



Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефрактерная к лечению ингибиторами протонной помпы

Лазебник Л.Б.¹, Тыщенко И.А.², Туркина С.В.²

¹ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, (ул. Долгоруковская, д. 4, г. Москва, 127006, Россия)

² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Минздрава России, (пл. Павших Борцов, 1, г. Волгоград, 400066, Россия)

Для цитирования: Лазебник Л.Б., Тыщенко И.А., Туркина С.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефрактерная к лечению ингибиторами протонной помпы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(9): 107–114 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-241-9-107-114

✉ Для переписки:

Туркина

Светлана

Владимировна

turkina.vlg@gmail.com

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор

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

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

Резюме

Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) является актуальной проблемой современной гастроэнтерологии. По данным многочисленных исследований, проведенных с 2000 по 2011 гг., распространенность ГЭРБ колеблется в зависимости от региона мира от 2,5% (в Восточной Азии) до 33,1% (на Ближнем Востоке). При этом, по данным разных авторов, частота неэффективности терапии ГЭРБ может достигать 40%. На сегодняшний день не существует единого и общепринятого во всех профессиональных мировых сообществах определения «рефрактерности». В клинических рекомендациях по диагностике и лечению ГЭРБ Российской Гастроэнтерологической Ассоциации (РГА) под рефрактерностью понимается 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. Следует отметить, что о рефрактерной форме ГЭРБ legitimately говорить в том случае, когда диагноз ГЭРБ был верифицирован согласно текущим клиническим рекомендациям, назначено лечение, согласно выявленному фенотипу заболевания, но проводимая терапия сопровождается частичным эффектом. В статье предложены основные принципы ведения пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, рефрактерной к терапии ингибиторами протонной помпы. Предложен алгоритм выявления и устранения возможных причин рефрактерности с учетом фенотипа заболевания и наличия сопутствующей патологии. Даны рекомендации для применения и трактовки результатов основных инструментальных методов дообследования пациентов с рефрактерным к терапии ИПП течением ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефрактерность, комплаенс в лечении, ингибиторы протонной помпы, прокинетики, урсодезоксихолевая кислота, ребамипид

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: SZNPRF



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-241-9-107-114>

Gastroesophageal reflux disease, refractory to treatment with proton pump inhibitors

L.B. Lazebnik¹, I.A. Tyshchenko², S.V. Turkina²¹ Russian University of Medicine, (1, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russia)² Volgograd State Medical University, (1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400066, Russia)

For citation: Lazebnik L.B., Tyshchenko I.A., Turkina S.V. Gastroesophageal reflux disease, refractory to treatment with proton pump inhibitors. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(9): 107–114. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-241-9-107-114

✉ *Corresponding author:*

Svetlana V. Turkina
turkina.vlg@gmail.com

Leonid B. Lazebnik, Doctor of Medical Sciences, Professor; Gastroenterology Scientific Society of Russia (GSSR); ORCID: 0000–0001–8736–5851, Scopus Author ID: 7005446863

Irina A. Tyshchenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases; ORCID: 0000–0002–3046–7264, Scopus Author ID: 55532971000

Svetlana V. Turkina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine; ORCID: 0000–0002–8844–2465, Scopus Author ID: 6505698721

Summary

Treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) is an urgent problem of modern gastroenterology. According to numerous studies carried out from 2000 to 2011, the prevalence of GERD varies depending on the region of the world from 2.5% (in East Asia) to 33.1% (in the Middle East). Moreover, according to various authors, the rate of failure of GERD therapy can reach 40%. Today there is no general accepted definition of “refractoriness” in all professional communities. In the clinical guidelines for the diagnosis and treatment of GERD of the Russian Gastroenterological Association (RGA), refractoriness is understood as the persistence of typical symptoms of the disease and/or incomplete healing of the esophageal mucosa while taking a standard dose of proton pump inhibitors (PPIs) once a day for 8 weeks. It should be noted that it is legitimate to talk about the refractory form of GERD in the case when the diagnosis of GERD was verified according to current clinical recommendations, treatment was prescribed according to the identified phenotype of the disease, but the therapy administered to the patient is accompanied by a partial effect. The article presents the basic principles of treatment a patient with gastroesophageal reflux disease refractory to proton pump inhibitor therapy. An algorithm for identifying and eliminating possible causes of refractoriness is proposed, taking into account the phenotype of the disease and the presence of concomitant pathology.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, refractoriness, compliance in treatment, proton pump inhibitors, prokinetics, ursodeoxycholic acid, rebamipide

