

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², А.С. Трухманов¹, Е.К. Баранская¹, О.Б. Дронова³,
О.В. Зайратьянц², Р.Г. Сайфутдинов⁴, А.А. Шептулин¹, Т.Л. Лапина¹,
С.С. Пирогов⁵, Ю.А. Кучерявый², О.А. Сторонова¹, Д.Н. Андреев²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

³ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург, Российская Федерация

⁴Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Казань, Российская Федерация

⁵Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Diagnosics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association

V.T. Ivashkin¹, I.V. Mayev², A.S. Trukhmanov¹, Ye.K. Baranskaya¹, O.B. Dronova³, O.V. Zayratyants²,
R.G. Sayfutdinov⁴, A.A. Sheptulin¹, T.L. Lapina¹, S.S. Pirogov⁵, Yu.A. Kucheryavy², O.A. Storonova¹, D.N. Andreyev²

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² Federal state government-financed educational institution of higher education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

³ Federal state government-financed educational institution of higher education «Orenburg State Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Orenburg, the Russian Federation

⁴ Federal state government-financed educational institution of higher education «Kazan state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan, the Russian Federation

⁵ Gertsen Moscow oncological research institute, branch Federal government-financed institution «National Medical Research Radiological Centre», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель публикации. Познакомить практикующих врачей с новейшими данными о методах адекватной диагностики, тактике лечения и особенностях рациональной фармакотерапии *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), основанными на принципах доказательной медицины.

Основные положения. По распространенности ГЭРБ занимает первое место среди гастро-

Aim of publication. To present the latest data on adequate diagnostic methods, treatment approaches and features of rational pharmacotherapy of gastroesophageal reflux disease (GERD) based on the principles of evidence-based medicine to general practitioners.

Summary. The prevalence of GERD occupies the first place of other gastroenterological diseases. The heartburn that is a leading GERD symptom is present at

Трухманов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: troukh@mail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Trukhmanov Alexander S. – MD, PhD, professor of Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov University. Contact information: troukh@mail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Поступила: 01.03.2017 / Received: 01.03.2017

энтерологических заболеваний. Ведущий симптом ГЭРБ — изжогу — выявляют у 20–40% населения развитых стран. В России распространенность ГЭРБ составляет 18–46%. Диагностика ГЭРБ на ранних стадиях основана на первичной обращаемости и анализе клинической картины заболевания. *Эзофагогастроэноскопия* (ЭГДС) дает возможность определить наличие рефлюкс-эзофагита, оценить степень его выраженности, выявить цилиндроклеточную метаплазию эпителия пищевода. При рефрактерном течении заболевания (отсутствие убедительной клинической и эндоскопической ремиссии в течение 4–8 нед проведения терапии *ингибитором протонной помпы* — ИПП — в стандартной дозе), а также наличии осложнений заболевания (стриктуры, пищевод Баррета) необходимо проведение обследования в условиях специализированного стационара или гастроэнтерологической клиники, в том числе в амбулаторных подразделениях этих учреждений. При необходимости больным должны быть проведены ЭГДС с биопсией стенки пищевода и гистологическим исследованием биоптатов для исключения пищевода Баррета, аденокарциномы и эозинофильного эзофагита; внутриводная суточная pH-метрия или pH-импедансометрия; пищеводная манометрия высокого разрешения; рентгенологическое исследование пищевода и желудка.

Лечение пациентов с ГЭРБ должно быть индивидуализировано в соответствии с клиническими проявлениями заболевания и выраженностью симптомов. Цель лечения — устранение симптомов, при эрозивном эзофагите — заживление эрозий и предупреждение осложнений, при пищеводе Баррета — профилактика прогрессирования и развития дисплазии и аденокарциномы пищевода.

На сегодняшний день ИПП считают наиболее эффективными и безопасными препаратами для лечения ГЭРБ. ИПП применяют для проведения длительной основной (не менее 4–8 нед) и поддерживающей (6–12 мес) терапии. Патогенетически обоснованным терапевтическим способом уменьшения «кислотного кармана» и нейтрализации кислоты в области пищеводно-желудочного перехода у больных с ГЭРБ является приём альгинатов, которые формируют механический барьер-плот, который предотвращает заброс содержимого желудка в пищевод. Антациды применяют как в качестве монотерапии редко возникающей изжоги, не сопровождающейся развитием эзофагита, так и в схемах комплексной терапии ГЭРБ для быстрого устранения симптомов. Адсорбенты используют как в качестве монотерапии неэрозивной рефлюксной болезни, так и в составе комплексной терапии ГЭРБ, особенно при смешанном (кислотный+желчный) рефлюксе. Прокинетики способствуют восстановлению нормального физиологического состояния пищевода, воздействуя на патогенетические механизмы ГЭРБ, уменьшая количество переходящих расстройств нижнего пищеводного сфинктера и улучшая пищеводный клиренс благодаря стимуляции двигательной функции нижележащих отделов пищеварительного тракта. Прокинетики могут быть применены в составе комплексной терапии ГЭРБ вместе с ИПП.

20–40% of the population of developed countries. The prevalence of GERD in Russia ranges 18–46%. Diagnosis of GERD early stages is based on the primary appealability and clinical presentation evaluation. Esophagogastroduodenoscopy (EGDS) gives the chance to define the presence of reflux esophagitis, to estimate severity grade, to reveal development of esophageal epithelium columnar metaplasia. At the refractory course (lack of conclusive clinical and endoscopic remission within 4–8 wks of treatment by standard dose of proton pump inhibitor — PPI), and development of complications (strictures, Barret's esophagus) examination within specialized hospital or gastroenterological clinic is required, including their out-patient departments. Under certain indications the patient should undergo EGDS with esophageal biopsy and histological examination of biopsy specimens to rule out the Barret's esophagus, esophageal adenocarcinoma and/or eosinophilic esophagitis; intraesophageal 24-hour pH-metry or pH-impedance measurement; high resolution esophageal manometry; X-ray study of the esophagus and stomach.

The treatment of GERD has to be individualized according to the pattern and severity of clinical symptoms. The goal of treatment is symptom relief, at erosive esophagitis — healing of erosions and complication prevention, at Barret's esophagus — prophylaxis of disease progression and dysplasia and adenocarcinoma development.

Nowadays PPIs are considered as the most effective and safe agents for GERD treatment. PPIs are applied for the long-term baseline treatment (no less than 4–8 wks) and maintenance therapy (6–12 months). Intake of alginates is pathogenetically reasonable therapeutic approach for reduction of «acid pocket» and acid neutralization in the area of gastro-esophageal junction in GERD patients by formation of mechanical barrier raft which prevents reflux of the stomach content into the esophagus. Antacid monotherapy is recommended for the cases of rare heartburn which is not accompanied by esophagitis and in complex modes of GERD treatment for achievement of rapid symptom relief. Adsorbents are applied as monotherapy at non-erosive reflux disease, and as a component of comprehensive GERD treatment, especially of the cases of mixed (acid + biliary) refluxes. Prokinetic drugs promote recovery of a normal physiological state of the esophagus, controlling the pathogenic mechanisms of GERD, reducing the number of transient lower esophageal sphincter relaxations and improving esophageal clearance due to stimulation of the lower gastrointestinal motor function. Prokinetics can be applied as a component of comprehensive treatment of GERD along with PPI.

Anti-reflux surgery is indicated in complicated cases (recurrent bleeding, peptic esophageal strictures, development of Barret's esophagus with high-grade epithelial dysplasia, frequent aspiration pneumonias). Surgical treatment of GERD is more effective in patients was typical manifestations and positive treatment response to PPIs.

Conclusion. Implementation of clinical guidelines can promote improvement of healthcare quality for GERD patients and prevent complications, in particular if terms

Антирефлюксное хирургическое лечение показано при осложненном течении заболевания (повторные кровотечения, пептические стриктуры пищевода, развитие пищевода Баррета с дисплазией эпителия высокой степени, часто возникающие аспирационные пневмонии). Хирургическое лечение ГЭРБ более эффективно у пациентов с ее типичными проявлениями и при эффективности лечения ИПП.

Заключение. Выполнение клинических рекомендаций может способствовать улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с ГЭРБ и профилактики осложнений, в частности при соблюдении необходимых сроков лечения, проведении активного амбулаторного наблюдения за соответствующими группами больных.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэзофагеальный рефлюкс, рефлюкс-эзофагит, неэрозивная рефлюксная болезнь, «кислотный карман», ингибитор протонной помпы, альгинат, антацид, прокинетический препарат.

of treatment will be observed, at active outpatient follow-up for certain groups of patients.

