtime H2 blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Sep;15(9):1351–6. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.01050.x.
  366. Ojima E., Fujimura T., Oyama K. et al. Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma in a rat model by ursodeoxycholic acid. *Clin Exp Med.* 2015 Aug;15(3):343–50. doi: 10.1007/s10238-014-0301-x.
  367. Huo X., Dunbar K.B., Zhang X., Zhang Q., Spechler S.J., Souza R.F. In Barrett's epithelial cells, weakly acidic bile salt solutions cause oxidative DNA damage with response and repair mediated by p38. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2020 Mar 1;318(3):G464–G478. doi: 10.1152/ajpgi.00329.2019.
  368. Conchillo J.M., Selimah M., Bredenoord A.J., Samsom M., Smout A.J. Air swallowing, belching, acid and non-acid reflux in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Apr 15;25(8):965–71. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03279.x.
  369. Yevsyutina Yu.V., Trukhmanov A.S. The role of esophageal and stomach motility disorders in pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015;25(5):10–15. (In Russ.)  
 Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Роль двигательных нарушений пищевода и желудка в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015;25(5):10–15.
  370. Dicheva D.T., Andreev D.N., Ulyankina E.V. GERD, functional dyspepsia, and IBS overlap syndrome: pathogenetic links and approaches to therapy. *Effective Pharmacotherapy.* 2019;15(36):64–70. (in Russ.) doi: 10.3398/2307-3586-2019-15-36-64-70.  
 Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Ульянкина Е.В. Синдром перекреста ГЭРБ, функциональной диспепсии и ЦРК: патогенетические связи и подходы к терапии.

- Эффективная фармакотерапия. 2019;15(36):64–70. doi: 10.3398/2307-3586-2019-15-36-64-70.
371. Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Modern Aspects of Diagnosis and Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. Title. 2022;21(6):35–40. (In Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-35-40.
- Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные аспекты диагностики и лечения рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Доктор. Ру. 2022;21(6):35–40. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-35-40.
372. Yadlapati R., Tye M., Roman S., Kahrilas P.J., Ritter K., Pandolfino J.E. Postprandial High-Resolution Impedance Manometry Identifies Mechanisms of Nonresponse to Proton Pump Inhibitors. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 Feb;16(2):211–218.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.011.
373. Poh C.H., Gasiorowska A., Navarro-Rodriguez T. et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. Gastrointest Endosc. 2010 Jan;71(1):28–34. doi: 10.1016/j.gie.2009.08.024.
374. García-Compeán D., González González J.A., Marrufo García C.A. et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective study. Dig Liver Dis. 2011 Mar;43(3):204–8. doi: 10.1016/j.dld.2010.08.002.
375. Sá C.C., Kishi H.S., Silva-Werneck A.L. et al. Eosinophilic esophagitis in patients with typical gastroesophageal reflux disease symptoms refractory to proton pump inhibitor. Clinics (Sao Paulo). 2011;66(4):557–61. doi: 10.1590/s1807-59322011000400006.
376. Russian Scientific Medical Society of Therapists; Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia; Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases; Russian Society of Pathologists [Eosinophilic Esophagitis]. 2022. 64 p. (in Russ.) Available at: [https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2022/Клин\\_рецепции\\_Эоз%20\\_11\\_12\\_2022.pdf](https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2022/Клин_рецепции_Эоз%20_11_12_2022.pdf) Accessed: 05.05.2025.
- Российское научное медицинское общество терапевтов; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России; Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний; Российское общество патологоанатомов Эозинофильный эзофагит. 2022. 64 P. URL: [https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2022/Клин\\_рекомендации\\_Эоз%20\\_11\\_12\\_2022.pdf](https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2022/Клин_рекомендации_Эоз%20_11_12_2022.pdf)
377. Gyawali C.P., Yadlapati R., Fass R. et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. Gut. 2024 Jan 5;73(2):361–371. doi: 10.1136/gut-jnl-2023-330616.
378. Bell R., Lipham J., Louie B.E. et al. Magnetic Sphincter Augmentation Superior to Proton Pump Inhibitors for Regurgitation in a 1-Year Randomized Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Jul;18(8):1736–1743.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2019.08.056.
379. Hernández Mondragón O.V., Zamarripa Mottú R.A., García Contreras L.F., Gutiérrez Aguilar R.A., Solórzano Pineda O.M., Blanco Velasco G., Murcio Perez E. Clinical feasibility of a new antireflux ablation therapy on gastroesophageal reflux disease (with video). Gastrointest Endosc. 2020 Dec;92(6):1190–1201. doi: 10.1016/j.gie.2020.04.046.
380. Markar S.R., Arhi C., Wiggins T., Vidal-Diez A., Karthikesalingam A., Darzi A., Lagergren J., Hanna G.B. Reintervention After Antireflux Surgery for Gastroesophageal Reflux Disease in England. Ann Surg. 2020 Apr;271(4):709–715. doi: 10.1097/SLA.0000000000003131.
381. Galmiche J.P., Hatlebakk J., Attwood S., Ell C., Fiocca R., Eklund S., Långström G., Lind T., Lundell L.; LOTUS Trial Collaborators. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. JAMA. 2011 May 18;305(19):1969–77. doi: 10.1001/jama.2011.626.
382. Krill J.T., Naik R.D., Higginbotham T., Slaughter J.C., Holzman M.D., Francis D.O., Garrett C.G., Vaezi M.F. Association Between Response to Acid-Suppression Therapy and Efficacy of Antireflux Surgery in Patients With Extraesophageal Reflux. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 May;15(5):675–681. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.031.
383. Zhang C., Wang Z.G., Wu J.M., Lai Y., Ji F., Gao X., Hu Z., Zhu G., Ning Y., Li Z., Liu H., Zhao J. A preliminary investigation of laparoscopic fundoplication treatment on gastroesophageal reflux disease-related respiratory symptoms. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2012 Oct;22(5):406–9. doi: 10.1097/SLE.0b013e3182628913.
384. Swoger J., Ponsky J., Hicks D.M., Richter J.E., Abelson T.I., Milstein C., Qadeer M.A., Vaezi M.F. Surgical fundoplication in laryngopharyngeal reflux unresponsive to aggressive acid suppression: a controlled study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 Apr;4(4):433–41. doi: 10.1016/j.cgh.2006.01.011.
385. Spechler S.J., Hunter J.G., Jones K.M. et al. Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn. N Engl J Med. 2019 Oct 17;381(16):1513–1523. doi: 10.1056/NEJMoa1811424.
386. Du X., Wu J.M., Hu Z.W. et al. Laparoscopic Nissen (total) versus anterior 180° fundoplication for gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis and systematic review. Medicine (Baltimore). 2017 Sep;96(37):e8085. doi: 10.1097/MD.0000000000008085.
387. Roks D.J., Koetje J.H., Oor J.E., Broeders J.A., Nieuwenhuijs V.B., Hazebroek E.J. Randomized clinical trial of 270° posterior versus 180° anterior partial laparoscopic fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. Br J Surg. 2017 Jun;104(7):843–851. doi: 10.1002/bjs.10500.
388. Broeders J.A., Roks D.J., Ahmed Ali U., Draaisma W.A., Smout A.J., Hazebroek E.J. Laparoscopic anterior versus posterior fundoplication for gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Ann Surg. 2011 Jul;254(1):39–47. doi: 10.1097/SLA.0b013e31821d4ba0.
389. Klimenko M.S. [Efficacy of endovideosurgical interventions for gastroesophageal reflux disease combined with esophageal hernia]. Diss... med Science. Moscow, 2021, 21 p. (in Russ.)
- Клименко М.С. Эффективность эндовидеохирургических вмешательств при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. Авт. дисс.к.м.н. Москва, 2021, 21 с.
390. Yadlapati R., Gyawali C.P., Pandolfino J.E.; CGIT GERD Consensus Conference Participants. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 May;20(5):984–994.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2022.01.025.

391. Herregods T.V., Bredenoord A.J., Smout A.J. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: new understanding in a new era. *Neurogastroenterol Motil.* 2015 Sep;27(9):1202–13. doi: 10.1111/nmo.12611.
392. Ramya R.S., Jayanthi N., Alexander P.C., Vijaya S., Jayanthi V. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy: a longitudinal study. *Trop Gastroenterol.* 2014 Jul-Sep;35(3):168–72. PMID: 26012321.
393. Ramu B., Mohan P., Rajasekaran M.S., Jayanthi V. Prevalence and risk factors for gastroesophageal reflux in pregnancy. *Indian J Gastroenterol.* 2011 May;30(3):144–7. doi: 10.1007/s12664-010-0067-3.
394. Ali R.A., Egan L.J. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(5):793–806. doi: 10.1016/j.bpg.2007.05.006.
395. Wu J.C. Gastroesophageal reflux disease: an Asian perspective. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Dec;23(12):1785–93. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05684.x.
396. Fill Malferteiner S., Malferteiner M.V., Mönkemüller K., Röhl F.W., Malferteiner P., Costa S.D. Gastroesophageal reflux disease and management in advanced pregnancy: a prospective survey. *Digestion.* 2009;79(2):115–20. doi: 10.1159/000209381.
397. Body C., Christie J.A. Gastrointestinal Diseases in Pregnancy: Nausea, Vomiting, Hyperemesis Gravidarum, Gastroesophageal Reflux Disease, Constipation, and Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016 Jun;45(2):267–83. doi: 10.1016/j.gtc.2016.02.005.
398. Gomes C.F., Sousa M., Lourenço I., Martins D., Torres J. Gastrointestinal diseases during pregnancy: what does the gastroenterologist need to know? *Ann Gastroenterol.* 2018 Jul-Aug;31(4):385–394. doi: 10.20524/aog.2018.0264.
399. Kang A., Khokale R., Awolumate O.J., Fayyaz H., Cancarevic I. Is Estrogen a Curse or a Blessing in Disguise? Role of Estrogen in Gastroesophageal Reflux Disease. *Cureus.* 2020 Oct 26;12(10):e11180. doi: 10.7759/cureus.11180.
400. Ali R.A.R., Hassan J., Egan L.J. Review of recent evidence on the management of heartburn in pregnant and breastfeeding women. *BMC Gastroenterol.* 2022 May 4;22(1):219. doi: 10.1186/s12876-022-02287-w.
401. Malferteiner M., Malferteiner P., Costa S.D., Pfeifer M., Ernst W., Seelbach-Göbel B., Fill Malferteiner S. Extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Z Gastroenterol.* 2015 Sep;53(9):1080–3. doi: 10.1055/s-0034-1399453.
402. Goral V. Ideal Approach to Gastroesophageal Reflux in Pregnancy. *Mathews J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3(1): 011.
403. Turan I., Kitapcioglu G., Tavmergen Goker E. et al; Ege Reflux Study Group. In vitro fertilization-induced pregnancies predispose to gastroesophageal reflux disease. *United European Gastroenterol J.* 2016 Apr;4(2):221–8. doi: 10.1177/2050640615597836.
404. Malferteiner S.F., Malferteiner M.V., Kropf S., Costa S.D., Malferteiner P. A prospective longitudinal cohort study: evolution of GERD symptoms during the course of pregnancy. *BMC Gastroenterol.* 2012 Sep 24;12:131. doi: 10.1186/1471-230X-12-131.