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) является актуальной проблемой современной гастроэнтерологии. С одной стороны, это обусловлено достаточно большой распространенностью данной патологии. По данным многочисленных исследований, проведенных с 2000 по 2011 гг., распространенность ГЭРБ колеблется в зависимости от региона мира от 2,5% (в Восточной Азии) до 33,1% (на Ближнем Востоке) [1]. В Российской Федерации доля ГЭРБ, среди пациентов обратившихся за первичной медицинской помощью составляет 34,2% [2]. С другой стороны, при такой высокой распространенности заболевания, часть пациентов не отвечает на терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП), являющимися ведущей группой препаратов для устранения симптомов ГЭРБ. В таких случаях принято говорить о «рефрактерной ГЭРБ», определение сущности которой разнится в различных гастроэнтерологических ассоциациях. В клинических

рекомендациях по диагностике и лечению ГЭРБ Российской Гастроэнтерологической Ассоциации (РГА) под рефрактерностью понимается 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 [3]. В то же время, встречается и иная трактовка понятия «рефрактерности ГЭРБ». Так, некоторые авторы считают, что рефрактерной следует считать ГЭРБ при сохранении патологических симптомов при назначении ИПП 2 раза в сутки в течение 8 недель при подтверждении наличия патологического рефлюкса [4] и даже 12-недельного приема двойной дозы ИПП [5]. По данным Маева И.В. [6], частота неэффективности терапии ГЭРБ может достигать 40%. Все вышесказанное определяет необходимость активного обсуждения этой проблемы в создаваемых Научным обществом гастроэнтерологов России

(НОГР) новых клинических рекомендациях, посвященных диагностике и лечению ГЭРБ, а также создание алгоритма диагностического поиска ведущего механизма рефрактерности к лечению и его преодоления для врачей гастроэнтерологов первичного приема.

Следует отметить, что о рефрактерной форме ГЭРБ legitimately говорить в том случае, когда диагноз ГЭРБ был верифицирован согласно текущим клиническим рекомендациям, назначено лечение, согласно выявленному фенотипу заболевания, но проводимая пациенту терапия сопровождается частичным эффектом. Патофизиологические механизмы рефрактерности к проводимой терапии ГЭРБ продолжают обсуждаться, однако следует понимать, что сохранение патологического рефлюкса у пациента может быть, прежде всего, обусловлено несоблюдением им данных ему рекомендаций по изменению образа жизни и питания. Следует помнить, что модификация образа жизни является основой успешного лечения ГЭРБ. Поэтому, необходимо выяснить, насколько пациент придерживается рекомендаций немедикаментозного характера (правильное положение во время сна, соблюдение диеты, отказ от курения). Данные многочисленных исследований показали, что сон на правом боку повышает риск развития рефлюкса в пищевод, поэтому пациентам с ГЭРБ следует избегать сна на правом боку [6]. Подъем головного конца кровати является еще одним важным немедикаментозным воздействием на симптомы ГЭРБ [7]. Систематический обзор Albarqouni L. et al (2021) [8], включающий четыре исследования по оценке эффективности этого вмешательства выявил значимое улучшение среди участников группы вмешательства с поднятием изголовья кровати на 20–25 см любым способом.

Курение – один из модифицируемых факторов, провоцирующих рефлюкс в пищевод. Проспективное популяционное когортное исследование HUNT, включившего обследование 29 610 пациентов показало, что прекращение курения было связано с уменьшением симптомов тяжелого рефлюкса у лиц с нормальным весом, получавших медикаментозное лечение, по сравнению с участниками, которые продолжали курить ежедневно (OR 5,67, 95% ДИ 1,36–23,64) [9].