Key words: gastroesophageal reflux disease, gastroesophageal reflux, reflux esophagitis, non-erosive reflux disease, «acid pocket», proton pump inhibitor, alginate, antacid, prokinetic drug.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., Кучерявый Ю.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(4):75-95.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95

For citation: Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V., Sayfutdinov R.G., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Pirogov S.S., Kucheryavy Yu.A., Storonova O.A., Andreyev D.N. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(4):75-95.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95

Введение

За истекшие после выпуска клинических рекомендаций по диагностике и лечению *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) 3 года получены новые данные об эффективных методах диагностики и лечения пациентов с этим заболеванием, в связи с чем возникла необходимость публикации настоящей редакции рекомендаций. Проблема ГЭРБ по-прежнему весьма актуальна. По распространенности ГЭРБ занимает первое место среди гастроэнтерологических заболеваний. Изжога — ведущий симптом ГЭРБ — наблюдается у 20–40% населения развитых стран. В России распространенность ГЭРБ составляет 18–46% [Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., 2011]. Актуальность ГЭРБ обусловлена также тем, что она приводит к значительному снижению качества жизни больного, особенно при ночной симптоматике, появлению внепищеводных симптомов (боли в груди, упорный кашель) и риску возникновения таких осложнений, как кровотечения из язв и эрозий, развитие пептических стриктур и, что вызывает наибольшую настороженность, *аденокарциномы пищевода* (АКП) на фоне пищевода Баррета. Определенные трудности возникают при лечении больных с ГЭРБ. Если сроки заживления язв *двенадцатиперстной кишки*

(ДПК) составляют в среднем 3–4 нед, язв желудка — 4–6 нед, то продолжительность заживления эрозий пищевода у многих больных может достигать 8–12 нед. При этом у части больных наблюдаются рефрактерность к антисекреторным препаратам и низкая приверженность лечению. После прекращения приема лекарственных препаратов быстро возникает рецидив заболевания, который является главным фактором риска развития пищевода Баррета — предраковой патологии пищевода.

Цель настоящих рекомендаций — изложение новейших достоверных данных о методах адекватной диагностики, тактике лечения и особенностях рациональной фармакотерапии ГЭРБ, основанной на принципах доказательной медицины.

Определение

ГЭРБ — хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод содержимого желудка, а иногда и ДПК, что приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов, повреждению *слизистой оболочки* (СО) дистального отдела пищевода с раз-

витием в нем дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагит), а у части больных — цилиндрической метаплазии [1–3].

Неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ) и эрозивный эзофагит следует рассматривать как две формы ГЭРБ. НЭРБ — субкатегория ГЭРБ, характеризующаяся наличием вызванных рефлюксом и снижающих качество жизни симптомов без эрозий СО пищевода, выявляемых при проведении обычного эндоскопического исследования, в отсутствие антисекреторной терапии в данный момент. Подтвердить диагноз НЭРБ могут результаты проб с *ингибиторами протонной помпы* (ИПП), выявление патологического рефлюкса при рН-метрии или специфических эндоскопических признаков эзофагита при проведении исследований с использованием высокотехнологичных методов (увеличение с высоким разрешением, узкоспектральная эндоскопия) [4–6].

НЭРБ следует дифференцировать от функциональной изжоги, при которой отсутствует патологический желудочно-пищеводный рефлюкс. У пациентов с функциональной изжогой, составляющих небольшую гетерогенную группу, механизмы развития симптомов различны. Лекарственные пробы с применением антисекреторных препаратов нельзя считать специфичными, однако их отрицательный результат демонстрирует высокую вероятность отсутствия ГЭРБ [7].

Пищевод Баррета — замещение плоского эпителия железистым цилиндрическим метаплазированным в СО дистального отдела пищевода, выявляемое при эндоскопическом исследовании и подтвержденное наличием кишечной метаплазии при гистологическом исследовании биоптата, в ряде случаев повышающее риск развития АКП [8–11].

Эпидемиология

Распространенность ГЭРБ среди взрослого населения составляет до 40%. Результаты широких эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что 40% людей постоянно (с различной частотой) испытывают изжогу, которая является основным симптомом ГЭРБ. В России распространенность ГЭРБ среди взрослого населения составляет 18–46%, причем у 45–80% больных с ГЭРБ обнаруживают эзофагит. В общей популяции населения распространенность эзофагита оценивают в 5–6%, при этом у 65–90% больных отмечается незначительно и умеренно выраженный эзофагит, у 10–35% — тяжелый эзофагит [12–16]. Частота возникновения тяжелого эзофагита в общей популяции составляет 5 случаев на 100000 населения в год. Распространенность

пищевода Баррета среди больных с эзофагитом приближается к 8%, колеблясь от 5 до 30%.

В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости АКП, которая развивается на фоне прогрессирования диспластических изменений в метаплазированном по кишечному типу эпителии СО дистального отдела пищевода. АКП и дисплазия высокой степени ежегодно развиваются у 0,4–0,6% больных с пищеводом Баррета с кишечной метаплазией. АКП ежегодно образуется у 0,5% больных при низкой степени дисплазии эпителия, у 6% — при высокой степени и менее чем у 0,1% — в отсутствие дисплазии [1, 8, 9, 11].

Кодирование по МКБ-10

K21 Гастроэзофагеальный рефлюкс

K21.0 Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом (рефлюкс-эзофагит)

K21.9 Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита

K22.1 Язва пищевода

Основные факторы патогенеза

ГЭРБ — кислотозависимое заболевание, при котором соляная кислота желудочного сока служит основным повреждающим фактором при развитии клинических симптомов и морфологических проявлений ГЭРБ. Патологический рефлюкс при этом возникает вследствие недостаточности *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС), т.е. ГЭРБ — заболевание с исходным нарушением двигательной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта [7, 17–19].

Ключевой фактор патогенеза ГЭРБ — патологически высокая частота и/или длительность эпизодов заброса содержимого желудка в пищевод. Целостность СО пищевода обусловлена равновесием между факторами агрессии и способностью СО противостоять повреждающему действию содержимого желудка, забрасываемого при *гастроэзофагеальном рефлюксе* (ГЭР). Нарушение этого равновесия у большей части пациентов сопровождается существенным замедлением восстановления рН в дистальной части пищевода после каждого эпизода рефлюкса. Клиренс пищевода нарушается вследствие воздействия нескольких факторов: ослабления перистальтики грудного отдела пищевода, снижения секреции слюны и муцина [20].

Первым барьером, дающим цитопротективный эффект, является слой слизи, покрывающий эпителий пищевода и содержащий муцин [21]. Слизистый слой является одним из ключевых составляющих химического клиренса пищевода и восстановления рН в нем до нормальных показателей, нарушение которого способствует ухудшению очищения пищевода от попавшего в него

кислого, слабокислого или слабощелочного содержимого желудка. Секреция муцинов в слизи при ГЭРБ снижается в зависимости от тяжести эзофагита [49–51], что является дополнительным фактором, предрасполагающим к развитию эрозивного эзофагита в условиях продолжающегося ГЭР, поэтому дополнительное повышение защитных свойств слизистого барьера наряду с кислотосупрессией является важным компонентом лечения ГЭРБ [22–24] (**УДД 3, УУР В**).

При значительном увеличении секреции соляной кислоты в желудке существенно повышается риск возникновения ГЭРБ.

У подавляющего большинства больных с ГЭРБ эпизоды рефлюкса возникают преимущественно во время *преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера* (ПРНПС), когда антирефлюксный барьер между желудком и пищеводом обычно исчезает на 10–15 с независимо от акта глотания [14]. ПРНПС, принципиальный механизм рефлюкса, у больных с ГЭРБ осуществляются через те же проводящие пути от дорсального ядра блуждающего нерва (*nucleus dorsalis* и *nucleus ambiguus*), которые опосредуют перистальтику пищевода и ПРНПС у здорового человека. Механорецепторы, расположенные в верхней части желудка, реагируют на повышенные давления внутри органа и посылают сигналы в задний мозг по афферентным волокнам блуждающего нерва. В центрах заднего мозга, воспринимающих эти сигналы, формируются моторные программы ПРНПС, по нисходящим путям достигающие НПС. Эфферентные пути осуществляются через блуждающий нерв, где оксид азота является постганглионарным нейротрансмиттером. Сокращение ножек диафрагмы контролируется дыхательным центром, находящимся в стволе мозга, и ядром диафрагмального нерва. При повышении внутрибрюшного давления в случае его совпадения с ПРНПС существенно увеличивается вероятность кислого рефлюкса.

В настоящее время в понимании механизма ГЭР следует руководствоваться парадигмой взаимного влияния ПРНПС и последствий деструктуризации зоны пищеводно-желудочного перехода. Слабость ножек диафрагмы приводит либо к задержке начала действия, либо к существенной деградации собственно компрессионного воздействия сокращения диафрагмы на НПС. *Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы* (ГПОД) в зависимости от ее размеров и строения оказывает механическое воздействие на НПС: ухудшает антирефлюксную функцию во время ПРНПС и/или снижает собственно тоническую составляющую сфинктера. Наиболее важное следствие деструктуризации зоны пищеводно-желудочного соединения — заброс в пищевод относительно больших объемов жидкого содержимого желудка в период ПРНПС [14, 25].

У значительного числа больных эпизоды ГЭР развиваются при нормальных показателях давления НПС. Механизм ГЭР связан с высоким градиентом давления между желудком и пищеводом, обусловленным различными причинами: у части пациентов — нарушением эвакуации содержимого желудка, у другой — высоким внутрибрюшным давлением. В этих случаях ГЭР развиваются вследствие неспособности запирательных механизмов противодействовать высокому градиенту давления между желудком и пищеводом [26, 27].

Кроме того, после приема пищи на поверхности содержимого желудка в зоне пищеводно-желудочного перехода образуется слой кислоты (средний pH 1,6), названный «кислотным карманом», который формируется и у здоровых людей, и у больных с ГЭРБ [28, 29]. Это область в полости желудка и/или зоне пищеводно-желудочного перехода, образующаяся после приёма пищи, которая характеризуется относительно высокой кислотностью [30] и является резервуаром кислого содержимого, забрасываемого в пищевод во время ГЭР.