405. Rey E., Rodriguez-Artalejo F., Herraiz M.A., Sanchez P., Alvarez-Sanchez A., Escudero M., Diaz-Rubio M. Gastroesophageal reflux symptoms during and after pregnancy: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol.* 2007 Nov;102(11):2395–400. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01452.x.
406. Gill S.K., Maltepe C., Koren G. The effect of heartburn and acid reflux on the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Can J Gastroenterol.* 2009 Apr;23(4):270–2. doi: 10.1155/2009/678514.
407. V'ichnova E.S., Yurenev G.L., Mironova E.M. The application of proton pump inhibitors during pregnancy: the choice and indications for use. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2016;5(4):44–48. (In Russ.) doi: 10.17116/dokgastro20165444-48.
- Вьючнова Е.С., Юренев Г.Л., Миронова Е.М. Применение ингибиторов протонной помпы у беременных: показания и выбор. *Доказательная гастроэнтерология.* 2016;5(4):44–48. doi: 10.17116/dokgastro20165444-48.
408. Jacobs J.W., Richter J.E. Role of H2RA and proton pump inhibitor therapy in treating reflux disease. *Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease / editor. M.F. Vaezi. – Cham: Springer, 2016, pp. 71–91.* doi: 10.1007/978-3-319-19524-7\_5.
409. Cappell M.S. The fetal safety and clinical efficacy of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003 Mar;32(1):123–79. doi: 10.1016/s0889-8553(02)00137-1.
410. Ludvigsson J.F., Lebowitz B., Ekblom A. et al. Outcomes of Pregnancies for Women Undergoing Endoscopy While They Were Pregnant: A Nationwide Cohort Study. *Gastroenterology.* 2017 Feb;152(3):554–563.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.016.
411. Altuwaijri M. Evidence-based treatment recommendations for gastroesophageal reflux disease during pregnancy: A review. *Medicine (Baltimore).* 2022 Sep 2;101(35): e30487. doi: 10.1097/MD.00000000000030487.
412. Cakmakci E., Celebi I., Seker H. et al. Novel clues for ultrasonographic diagnosis of reflux in pregnant women: a pilot study. *J Obstet Gynaecol.* 2014 May;34(4):301–4. doi: 10.3109/01443615.2013.868423.
413. National Guideline Alliance (UK). Management of heartburn in pregnancy: Antenatal care: Evidence review S. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Aug. PMID: 34524761.
414. Patti M.G. An Evidence-Based Approach to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *JAMA Surg.* 2016 Jan;151(1):73–8. doi: 10.1001/jamasurg.2015.4233.
415. Tytgat G.N., Heading R.C., Müller-Lissner S. et al. Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Aug 1;18(3):291–301. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01679.x.
416. Mahadevan U., Kane S. American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology.* 2006 Jul;131(1):283–311. doi: 10.1053/j.gastro.2006.04.049.
417. Thélin C.S., Richter J.E. Review article: the management of heartburn during pregnancy and lactation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Feb;51(4):421–434. doi: 10.1111/apt.15611.
418. The significance of ABC transporters in human placenta for the exposure of fetus to xenobiotics / ed. V. Karttunen et al. *Reproductive and Developmental Toxicology. – 2nd ed. – Academic Press, 2017. – P. 1275–1300.* doi: 10.1016/B978-0-12-382032-7.10079-7.
419. Lai T., Wu M., Liu J., Luo M., He L., Wang X., Wu B., Ying S., Chen Z., Li W., Shen H. Acid-Suppressive Drug Use During Pregnancy and the Risk of Childhood Asthma: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2018 Feb;141(2): e20170889. doi: 10.1542/peds.2017-0889.

420. Omeprazole Pregnancy and Breastfeeding Warnings 2022. Available at: <https://www.drugs.com/pregnancy/omeprazole.html>.
421. Plyusnin S.V. Are proton pump inhibitors close or distant relatives? (Lecture). Russian Medical Inquiry. 2021;5(6):398–403 (in Russ.) doi: 10.32364/2587–6821–2021–5–6–398–403.  
Плюснин С.В. Ингибиторы протонной помпы – это близкие или дальние родственники? (Лекция). РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(6):398–403. doi: 10.32364/2587–6821–2021–5–6–398–403.
422. Boeckxstaens G.E., Smout A. Systematic review: role of acid, weakly acidic and weakly alkaline reflux in gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2010 Aug;32(3):334–43. doi: 10.1111/j.1365–2036.2010.04358.x.
423. Barrett C.M., Patel D., Vaezi M.F. Laryngopharyngeal Reflux and Atypical Gastroesophageal Reflux Disease. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2020 Apr;30(2):361–376. doi: 10.1016/j.giec.2019.12.004.
424. Zavala-Solares M.R., Fonseca-Camarillo G., Valdovinos M. et al. Gene expression profiling of inflammatory cytokines in esophageal biopsies of different phenotypes of gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study. BMC Gastroenterol. 2021 May 3;21(1):201. doi: 10.1186/s12876–021–01707–7.
425. Zhang H.Y., Zhang X., Hormi-Carver K., Feagins L.A., Spechler S.J., Souza R.F. In non-neoplastic Barrett's epithelial cells, acid exerts early antiproliferative effects through activation of the Chk2 pathway. Cancer Res. 2007 Sep 15;67(18):8580–7. doi: 10.1158/0008–5472.CAN-07–2023.
426. Zhang T., Zhang B., Tian W., Wei Y., Wang F., Yin X., Wei X., Liu J., Tang X. Trends in gastroesophageal reflux disease research: A bibliometric and visualized study. Front Med (Lausanne). 2022 Sep 29;9:994534. doi: 10.3389/fmed.2022.994534.
427. 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 Jul;34(2):146–65. doi: 10.1111/j.1365–2036.2011.04709.x.
428. Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrilas P.J., Roman S., Savarino E., Sifrim D., Vaezi M., Yadlapati R., Gyawali C.P. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. Neurogastroenterol Motil. 2021 Apr;33(4):e14075. doi: 10.1111/nmo.14075.
429. Mönkemüller K., Wex T., Kuester D., Fry L.C., Kandulski A., Kropf S., Roessner A., Malfertheiner P. Role of tight junction proteins in gastroesophageal reflux disease. BMC Gastroenterol. 2012 Sep 20;12:128. doi: 10.1186/1471–230X-12–128.
430. Weijenborg P.W., Smout A.J., Verseijden C., van Veen H.A., Verheij J., de Jonge W.J., Bredenoord A.J. Hypersensitivity to acid is associated with impaired esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease with and without esophagitis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2014 Aug 1;307(3):G323–9. doi: 10.1152/ajpgi.00345.2013.
431. Caviglia R., Ribolsi M., Gentile M., Rabitti C., Emerenziani S., Guarino M.P., Petitti T., Cicala M. Dilated intercellular spaces and acid reflux at the distal and proximal oesophagus in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Mar 1;25(5):629–36. doi: 10.1111/j.1365–2036.2006.03237.x.
432. Jovov B., Que J., Tobey N.A., Djukic Z., Hogan B.L., Orlando R.C. Role of E-cadherin in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2011 Jun;106(6):1039–47. doi: 10.1038/ajg.2011.102.
433. Björkman E.V., Edebo A., Oltean M., Casselbrant A. Esophageal barrier function and tight junction expression in healthy subjects and patients with gastroesophageal reflux disease: functionality of esophageal mucosa exposed to bile salt and trypsin in vitro. Scand J Gastroenterol. 2013 Oct;48(10):1118–26. doi: 10.3109/00365521.2013.828772.
434. Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(1):2758. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2021–2758.  
Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):2758. doi: 10.15829/1728–8800–2021–2758.
435. Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(8):940–956. doi: 10.26442/00403660.2022.08.201523.  
Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. Терапевтический архив. 2022;94(8):940–956. doi: 10.26442/00403660.2022.08.201523.
436. Ivashkin V.T. Use of rebamipide in gastrointestinal diseases. Pediatric Dietetics Issues. 2020;18 (2):53–60. (in Russ.) doi: 10.20953/1727–5784–2020–2–53–60.  
Ивашкин В.Т. Применение ребамипида при заболеваниях желудочно-кишечного тракта Вопросы детской диетологии. 2020;18 (2):53–60. doi: 10.20953/1727–5784–2020–2–53–60.
437. Yoshida N., Kamada K., Tomatsuri N., Suzuki T., Takagi T., Ichikawa H., Yoshikawa T. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. Dig Dis Sci. 2010 Dec;55(12):3393–8. doi: 10.1007/s10620–010–1166–9.
438. Hong S.J., Park S.H., Moon J.S., Shin W.G., Kim J.G., Lee Y.C., Lee D.H., Jang J.Y., Kim J.J., Lee H.L., Lee S.W., Hwangbo Y., Xu J., Wang B., Xue Z., Liu F., Yuan Y., Leelakusolvong S., Dy F. The Benefits of Combination Therapy with Esomeprazole and Rebamipide in Symptom Improvement in Reflux Esophagitis: An International Multicenter Study. Gut Liver. 2016 Nov 15;10(6):910–916. doi: 10.5009/gnl15537.
439. Lazebnik L.B., Bordin D.S., Kozhurina T.S., Masharova A.A., Firsova L.D., Safonova O.V. Patient with heartburn: tactics of a general practitioner. Lechaschi Vrach. 2009;(7):5–9. (in Russ.)  
Лазебник Л.Б. Бордин Д.С., Кожурина Т.С., Машарова А.А., Фирсова Л.Д., Сафонова О.В. Больной с изжогой: тактика врача общей практики. Лечащий врач. 2009;(7):5–9.
440. Junghard O., Wiklund I. Validation of a four-graded scale for severity of heartburn in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. Value Health. 2008 Jul-Aug;11(4):765–70. doi: 10.1111/j.1524–4733.2007.00313.x.
441. Fass R., Fennerty M.B., Ofman J.J., Gralnek I.M., Johnson C., Camargo E., Sampliner R.E. The clinical and economic value of a short course of ome-

- prazole in patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology*. 1998 Jul;115(1):42–9. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70363-4.
442. Fass R., Ofman J.J., Sampliner R.E., Camargo L., Wendel C., Fennerty M.B. The omeprazole test is as sensitive as 24-h oesophageal pH monitoring in diagnosing gastro-oesophageal reflux disease in symptomatic patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000 Apr;14(4):389–96. doi: 10.1046/j.1365-2036.2000.00733.x.
  443. Schenk B.E., Kuipers E.J., Klinkenberg-Knol E.C., Festen H.P., Jansen E.H., Tuynman H.A., Schrijver M., Dieleman L.A., Meuwissen S.G. Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 1997 Nov;92(11):1997–2000. PMID: 9362179.
  444. Taghavi S.A., Ghasedi M., Saberi-Firoozi M., Alizadeh-Naeeni M., Bagheri-Lankarani K., Kaviani M.J., Hamidpour L. Symptom association probability and symptom sensitivity index: preferable but still suboptimal predictors of response to high dose omeprazole. *Gut.* 2005 Aug;54(8):1067–71. doi: 10.1136/gut.2004.054981.