Употребление в пищу продуктов-триггеров (кофе, шоколад, газированные напитки, острая пища, кислая пища, такая как цитрусовые и помидоры, и продукты с высоким содержанием жира) также может дополнительно провоцировать появление рефлюкса. Однако, стоит отметить, что перечень конкретных продуктов, вызывающих симптомы ГЭРБ, могут быть очень индивидуальными. Поэтому мы рекомендуем вести пациентам пищевой дневник для выявления конкретных продуктов, вызывающих изжогу и ограничение или полное исключение потребления их в дальнейшем.

Следующей причиной рефрактерности к лечению может быть персистенция кислотного рефлюкса, связанная с низким комплаенсом, неверно выбранными сроками приема препарата. Поэтому, следующим этапом реализации алгоритма является уточнение режима приема и дозировки

принимаемого ингибитора протонной помпы (ИПП). Очень важно, чтобы пациент осуществлял прием препарата за 30–60 минут до приема пищи [10]. Проведенное в США исследование показало, что только 27% пациентов с ГЭРБ правильно принимают свои ИПП (за 60 минут до любого приема пищи) и только 9,7% принимают препараты оптимально (за 30 минут до первого дневного приема пищи) [11]. В течение 1 месяца правильный режим приема ИПП соблюдается 55%, а через 6 месяцев терапии ИПП – лишь 30% больных с ГЭРБ соответственно [12]. Поэтому комплаенс необходимо оценивать у всех лиц с ГЭРБ, частично отвечающих на терапию ИПП.

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 [13].

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. Одним из дополнительных факторов появления изжоги в ночные часы может быть сон на спине с низким изголовьем или на правом боку, о чем уже говорилось ранее. Если пациент полностью выполняет указанные рекомендации по положению во время сна, то возможно два направления дальнейших рекомендаций. В случае неэффективности ИПП и наличием ночной изжоги можно рассмотреть назначение H₂-гистаминоблокаторов в сочетании с двойной дозой ИПП как один из вариантов усиления терапии [14, 15]. Хотя существуют разногласия относительно того, помогают ли H₂-гистаминоблокаторы уменьшить ночной прорыв кислоты, исследования показали, что у пациентов, принимающих как двойную дозу ИПП, так и H₂ гистамин блокаторы в вечерние часы симптомы ночного рефлюкса уменьшаются, а сон становится менее нарушенным. Второе направление – добавление эзофагопротекторов (препарат на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата) и алгинатов. Эти препараты могут образовывать плотный 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 [16–19]. 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 исследованиях. Алгинатные антациды, могут быть эффективными

в контроле изжоги и регургитации после приема пищи [20]. 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. В клинических исследованиях доказана эффективность при применении в течение 4–5 недель [18, 21].

Нельзя не отметить роль синдрома повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) в формировании рефрактерности к ИПП. СПЭП рассматривается экспертами международного консенсуса как патофизиологический механизм рефрактерности ГЭРБ к терапии ИПП [16]. 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. Включение ребамипида в схему терапии рефрактерной ГЭРБ нашло свое отражение в клинических рекомендациях НОГР по ведению пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19 [22]. Ребамипид принимают по 100 мг 3 раза в день в течение 4–8 недель.

Обсуждая вопрос о взаимосвязи частичного сохранения симптомов при приеме ИПП, следует учитывать возможные межлекарственные взаимодействия и скорость метаболизма ИПП в организме пациента. Метаболизм всех ИПП происходит в печени при участии микросомального окисления (CYP 2C19, 3A4, 2D6) [23]. Следует отметить, 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 [24]. Кроме того, существует генетический полиморфизм изофермента CYP 2C19, за счет которого осуществляется основная биотрансформация ИПП [25]. В связи с чем выделяют сильных и слабых метаболизаторов, у которых метаболизм конкретного лекарства снижен, что может потребовать снижения дозы применяемого препарата [26]. С другой стороны, у быстрых метаболизаторов эффективность стандартной дозы препарата может быть недостаточна [15]. Данные, приводимые Каревой Е.Н., свидетельствуют о преобладании среди представителей европеоидной расы именно быстрых метаболизаторов [24]. С учетом вышесказанного выбор ИПП должен 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). В РФ было проведено исследование GERBERA (GERD Prospective Observational Study of Efficiency of Rabeprazole Treatment), которое продемонстрировало наличие высокой эффективности применения рабепразола у российских пациентов с различным типом метаболизма [27]. Так же следует отметить, что некоторые авторы не исключают возможность развития необъяснимого дозозависимого феномена или феномена относительной резистентности к какому-либо одному (но не ко всем) ИПП, чем и объясняется недостаточный эффект конкретного препарата [28].