Риск развития кислого ГЭР определяется положением «кислотного кармана» относительно диафрагмы. Перемещение его выше уровня диафрагмы приводит к развитию патологических кислых рефлюксов не только в постпрандиальном периоде. Из этого следует вывод, что «кислотный карман» может представлять собой перспективную мишень при лечении ГЭРБ, особенно в случае необходимости уменьшения выраженности постпрандиальной изжоги [29, 31]. (**УДД 1, УУР А**).

Таким образом, с патофизиологической точки зрения ГЭРБ — кислотозависимое заболевание, развивающееся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта. В патогенезе НЭРБ особую роль играют особенности СО пищевода.

Клиническая картина

Пищеводные проявления

Наиболее широко в мире применяют Монреальскую классификацию клинических проявлений ГЭРБ [32], в которой они разделены на две большие группы: пищеводные и внепищеводные. Пищеводные проявления включают такие клинические синдромы, как типичный симптомокомплекс рефлюкса и некардиальной боли в груди, а также синдромы, при которых, кроме жалоб больных, отмечаются эндоскопические признаки заболевания (эзофагит, пищевод Баррета, стриктуры и др.).

Типичный симптомокомплекс рефлюкса включает изжогу, отрыжку, срыгивание, одинофагию, которые мучительны для пациентов, значительно

ухудшают качество их жизни, оказывают негативное влияние на работоспособность. Особенно значительно снижается качество жизни больных с ГЭРБ, у которых ее клинические симптомы возникают в ночное время [1, 3, 15].

Изжога, наиболее характерный симптом, наблюдающийся у 83% больных, возникает вследствие длительного контакта содержимого желудка со СО. Для данного симптома характерно увеличение его выраженности при погрешностях в диете, приеме алкоголя и газированных напитков, физическом напряжении, наклонах и в горизонтальном положении [33, 34].

Отрыжка, один из ведущих симптомов ГЭРБ, возникает у 52% больных с ГЭРБ. Как правило, она усиливается после еды и приема газированных напитков. Срыгивание, наблюдаемое у некоторых больных с ГЭРБ, усиливается при физическом напряжении и положении тела, способствующем регургитации.

Дисфагия и одинофагия наблюдаются у 19% пациентов с ГЭРБ. В основе их возникновения лежит гипермоторная дискинезия пищевода, а причиной одинофагии может быть также эрозивно-язвенное поражение СО. Появление стойкой дисфагии и одновременное уменьшение выраженности изжоги могут свидетельствовать о формировании стеноза пищевода как доброкачественного, так и злокачественного характера.

Некардиальные боли в груди и по ходу пищевода могут создавать впечатление коронарных болей — так называемый симптом «non-cardiac chest pain». Эти боли купируются нитратами, но в отличие от стенокардии не связаны с физической нагрузкой. Они возникают вследствие гипермоторной дискинезии пищевода (вторичный эзофагоспазм), причиной которой может быть дефект системы ингибирующего трансмиттера — оксида азота. Пусковым моментом для возникновения эзофагоспазма и соответственно болей служит патологический желудочно-пищеводный рефлюкс.

Внепищеводные проявления

Внепищеводные проявления ГЭРБ включают бронхолегочный, оториноларингологический и стоматологический синдромы.

Многообразные симптомы и синдромы подразделяют на две группы: те, связь которых с ГЭРБ основана на достаточно убедительных клинических доказательствах (хронический кашель, связанный с рефлюксом, хронический ларингит, бронхиальная астма и эрозии эмали зубов), и те, связь которых с ГЭРБ лишь предполагается (фарингит, синусит, лёгочный фиброз, средний отит) [32].

Многочисленные исследования показали повышение риска развития бронхиальной астмы, а также увеличения тяжести ее течения у больных

с ГЭРБ. У 30–90% больных бронхиальной астмой возникает ГЭР, обуславливая предрасположенность к ее более тяжелому течению. Причинами развития бронхообструкции при ГЭРБ являются ваго-вагальный рефлекс и микроаспирация. В таких случаях при включение в комплексную терапию ИПП повышается эффективность лечения бронхиальной астмы [35].

Першение в горле, осиплость или даже потеря голоса, сухой кашель могут быть следствием заброса содержимого желудка в гортань (отоларингологический синдром). Такую вероятность следует рассматривать в том случае, если у пациента имеется изжога. В отсутствие изжоги единственным методом, позволяющим верифицировать связь подобных симптомов с ГЭР, является 24-часовая внутрипищеводная рН-метрия/рН-импедансометрия (см. далее), с помощью которой удается установить наличие корреляции между появлением симптома и эпизодами рефлюкса (индекс симптома > 50%).

Стоматологический синдром проявляется поражением зубов вследствие повреждения зубной эмали агрессивным содержимым желудка. У больных с ГЭРБ возможны развитие кариеса и образование дентальных эрозий. В редких случаях развивается афтозный стоматит.

Воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода (осложнения ГЭРБ)

Рефлюкс-эзофагит, выявляемый при эндоскопическом исследовании, включает простой (катаральный) эзофагит, эрозии и язвы пищевода. Степень тяжести эрозивного эзофагита может быть различной — от стадии с А до стадии D по Лос-Анджелесской классификации и с 1-й по 3-ю стадию по классификации Савари—Миллера — в зависимости от площади поражения, в то время как к 4-й стадии по классификации Савари—Миллера относятся осложнения ГЭРБ: стриктуры пищевода, язвы (кровотечения из язв), пищевод Баррета [13, 17].

Для устранения стриктуры в дальнейшем требуется проведение дорогостоящих хирургических и эндоскопических (нередко повторных) процедур (бужирование, оперативное вмешательство и т.д.). Каждый подобный случай следует рассматривать как следствие неадекватной консервативной терапии, что обосновывает необходимость ее совершенствования для профилактики развития стриктур. Кровотечения, обусловленные эрозивно-язвенными поражениями пищевода, могут наблюдаться как при наличии варикозно-расширенных вен пищевода, так и в их отсутствие.

Наиболее тяжелое осложнение ГЭРБ — пищевод Баррета — представляет собой развитие цилиндрического (кишечного) метаплазированного эпителия в слизистой оболочке пищевода, вследствие чего в последующем повышается риск

развития АКП. При экспозиции соляной и желчных кислот в пищеводе, с одной стороны, повышается активность протеинкиназ, инициирующих митогенную активность клеток и соответственно их пролиферацию, с другой стороны, угнетается апоптоз на пораженных участках пищевода. Примерно в 95% случаев АКП диагностируют у больных с пищеводом Баррета, поэтому основную роль в профилактике и ранней диагностике рака пищевода играют диагностика и эффективное лечение пищевода Баррета [8–11]. После применения ИПП у больных с пищеводом Баррета отмечается снижение уровня маркеров пролиферации, отсутствующее у тех пациентов, у которых сохраняется стойкий патологический кислотный рефлюкс ($\text{pH} < 4,0$). Длительное применение ИПП может привести к частичной регрессии цилиндрической метаплазии на ограниченном участке.

Среди факторов риска развития осложнений ГЭРБ наибольшее значение имеют частота возникновения и длительность существования симптомов, в частности изжоги, выраженность эрозивного эзофагита, частота его рецидивов, ожирение, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и ночных рефлюксов.

Быстро прогрессирующая дисфагия и уменьшение массы тела могут свидетельствовать о развитии АКП, однако эти симптомы возникают лишь на поздних стадиях заболевания, поэтому клиническая диагностика рака пищевода, как правило, запаздывает. Вследствие этого профилактика и ранняя диагностика рака пищевода предполагают своевременное выявление и адекватное лечение пищевода Баррета.

Этапная диагностика

Амбулаторный этап

Диагностика ГЭРБ на ранних стадиях основана на первичной обращаемости и анализе клинической картины заболевания. В случае необходимости проводят дополнительные исследования.

Эндоскопическое исследование

У больных, предъявляющих жалобы на изжогу, при эндоскопическом исследовании могут отмечаться признаки рефлюкс-эзофагита различной степени выраженности. В их число входят гиперемия и рыхлость СО пищевода (катаральный эзофагит), эрозии и язвы (эрозивный эзофагит различной степени тяжести — с 1-й/А по 4-ю/Д стадию — в зависимости от площади поражения), наличие экссудата, фибрина или признаков кровотечения [34, 36].

Для оценки изменений СО пищевода при рефлюкс-эзофагите предложено много классификаций, но наиболее широко распространены классификация, созданная M. Savary и G. Miller (1978),

и классификация, разработанная Международной рабочей группой экспертов, которая впервые была предложена на Всемирном конгрессе по гастроэнтерологии в Лос-Анджелесе в 1994 г. [Armstrong D. et al., 1996].

Согласно классификации Савари–Миллера различают 4 стадии рефлюкс-эзофагита:

1-я стадия — диффузная или очаговая гиперемия СО дистального отдела пищевода, отдельные нессливающиеся эрозии с желтоватым основанием и красными краями, линейные афтозные эрозии, распространяющиеся вверх от кардии или пищеводного отверстия диафрагмы;

2-я стадия — эрозии сливаются, но не захватывают всю поверхность СО;

3-я стадия — воспалительные и эрозивные изменения сливаются и захватывают всю окружность пищевода;

4-я стадия — подобна предыдущей стадии, но имеются осложнения: сужение просвета пищевода, вследствие чего затруднено или невозможно проведение эндоскопа в нижележащие отделы, язвы, пищевод Баррета.