  445. Bate C.M., Riley S.A., Chapman R.W., Durnin A.T., Taylor M.D. Evaluation of omeprazole as a cost-effective diagnostic test for gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999 Jan;13(1):59–66. doi: 10.1046/j.1365-2036.1999.00429.x.
  446. Villamil Morales IM, Gallego Ospina DM, Otero Regino WA. Impact of head of bed elevation in symptoms of patients with gastroesophageal reflux disease: a randomized single-blind study (IBELGA). *Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jun-Jul;43(6):310–321. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.01.007.
  447. Khan BA, Sodhi JS, Zargar SA, Javid G, Yattoo GN, Shah A, Gulzar GM, Khan MA. Effect of bed head elevation during sleep in symptomatic patients of nocturnal gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Jun;27(6):1078–82. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06968.x.
  448. Hamilton J.W., Boisen R.J., Yamamoto D.T., Wagner J.L., Reichelderfer M. Sleeping on a wedge diminishes exposure of the esophagus to refluxed acid. *Dig Dis Sci.* 1988 May;33(5):518–22. doi: 10.1007/BF01798350.
  449. Shishko V.I., Petrulevich Yu. Ya. Features of the clinical course and recommendations for the treatment of gastroesophageal reflux disease in patients combined with obstructive sleep apnea syndrome. *Recipe.* 2015, No. 1, pp. 60–69. (in Russ.)  
Шишко В.И., Петрулевич Ю.Я. Особенности клинического течения и принципы терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна. *Рецепт.* – 2015. – № 1. – С. 60–69.
  450. Konovalova M.D., Morozov S.V., Isakov V.A. Nutritional status of patients with different types of gastroesophageal reflux disease. *Problems of nutrition.* 2016, No 4, pp. 35–45. (in Russ.)  
Коновалова М.Д., Морозов С.В., Исаков В.А. Особенности питания больных с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Вопросы питания.* – 2016. – № 4. – С. 35–45.
  451. Kubo A., Block G., Quesenberry C.P.Jr., Buffler P., Corley D.A. Dietary guideline adherence for gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterol.* 2014 Aug 14;14:144. doi: 10.1186/1471-230X-14-144.
  452. Yan Z, Xu Y, Li K, Liu L. Genetic correlation between smoking behavior and gastroesophageal reflux disease: insights from integrative multi-omics data. *BMC Genomics.* 2024 Jun 27;25(1):642. doi: 10.1186/s12864-024-10536-3.
  453. Li LF, Chan RL, Lu L, Shen J, Zhang L, Wu WK, Wang L, Hu T, Li MX, Cho CH. Cigarette smoking and gastrointestinal diseases: the causal relationship and underlying molecular mechanisms (review). *Int J Mol Med.* 2014 Aug;34(2):372–80. doi: 10.3892/ijmm.2014.1786.
  454. Soroush A, Malekzadeh R, Roshandel G, Khoshnia M, Poustchi H, Kamangar F, Brennan P, Boffetta P, Dawsey SM, Abnet CC, Abrams JA, Etemadi A. Sex and smoking differences in the association between gastroesophageal reflux and risk of esophageal squamous cell carcinoma in a high-incidence area: Golestan Cohort Study. *Int J Cancer.* 2023 Mar 15;152(6):1137–1149. doi: 10.1002/ijc.34313.
  455. Kohata Y, Fujiwara Y, Watanabe T, Kobayashi M, Takemoto Y, Kamata N, Yamagami H, Tanigawa T, Shiba M, Watanabe T, Tominaga K, Shuto T, Arakawa T. Long-Term Benefits of Smoking Cessation on Gastroesophageal Reflux Disease and Health-Related Quality of Life. *PLoS One.* 2016 Feb 4;11(2): e0147860. doi: 10.1371/journal.pone.0147860.
  456. Osipenko MF, Kazakova EA, Kazakova EA, Bikbulatova EA, Shakalite YuD, Shakalite YuD. The relationship between obesity and upper digestive tract diseases. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2014;3(2):36 38. (In Russ.)  
Осипенко М.Ф., Казакова Е.А., Казакова Е.А., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д., Шакалите Ю.Д. Взаимосвязь ожирения с заболеваниями верхних отделов органов пищеварения. *Доказательная гастроэнтерология.* 2014;3(2):36 38.
  457. Semikina T.M., Kunitsyna M.A., Kashkina E.I., Zhukova E.V. Comprehensive assessment of risk and development of gastroesophageal reflux disease associated with obesity. *Practical Medicine.* 2018;(2):41–46. (in Russ.)  
Семикина Т.М., Куницына М.А., Кашкина Е.И. и др. Комплексная оценка риска и механизмов развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне ожирения. *Практическая медицина.* 2018;(2):41–46.
  458. Bakulina N.V., Tikhonov S.V., Efremova A.Yu., Mirtskhulava V.V. Features of GERD therapy in obese patients: A review. *Consilium Medicum.* 2023;25(5):361–367. doi: 10.26442/20751753.2023.5.202289.  
Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Ефремова А.Ю., Мирцхулава В.В. Особенности терапии ГЭРБ у пациентов с ожирением. *Consilium Medicum.* 2023;25(5):361–367. doi: 10.26442/20751753.2023.5.202289.
  459. Momma E, Koeda M, Tanabe T, Hoshikawa Y, Hoshino S, Kawami N, Kawagoe T, Tatsuguchi A, Kaise M, Iwakiri K. Relationship between gastroesophageal reflux disease (GERD) and constipation: laxative use is common in GERD patients. *Esophagus.* 2021 Jan;18(1):152–155. doi: 10.1007/s10388-020-00770-5.
  460. Al Jalal BA, Alnawah AK, Alturkie FM, Alqadhib KJ, Alabbadi MS, Ali SI, Al Hussaini HA. Overlap Between Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Constipation and Associated Risk Factors Among the General Population in Saudi Arabia. *Int J Gen Med.* 2024 Feb 26;17:669–683. doi: 10.2147/IJGM.S443974.
  461. Ogasawara N, Funaki Y, Kasugai K, Ebi M, Tamura Y, Izawa S, Sasaki M. Overlap Between Constipation and Gastroesophageal Reflux Disease in Japan: Results From an Internet Survey. *J Neurogastroenterol Motil.* 2022 Apr 30;28(2):291–302. doi: 10.5056/jnm21065.

462. Yanova O.B., Masharova A.A. Gastroesophageal reflux disease combined with chronic constipation in elderly patients. *Clinical Gerontology*. 2008, No. 1, pp. 26–29. (in Russ.)  
Янова О.Б., Машарова А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в сочетании с хроническим запором у пожилых больных. *Клиническая геронтология*. – 2008. – № 1. – С. 26–29.
463. Choung RS, Rey E, Richard Locke G 3rd, Schleck CD, Baum C, Zinsmeister AR, Talley NJ. Chronic constipation and co-morbidities: A prospective population-based nested case-control study. *United European Gastroenterol J*. 2016 Feb;4(1):142–51. doi: 10.1177/2050640614558476.
464. Lazebnik L.B., Turkina S.V., Golovanova E.V., Ardatskaya M.D., Ostroumova O.D., Komissarenko I.A., Korochanskaya N.V., Kozlova I.V., Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Levchenko S.V., Loranskaya I.D., Tkachenko E.I., Sitkin S.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Shemerovsky K.A. Constipation in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(3):10–33. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-175–3–10–33.  
Лазебник Л.Б., Туркина С.В., Голованова Е.В., Ардатская М.Д., Остроумова О.Д., Комиссаренко И.А., Корочанская Н.В., Козлова И.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Левченко С.В., Лоранская И.Д., Ткаченко Е.И., Ситкин С.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Шемеровский К.А. Запоры у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(3):10–33. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-175–3–10–33.
465. Batoeva T.B., Baldanova S.A., Baklanova S.N., et al. Therapeutic exercise for gastroesophageal reflux disease. *Forum of young scientists*. 2021;6 (58):122–129. (in Russ.)  
Батоева Т.Б., Балданова С.А., Бакланова С.Н. и др. Лечебная физкультура при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Форум молодых ученых*. 2021;6 (58):122–129.
466. Sadafi S, Azizi A, Pasdar Y, Shakiba E, Darbandi M. Risk factors for gastroesophageal reflux disease: a population-based study. *BMC Gastroenterol*. 2024 Feb 5;24(1):64. doi: 10.1186/s12876–024–03143–9.
467. Djärv T, Wikman A, Nordenstedt H, Johar A, Lagergren J, Lagergren P. Physical activity, obesity and gastroesophageal reflux disease in the general population. *World J Gastroenterol*. 2012 Jul 28;18(28):3710–4. doi: 10.3748/wjg.v18.i28.3710.
468. Jozkow P, Wasko-Czopnik D, Medras M, Paradowski L. Gastroesophageal reflux disease and physical activity. *Sports Med*. 2006;36(5):385–91. doi: 10.2165/00007256–200636050–00002.
469. Iurenev G.L., Sirota N.A., Dicheva D.T., Bitkova E.N., Maev I.V. Role of psychological correction in the combination treatment of patients with gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(8):42–49. (in Russ.)  
Юренев Г.Л., Сирота Н.А., Дичева Д.Т. и др. Роль психологической коррекции в комплексном лечении больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2014;86(8):42–49.
470. Odarushchenko O.I., Shakula A.V., Pavlov A.I. Psychological diagnosis and rehabilitation of patients with gastroesophageal reflux disease. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2019;(3):59–64. (in Russ.)  
Одарущенко О.И., Шакула А.В., Павлов А.И. Психологическая диагностика и реабилитация пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Вестник восстановительной медицины*. – 2019. – № 3. – С. 59–64.
471. Kravtsova N.A., Kinyaykina E.V., Trukhan V.V. Identity of Patients with Reflux Disease in Connection with Aggression. *Klinicheskaya i spetsial'naya psikhologiya* = Clinical Psychology and Special Education. 2021;11(1):23–43. doi: 10.17759/cpse.2022110102. (In Russ.)  
Кравцова Н.А., Киняйкина Е.В., Трухан В.В. Идентичность пациентов с рефлюксной болезнью в связи с агрессией [Электронный ресурс] // *Клиническая и специальная психология*. 2021;11(1):23–43. doi: 10.17759/cpse.2022110102.
472. Gareev D.A., Ovsyuk D.N., Mazitov V.F., et al. Psychosomatic disorders in patients with gastroesophageal reflux disease and their pharmacological correction. *Young Scientist*. 2021;23 (365):125–127. (in Russ.)  
Гареев Д.А., Овсяук Д.Н., Мазитов В.Ф. и др. Психосоматические расстройства у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и их фармакологическая коррекция. *Молодой ученый*. 2021;23 (365):125–127.
473. Gyawali C.P., Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):302–318. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.049.
474. 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 Aug;11(Suppl 12):S1594–S1601. doi: 10.21037/jtd.2019.06.42.