Важно помнить, что причиной сохраняющейся симптоматики ГЭРБ могут быть не только кислые, но и щелочные рефлюксы. Показано, что дискинезия желчевыводящих путей встречается достоверно чаще (71%) у пациентов, рефрактерных к лечению ИПП, по сравнению с больными, ответившими на терапию (42%) – $p=0,02$ [29]. Патология гепатобилиарной зоны, сопровождающаяся дуодено-гастро-эзофагеальным рефлюксом имеет важное значение как в формировании рефрактерности к ИПП, так и в отношении развития таких осложнений ГЭРБ как пищевод Барретта. Желчные кислоты, содержащиеся в рефлюктате, 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 [30]. В случае отсутствия возможности проведения рН-импеданс-мониторинга можно ориентироваться на другие критерии, подтверждающие дуодено-гастро-эзофагеальный рефлюкс (жалобы на горечь во рту, наличие желчи в просвете желудка при проведении ФГДС, холецистэктомия в анамнезе). При наличии щелочного или смешанного рефлюкса в терапию ГЭРБ целесообразно добавлять препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Комбинация ИПП с препаратом урсодезоксихолевой кислоты обладает более высокой эффективностью, чем монотерапия ИПП, при лечении эзофагита и пищевода Барретта [31]. Дозировка и длительность курса приема УДХК устанавливается индивидуально с учетом сопутствующей патологии билиарного тракта.

Дискутабельным является вопрос о назначении прокинетиков в терапии ГЭРБ. В Российских рекомендациях РГА назначение прокинетиков считается обоснованным и показано в ряде случаев [3]. В обновленных рекомендациях по ведению пациентов с рефрактерной ГЭРБ [15] назначение прокинетиков рассматривается только при доказанном гастропарезе. Данный подход кажется нам не совсем верным, так как нарушение двигательной способности как пищевода, так и желудка лежат в основе патогенеза ГЭРБ [29]. Назначение прокинетиков, с нашей точки зрения, должно осуществляться на начальном этапе терапии ГЭРБ

вместе с ИПП. И тем более это необходимо при развитии рефрактерности к лечению у пациента с ГЭРБ. Прокинетики, в частности, итופрида гидрохлорид, уменьшают количество преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера за счет снижения внутрижелудочного давления и активируют пропульсивную моторику желудка [29]. Итоприд ингибирует ацетилхолинэстеразу (АХЭ) и является антагонистом дофаминовых D2-рецепторов [32], оказывая двунаправленное действие на моторику ЖКТ. Проведенные исследование при по оценке эффективности добавления итופрида к ИПП при лечении ларингофарингеального рефлюкса у пациентов с ГЭРБ продемонстрировали преимущество комбинированной терапии с включением итоприда [33]. Пр продемонстрирована хорошая переносимость и безопасность препарата [34]. Заслуживает внимание и препарат домперидон, который является антагонистом периферических D2-рецепторов. Рецепторы DRD2 взаимодействуют с холинергической системой и опосредуют преобладающее ингибирующее действие дофамина на гладкие мышцы [35]. 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], $p < 0,0001$) [36]. Следует отметить, что метаанализ Bor S. et al (2018) показал, что домперидон в стандартных суточных дозах (<30 мг/день) не увеличивает риск сердечно-сосудистых событий по сравнению с более высокими дозами [37]. Домперидон также имел более низкий сердечно-сосудистый риск по сравнению с метоклопрамидом. Интересны результаты исследование Hiroshi Yamashita (2019), в котором оценивали эффект добавления к антисекреторной терапии акотиамида при лечении пациентов с рефрактерной неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) [38]. В этом рандомизированном, проспективном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 71 пациент [15 пациентов с рефлюкс-эзофагитом и 55 – с НЭРБ]. Пациентам с персистирующими симптомами рефлюксной болезни назначали акотиамид в дозе 300 мг/сутки или плацебо в течение двух недель. Первичной конечной точкой был общий эффект терапии (ОЭТ). Показатели частоты улучшения со стороны ОЭТ составили 28,6% и 14,3% у пациентов, получавших акотиамид и плацебо, соответственно ($p = 0,145$). Акотиамид значительно уменьшал общее количество эпизодов рефлюкса ($p = 0,001$), кислотного ($p = 0,020$), проксимального рефлюкса ($p = 0,007$) и жидкостного рефлюкса ($p = 0,013$) [38].