Лос-Анджелесская классификация предусматривает четырехступенную градацию рефлюкс-эзофагита, в ее основе также лежит распространенность процесса, но осложнения ГЭРБ (стриктуры, язвы, пищевод Баррета), которые могут возникнуть при любой стадии, рассмотрены отдельно:

стадия А — один (или более) участок поврежденной СО размером до 5 мм, который не захватывает СО между складками (расположен на вершине складки);

стадия В — один (или более) участок поврежденной СО размером более 5 мм, который не захватывает СО между складками (расположен на вершине складки);

стадия С — один (или более) участок поврежденной СО, который распространяется на СО между двумя (или более) складками, но захватывает менее 75% окружности пищевода;

стадия D — один (или более) участок поврежденной СО, который захватывает более 75% окружности пищевода.

Кроме того, могут отмечаться пролапс СО желудка в пищевод, особенно при рвотных движениях, истинное укорочение пищевода с расположением пищеводно-желудочного перехода существенно выше диафрагмы, заброс содержимого желудка или ДПК в пищевод. Замыкательную функцию кардии при эзофагоскопии оценить сложно, так как кардия может быть приоткрыта рефлекторно в ответ на введение эндоскопа и инсuffляцию воздуха.

Стационарный этап

При рефрактерном течении заболевания (отсутствие убедительных признаков клинической и эндоскопической ремиссии в течение 4–8 нед

проведения терапии ИПП в стандартной дозе), а также при наличии осложнений заболевания (стриктуры, пищевод Баррета) необходимо проведение обследования в условиях специализированного стационара или гастроэнтерологической клиники, в том числе в амбулаторных подразделениях этих учреждений. При необходимости больным должны быть проведены:

- *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС) с биопсией пищевода и гистологическим исследованием биоптатов для исключения пищевода Баррета и АКП, а также эозинофильного эзофагита;
- внутрипищеводная суточная рН-метрия или рН-импедансометрия;
- пищеводная манометрия высокого разрешения;
- рентгенологическое исследование пищевода и желудка;
- комплексное *ультразвуковое исследование* (УЗИ) внутренних органов;
- регистрация электрокардиограммы и другие специальные исследования (см. далее).

Перед выполнением зондовых исследований (ЭГДС, рН-метрия) необходимо исследовать кровь на гепатит, ВИЧ-инфекцию, сифилис. По показаниям (дифференциальный диагноз внепищеводных проявлений ГЭРБ) следует провести консультации специалистов: оториноларинголога, пульмонолога, кардиолога.

Гистологическое исследование

Гистологическое исследование биоптатов СО пищевода проводят для исключения пищевода Баррета, АКП, эозинофильного эзофагита, при этом выявляют выраженные в той или иной степени дистрофические, некротические, острые и хронические воспалительные изменения. При простом (катаральном) эзофагите пласт неороговевающего многослойного эпителия может иметь обычную толщину. Чаще выявляют его атрофию, но изредка обнаруживают также участки гиперплазии, в частности базального слоя, занимающего до 10–15% толщины эпителиального пласта. Характерны выраженные в разной степени межклеточный отёк, дистрофия и очаги некроза эпителиоцитов (кератиноцитов), особенно в поверхностных слоях. Базальная мембрана эпителия в большинстве случаев не изменена, но у некоторых больных может быть утолщена и склерозирована. В результате некроза различных по площади участков многослойного плоского эпителия формируются эрозии (эрозивный эзофагит), а при более глубоких поражениях, вплоть до мышечной оболочки и даже глубже, — язвы (язвенный эзофагит).

Наряду с дистрофически-некротическими изменениями эпителия в СО отмечаются нарушения микроциркуляции с гиперемией сосудов.

Характерны увеличение количества и изменение длины сосудисто-стромальных сосочков. В толще эпителия и субэпителиальном слое выявляют очаговые (как правило, периваскулярные), а местами диффузные лимфоплазмноклеточные инфильтраты с примесью нейтрофильных лейкоцитов и единичных эозинофилов. Появление интраэпителиальных нейтрофильных лейкоцитов и накопление их в воспалительном инфильтрате в сосудисто-стромальных сосочках, в собственной пластинке СО свидетельствуют об обострении и прогрессировании воспалительного процесса.

Существенное увеличение количества эозинофильных лейкоцитов и тем более наличие интраэпителиальных эозинофильно-клеточных микроабсцессов в сочетании с субэпителиальным склерозом собственной пластинки СО служат критериями диагноза эозинофильного эзофагита [37]. Гладкомышечные клетки собственной пластинки СО демонстрируют признаки выраженной дистрофии или атрофии, а в редких случаях — состояние коагуляционного некроза.

Воспалительные, некротические или гиперпластические изменения могут распространяться и на пищеводные железы. У небольшого числа больных признаков активно текущего воспаления при гистологическом исследовании не обнаруживают. При этом в СО пищевода отмечается разрастание рыхлой, а местами плотной волокнистой соединительной ткани (склероз), как и в дне персистирующих эрозий и язв.

При гистологическом исследовании может быть выявлена метаплазия многослойного плоского неороговевающего эпителия пищевода, которая приводит к появлению на его месте цилиндрического (железистого) эпителия с железами кардиального или фундального (желудочного) типа. СО кардиального типа обычно имеет ворсинчатую поверхность, часто характеризуется небольшими ямочными углублениями без правильно сформированных желез (фовеолярный тип), хотя последние могут быть полностью сформированы (железистый тип), но всегда представлены только слизистыми клетками, не содержат париетальных, главных или бокаловидных клеток. СО фундального (желудочного) типа отличается наличием в железах кислотопродуцирующих париетальных и главных клеток, а из покровного эпителия иногда формируются типичные валики, покрытые покровно-ямочным эпителием. При этом железы чаще немногочисленны, «сдавлены» разрастаниями соединительной ткани и диффузным лимфоплазмноклеточным инфильтратом с примесью нейтрофильных лейкоцитов.

При метаплазии СО пищевода кардиального, кардиального кислотопродуцирующего или фундального типа риск развития АКП не увеличивается. Однако если метаплазия приводит к появле-

нию так называемого специализированного эпителия, как в ряде источников именуют железистый эпителий кишечного типа, риск озлокачествления повышается. Специализированный эпителий представляет собой кишечную метаплазию железистого эпителия, причем главным критерий его гистологической диагностики — появление бокаловидных клеток (хотя бы одной такой клетки в пределах биоптата, так как изменения имеют мозаичный характер) [11, 38, 39].

Морфологическим субстратом НЭРБ можно считать расширение (отек) межклеточных пространств, особенно в базальном слое эпителия, и дистрофические изменения кератиноцитов.

Манометрия высокого разрешения

Исследование двигательной функции пищевода проводят с использованием манометрии высокого разрешения. При ГЭРБ с ее помощью выявляют снижение давления НПС, наличие ГПОД, увеличение количества ПРНПС, количественные показатели совокупной перистальтической активности стенки органа, эзофагоспазм, атипичные случаи ахалазии кардии, диагностируют синдромы руминации и супрагастральной отрыжки [40, 41]. Исследование позволяет верифицировать положение НПС для проведения рН-метрии. Оно является необходимым атрибутом обследования пациента, которое проводят для решения вопроса о хирургическом лечении ГЭРБ [42, 43]. При анализе результатов манометрии высокого разрешения следует пользоваться Чикагской классификацией нарушений моторики пищевода [18, 20] (**УДД 1, УУР А**).

рН-метрия

Основным методом диагностики ГЭР служит рН-метрия. Исследование можно проводить как амбулаторно, так и в стационарных условиях. При диагностике ГЭР результаты рН-метрии оценивают по общему времени, в течение которого сохраняется $\text{pH} < 4,0$, общему количеству рефлюксов за сутки, количеству рефлюксов продолжительностью более 5 мин, наибольшей длительности рефлюкса.

Основные показания к проведению рН-метрии:

- характерные проявления ГЭРБ в отсутствие эндоскопических изменений в пищеводе;
- внепищеводные проявления ГЭРБ: боль в груди, не связанная с заболеваниями сердечно-сосудистой системы;
- планируемое хирургическое лечение ГЭРБ и контроль эффективности лечения при сохраняющихся симптомах заболевания;
- подбор лекарственных препаратов и контроль эффективности проводимого консервативного лечения [44].

Суточная рН-метрия имеет очень высокую чувствительность (88–95%) в диагностике ГЭРБ

и, кроме того, помогает в индивидуальном подборе лекарственных препаратов [45–47] (**УДД 1, УУР А**).

рН-импедансометрия

Импедансометрия пищевода — метод регистрации жидких и газовых рефлюксов, основанный на измерении сопротивления (импеданса), которое оказывает электрическому току содержимое желудка, попадающее в просвет пищевода. Это методика диагностики рефрактерной ГЭРБ, позволяющая определять эпизоды рефлюксов в пищевод независимо от значения рН рефлюктата, а также физическое состояние (газ, жидкость) и клиренс болюса, попавшего в пищевод во время рефлюкса.