475. Heidarzadeh-Esfahani N, Soleimani D, Hajiahmadi S, Moradi S, Heidarzadeh N, Nachvak SM. Dietary Intake in Relation to the Risk of Reflux Disease: A Systematic Review. *Prev Nutr Food Sci*. 2021 Dec 31;26(4):367–379. doi: 10.3746/pnf.2021.26.4.367.
476. Dai YK, Wu YB, Wen H, Li RL, Chen WJ, Tang C, Lu L, Hu L. Different Traditional Herbal Medicines for the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease in Adults. *Front Pharmacol*. 2020 Jul 16;11:884. doi: 10.3389/fphar.2020.00884.
477. Benamouzig R., Airinei G. Diet and reflux. *J Clin Gastroenterol* 2007;41 Suppl 2: S64–S71. doi: 10.1097/MCG.0b013e318032bed3.
478. El-Serag HB, Satia JA, Rabeneck L. Dietary intake and the risk of gastro-oesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers. *Gut*. 2005 Jan;54(1):11–7. doi: 10.1136/gut.2004.040337.
479. Tutelyan V.A., Samsonov M.A., Baranovsky A.Yu. *Dietetics 5th ed.* St. Petersburg: Piter, 2017. 1104 p.; *Handbook of Dietetics*. Moscow. Medicine, 2002. 544 P. (in Russ.)  
Тутельян В.А., Самсонов М.А., Барановский А.Ю. *Диетология 5-е изд.* – СПб.: Питер, 2017. – 1104 с.; *Справочник по диетологии* / – М.: Медицина, 2002. – С. 544.
480. Ovsepiyan M.A., Barkalova E.V., Andreev D.N., Maev I.V. Optimizing the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease: focus on nutritional risk factors and nutritional approaches. *MeditinskiySovet*. 2023;17(8):51–58. (In Russ.) doi: 10.21518/ms2023–124.  
Овсебян М.А., Баркалова Е.В., Андреев Д.Н., Маев И.В. Оптимизация лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: акцент на нутритивные факторы риска и диетологические подходы. *Медицинский совет*. 2023;17(8):51–58. doi: 10.21518/ms2023–124.
481. Nandurkar S, Locke GR 3rd, Fett S, Zinsmeister AR, Cameron AJ, Talley NJ. Relationship between body

- mass index, diet, exercise and gastro-oesophageal reflux symptoms in a community. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Sep 1;20(5):497–505. doi: 10.1111/j.1365–2036.2004.02156.x.
482. Innovations in Adult Nutrition: Annual Publication with Catalog. Issue 1 / Edited by V.A. Tutelyan, D.B. Nikityuk, A.V. Pogozheva, A.E. Shestopalov, T.S. Popova. Moscow: Medical Information Agency, 2021. 176 p. (in Russ.)
- Инновации в питании для взрослых: Ежегодное издание с каталогом. Выпуск 1 / Под ред. В.А. Тутельяна, Д.Б. Никитюка, А.В. Погожевой, А.Е. Шестопалова, Т.С. Поповой. – М: ООО «Медицинское информационное агентство», 2021. – 176 с.
483. Kuzmina L.P., Pilat T.L., Sorkina N.S., et al. Methodological recommendations “Efficiency of using a hypocholesterol diet in individuals with lipid metabolism disorders”. Moscow. Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute of Medical Technologies”. 2015. 14 p. (in Russ.)
- Кузьмина Л.П., Пилат Т.Л., Соркина Н.С., и др. Методические рекомендации «Эффективность использования гипохолестериновой диеты у лиц с нарушениями липидного обмена». ФГБНУ «НИИ МТ». 2015. – 14 с.
484. Lukić M, Segec A, Segec I, Pinotić L, Pinotić K, Atalić B, Solić K, Vcev A. The impact of the vitamins A, C and E in the prevention of gastroesophageal reflux disease, Barrett’s oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Coll Antropol.* 2012 Sep;36(3):867–72. PMID: 23213946.
485. Pilat T.L., Kuzmina L.P., Gurevich K.G. et al. [Methodological recommendations “Nutrition prevention and rehabilitation in diseases of the gastrointestinal tract”]. Moscow. 2019, 36 p. (in Russ.)
- Методические рекомендации «Нутрициологическая профилактика и реабилитация при заболеваниях желудочно-кишечного тракта» / Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Гуревич К.Г. и др. – М. – 2019. – 36 с.
486. Pilat TL, Kuzmina LP, Lashina EL, Kolyaskina MM, Bezrukavnikova LM, Bessonov VV, Korosteleva MM, Gurevich KG, Lagutina NP, Khanferyan RA. Oatmeal with herbs and flax seeds reduces abdominal pain in patients with gastrointestinal diseases. *Russian Journal of Evidence based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya.* 2020;9(2):20–29. (In Russ.) doi: 10.17116/dokgastro2020902120.
- Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Лашина Е.Л., Коляскина М.М., Безрукавникова Л.М., Бессонов В.В., Коростелева М.М., Гуревич К.Г., Лагутина Н.П., Ханферьян Р.А. Овсяная каша с травами и семенами льна способствует уменьшению абдоминального болевого синдрома при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Доказательная гастроэнтерология.* 2020;9(2):20–29. doi: 10.17116/dokgastro2020902120.
487. Pilat TL, Kuzmina LP, Lashina EL, Kolyaskina MM, Bezrukavnikova LM, Bessonov VV, Korosteleva MM, Gurevich KG, Lagutina NP, Khanferyan RA. Experience of application of specialized food product of dietary therapeutic and dietary preventive nutrition in case of inflammatory diseases of gastrointestinal tract. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(4):107–113. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2020–4–107–113.
- Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Лашина Е.Л. и др. Опыт применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет.* 2020;(4):107–113. doi: 10.21518/2079–701X-2020–4–107–113.
488. Pilat T.L., Lashina E.L., Kolyaskina M.M., et al. Efficacy of LEOVIT GASTRO in diseases of the gastrointestinal tract. *Remedium Povolzhye.* 2020;2(179):20–21.
- Пилат Т.Л., Лашина Е.Л., Коляскина М.М., и др. Эффективность «ЛЕОВИТ GASTRO» при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Ремедиум Поволжье.* 2020;2(179):20–21.
489. Pilat T.L., Lashina E.L., Kolyaskina M.M. et al. The effect of a specialized dietary cocktail with plant components on reparative processes in various gastrointestinal diseases. *Poliklinika Journal.* 2020;1(2):100–110. (in Russ.)
- Пилат Т.Л., Лашина Е.Л., Коляскина М.М. и др. Влияние специализированного диетического коктейля с растительными компонентами на репаративные процессы при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Журнал Поликлиника.* 2020;1(2):100–110.
490. Pilat T.L., Kuzmina L.P., Izmerova I.I. Detoxification nutrition / edited by T.L. Pilat. Moscow. GEOTAR-Media, 2012. 688 p. (in Russ.)
- Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Измерова И.И. Детоксикационное питание / под ред. Т.Л. Пилат. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 688 с.
491. Pilat T.L., Kuzmina L.P., Kolyaskina M.M., Bezrukavnikova L.M. The role of the gastrointestinal tract in the processes of intoxication and detoxification of the body. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;183(11):118–125. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-183–11–118–125.
- Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Коляскина М.М., Безрукавникова Л.М. Роль желудочно-кишечного тракта в процессах интоксикации и детоксикации организма. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;183(11):118–125. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-183–11–118–125.
492. Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Abdulganiyeva D.I. et al. VI national guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and *Helicobacter pylori*-associated diseases (VI Moscow agreement). *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;(2):3–21. (In Russ.)
- Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;(2):3–21.
493. Vologzhanina L.G., Vladimirovsky E.V. Efficiency of drinking sulfate magnesium-calcium mineral water in the complex treatment of patients with duodenal ulcer combined with gastroesophageal reflux disease. *Issues of balneology, physiotherapy, and exercise therapy.* 2005; 6: 17–19. (in Russ.)
- Воложанина Л.Г., Владимирский Е.В. Эффективность применения питьевой сульфатной магниевой кальциевой минеральной воды в комплексном лечении больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, сочетающейся с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2005; 6: 17–19.
494. Efendieva M.T., Badtieva V.A., Rusenko N.I. Magnesium-containing mineral waters in the treatment of patients with cardiac manifestations of GERD. *Issues of balneology, physiotherapy and exercise therapy.* 2006; 6: 31–34. (in Russ.)



- Эфендиева М.Т., Бадтиева В.А., Русенко Н.И. Магнийсодержащие минеральные воды в лечении больных с кардиальными проявлениями ГЭРБ. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2006; 6: 31–34.
495. Usmanov F.F., Gilmudinov A.R., Kunafin A.F., et al. Use of drinking mineral water in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2013; 8(6): 135–137. (in Russ.)  
Усманов Ф.Ф., Гильмутдинов А.Р., Кунафин А.Ф., и др. Применение питьевой минеральной воды в терапии больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Медицинский вестник Башкортостана. 2013; 8(6): 135–137.
496. Kazyulin A.N., Dicheva D.T., Partsvaniya-Vinogradova E.V. Evaluation of the therapeutic effectiveness of the use of natural borjomi mineral water in patients with gastroesophageal disease. Farmateka. 2016; 15: 44–53. (In Russ.).  
Казюлин А.Н., Дичева Д.Т., Парцвания Виноградова Е.В. Изучение терапевтической эффективности применения минеральной природной воды Боржомского месторождения у пациентов с ГЭРБ. Фарматека. 2016; 15: 44–53.
497. Dragomiretska NV, Babov KD, Gushcha SG, Zabolotna IB, Plakida AL, Izha AN, Babova IK, Nasibullin BA, Trubka IA. Application of mineral waters in the complex treatment of patients with gastroesophageal reflux disease. Minerva Gastroenterol Dietol. 2020 Sep;66(3):225–237. doi: 10.23736/S1121–421X.20.02601-X.
498. Miwa H, Igarashi A, Teng L, Uda A, Deguchi H, Tango T. Systematic review with network meta-analysis: indirect comparison of the efficacy of vonoprazan and proton-pump inhibitors for maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease. J Gastroenterol. 2019 Aug;54(8):718–729. doi: 10.1007/s00535–019–01572-y.
499. Miner P Jr, Orr W, Filippone J, Jokubaitis L, Sloan S. Rabeprazole in nonerosive gastroesophageal reflux disease: a randomized placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol. 2002 Jun;97(6):1332–9. doi: 10.1111/j.1572–0241.2002.05769.x.
500. Zhu HD, Wang H, Xia XM, Xu SM, Lan Y. Rabeprazole 10 mg versus 20 mg in preventing relapse of gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. Chin Med J (Engl). 2013 Aug;126(16):3146–50. PMID: 23981627.
501. Cutler A, Robinson M, Murthy A, Delemos B. Rabeprazole 20 mg for erosive esophagitis-associated symptoms in a large, community-based study: additional results. Dig Dis Sci. 2010 Feb;55(2):338–45. doi: 10.1007/s10620–009–0864–7.
502. Pchelintsev M.V. Treatment of gastroesophageal reflux disease in light of the latest recommendations. The role of proton pump inhibitors. Consilium Medicum. Gastroenterology. 2014;(1):5–9. (in Russ.)  