Добавление прокинетиков целесообразно при наличии overlap-синдрома ГЭРБ и функциональной диспепсии. В этой клинической ситуации рекомендуется проведение комбинированной терапии с применением ИПП и прокинетиков длительно от четырех до восьми недель и более [39].

Недостаточный контроль симптомов у пациентов с доказанной ГЭРБ, несмотря на оптимизированную терапию, требует дальнейшего обследования пациента, направленного на установление связи рефлюкса с изжогой или регургитацией (этой целью следует провести рН-импеданс-мониторинг пищевода) позволяющего исключить наличие функциональной изжоги или гиперсенситивного пищевода как причины рефрактерности к ИПП. Для функциональной изжоги характерно нормальное время с рН ниже 4 в пищеводе и отсутствие связи эпизодов рефлюкса с симптомами ГЭРБ, а гиперчувствительность пищевода к рефлюксу диагностируется при нормальной кислотной экспозиции в пищеводе и наличии связи эпизодов рефлюкса с симптомами ГЭРБ. При диагностике феномена гиперчувствительности пищевода для снижения его выраженности рационально назначать нейромодуляторы (трициклические антидепрессанты) [40].

При рассмотрении альтернативных диагнозов у пациента с рефрактерными симптомами может быть полезна оценка двигательной функции пищевода с использованием манометрии высокого разрешения (в исследованиях пациентов с рефрактерной ГЭРБ у 1–3% обнаруживается ахалазия кардии, больные с аперистальтикой пищевода выявляются примерно при 3% манометрических тестов, проводимых для оценки ГЭРБ [40].

При неэффективности терапии следует подумать и о повторном обследовании для исключения другой патологии. Особое внимание заслуживает диагностика эозинофильного эзофагита (ЭоЭ), в связи со схожестью клинической картины и не показательностью данных эндоскопической визуализации. Диагноз ЭоЭ можно подтвердить только при гистологическом исследовании при наличии выраженного эозинофильного воспаления (более 15 эозинофильных лейкоцитов в поле зрения микроскопа высокого разрешения при увеличении $\times 400$ или более 60 в 1 мм^2) в слизистой оболочке пищевода и подслизистого фиброза [41].

Суммарные данные по диагностическому тестированию и вариантам лечения, основанным на патофизиологическом механизме рефрактерной ГЭРБ представлены в таблице [4], в модификации авторов.

При неэффективности консервативного лечения рефрактерной к лечению ГЭРБ и исключения вариантной патологии рекомендуется использование хирургических методов лечения. 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. Кроме того, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, являясь важной причиной рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [42], в первую очередь подразумевает хирургическое вмешательство [43]. Хирургическое вмешательство не рекомендуется пациентам, у которых наблюдается полное отсутствие ответа на терапию ИПП [8].

Таблица.
Диагностическое тестирование и варианты лечения, основанные на патофизиологическом механизме рефрактерной ГЭРБ.

Примечание:
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ИПП – ингибиторы протонной помпы

Table.
Diagnostic testing and treatment options based on the pathophysiological mechanism of refractory GERD.