Основные показания к проведению рН-импедансометрии:

- рефрактерная ГЭРБ, т.е. сохранение типичных симптомов и/или отсутствие заживления эрозий на фоне полного курса терапии ИПП в стандартной дозе, а также гипо- и анацидные состояния (резекция желудка, атрофический гастрит);
- атипичные формы и внепищеводные проявления ГЭРБ: хронический кашель, бронхиальная астма, хронический фарингит, выраженная отрыжка;
- оценка эффективности антисекреторной терапии ГЭРБ без отмены препарата при наличии постоянных симптомов болезни;
- оценка эффективности хирургического лечения ГЭРБ [48–50] (**УДД 1, УУР А**).

Рентгенологическое исследование

Рентгенологическое исследование пищевода не применяют с целью диагностики ГЭРБ, но оно позволяет обнаружить ГПОД, диффузный эзофагоспазм, стриктуры пищевода и заподозрить короткий пищевод у тех пациентов, которым планируется хирургическое лечение [51].

Другие методы диагностики

В высокоспециализированных учреждениях в диагностике ГЭРБ могут быть использованы такие методы, как измерение импеданса СО пищевода [52], определение содержания пепсина в слюне [53], импедансная планиметрия [54–56].

Внедрение методов эндоскопии высокого разрешения, эндоскопии в режиме NBI, ZOOM-эндоскопии (увеличительной эндоскопии) помогает обнаружить метапластические изменения эпителия пищевода и выполнить прицельную биопсию с целью получения материала для гистологического исследования [57–59].

Эндоскопическое УЗИ пищевода служит основным методом выявления эндочитно растущих опухолей.

Лечение

Консервативное лечение

Лечение пациентов с ГЭРБ должно быть индивидуализировано и ориентировано в соответствии с клиническими проявлениями заболевания и их выраженностью. Цель лечения — устранение симптомов, а при эрозивном эзофагите — заживление эрозий и предупреждение осложнений. У пациентов с пищеводом Баррета целью является профилактика прогрессирования и развития дисплазии и АКП [60].

Лечение должно быть направлено на уменьшение выраженности рефлюкса, снижение агрессивных свойств рефлюктата, улучшение пищевода клиренса и защиту СО пищевода. В настоящее время основными принципами лечения ГЭРБ являются назначение ИПП и проведение длительной основной (не менее 4–8 нед) и поддерживающей (6–12 мес) терапии. При несоблюдении этих условий вероятность рецидива заболевания очень высока. Исследования, проведенные во многих странах мира, показали, что более чем у 80% пациентов, не получающих адекватного поддерживающего лечения, рецидив развивается в течение ближайших 26 нед, а вероятность рецидива в течение года составляет 90–98%. Из этого следует, что необходимо проводить поддерживающее лечение [61, 62].

Изменение образа жизни следует считать обязательной предпосылкой эффективного антирефлюксного лечения пациентов с ГЭРБ. В первую очередь необходимо уменьшить массу тела, если она избыточна [63], и отказаться от курения [64, 65]. Пациенты должны избегать переизбытка и прекращать прием пищи за 2 ч до сна [66]. В то же время не следует увеличивать число приемов пищи: необходимо соблюдать 3–4-разовое питание и отказаться от так называемых перекусов. Рекомендации по частому дробному питанию необоснованны.

Важно максимально избегать ситуаций, способствующих повышению внутрибрюшного давления (ношение тугих поясов, корсетов и бандажей, поднятие тяжестей более 8–10 кг на обе руки, работы, сопряженные с наклоном туловища вперед, физические упражнения, связанные с перенапряжением мышц брюшного пресса). Пациентам, у которых возникает изжога или регургитация в положении лежа, необходимо поднять изголовье кровати [67, 68].

Диетические рекомендации должны быть строго индивидуальными с учётом результатов тщательного анализа анамнеза пациента. Нужно избегать употребления томатов в любом виде, кислых фруктовых соков, продуктов, усиливающих газообразование, жирной пищи, шоколада, кофе. Необходимо максимально ограничить упо-

требление алкоголя, очень горячей и холодной пищи, газированных напитков [64].

Больных нужно предупредить о побочном действии препаратов, снижающих тонус НПС (нитраты, антагонисты ионов кальция группы нифедипина, теofilлин, прогестерон, антидепрессанты), и тех, которые сами могут послужить причиной воспаления (нестероидные противовоспалительные средства, доксициклин, хинидин).

Медикаментозное лечение включает известные группы препаратов.

Альгинаты. Патогенетически обоснованным терапевтическим способом уменьшения «кислотного кармана» и нейтрализации кислоты в области пищевода-желудочного перехода у больных с ГЭРБ является приём альгинатов, которые формируют механический барьер-плот, препятствующий забросу содержимого желудка в пищевод. Создавая защитный барьер на поверхности желудочного содержимого, эти препараты способны значительно и длительно (более 4,5 ч) уменьшать количество как патологических кислот ГЭР, так и слабощелочных *дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов* (ДГЭР), создавая тем самым оптимальные физиологические условия для СО пищевода. [69]. Кроме того, альгинаты оказывают цитопротективное и сорбционное действие. Доказана фармакологическая совместимость альгинатов с антисекреторными препаратами при лечении ГЭРБ. Альгинаты принимают по 10 мл 3–4 раза в день через 30–40 мин после еды и 1 раз на ночь до стойкого купирования симптомов заболевания, а затем — в режиме «по требованию» [69–71] (**УДД 1, УУР А**).

Антациды. Антацидные средства (алюминия фосфат 2,08 г, комбинированные препараты — алюминия гидроксид 3,5 г и магния гидроксид 4,0 г в виде суспензии, алюминия гидроксид 400 мг и магния гидроксид 400 мг, а также кальция карбонат 680 мг и магния гидроксикарбонат 80 мг в виде таблеток) применяют для устранения умеренно выраженных и редко возникающих симптомов, особенно тех, которые связаны с несоблюдением рекомендованного образа жизни [72–76] (**УДД 1, УУР А**).

Антациды можно применять как в качестве монотерапии редко возникающей изжоги, не сопровождающейся развитием эзофагита, так и в схемах комплексной терапии ГЭРБ, так как они эффективны в быстром устранении симптомов. Антациды следует принимать в зависимости от выраженности симптомов, обычно через 1,5–2 ч после еды и на ночь. Данных, которые бы свидетельствовали о возможности их постоянного применения, недостаточно [77, 78] (**УДД 2, УУР В**).

Адсорбенты (диоктаэдрический смектит) оказывают комплексное действие: во-первых, нейтрализуют соляную кислоту желудочного сока,

во-вторых, дают выраженный адсорбирующий эффект, связывая компоненты содержимого ДПК (желчные кислоты, лизолецитин) и пепсин. Таким образом, диоктаэдрический смектит повышает устойчивость СО пищевода к повреждающему действию рефлюктата. Адсорбенты можно применять как в качестве монотерапии при клинических проявлениях НЭРБ, так и в составе комплексной терапии ГЭРБ, особенно при смешанном (кислотный+желчный) рефлюксе. Диоктаэдрический смектит назначают по 1 пакетике (3 г) 3 раза в день [20, 79] (**УДД 1, УУР А**).

Прокинетики способствуют восстановлению физиологического состояния пищевода, воздействуя на патогенетические механизмы ГЭРБ, уменьшая количество ПРНПС и улучшая пищеводный клиренс путем стимуляции двигательной функции нижележащих отделов пищеварительного тракта. Прокинетики можно применять в составе комплексной терапии ГЭРБ вместе с ИПП [80, 81]. Прокинетики относятся к средствам патогенетического лечения ГЭРБ, поскольку нормализуют двигательную функцию верхних отделов пищеварительного тракта [82–85] (**УДД 1, УУР А**).

При наличии как пищеводных, так и внепищеводных проявлений ГЭРБ эффективны **ИПП** — препараты, подавляющие активность фермента H^+ , K^+ -АТФазы, находящегося на апикальной мембране париетальной клетки и осуществляющего последний этап синтеза соляной кислоты. ИПП считают наиболее эффективными и безопасными препаратами для лечения ГЭРБ. В клинических исследованиях ИПП постоянно демонстрируют наибольшую эффективность в лечении эрозивного эзофагита и купировании ГЭРБ ассоциированных симптомов [77, 78] (**УДД 1, УУР А**).

Снижение продукции кислоты считают основным фактором, способствующим заживлению эрозивно-язвенных поражений. При наличии единичных эрозий пищевода (А/1-я стадия эзофагита) вероятность их заживления в течение 4 нед лечения высока, поэтому продолжительность основного курса в данном случае может составлять 4 нед с использованием стандартной дозы ИПП: рабепразол по 20 мг в день [86–88] (**УДД 1, УУР А**), или омепразол по 20 мг 2 раза в день, или декслансопразол по 60 мг в день [89–92] (**УДД 1, УУР А**), или пантопразол по 40 мг в день, или эзомепразол по 40 мг в день, желательно с проведением контрольного эндоскопического исследования.

При выявлении множественных эрозий пищевода (В-С/2–4-я стадия эзофагита), а также осложнений ГЭРБ продолжительность курса лечения любым препаратом из группы ИПП должна составлять не менее 8 нед, так как в этом случае можно добиться эффективности 90–95%.