Пчелинцев М.В. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в свете последних рекомендаций. Место ингибиторов протонной помпы. Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2014;(1):5–9.
503. Lazebnik LB, Masharova AA, Vasnev OS, Bordin DS, Valitova ER, Ivanova OB. [Gastroesophageal reflux disease in the elderly patients: epidemiology, clinical features, therapy]. Eksp Klin Gastroenterol. 2010;(12):10–6. Russian. PMID: 21560614.  
Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Васнев О.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых: эпидемиология, клиника, лечение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;(12):10–6.
504. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut. 2012 May;61(5):646–64. doi: 10.1136/gut-jnl-2012–302084.
505. Hatlebakk JG, Katz PO, Kuo B, Castell DO. Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40 mg daily. Aliment Pharmacol Ther. 1998 Dec;12(12):1235–40. doi: 10.1046/j.1365–2036.1998.00426.x.
506. Lee RD, Mulford D, Wu J, Atkinson SN. The effect of time-of-day dosing on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR: evidence for dosing flexibility with a Dual Delayed Release proton pump inhibitor. Aliment Pharmacol Ther. 2010 May;31(9):1001–11. doi: 10.1111/j.1365–2036.2010.04272.x.
507. Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi J, et al. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2006 May 15;23(10):1473–7. doi: 10.1111/j.1365–2036.2006.02911.x.
508. Ribolsi M, Cicala M, Zentilin P, et al. Prevalence and clinical characteristics of refractoriness to optimal proton pump inhibitor therapy in non-erosive reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Nov;48(10):1074–1081. doi: 10.1111/apt.14986.
509. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. Gut. 2009 Feb;58(2):295–309. doi: 10.1136/gut.2007.145581.
510. Fass R., Gasiorowska A. Refractory GERD what is it? Curr Gastroenterol Rep. 2008;10:252–257. doi: 10.1007/s11894–008–0052–5.
511. Hillman L, Yadlapati R, Thuluvath AJ, et al. A review of medical therapy for proton pump inhibitor nonresponsive gastroesophageal reflux disease. Dis Esophagus. 2017 Sep 1;30(9):1–15. doi: 10.1093/dote/dox055.
512. Chong E, Ensom MH. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review. Pharmacotherapy. 2003 Apr;23(4):460–71. doi: 10.1592/phco.23.4.460.32128.
513. Sakai T, Aoyama N, Kita T, et al. CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. Pharm Res. 2001 Jun;18(6):721–7. doi: 10.1023/a:1011035007591.
514. Ichikawa H, Sugimoto M, Sugimoto K, et al. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. J Gastroenterol Hepatol. 2016 Apr;31(4):716–26. doi: 10.1111/jgh.13233.
515. Kahrilas PJ, Boeckxstaens G, Smout AJ. Management of the patient with incomplete response to PPI therapy. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2013 Jun;27(3):401–14. doi: 10.1016/j.bpg.2013.06.005.
516. Rettura F, Bronzini F, Campigotto M, et al. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. Front Med (Lausanne). 2021 Nov 1;8:765061. doi: 10.3389/fmed.2021.765061.
517. Graham DY, Tansel A. Interchangeable Use of Proton Pump Inhibitors Based on Relative Potency. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 Jun;16(6):800–808.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.033.
518. Katz PO, Koch FK, Ballard ED, et al. Comparison of the effects of immediate-release omeprazole oral suspension, delayed-release lansoprazole capsules and delayed-release esomeprazole capsules on nocturnal gastric acidity after bedtime dosing in patients with night-time

- GERD symptoms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Jan 15;25(2):197–205. doi: 10.1111/j.1365–2036.2006.03191.x.
519. Package insert: Immediate-release omeprazole [(IR-OME) zegerid power for oral suspension. Santarus Inc, San Diego, CA, USA]. December, 2004. Zegerid-immediate-release omeprazole. *Med Lett Drugs Ther.* 2005;47 (1206):29.
  520. Castell D, Bagin R, Goldlust B, et al. Comparison of the effects of immediate-release omeprazole powder for oral suspension and pantoprazole delayed-release tablets on nocturnal acid breakthrough in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Jun 15;21(12):1467–74. doi: 10.1111/j.1365–2036.2005.02513.x.
  521. Dal-Paz K, Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, et al. Low levels of adherence with proton pump inhibitor therapy contribute to therapeutic failure in gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus.* 2012 Feb;25(2):107–13. doi: 10.1111/j.1442–2050.2011.01227.x.
  522. Marrero JM, de Caestecker JS, Maxwell JD. Effect of famotidine on oesophageal sensitivity in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 1994 Apr;35(4):447–50. doi: 10.1136/gut.35.4.447.
  523. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology.* 2002 Mar;122(3):625–32. doi: 10.1053/gast.2002.31876.
  524. Mainie I, Tutuian R, Castell DO. Addition of a H2 receptor antagonist to PPI improves acid control and decreases nocturnal acid breakthrough. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Jul;42(6):676–9. doi: 10.1097/MCG.0b013e31814a4e5c.
  525. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V., Dronova O.B., Kucheryavyy Yu.A., Pirogov S.S., Sayfutdinov R.G., Uspenskiy Yu.P., Sheptulin A.A., Andreev D.N., Rumyantseva D.E. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(4):70–97. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–4–70–97.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В., Дронова О.Б., Кучерявый Ю.А., Пирогов С.С., Сайфутдинов Р.Г., Успенский Ю.П., Шептулин А.А., Андреев Д.Н., Румянцева Д.Е. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(4):70–97. doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–4–70–97.
526. Reimer C, Lødrup AB, Smith G, Wilkinson J, Bytzer P. Randomised clinical trial: alginate (Gaviscon Advance) vs. placebo as add-on therapy in reflux patients with inadequate response to a once daily proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Apr;43(8):899–909. doi: 10.1111/apt.13567.
  527. Belei O, Olariu L, Dobrescu A, Marcovici T, Marginean O. Is It Useful to Administer Probiotics Together With Proton Pump Inhibitors in Children With Gastroesophageal Reflux? *J Neurogastroenterol Motil.* 2018 Jan 30;24(1):51–57. doi: 10.5056/jnm17059.
  528. Kiecka A, Szczepanik M. Proton pump inhibitor-induced gut dysbiosis and immunomodulation: current knowledge and potential restoration by probiotics. *Pharmacol Rep.* 2023 Aug;75(4):791–804. doi: 10.1007/s43440–023–00489-x.
  529. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, Freedberg DE, Abrams JA, Poole AC, Sutter JL, Welter D, Ley RE, Bell JT, Spector TD, Steves CJ. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut.* 2016 May;65(5):749–56. doi: 10.1136/gutjnl-2015–310861.
  530. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, Fu J, Mujagic Z, Vork L, Tigchelaar EF, Jankipersadsing SA, Cenit MC, Harmsen HJ, Dijkstra G, Franke L, Xavier RJ, Jonkers D, Wijmenga C, Weersma RK, Zhernakova A. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut.* 2016 May;65(5):740–8. doi: 10.1136/gutjnl-2015–310376.
  531. Shi YC, Cai ST, Tian YP, Zhao HJ, Zhang YB, Chen J, Ren RR, Luo X, Peng LH, Sun G, Yang YS. Effects of Proton Pump Inhibitors on the Gastrointestinal Microbiota in Gastroesophageal Reflux Disease. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2019 Feb;17(1):52–63. doi: 10.1016/j.gpb.2018.12.004.
  532. Fujimori S. What are the effects of proton pump inhibitors on the small intestine? *World J Gastroenterol.* 2015 Jun 14;21(22):6817–9. doi: 10.3748/wjg.v21.i22.6817.
  533. Giamarellos-Bourboulis EJ, Pyleris E, Barbatzas C, Pistiki A, Pimentel M. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with irritable bowel syndrome and is independent of proton pump inhibitor usage. *BMC Gastroenterol.* 2016 Jul 11;16(1):67. doi: 10.1186/s12876–016–0484–6.
  534. Su T, Lai S, Lee A, He X, Chen S. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol.* 2018 Jan;53(1):27–36. doi: 10.1007/s00535–017–1371–9.
  535. Barrett JS, Canale KE, Gearry RB, Irving PM, Gibson PR. Probiotic effects on intestinal fermentation patterns in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2008 Aug 28;14(32):5020–4. doi: 10.3748/wjg.14.5020.
  536. Al Sharaby A, Abugoukh TM, Ahmed W, Ahmed S, Elshaikh AO. Do Probiotics Prevent Clostridium difficile-Associated Diarrhea? *Cureus.* 2022 Aug 2;14(8):e27624. doi: 10.7759/cureus.27624.
  537. Del Piano M, Anderloni A, Balzarini M, Ballarè M, Carmagnola S, Montino F, Orsello M, Pagliarulo M, Tari R, Soattini L, Sforza F, Mogna L, Mogna G. The innovative potential of Lactobacillus rhamnosus LR06, Lactobacillus pentosus LPS01, Lactobacillus plantarum LP01, and Lactobacillus delbrueckii Subsp. delbrueckii LDD01 to restore the “gastric barrier effect” in patients chronically treated with PPI: a pilot study. *J Clin Gastroenterol.* 2012 Oct;46 Suppl: S18–26. doi: 10.1097/MCG.0b013e318267b55d.
  538. Liu W, Xie Y, Li Y, Zheng L, Xiao Q, Zhou X, Li Q, Yang N, Zuo K, Xu T, Lu NH, Zhang H. Protocol of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of probiotics on the gut microbiome of patients with gastro-oesophageal reflux disease treated with rabeprazole. *BMC Gastroenterol.* 2022 May 20;22(1):255. doi: 10.1186/s12876–022–02320-y.
  539. Trukhan D.I. Drug safety: focus on long-term therapy with proton pump inhibitors. Probable side effects. Clinical analysis in general medicine. 2024; 5 (1): 48–56 (In Russ.) doi: 10.47407/kr2023.5.1.00360.
- Трухан Д.И. Лекарственная безопасность: в фокусе долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Вероятные побочные эффекты. Клинический разбор в общей медицине. 2024; 5 (1): 48–56. doi: 10.47407/kr2023.5.1.00360.
540. Khomeriki N.M., Khomeriki S.G. Is an optimization of the use of proton pump inhibitors feasible in the real world medical practice? *Almanac of Clinical Medicine.*

- 2022;50(6):357–366. (in Russ.) doi: 10.18786/2072–0505–2022–50–051.  
Хомерики Н.М., Хомерики С.Г. Возможна ли оптимизация применения ингибиторов протонной помпы в реальной врачебной практике? Альманах клинической медицины. 2022;50(6):357–366.
541. Maideen NMP. Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors. *Chonnam Med J*. 2023 May;59(2):115–127. doi: 10.4068/cmj.2023.59.2.115.
542. Alblooshi AJ, Baig MR, Anbar HS. Patients' Knowledge and Pharmacists' Practice Regarding the Long-Term Side Effects of Proton Pump Inhibitors; a Cross-sectional Study. *Arch Acad Emerg Med*. 2024 Mar 7;12(1):e35. doi: 10.22037/aaem.v12i1.2305.
543. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, de Baaij JHF. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Acta Physiol (Oxf)*. 2022 Aug;235(4):e13846. doi: 10.1111/apha.13846.
544. Farrell B, Pottier K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, Rojas-Fernandez C, Walsh K, Welch V, Moayyedi P. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2017 May;63(5):354–364.
545. Al-Aly Z, Maddukuri G, Xie Y. Proton Pump Inhibitors and the Kidney: Implications of Current Evidence for Clinical Practice and When and How to Deprescribe. *Am J Kidney Dis*. 2020 Apr;75(4):497–507. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.07.012.
546. Maes ML, Fixen DR, Linnebur SA. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf*. 2017 Sep;8(9):273–297. doi: 10.1177/2042098617715381.
547. Pakkiri Maideen NM, Jumale A, Balasubramanian R. Drug Interactions of Metformin Involving Drug Transporter Proteins. *Adv Pharm Bull*. 2017 Dec;7(4):501–505. doi: 10.15171/apb.2017.062.
548. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. *Gastroenterology*. 2022 Apr;162(4):1334–1342. doi: 10.1053/j.gastro.2021.12.247.
549. Sychev D.A., Zhuchkov A.V., Tereshchenko O.V., Ivashchenko D.V. Tapering (deprescribing) of benzodiazepine tranquilizers. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):89–95. (In Russ.) doi: 10.14412/2074–2711–2019–1–89–95.  
Сычев Д.А., Жучков А.В., Терещенко О.В., Иващенко Д.В. Постепенная отмена (депрескрайбинг) бензодиазепиновых транквилизаторов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):89–95. doi: 10.14412/2074–2711–2019–1–89–95.
550. Tkacheva O.N., Ostroumova O.D., Kotovskaya Yu.V. et al. Deprescribing of proton pump inhibitors in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 2019;28(1):70–74. (in Russ.) doi: 10.32756/0869–5490–2019–1–70–74.  
Ткачева О.Н., Остроумова О.Д., Котовская Ю.В. и др. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы у пациентов пожилого и старческого возраста. *Клин фармакол тер* 2019;28(1):70–74. doi: 10.32756/0869–5490–2019–1–70–74.
551. Leushina E.A. Deprescribing of proton pump inhibitors in older adults. *Potential of Modern Science*. 2022, pp. 163–166. (in Russ.)  
Леушина Е.А. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы у людей старшей возрастной группы. *Потенциал современной науки*. – 2022. – С. 163–166.
552. Carolyn Gaulke. Deprescribing Proton Pump Inhibitors: Updated Clinical Guidelines. *The Journal for Nurse Practitioners*. 2024;20(9):105159. doi: 10.1016/j.nurpra.2024.105159.
553. Rossi A, Perrella L, Scotti S, Olmastroni E, Galimberti F, Ardoino I, Orlando V, Menditto E, Franchi C, Casula M. Approaches to Deprescribing Proton Pump Inhibitors in Clinical Practice: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2024 Oct 21;13(20):6283. doi: 10.3390/jcm13206283.
554. Inadomi JM, McIntyre L, Bernard L, Fendrick AM. Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. *Am J Gastroenterol*. 2003 Sep;98(9):1940–4. doi: 10.1111/j.1572–0241.2003.07665.x.
555. Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, et al. Canadian Association of Gastroenterology GERD Consensus Group. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults – update 2004. *Can J Gastroenterol*. 2005 Jan;19(1):15–35. doi: 10.1155/2005/836030.
556. Algorithm for deprescribing proton pump inhibitors (PPIs) for elderly and senile patients (60 years and older)]. (in Russ.) Available at: [https://rgnkc.ru/images/pdf\\_documents/Depreskraibing/Depreskraibing\\_2\\_0\\_2.pdf](https://rgnkc.ru/images/pdf_documents/Depreskraibing/Depreskraibing_2_0_2.pdf) (Accessed: 01.05.2025.)  
Алгоритм депрескрайбинга ингибиторов протонной помпы (ИПП) для больных пожилого и старческого возраста (60 лет и старше) [https://rgnkc.ru/images/pdf\\_documents/Depreskraibing/Depreskraibing\\_2\\_0\\_2.pdf](https://rgnkc.ru/images/pdf_documents/Depreskraibing/Depreskraibing_2_0_2.pdf)
557. Ortenberg E.A., Lyapina M.V., Dorodnyeva E.F. Competitive proton pump inhibitors – status and Prospects of use. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(4):86–92. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-212–4–86–92.  
Ортенберг Э.А., Ляпина М.В., Дороднева Е.Ф. Калий-конкурентные ингибиторы протонной помпы – состояние и перспективы использования. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(4):86–92. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-212–4–86–92.
558. Anik AH, Proma FA, Saha P, Sarker S. Tegoprazan as a New Remedy for Gastrointestinal Diseases in Comparison with its Therapeutic Predecessors: A Mini-Review. *Curr Drug Res Rev*. 2023 Apr 28. doi: 10.2174/2589977515666230428140741.
559. Kim JS, Seo SI, Kang SH, Lee SK, Kim AR, Park HW, Kim BT, Song GS. Effects of Tegoprazan Versus Esomeprazole on Nighttime Heartburn and Sleep Quality in Gastroesophageal Reflux Disease: A Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial. *J Neurogastroenterol Motil*. 2023 Jan 30;29(1):58–64. doi: 10.5056/jnm22104.
560. Zong Y, Lan C, Li X, Chen W, Chen H, Liao A, Liu S, Hu C, Wu Y, Zhang S. Efficacy and safety of tegoprazan for duodenal ulcers in Chinese patients: a multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority, phase III study. *Curr Med Res Opin*. 2024 Nov;40(11):1855–1862. doi: 10.1080/03007995.2024.2414090.
561. Kim SH, Cho KB, Chun HJ, Lee SW, Kwon JG, Lee DH, Kim SG, Jung HY, Kim JW, Lee JS, Park H, Choi SC, Jee SR, Kim HS, Ko KH, Park SJ, Lee YC, Park SH, Kim AR, Kim EJ, Park HW, Kim BT, Song GS. Randomised clinical trial: comparison of tegoprazan and placebo in non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Aug;54(4):402–411. doi: 10.1111/apt.16477.
562. Cho YK, Kim JH, Kim HS, Kim TO, Oh JH, Choi SC, Moon JS, Lee SK, Jung SW, Kim SS, Jung HK, Lee SP,

- Cheon GJ, Park MI, Jung HY, Ko KH, Sung IK, Lee SH, Lee JY, Lee ST, Rhee PL, Kim N, Hong SJ, Kim HJ, Kim GH, Lee KJ, Kim SK, Shin WG, Lee OY. Randomised clinical trial: comparison of tegoprazan and lansoprazole as maintenance therapy for healed mild erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023 Jan;57(1):72–80. doi: 10.1111/apt.17255.
563. Shin CM, Choi SC, Cho JW, Kim SY, Lee OJ, Kim DH, Cho YK, Lee JY, Lee SK, Shin JE, Kim GH, Park SY, Hong SJ, Jung HK, Lee SJ, Youn YH, Jeon SW, Sung IK, Park MI, Lee OY. Comparison of Tegoprazan and Lansoprazole in Patients With Erosive Esophagitis up to 4 Weeks: A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator Phase 4 Trial. *Neurogastroenterol Motil.* 2025 Jan;37(1): e14969. doi: 10.1111/nmo.14969.
564. Zhu H, Xue Q, Song Y, Zhang Z, Li X, Lyu S, Zhan Q, Liu F, Lu L, Zhong L, Chen W, Shao D, Ding Y, Liu D, Yang X, Huang Z, Li Z, Du Y. Efficacy and safety of tegoprazan (LXI-15028) vs. esomeprazole in patients with erosive esophagitis: A multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority phase III trial. *Chin Med J (Engl).* 2025 Oct 5;138(19):2464–2471. doi: 10.1097/CM9.0000000000003276.
565. Hussaini H, Kebede TM, Afework TS, Kumari D, Fadeyi O, Chaudhari SS, Habib I, Hirani S. Comparative Efficacy and Safety of Tegoprazan Versus Proton Pump Inhibitors for Erosive Esophagitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2025 May 1;17(5): e83302. doi: 10.7759/cureus.83302.
566. Jeon HK, Kim GH, Cheon YI, Shin SC, Lee BJ. Efficacy of Tegoprazan in Patients with Laryngopharyngeal Reflux Disease: A Preliminary Feasibility Study. *J Clin Med.* 2023 Sep 22;12(19):6116. doi: 10.3390/jcm12196116.
567. Piyush Agarwal, Brajesh Kumar Jha, Jaganmohan Somagoni, et al. Efficacy and Safety of Tegoprazan in Patients with Erosive Gastroesophageal Reflux Disease – A Multi-country, Prospective, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group Study. *Japanese Journal of Gastroenterology.* 2025 June; 11(1). doi: 10.52338/jjogastro.2025.4829.
568. Trukhan DI, Degovtsov EN, Novikov AY. Antacids in real clinical practice. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2023;(8):59–67. (In Russ.) doi: 10.21518/ms2023-141.
- Трухан ДИ, Деговцов ЕН, Новиков АЮ. Антациды в реальной клинической практике. *Медицинский Совет.* 2023;(8):59–67. (in Russ.) doi: 10.21518/ms2023-141.
569. Saco LS, Orlando RC, Levinson SL, Bozyski EM, Jones JD, Frakes JT. Double-blind controlled trial of bethanechol and antacid versus placebo and antacid in the treatment of erosive esophagitis. *Gastroenterology.* 1982 Jun;82(6):1369–73. PMID: 7040158.
570. Samsonov A.A. GERD and the place of modern antacid drugs in the treatment of the disease. *Medical Bulletin* 2007; 42 (427): 11. (in Russ.)
- Самсонов А.А. ГЭРБ и место современных антацидных препаратов в терапии заболевания. *Медицинский вестник* 2007; 42 (427): 11.
571. V'iuchnova ES, Nikushina IN, Odintsova AN, et al. The current concepts of the role of antacid preparations in the treatment of acid-dependent diseases. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2014;3(3):73–75. (In Russ.)
- Вьючнова Е.С., Никушкина И.Н., Одинцова А.Н., и др. Современные представления о роли антацидных препаратов в лечении кислотозависимых заболеваний. *Доказательная гастроэнтерология.* 2014;3(3):73–75.
572. Butorova L.I., Osadchuk M.A., Tokmulina G.M. Modern aspects of use of antacids in acid-related diseases. *Consilium Medicum.* 2017;19 (8): 19–26. (in Russ.) doi: 10.26442/2075-1753\_19.8.19-26.
- Буторова Л.И., Осадчук М.А., Токмулина Г.М. Современные аспекты применения антацидов при кислотозависимых заболеваниях. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (8): 19–26. doi: 10.26442/2075-1753\_19.8.19-26.
573. Maev I.V., Dicheva D.T. Possibilities of using Phosphalugel in the treatment of acid-dependent diseases. *RMJ.* 2010;18(13):795–799. (in Russ.)
- Маев И.В., Дичева Д.Т. Возможности применения Фосфалюгеля в терапии кислотозависимых заболеваний. *РМЖ.* 2010;18(13):795–799.