Note:
GABA – gamma aminobutyric acid; GIS – gastrointestinal system; PPIs – proton pump inhibitors

Патофизиологический механизм	Диагностическое тестирование	Возможные варианты лечения
Увеличение частоты транзитных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера	Постпрандиальная манометрия пищевода высокого разрешения	агонист ГАМК
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	Бариевая эзофагограмма; Эндоскопия верхних отделов ЖКТ	Грыжесечение
Гипотензивный нижний пищеводный сфинктер	Манометрия пищевода высокого разрешения	• Алгинаты • Хирургическое/эндолюминальное восстановление
Снижение сократимости пищевода	Манометрия пищевода высокого разрешения	• Ограниченные возможности. • Рассмотреть агонисты мускариновых рецепторов.
Повышение проницаемости слизистой оболочки	Тестирование импеданса слизистой оболочки (исследовательское)	• Ребамипид • Эзофагопротектор на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата
Постоянное воздействие кислоты на пищевод при двойной дозе ИПП	Проведение рН импедансометрии при приеме ИПП	• H2 блокаторы гистаминовых рецепторов • Рассмотреть возможность перехода на ИПП, независимый от CYP • Эзофагопротектор на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата
Задержка опорожнения желудка	Исследование опорожнения желудка; серия верхних отделов желудочно-кишечного тракта с последующим исследованием тонкого кишечника	Прокинетики

Закключение

Лечение пациентов с рефрактерной к терапии ингибиторами протонной помпы ГЭРБ является насущной, но сложной проблемой. Установление доверительных отношений между врачом и пациентом поможет контролировать правильность и полноту выполнения рекомендаций по модификации образа жизни и медикаментозной терапии

ГЭРБ. Только комплексный подход с использованием персонифицированного подхода к лечению, основанному на патофизиологическом механизме рефрактерной ГЭРБ позволит повысить эффективность терапии данной патологии и снизить вероятность развития рефрактерных случаев ГЭРБ.

Литература | References

1. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C. et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871–80. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.

2. 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*. 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.

3. 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.

4. Yadlapati R., DeLay K. Proton Pump Inhibitor-Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Med Clin North Am*. 2019;103(1):15–27. doi: 10.1016/j.mcna.2018.08.002.

5. Sifrim D., Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut*. 2012; 61(9): 1340–54. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301897.

6. Maev I.V., Barkalova E.V., Ovsepyan M.A. et al. 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. и др. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с реф-

112

- рактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):76–83. doi: 10.17116/terarkh201789276–83.
7. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 Mar;108(3):308–28; quiz 329. doi: 10.1038/ajg.2012.444.
8. Albarqouni L., Moynihan R., Clark J. et al. Head of bed elevation to relieve gastroesophageal reflux symptoms: a systematic review. *BMC Fam Pract*. 2021 Jan 19;22(1):24. doi: 10.1186/s12875–021–01369–0.
9. Ness-Jensen E., Lindam A., Lagergren J. et al. Tobacco smoking cessation and improved gastroesophageal reflux: a prospective population-based cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol*. 2014 Feb;109(2):171–7. doi: 10.1038/ajg.2013.414.
10. Hatlebakk J.G., Katz P.O., Kuo B. et al. 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.
11. 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.
12. Fass R., Gasiorowska A. Refractory GERD: what is it? *Curr Gastroenterol Rep*. 2008 Jun;10(3):252–7. doi: 10.1007/s11894–008–0052–5.
13. Kahrlas P.J., Boeckstaens G., Smout A.J. 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.
14. Hillman L., Yadlapati R., Thuluvath A.J. 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.
15. Approach to refractory gastroesophageal reflux disease in adults. Ronnie Fass, MD <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-refractory-gastroesophageal-reflux-disease-in-adults> Literature review current through: Feb 2024.
16. Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R. et al. 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.
17. Reimer C., Lodrup A.B., Smith G. et al. 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.
18. 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.
19. Coyle C., Crawford G., Wilkinson J. et al. Randomised clinical trial: addition of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) to proton pump inhibitor therapy in patients with breakthrough symptoms. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jun;45(12):1524–1533. doi: 10.1111/apt.14064.
20. 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.
21. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Y.A. et al. Current achievements in gastroesophageal reflux disease therapy: protecting oesophagus. *Therapeutic Archive*. 2019;91(8):4–11 (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.08.000387.
22. Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Ped V.I. et al. Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic: Clinical Practice Guidelines by the Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(7):4–51. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-179–7–4–51.
23. Williams M.P., Usselman B., Chilton A. et. Eradication of *Helicobacter pylori* increases nocturnal intragastric acidity during dosing with rabeprazole, omeprazole, lansoprazole and placebo. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Mar 15;17(6):775–83. doi: 10.1046/j.1365–2036.2003.01488.x.
24. Kareva E.N. Rabeprazole through «metabolism – efficiency» prism. *RMJ*. 2016;(17): 1172–1176. (in Russ.).
25. Карева Е.Н. Рабепразол через призму «метаболизм – эффективность». *РМЖ*. 2016;(17): 1172–1176.
26. Chong E., Ensom M.H. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review. *Pharmacotherapy*. 2003 Apr;23(4):460–71. doi: 10.1592/phco.23.4.460.32128.
27. 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.
28. 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.
29. 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;16(7):28–35. doi: 10.21518/2079–701X-2022–16–7–28–35.
30. Кляритская И.Л., Балабанцева А.П., Григоренко Е.И. и др. Эффективность комбинированной терапии при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Крымский терапевтический журнал. 2014;2 (23).
31. McQuaid K.R., Laine L., Fennerty M.B. et al. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-