При необоснованном сокращении курса лечения множественных эрозий пищевода до 4 нед частота их заживления значительно ниже. Кроме того, такое необоснованное уменьшение продолжительности лечения эрозивных форм ГЭРБ может быть причиной быстрого последующего рецидивирования, а также развития осложнений [61, 62]. Пациентам с типичным симптомокомплексом рефлюкса, которые не дают адекватного ответа на терапию ИПП в стандартной дозе 1 раз в день, может быть рекомендован прием ИПП 2 раза в день. При этом следует учитывать, что такая дозировка не утверждена в инструкциях по применению этих препаратов. Продолжительность поддерживающей терапии после заживления эрозий должна составлять как минимум 16–24 нед. При возникновении осложнений ГЭРБ поддерживающую терапию следует проводить ИПП также в полной дозе [93–98] (**УДД 1, УУР А**).

ИПП эффективно контролируют рН в нижней трети пищевода, поэтому выраженность симптомов быстро уменьшается и они исчезают у пациентов как с эрозивным эзофагитом, так и с НЭРБ. В отсутствие эрозий пищевода для лечения НЭРБ можно назначить ИПП в половинной дозе, в том числе рабепразол в дозе 10 мг 1 раз в день при курсовом лечении и приеме в режиме «по требованию», что фармакоэкономически оправдано [99–101] (**УДД 1, УУР А**), а также декслансопразол по 30 мг 1 раз в день [102, 103] (**УДД 1, УУР А**).

При лечении больных с ГЭРБ рекомендуется применять индивидуальный подход к назначению антисекреторной терапии и выбору препарата, основанный на тщательном анализе клинической картины и результатов ЭГДС. В первую очередь анализируют жалобы больного, в частности на изжогу (кроме изжоги, можно принимать во внимание и другие доказанные симптомы ГЭРБ). Критериями оценки жалоб служат частота их возникновения: редко (1–2 раза в неделю) и часто (более 2 раз в неделю), а также длительность существования: небольшая (менее 6 мес) и значительная (более 6 мес). При оценке статуса пациента и анамнеза учитывают мужской пол и возраст более 50 лет как факторы риска развития рецидива, указания на наличие эрозивного эзофагита при проведении ЭГДС в прошлом, причем существенное значение имеет стадия имевшегося ранее эрозивного эзофагита. При оценке статуса больного также следует обратить внимание на наличие избыточной массы тела (ИМТ>25), ожирения (ИМТ>30) и ГПОД. Необходимо исключить наличие «симптомов тревоги» (дисфагия, уменьшение массы тела, анемия).

Необходимо учитывать особенности отдельных антисекреторных препаратов. Так, блокаторы H_2 -рецепторов не следует использовать в качестве терапии первой линии в связи с их значительно

меньшей эффективностью по сравнению с ИПП [104].

Благодаря высокой константе диссоциации рКа рабепразол способен быстро аккумулироваться в большом количестве париетальных клеток и приводить к быстрому и выраженному торможению секреции кислоты, связывая протонную помпу, что обеспечивает высокую скорость действия и стойкий антисекреторный эффект уже после 1-х суток приема препарата [105–109]. Фармакокинетические особенности рабепразола обуславливают эффективное купирование дневной и контроль ночной изжоги с 1-го дня терапии [110, 111], высокую частоту заживления эрозий пищевода [99] и поддержание длительной ремиссии ГЭРБ, в том числе при использовании препарата в режиме «по требованию» [88, 110, 111] (**УДД 1, УУР А**).

Декслансопразол — единственный ИПП с модифицированным высвобождением активного вещества. Его капсула содержит гранулы двух типов, высвобождающие активное вещество в зависимости от pH в разных отделах тонкой кишки: высвобождение начинается в её верхнем отделе через 1–2 ч после приема препарата и продолжается в дистальном отделе через 4–5 ч [112–116]. Двойное отсроченное высвобождение активного вещества позволяет пролонгировать его действие и способствует снижению секреции соляной кислоты в течение продолжительного времени. Пролонгирование эффекта декслансопразола обеспечивает эффективный контроль ночных симптомов ГЭРБ [117, 118] (**УДД 1, УУР А**).

В целом ИПП демонстрируют невысокую частоту побочных эффектов (менее 2%), среди которых могут наблюдаться диарея, головная боль, тошнота [119, 120]. Рабепразол характеризуется высоким уровнем безопасности в отношении частоты побочных эффектов и переносимости, а его метаболизм минимально зависит от системы цитохрома P450 [121, 122] (**УДД 1, УУР А**). При назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать также возможность развития таких побочных эффектов, как остеопороз (хотя применение ИПП не следует рассматривать как самостоятельный и независимый фактор риска развития остеопороза) [123, 124], избыточный бактериальный рост, инфекция *Clostridium difficile* и пневмония, у пациентов из групп риска, в первую очередь старше 65 лет [125–127]. При длительном лечении ИПП можно применять в режиме «по требованию» и прерывистыми курсами [128, 129].

Решение о длительности поддерживающей терапии ГЭРБ нужно принимать индивидуально с учетом стадии эзофагита, имеющихся осложнений, возраста пациента, а также стоимости и безопасности лечения ИПП. При ГЭРБ нет необходимости в определении инфекции *H. pylori* и тем

более её эрадикации, однако следует установить наличие инфекции *H. pylori* и осуществить её эрадикацию при назначении терапии ИПП на длительный срок.

Не доказано, что лечение ИПП может привести к уменьшению эффективности клопидогрела при их совместном применении [130–132].

Необходимо особо подчеркнуть, что симптоматическое улучшение при терапии ИПП может наблюдаться и при других заболеваниях, в том числе злокачественных новообразованиях желудка, поэтому необходимо исключить такие заболевания.

Самый высокий процент эффективного лечения обострений ГЭРБ и сохранения ремиссии достигается при комбинированном применении ИПП, прокинетиков, альгинатов/антацидов/адсорбентов. Для быстрого купирования изжоги у больных с ГЭРБ, а также у пациентов, у которых на фоне терапии ИПП периодически возникают симптомы рефлюкса, может быть рекомендован прием препаратов альгиновой кислоты, при этом фармакокинетические свойства ИПП не ухудшаются и они не оказывают влияния на скорость формирования и эффективность защитного альгинатного барьера [28, 133–136] (**УДД 1, УУР А**).

При лечении ГЭРБ у беременных необходим индивидуальный подбор терапии с учетом потенциального вреда. Универсальными можно считать рекомендации по изменению образа жизни и правилам приема альгинатсодержащих препаратов при клинической необходимости и после консультации с врачом. Благодаря доказанной высокой эффективности и безопасности во всех триместрах беременности альгинаты являются препаратами выбора для лечения изжоги беременных [137–139] (**УДД 1, УУР А**). Поскольку эти препараты почти не имеют побочных эффектов, их можно рекомендовать не только беременным, но также кормящим женщинам и практически здоровым лицам при эпизодическом возникновении изжоги.

При осложненных формах ГЭРБ возможно проведение коротких курсов терапии с использованием форм ИПП для внутривенного введения, преимуществами которых являются быстрое достижение антисекреторного эффекта и более высокая концентрация препарата в крови.

Как отмечалось ранее, ГЭРБ обычно характеризуется хроническим рецидивирующим течением. Больные, у которых клинические симптомы заболевания не сопровождаются развитием эзофагита, нуждаются в приеме препаратов в режиме «pro re nata» — «по требованию» [128, 129]. Однако у пациентов с эрозивно-язвенным эзофагитом при таком режиме поддерживающей терапии высок (80–90%) риск развития рецидива заболевания в течение года. Вероятность возник-

новения рецидивов возрастает в случаях устойчивости начальных стадий эзофагита к терапии антисекреторными препаратами, а также при обнаружении низкого давления НПС.

Больные ГЭРБ должны находиться под активным диспансерным наблюдением с контрольным обследованием, которое проводят не реже 1 раза в год (Приложение № 1). При возникновении осложнений таких пациентов необходимо обследовать 2 раза в год, в том числе с проведением эндоскопического и морфологического исследования.

Термин «рефрактерная ГЭРБ» используют в случае неполного заживления СО пищевода и/или сохранения типичных симптомов ГЭРБ после проведения полного курса (4–8 нед) лечения ИПП в стандартной (один раз в сутки) дозе.

Наиболее распространенной причиной снижения эффективности проводимой терапии является недостаточная приверженность больных лечению, т.е. несоблюдение ими рекомендаций по изменению образа жизни и правилам приема ИПП. Для представителей этой группы препаратов показано увеличение активности при приеме утром за 30 мин до еды. Следует учитывать, что, согласно инструкции по применению рабепразола, на его активность ни время суток, ни прием пищи не влияют.

На соблюдение (или несоблюдение) предписанных врачом рекомендаций оказывают влияние прежде всего наличие и выраженность симптомов, знание основ патогенеза заболевания, сопутствующая терапия, вкус и консистенция принимаемого препарата, побочные эффекты, возраст, социально-экономический статус, мотивация больного. Безусловно, выполнение рекомендаций врача, в том числе по режиму питания и нормализации массы тела, следует считать основой успешного лечения. Причинами неэффективности терапии также нередко служат неправильное назначение ИПП, несоблюдение их дозировки и сроков терапии [140].