574. Lazebnik LB, Bordin DS, Masharova AA, Dzhula GS, Butov MA, Abdulkhakov RA, Eremina Elu, Tarasova LV, Safonova OV, Firsova LD, Kozhurina TS. [Restoration of the quality of life by eliminating and prevention of heartburn by alginate: results of multicenter study "VIA APIA"]. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2010;(6):70–6. Russian. PMID: 20731169.
- Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и др. Восстановление качества жизни устранением и предотвращением изжоги альгинатом: результаты многоцентрового исследования «ВИА АПИА». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010;(6):70–6.
575. Maev I.V., Andreev D.N., Ovsepyan M.A., Barkalova E.V. Gastroesophageal reflux disease: risk factors, current possibilities of diagnosis and treatment optimisation. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2022;(7):16–26. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-7-16-26.
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Овсепян М.А. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: факторы риска, современные возможности диагностики и оптимизации лечения. *Медицинский совет.* – 2022. – Т. 16, № 7. – С. 16–26. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-7-16-26.
576. Bor S, Kalkan İH, Çelebi A, Dinçer D, Akyüz F, Dettmar P, Özen H. Alginates: From the ocean to gastroesophageal reflux disease treatment. *Turk J Gastroenterol.* 2019 Sep;30(Suppl2):109–136. doi: 10.5152/tjg.2019.19677.
577. Leiman DA, Riff BP, Morgan S, Metz DC, Falk GW, French B, Umscheid CA, Lewis JD. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2017 May 1;30(5):1–9. doi: 10.1093/dote/dow020.
578. Huestis MJ, Keefe KR, Kahn CI, Tracy LE, Levi JR. Alternatives to Acid Suppression Treatment for Laryngopharyngeal Reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2020 Oct;129(10):1030–1039. doi: 10.1177/0003489420922870.
579. Mandel KG, Daggy BP, Brodie DA, Jacoby HI. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000 Jun;14(6):669–90. doi: 10.1046/j.1365-2036.2000.00759.x.
580. Knorring G. Ju., Sediakina Iu.V. Gastroesophageal reflux disease and alginates: diagnosis, treatment, prevention. *Consilium Medicum.* 2021; 23 (5): 407–411. (in Russ.) doi: 10.26442/20751753.2021.5.200885.
- Кнорринг Г.Ю., Седякина Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и альгинаты: диагностика, лечение, профилактика. *Consilium Medicum.* 2021; 23 (5): 407–411. doi: 10.26442/20751753.2021.5.200885.
581. Sheptulin A.A., Belousova I.B. Modern prokinetics and their role in the treatment of gastroenterological pa-

- thology. *Klin. med.* 2016; 94 (3): 178–182. (in Russ.) doi: 10.18821/0023–2149–2016–94–3–178–182.
- Шептулин А.А., Белоусова И.Б. Современные прокинетики и их роль в лечении гастроэнтерологических заболеваний. *Клиническая медицина.* 2016; 94 (3): 178–182. doi: 10.18821/0023–2149–2016–94–3–178–182.
582. [Food and Drug Administration (FDA) Act of 2009. – URL: <https://wipolex-res.wipo.int/edocs/lexdocs/laws/en/ph/ph081en.pdf>
583. Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Pozuelo-Carrascosa DP, Díez-Fernández A, Notario-Pacheco B. Risk of extrapyramidal side effects comparing continuous vs. bolus intravenous metoclopramide administration: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Nurs.* 2015 Dec;24(23–24):3638–46. doi: 10.1111/jocn.12984.
584. Jung DH, Huh CW, Lee SK, Park JC, Shin SK, Lee YC. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Control Trials: Combination Treatment With Proton Pump Inhibitor Plus Prokinetic for Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021 Apr 30;27(2):165–175. doi: 10.5056/jnm20161.
585. Ezzat WF, Fawaz SA, Fathey H, El Demerdash A. Virtue of adding prokinetics to proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux disease: prospective study. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Aug;40(4):350–6. PMID: 21777555.
586. Livzan M.A., Osipenko M.F. Syndrome of cross functional diseases of the digestive tract. *RMJ.* 2012;15:768. (in Russ.)  
Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. Синдром перекреста функциональных заболеваний пищеварительного тракта. *РМЖ.* 2012;15:768.
587. Sanaka M, Yamamoto T, Kuyama Y. Effects of proton pump inhibitors on gastric emptying: a systematic review. *Dig Dis Sci.* 2010 Sep;55(9):2431–40. doi: 10.1007/s10620–009–1076-x.
588. Chun BJ, Lee DS. The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013 Mar;270(4):1385–90. doi: 10.1007/s00405–012–2341–8.
589. Lazebnik L.B. Itopride Hydrochloride – a Broad-Based Prokinetic: Data from Meta-Analyses and Systematic Reviews. 2022; 18 (42): 42–46. (in Russ.) doi: 10.33978/2307–3586–2022–18–42–42–46.  
Лазебник Л.Б. Итоприда гидрохлорид – прокинетик широких возможностей: данные метаанализов и систематических обзоров. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (42): 42–46. doi: 10.33978/2307–3586–2022–18–42–42–46.
590. Kim YS, Kim TH, Choi CS, Shon YW, Kim SW, Seo GS, Nah YH, Choi MG, Choi SC. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol.* 2005 Jul 21;11(27):4210–4. doi: 10.3748/wjg.v11.i27.4210.
591. Shen Q, Khan KS, Du MC, Du WW, Ouyang YQ. Efficacy and Safety of Domperidone and Metoclopramide in Breastfeeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breastfeed Med.* 2021 Jul;16(7):516–529. doi: 10.1089/bfm.2020.0360.
592. Zamani NF, Sjahid AS, Tuan Kamauzaman TH, Lee YY, Islam MA. Efficacy and Safety of Domperidone in Combination with Proton Pump Inhibitors in Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *J Clin Med.* 2022 Sep 7;11(18):5268. doi: 10.3390/jcm11185268.
593. Leelakanok N, Holcombe A, Schweizer ML. Domperidone and Risk of Ventricular Arrhythmia and Cardiac Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 2016 Feb;36(2):97–107. doi: 10.1007/s40261–015–0360–0.
594. Ou LB, Moriello C, Douros A, Filion KB. Domperidone and the risks of sudden cardiac death and ventricular arrhythmia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 Oct;87(10):3649–3658. doi: 10.1111/bcp.14737.
595. Wang F, Nie J, Yang L, Yang Z, Xu L, Wang L, Liao H, Li M, Wang P, Li G, Li H. Four-Way Crossover Phase I Thorough QT Study to Assess Cardiac Safety of Domperidone and Consideration for Design and Conduct of QT/QTc Study in China. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2022 Jun;11(6):734–743. doi: 10.1002/cpdd.1072.
596. Butorova L., Konkova L., Levin V. et al. The role of prokinetics in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Vrach.* 2022; 33 (3): 67–76. (in Russ.) doi: 10.29296/25877305–2022–03–13.  
Буторова Л.И., Конькова Л.А., Левин В.И. и др. Роль прокинетиков в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Врач.* 2022; (3): 67–76. doi: 10.29296/25877305–2022–03–13.
597. Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Simanenkova V.I., Abdulhakov S.R., Agafonova N.A., Akhmedov V.A., Ilchishina T.A., Ipatova M.G., Krapivnaya O.V., Kucheryavyy Yu.A., Osipenko M.F., Storonova O.A., Tarasova G.N., Khismatullina G.Ya., Cheryomushkin S.V. The Role of Motility Impairment in the Pathogenesis of Functional Disorders of the Gastrointestinal Tract and Modern Possibilities for Their Treatment (Resolution of an Expert Council and Literature Review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(6):7–14. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2019–29–6–7–14.  
Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Симаненков В.И., Абдулхаков С.Р., Агафонова Н.А., Ахмедов В.А., Ильчишина Т.А., Ипатова М.Г., Крapiвная О.В., Кучерявый Ю.А., Осипенко М.Ф., Сторонова О.А., Тарасова Г.Н., Хисматуллина Г.Я., Черемушкин С.В. Роль нарушений моторики в патогенезе функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта и современные возможности их лечения (Резолюция Экспертного совета и обзор литературы). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(6):7–14. doi: 10.22416/1382–4376–2019–29–6–7–14.
598. Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. Approaches to individualization of treatment of gastroesophageal reflux disease. *Effective pharmacotherapy.* 2012;(26):18–23. (in Russ.)  
Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эффективная фармакотерапия.* 2012;(26):18–23.
599. Yang YJ, Bang CS, Baik GH, Park TY, Shin SP, Suk KT, Kim DJ. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2017 Jun 26;17(1):83. doi: 10.1186/s12876–017–0639–0.
600. Delvaux M, Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res.* 1997 Sep–Oct;25(5):225–46. doi: 10.1177/030006059702500501.
601. Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Berko O.M. GERD quadrotherapy: a new method to an old problem. *RMJ.* 2023;2:83–87.

- Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Берко О.М. Квадротерапия ГЭРБ: новый подход к старой проблеме. РМЖ. 2023;2:83–87.
602. 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 gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2014 Apr;26(4):581–8. doi: 10.1111/nmo.12305.
  603. Yamawaki H, Futagami S, Wakabayashi M, Sakasegawa N, Agawa S, Higuchi K, Kodaka Y, Iwakiri K. Management of functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018 Jan;9(1):23–32. doi: 10.1177/2040622317725479.
  604. Miwa H, Nagahara A, Asakawa A, Arai M, Oshima T, Kasugai K, Kamada K, Suzuki H, Tanaka F, Tominaga K, Futagami S, Hojo M, Mihara H, Higuchi K, Kusano M, Arisawa T, Kato M, Joh T, Mochida S, Enomoto N, Shimosagawa T, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia 2021. *J Gastroenterol*. 2022 Feb;57(2):47–61. doi: 10.1007/s00535-021-01843-7.
  605. Bakulin I.G., Khlynov I.B., Sablin O.A. et al. Clinical efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia: Results of a multicenter study. *Medical Council*. 2023;(13):108–15. (In Russ.) doi: 10.21518/ms2023-253.  
Бакулин И.Г., Хлынов И.Б., Саблин О.А. и др. Клиническая эффективность применения акотиамида у пациентов с функциональной диспепсией: результаты многоцентрового исследования. *Медицинский совет*. 2023;(13):108–15.
  606. Okhlobystin A.V. Use of H2-histamine receptor blockers in gastroenterology. *RMJ*. 2002, No. 1, pp. 7. (in Russ.)  
Охлобыстин А.В. Применение блокаторов H2-рецепторов гистамина в гастроэнтерологии. РМЖ. – 2002. – № 1. – С. 7.
  607. Sue SO, Dawson DM, Brown JA, Wood DR, Kleoudis CS. Effectiveness of ranitidine 150 mg at bedtime as maintenance therapy for healed gastric ulcers. *Clin Ther*. 1996 Nov-Dec;18(6):1175–83. doi: 10.1016/s0149-2918(96)80072-5.
  608. Bardhan KD, Crowe J, Thompson RP, Trewby PN, Keeling PN, Weir D, Crouch SL. Lansoprazole is superior to ranitidine as maintenance treatment for the prevention of duodenal ulcer relapse. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Jun;13(6):827–32. doi: 10.1046/j.1365-2036.1999.00533.x.