- oesophageal reflux disease and related neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Jul;34(2):146–65. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04709.x.
32. Tsukanov V.V., Onuchina E.V., Kasparov E.V. et al. The experience of prolonged therapy of patients with Barrett's esophagus. *Pharmateca.* 2015;(2): 62–65. (In Russ.)
Цуканов В.В., Онучина Е.В., Каспаров Э.В. и др. Опыт длительной терапии пациентов с пищеводом Барретта. *Фарматека.* 2015;(2): 62–65.
 33. Itopride: Uses, interactions, mechanism of action | *DrugBank Online.* Accessed August 29, 2021. <https://go.drugbank.com/drugs/DB04924>.
 34. Ezzat W.F., Fawaz S.A., Fathey H. et al. 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.
 35. Huang X., Lv B., Zhang S. et al. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012 Dec 28;18(48):7371–7. doi: 10.3748/wjg.v18.i48.7371.
 36. Johnson A.G. Domperidone in the treatment of gastroesophageal reflux disease. In: C Scarpignato, ed. *Advances in Drug Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease*, vol. 20. *Front Gastrointestinal Research. Karger;* 1992: 45–53.
 37. Zamani N.F., Sjahid A.S., Tuan Kamauzaman T.H. et al. 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.
 38. Bor S., Demir M., Ozdemir O. et al. A meta-analysis on the cardiac safety profile of domperidone compared to metoclopramide. *United European Gastroenterol J.* 2018 Nov;6(9):1331–1346. doi: 10.1177/2050640618799153.
 39. Yamashita H., Okada A., Naora K. et al. 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.
 40. Dicheva D.T., Andreyev D.N., Ulyankina Ye.V. Intersection Syndrome of Gastroesophageal Reflux Disease, Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome: Pathogenetic Links and Approaches to Therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2019;15(36):64–70.
Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Ульянкина Е.В. Синдром перекреста ГЭРБ, функциональной диспепсии и СРК: патогенетические связи и подходы к терапии. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(36):64–70.
 41. Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Modern Aspects of Diagnosis and Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Doctor.Ru.* 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.
 42. [Eosinophilic esophagitis]. Clinical guidelines Ministry of Health of the Russian Federation 2022. 2022: 64 p. (in Russ.) (Available at: https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2022/Клин_рекомендации_Эоз_11_12_2022.pdf Accessed: 05.02.2024.)
Эозинофильный эзофагит. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ 2022 года. 2022. 64с. https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2022/Клин_рекомендации_Эоз_11_12_2022.pdf
 43. 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.
 44. Siegal S.R., Dolan J.P., Hunter J.G. Modern diagnosis and treatment of hiatal hernias. *Langenbecks Arch Surg.* 2017 Dec;402(8):1145–1151. doi: 10.1007/s00423-017-1606-5.