Фактором риска развития рефрактерной ГЭРБ является генетический полиморфизм CYP2C19. Риск развития рефрактерности к терапии ИПП у быстрых метаболизаторов CYP2C19 выше, чем у медленных метаболизаторов [141, 142]. Генетический полиморфизм CYP2C19 оказывает влияние на фармакокинетику и фармакодинамику ИПП, обуславливая различия в выраженности их антисекреторного действия и клинической эффективности при ГЭРБ [143, 144], имея выраженные межиндивидуальные и межэтнические различия. В европейской популяции отмечается высокая распространенность генетического полиморфизма CYP2C19 с преобладанием быстрых метаболизаторов – более 70% [144, 145]. При этом у быстрых метаболизаторов отмечается более низкая частота заживления эрозий СО пищевода

и более высокая частота рецидивирования ГЭРБ на фоне терапии, обусловленная более быстрым клиренсом, низкими плазменными концентрациями и возможным недостаточным антисекреторным эффектом из-за особенностей метаболизма ИПП [143, 146].

В настоящее время выделен еще один тип метаболизаторов по изоферменту CYP2C19, названный «ультрабыстрым», который может часто встречаться в европейской популяции. У метаболизаторов этого типа метаболизм препаратов, расщепляющихся с помощью изофермента CYP2C19, происходит особенно быстро, что необходимо учитывать при оценке их эффективности [147, 148].

Режим дозирования ИПП на основе особенностей генотипа CYP2C19 может быть терапевтической стратегией для преодоления недостаточного ингибирования соляной кислоты желудка у пациентов с рефрактерной ГЭРБ. В качестве ИПП, наименее подверженного влиянию генотипа CYP2C19, предложен рабепразол, так как он метаболизируется преимущественно в результате неферментативного процесса [105, 149–152]. (**УДД 2, УУР В**). При лечении некоторых таких больных необходимо применять антисекреторные препараты в высоких дозах, что должно быть верифицировано с помощью 24-часовой рН-метрии.

Время приема некоторых ИПП имеет важное значение, так как оказывает существенное влияние на их эффективность. Так, после приема омепразола и лансопразола до завтрака значительно легче контролировать уровень желудочного рН, чем после их прием без последующего употребления пищи. Декслансопразол можно принимать в любое время суток независимо от приема пищи [153, 154] (**УДД 2, УУР В**).

Причинами неэффективности ингибиторов секреции соляной кислоты могут быть наличие слабокислого рефлюкса, а также преобладание в рефлюктате содержимого ДПК с преимущественно щелочной средой, когда изжога и другие симптомы ГЭРБ возникают в результате действия на СО пищевода компонентов желчи и панкреатических ферментов. Рефлюкс имеет преимущественно кислотный характер у 50% больных с ГЭРБ, кислотный характер с желчным компонентом – у 39,7%, у 10,3% больных возникает желчный рефлюкс [48]. Компоненты содержимого ДПК, вызывающие повреждение СО пищевода, – желчные кислоты, лизолецитин и трипсин. Наиболее хорошо изучено действие желчных кислот, которые, по-видимому, играют главную роль в патогенезе повреждения СО пищевода при ДГЭР.

При смешанном рефлюксе (кислотный с желчным компонентом) клинический эффект ИПП обусловлен не только подавлением собственно продукции кислоты, но и уменьшением общего объема желудочного секрета, что приводит

к уменьшению объема рефлюктата. Однако повышение доз ИПП с целью купирования симптомов в таком случае не показано.

В случае возникновения ДГЭР могут быть назначены в различных сочетаниях (в том числе с ИПП) следующие препараты: адсорбенты, альгинаты, антациды, прокинетики, урсодезокси-холевая кислота. При смешанном/билиарном рефлюксе адсорбенты (диоктаэдрический смектит) применяют не только с целью нейтрализации соляной кислоты, но и для адсорбции желчных кислот и лизолецитина, а также повышения устойчивости СО к действию повреждающих агрессивных факторов [20, 79].

Секреция муцинов в слизи при ГЭРБ снижается в зависимости от тяжести эзофагита [49–51], что является дополнительным фактором, predisposing к развитию эрозивного эзофагита в условиях продолжающегося ГЭР. Двойной механизм действия рабепразола — кислотосупрессия наряду с цитопротективными свойствами: стимуляция секреции муцинов и повышение их концентрации в слизи пищевода, — его дополнительные преимущества при лечении ГЭРБ [155, 156] (**УДД 4, УУР С**).

При неэффективности лечения пациентов с ГЭРБ в течение 4 нед следует подтвердить наличие ГЭР с помощью объективного метода исследования — 24-часовой рН-импедансометрии [34, 157]. У пациентов с сохраняющимися симптомами, у которых не обнаруживают патологические рефлюксы при проведении рН-импедансометрии и отсутствует корреляция рефлюксов с возникновением симптомов, скорее всего, имеется не ГЭРБ, а так называемая «функциональная изжога» [98].

Хирургическое лечение

Антирефлюксное хирургическое лечение считают показанным при осложненном течении заболевания (повторные кровотечения, пептические стриктуры пищевода, развитие пищевода Баррета с дисплазией эпителия высокой степени, доказанной двумя морфологами, частые аспирационные пневмонии). В некоторых случаях, если пациенту по тем или иным объективным либо субъективным причинам не может быть проведена консервативная терапия ГЭРБ, следует рассмотреть вопрос о хирургическом лечении и при ее неосложненном течении. Хирургическое лечение может быть более эффективным у тех пациентов с ГЭРБ, у которых имеются типичные проявления заболевания и лечение которых с помощью ИПП тоже эффективно [158, 159]. При неэффективности ИПП, а также при наличии внепищеводных проявлений хирургическое лечение будет менее эффективным.

Рассматривать вопрос о хирургическом лечении нужно совместно с опытным в данной области хирургом, если выполнены все мероприятия по нормализации образа жизни, с помощью

рН-импедансометрии доказано наличие патологического желудочно-пищеводного рефлюкса, а с помощью манометрии — отсутствие выраженных нарушений перистальтики грудного отдела пищевода.

Ведение больных с пищеводом Баррета

Необходимость активного диспансерного наблюдения за больными с пищеводом Баррета обусловлена тем, что в случае ранней диагностики дисплазии эпителия можно предотвратить развитие АКП. Верификацию диагноза пищевода Баррета и установление степени дисплазии проводят с помощью гистологического исследования. Если при этом выявляют дисплазию низкой степени, необходимо назначить ИПП и повторить гистологическое исследование через 3 мес. При сохранении дисплазии низкой степени больным рекомендуют продолжить постоянный прием ИПП в полной дозе и провести гистологическое исследование через 3 и 6 мес, затем гистологическое исследование выполняют ежегодно. Если выявляют дисплазию высокой степени, необходимо назначить ИПП в двойной дозе с параллельной оценкой результатов гистологического исследования и последующим решением вопроса о методе лечения больного — эндоскопическое или хирургическое. Более подробные алгоритмы ведения больных с пищеводом Баррета представлены в специальных клинических рекомендациях.

Заключение

Данные клинические рекомендации предназначены для врачей-терапевтов, врачей общей практики (семейные врачи), гастроэнтерологов, хирургов, эндоскопистов, организаторов здравоохранения, медицинских работников со средним медицинским образованием.

Консервативное лечение больных с ГЭРБ можно проводить в амбулаторных условиях при участии врача-гастроэнтеролога. Стационарное лечение осуществляют в условиях дневного или круглосуточного стационара в специализированных гастроэнтерологических и терапевтических отделениях при наличии специализированных гастроэнтерологических коек и специалиста, прошедшего профессиональную переподготовку по специальности «гастроэнтерология».

Выполнение клинических рекомендаций может оказать положительное влияние на качество оказания медицинской помощи пациентам с ГЭРБ и профилактики осложнений, в частности при соблюдении необходимых сроков лечения, проведении активного амбулаторного наблюдения за соответствующими группами больных. Авторы надеются, что данное методическое пособие поможет практикующим врачам и организаторам здравоохранения в реализации этих целей.

Приложение 1

Порядок диспансерного наблюдения (Приказ МЗ РФ от 21 декабря 2012 г. № 1344н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения»)

	Периодичность осмотров	Длительность диспансерного наблюдения	Примечания
Эзофагит (эозинофильный, химический, лекарственный)	1 раз в 6 мес	В течение 3 лет с момента последнего обострения	Прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога 1 раз в год
ГЭР с эзофагитом (без пищевода Баррета)	1 раз в 6 мес	В течение 3 лет с момента последнего обострения	Прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога 1 раз в год

Приложение 2

Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-терапевты;
- врачи общей практики (семейные врачи);
- врачи-гастроэнтерологи;
- организаторы здравоохранения.

Клинические рекомендации отражают мнение экспертов по ключевым вопросам. В клинической практике могут возникать ситуации, выходящие за рамки представленных рекомендаций, поэтому окончательное решение о тактике ведения каждого пациента должен принимать лечащий врач, на котором лежит ответственность за его лечение.