  609. Ben-Joseph R, Segal R, Russell WL. Risk for adverse events among patients receiving intravenous histamine2-receptor antagonists. *Ann Pharmacother*. 1993 Dec;27(12):1532–7. doi: 10.1177/106002809302701221.
  610. Tleyjeh IM, Abdulhak AB, Riaz M, Garbati MA, Al-Tannir M, Alasmari FA, Alghamdi M, Khan AR, Erwin PJ, Sutton AJ, Baddour LM. The association between histamine 2 receptor antagonist use and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(3):e56498. doi: 10.1371/journal.pone.0056498.
  611. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Shaburov R.I. Current advances in the treatment of gastro-esophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Therapeutic Archive*. 2019;91(8):4–11 (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.08.000387.  
Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):4–11. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000387.
  612. Galzigna L, Previeroletti MA. Azione del condroitin-solfato di sodio sull'attività enzimatica della pepsina [action of sodium chondroitin sulfate on the enzymatic activity of pepsin]. *Gazz Med Ital*. 1965 Feb;124:65–7. Italian. PMID: 14308977.
  613. Lenzi G, Rapino P, Ferri S. Sul comportamento della attività cloridrica e peptica gastrica dopo somministrazione di condroitinsolfato di sodio [on the behavior of gastric hydrochloric and peptic activity after administration of sodium chondroitin sulfate]. *Minerva Med*. 1963 Nov 10;54:3421–4. Italian. PMID: 14121426.
  614. Palmieri B, Merighi A, Corbascio D, Rottigni V, Fistetto G, Esposito A. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Dec;17(24):3272–8. PMID: 24379055.
  615. Savarino V, Pace F, Scarpignato C; Esoxx Study Group. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease – efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Mar;45(5):631–642. doi: 10.1111/apt.13914.
  616. Berezina O.I., Valitova E.R., Bystrovskaya E.V., Bordin D.S. Combined therapy of gastroesophageal reflux disease. *Effective pharmacotherapy*. 2021;17(16):32–9 (In Russ.)  
Березина О.И., Валитова Э.Р., Быстровская Е.В., Бордин Д.С. Комбинированная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(16):32–9.
  617. Matoshina I.V., Livzan M.A., Fedorin M.M., Lapteva I.V. Efficacy of combined therapy in patients with erosive gastroesophageal reflux disease. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(6):366–372. (In Russ.) doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-366-372.  
Матошина И.В., Ливзан М.А., Федорин М.М. и др. Эффективность комбинированной терапии больных эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(6):366–372.
  618. Bordin D.S., Andreev D.N., Maev I.V. Efficacy of esophagus protection in complex treatment of erosive gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(12):1407–1412. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2022.12.202011.  
Бордин Д.С., Андреев Д.Н., Маев И.В. Эффективность эзофагопротекции в комплексном лечении эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: систематический обзор и метаанализ контролируемых исследований. *Терапевтический архив*. 2022;94(12):1407–1412. doi: 10.26442/00403660.2022.12.202011.
  619. Bakulina N.V., Tikhonov S.V., Topalova Yu.G., Ilchishina T.A., Vasiliev R.V. Esophagoprotective therapy in patients with erosive esophagitis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(8):985–991. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2022.08.201828.  
Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Топалова Ю.Г. и др. Эзофагопротективная терапия у пациентов с эрозивным эзофагитом. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):985–991. doi: 10.26442/00403660.2022.08.201828.
  620. Kucheryavyy Yu.A., Movtaeva P.R., Andreev D.N., et al. Reduction of the Risk of Relapse of Symptoms

- When Using Esophagoprotector in Patients Requiring Temporary Cancellation of Antisecretory Therapy. Effective Pharmacotherapy. 2021; 17(16):26–30. (in Russ.) doi: 10.33978/2307–3586–2021–17–16–26–30.
- Кучерявый Ю.А., Мовтаева П.Р., Андреев Д.Н. и др. Снижение риска рецидива симптоматики при применении эзофагопротектора у пациентов, которым требуется временная отмена антисекреторной терапии. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(16):26–30. doi: 10.33978/2307–3586–2021–17–16–26–30.
621. Kucheryavyy Yu.A., Movtaeva P.R., Zayratyants O.V., Andreev D.N., Shaburov R.I., Barkalova E.V., Maev I.V. Efficacy of esophagoprotection with short periods of withdrawal of maintenance therapy with proton pump inhibitors in patients with Barrett's esophagus. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 417–421. (in Russ.) doi: 10.26442/20751753.2021.5.200895.
- Кучерявый Ю.А., Мовтаева П.Р., Зайратьянц О.В. и др. Эффективность эзофагопротекции при коротких периодах отмены поддерживающей терапии ингибиторами протонной помпы у пациентов с пищеводом Баррета. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 417–421. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200895.
622. Kucheryavyy Yu.A., Andreyev D.N., Eryomina E.Yu., Gilmanov A.A., Nazarova O.V., Sidneva Ye.A., Topalova Yu.G. Efficacy of Esophageal Protector in Treating Gastroesophageal Reflux Disease with Extraesophageal Symptoms: a Multicenter, Open-Label, Observational Study. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):38–49. doi: 10.22416/1382–4376–2022–32–4–38–49.
- Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Ерёмина Е.Ю., Гильманов А.А., Назарова О.В., Сиднева Е.А., Топалова Ю.Г. Эффективность использования эзофагопротектора в рамках лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с экстраэзофагеальной симптоматикой: открытое наблюдательное многоцентровое исследование. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):38–49. doi: 10.22416/1382–4376–2022–32–4–38–49.
623. Koek GH, 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.
624. Sheptulin A.A., Storonova O.A., Pavlov P.V. et al. Biliary reflux gastritis: Features of pathogenesis, diagnostics and treatment. Clinical Medicine (Russian Journal). 2023;101(7–8):404–9. (In Russ.) doi: 10.30629/0023–2149–2023–101–7–8–404–409.
- Шептулин А.А., Сторонова О.А., Павлов П.В. и др. Билиарный рефлюкс-гастрит: особенности патогенеза, диагностики и лечения. Клиническая медицина. 2023;101(7–8):404–9. doi: 10.30629/0023–2149–2023–101–7–8–404–409.
625. Basnayake C, Geeraerts A, Pauwels A, Koek G, Vaezi M, Vanuytsel T, Tack J. Systematic review: duodenogastroesophageal (biliary) reflux prevalence, symptoms, oesophageal lesions and treatment. Aliment Pharmacol Ther. 2021 Sep;54(6):755–778. doi: 10.1111/apt.16533.
626. Storonova O.A., Paraskevova A.V., Makushina A.A. The Role of Duodenogastroesophageal Reflux in the Progression of Gastroesophageal Reflux Disease: From Esophagitis to Adenocarcinoma. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(3):90–98. doi: 10.22416/1382–4376–2024–34–3–90–98.
- Сторонова О.А., Параскевова А.В., Макушина А.А. Роль дуоденогастроэзофагеального рефлюкса в прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от эзофагита до аденокарциномы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(3):90–98. doi: 10.22416/1382–4376–2024–34–3–90–98.
627. Lishchuk N.B., Simanenko V.I., Tikhonov S.V. Differentiation therapy for non-acidic gastroesophageal reflux disease. Therapeutic Archive. 2017;89(4):57–63. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201789457–63.
- Лищук Н.Б., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Дифференцированная терапия «некислых» форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Терапевтический архив. 2017;89(4):57–63. doi: 10.17116/terarkh201789457–63.
628. Nakos A, Zazos P, Liratzopoulos N, Efraimidou E, Manolas K, Moschos J, Molivas E, Kouklakis G. The significance of histological evidence of bile reflux gastropathy in patients with gastro-esophageal reflux disease. Med Sci Monit. 2009 Jun;15(6): CR313–8. PMID: 19478703.
629. Stefaniwsky AB, Tint GS, Speck J, Shefer S, Salen G. Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis. Gastroenterology. 1985 Nov;89(5):1000–4. doi: 10.1016/0016–5085(85)90200–8.
630. Simanenko VI, Maev IV, Tkacheva ON, Alekseenko SA, Andreev DN, Bakulina NV, Bakulin IG, Bordin DS, Vlasov TD, Vorobyeva NM, Grinevich VB, Gubonina IV, Drobizhev MYu, Efremov NS, Karateev AE, Kotovskaya YuV, Kravchuk IuA, Krivoborodov GG, Kulchavenya EV, Lila AM, Maevskaya MV, Nekrasova AS, Poluektova EA, Popkova TV, Sablin OA, Solovyeva OI, Suvorov AN, Tarasova GN, Trukhan DI, Fedotova AV. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(8):940–956. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2022.08.201523.
- Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеев С.А., Андреев Д.Н., Бакулина Н.В., Бакулин И.Г., Бордин Д.С., Власов Т.Д., Воробьева Н.М., Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дробизhev М.Ю., Ефремов Н.С., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Кривобородов Г.Г., Кульчавеня Е.В., Лила А.М., Маевская М.В., Некрасова А.С., Полуэктова Е.А., Попкова Т.В., Саблин О.А., Соловьева О.И., Суворов А.Н., Тарасова Г.Н., Трухан Д.И., Федотова А.В. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. Терапевтический архив. 2022;94(8):940–956. doi: 10.26442/00403660.2022.08.201523.
631. Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Gonik M.I. Rebamipide in treatment of gastrointestinal disorders. Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition). 2020; 18(2): 53–60. (In Russ.) doi: 10.20953/1727–5784–2020–2–53–60.
- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Гоник М.И. Применение ребамипида при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Вопросы детской диетологии. 2020; 18(2): 53–60. doi: 10.20953/1727–5784–2020–2–53–60.
632. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, Watanabe T, Tominaga K, Sasaki E, Oshitani N, Yoshikawa T, Tarnawski AS. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. Dig Dis Sci. 2005 Oct;50 Suppl 1: S3–S11. doi: 10.1007/s10620–005–2800–9.
633. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 5042, Rebamipide; [cited 2026 Apr. 27]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rebamipide>.

634. Martynov A.I., Sheptulin A.A., Mayev I.V., Kazyulin A.N., Karateev A. Ye., Melekhov A.V., Pal'gova L.K., Raikhel'son K.L. 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 цитопротекции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резюльция 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.
635. Adachi K, Furuta K, Miwa H, Oshima T, Miki M, Komazawa Y, Iwakiri K, Furuta T, Koike T, Shimatani T, Kinoshita Y. A study on the efficacy of rebamipide for patients with proton pump inhibitor-refractory non-erosive reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2012 Jun;57(6):1609–17. doi: 10.1007/s10620–012–2087–6.
636. Dean BB, Gano AD Jr, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Aug;2(8):656–64. doi: 10.1016/s1542–3565(04)00288–5.
637. Liker HR, Ducrotté P, Malfertheiner P. Unmet medical needs among patients with gastroesophageal reflux disease: a foundation for improving management in primary care. *Dig Dis*. 2009;27(1):62–7. doi: 10.1159/000210106.