Таблица 1

Уровни достоверности доказательств (Оксфордский центр доказательной медицины)

Уровень	Диагностическое исследование	Терапевтическое исследование
1a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований 1-го уровня	Систематический обзор гомогенных РКИ
1b	Валидизирующее когортное исследование с качественным «золотым стандартом»	Отдельное РКИ (с узким ДИ)
1c	Специфичность или чувствительность столь высоки, что положительный или отрицательный результат позволяет исключить/установить диагноз	Исследование «все или ничего»
2a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований выше 2-го уровня	Систематический обзор (гомогенных) когортных исследований
2b	Разведочное когортное исследование с качественным «золотым стандартом»	Отдельное когортное исследование (включая РКИ низкого качества, т.е. с менее 80% пациентов, прошедших контрольное обследование)
2c	Нет	Исследование «исходов»; экологические исследования
3a	Систематический обзор гомогенных исследований уровня 3b и выше	Систематический обзор гомогенных исследований «случай–контроль»
3b	Исследование с непоследовательным набором или без проведения исследования «золотого стандарта» у всех испытуемых	Отдельное исследование «случай–контроль»
4	Исследование «случай–контроль» или исследование с некачественным или независимым «золотым стандартом»	Серия случаев (и когортные исследования или исследования «случай–контроль» низкого качества)
5	Мнение экспертов без тщательной критической оценки или основанное на физиологии, лабораторные исследования на животных или разработка «первых принципов»	Мнение экспертов без тщательной критической оценки, лабораторные исследования на животных или разработка «первых принципов»

Условные обозначения. РКИ — рандомизированные клинические исследования; ДИ — доверительный интервал.

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать

прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания. Получены комментарии врачей

Таблица 2

Уровни убедительности рекомендаций (Оксфордский центр доказательной медицины)

- A.** Соглашающиеся между собой исследования 1-го уровня
B. Соглашающиеся между собой исследования 2-го или 3-го уровня или экстраполяция на основе исследований 1-го уровня
C. Исследования 4-го уровня или экстраполяция на основе исследований 2-го или 3-го уровня
D. Доказательства 4-го уровня или затруднительные для обобщения или некачественные исследования любого уровня

амбулаторного звена, которые были тщательно систематизированы и обсуждены на совещаниях экспертной группы.

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в рамках Двадцать второй Объединённой Российской гастроэнтерологической недели (03.10.2016–05.10.2016). Проект рекомендаций был повторно

рецензирован независимыми экспертами и врачами амбулаторного звена. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами экспертной группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Болезни пищевода. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.* (ред.). М.: Триада-Х; 2000. 179 с. [Esophageal diseases. *Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S.* (eds). M.: Triada-X; 2000. 179 p.]
2. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Шептулин А.А.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Рекомендации по диагностике и лечению. М.; 2013. 20 с. [*Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A.* Gastroesophageal reflux disease: guidelines for diagnostics and treatment. M.; 2013. 20 p.]
3. *Трухманов А.С., Джахья Н.Л., Кайбышева В.О., Сторонова О.А.* Новые аспекты рекомендаций по лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Гастроэнтерол гепатол: новости, мнения, обучение 2013; 1:2-9. [*Trukhmanov A.S., Dzhakhaya N.L., Kaybysheva V.O., Storonova O.A.* New aspects of gastroesophageal reflux a disease treatment guidelines. Gastroenterol hepatol: novosti, mneniya, obucheniye 2013; 1:2-9].
4. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.* Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике. Рус мед журн. Болезни органов пищеварения 2003; 5(2):43. [*Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S.* Treatment of gastroesophageal reflux disease in medical practice: the modern approach. Rus med zhurn. Digestive diseases 2003; 5(2):43].
5. *Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г.* и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Учебно-методическое пособие. М.: ВУНЦМЗ РФ; 2000. 48 с. [*Mayev I.V., Vyuchnova Ye.S., Lebedeva Ye.G.* et al. Gastroesophageal reflux disease: tutorial. M.: VUNTSMZ, Russian Federation; 2000. 48 p.]
6. *Modlin I.M., Hunt R.H., Malferttheiner P.* et al. Nonerosive reflux disease - defining the entity and delineating the management. Digestion 2008; 78(Suppl 1):1-5.
7. *Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам. Consilium medicum 2013; 15(8):30-4. [*Mayev I.V., Andreyev D.N., Dicheva D.T.* Gastroesophageal reflux disease: from pathogenesis to therapeutic aspects. Consilium medicum 2013; 15(8):30-4].
8. *Зайратьянц О.В., Маев И.В., Смольяникова В.А., Мовтаева П.Р.* Патологическая анатомия пищевода Баррета. Арх пат 2011; 73(3):21-6. [*Zayratyants O.V., Mayev I.V., Smolyannikova V.A., Movtayeveva P.R.* Pathological anatomy of Barret's esophagus. Arkh pat 2011; 73(3):21-6].
9. *Зайратьянц О.В., Зайратьянц Г.О., Мовтаева П.Р.* Проблемы современной гастроэнтерологии: пищевод Баррета. В двух томах. М.: Шико; 2012; 2:9-16. [*Zayratyants O.V., Zayratyants G.O., Movtayeveva P.R.* Problems of modern gastroenterology: Barret's esophagus. Klin i eksper morfol 2012; 2:9-16].
10. *Chandrasoma P.T., DeMeester T.R.* GERD. Reflux to Esophageal Adenocarcinoma. Burlington, USA: Academic Press 2006, ISBN13:978-0-12-369416-4:447.
11. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С.* Пищевод Баррета. В двух томах. М.: Шико; 2011. [*Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S.* Barret's esophagus. Two-volume set. M.: Shiko; 2011].
12. *Галлингер Ю.И., Годжелло Э.А.* Оперативная эндоскопия пищевода. М.; 1999. 273 с. [*Gallinger Yu.I., Godzhello E.A.* Operative endoscopy of the esophagus. M.; 1999. 273 p.]
13. *Дронова О.Б., Каган И.И., Третьяков А.А., Мищенко А.Н.* Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Оренбург; 2008. 90 с. [*Dronova O.B., Kagan I.I., Tretyakov A.A., Mishchenko A.N.* Gastroesophageal reflux disease diagnostics. Orenburg; 2008. 90 p.]
14. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.* Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 20(2):13-9. [*Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S.* The role of esophageal motor function disorders in gastroesophageal reflux disease pathogenesis: evolution of the concept. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2010; 20(2):13-9].
15. *Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические и фармакологические аспекты. РМЖ 2002; 10(4). [*Shulpekova Yu.O., Ivashkin V.T.* Gastroesophageal reflux disease: clinical and pharmacological aspects of 2002; 10(4)].

16. *Stanghellini V.* Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors: Results from the Domestic International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol* 1999; 231(Suppl):20-8.
17. *Дронова О.Б., Мирончев О.А.* Анатомо-эндоскопические особенности пищеводно-желудочного перехода и их клиническое значение. *Вопр реконструкт и пластич хир* 2007; 3-4:40-2. [*Dronova O.B., Mironchev O.A.* Anatomical and endoscopic features of gastro-esophageal junction and the clinical role. *Vopr rekonstrukt i plastich khir* 2007; 3-4:40-2].
18. *Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т.* Клиническое значение исследования двигательной функции пищеварительной системы: прошлое, настоящее, будущее. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2013; 23(5):4-14. [*Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ivashkin V.T.* The clinical role of gastrointestinal motor function investigation: the past, present and future. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2013; 23(5):4-14].
19. *Трухманов А.С.* Влияние антагонистов допаминовых рецепторов на двигательную функцию желудочно-кишечного тракта. *Леч врач* 2012; (9):80-3. [*Trukhmanov A.S.* The effect of the dopamine receptor antagonists on gastrointestinal motility. *Lech vrach* 2012; (9):80-3].
20. *Сторонова О.А., Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Ивашкин В.Т.* Нарушения пищеводного клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2012; 21(2):14-21. [*Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Dzhakhaya N.L., Ivashkin V.T.* Esophageal clearance disorders at gastroesophageal reflux disease and their treatment options. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2012; 21(2):14-21].
21. *Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.* Роль защитных факторов СО пищевода в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клин перспект гастроэнтерол гепатол* 2014; (5):37-42. [*Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.* The role of protective factors of esophageal mucosa in gastroesophageal reflux disease treatment. *Klin perspekt gastroenterol gepatol* 2014; (5):37-42].
22. *Namiot Z., Sarsiek J., Marcinkiewicz M.* et al. Declined human esophageal mucin secretion in patients with severe reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1994; 39:2523-9.
23. *Niv Y., Fass R.* The role of mucin in GERD and its complications. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(1):55-9.
24. *Van Roon A.H.* et al. Impact of gastro-esophageal reflux on mucin mRNA expression in the esophageal mucosa. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:1331-40.
25. *Dent J.* Pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and novel options for its therapy. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20(1):91-102.
26. *Tsoukali E., Sifrim D.* Investigation of extraesophageal gastroesophageal reflux disease. *Ann Gastroenterol* 2013; 26(4): 290-5.
27. *Wu J.C., Mui L.M., Cheung C.M., Chan Y., Sung J.J.* Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Digestion* 2007; 132(3):883-9.
28. *Rohof W.O., Bennink R.J., Smout A.J., Thomas E., Boeckxstaens G.E.* An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:1585-91.
29. *Kahrilas P.J., McColl K., Fox M., O'Rourke L., Sifrim D., Smout A.J.* et al. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1058-64.
30. *Fletcher J., Wirz A., Young J.* et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology* 2001; 121(4):775-83.
31. *Beaumont H., Bennink R., de Jong J.* et al. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut* 2010; 59:441-51.
32. *Vakil et al.* The Montreal Definition and Classification of GERD. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1900-20.
33. *Tytgat G.N., McColl K., Tack J.* New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(3):249-56.
34. *Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F.* Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(3):308-28.
35. *Рощина Т.В.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002. 21 с. [*Roschina T.V.* Gastroesophageal reflux disease in bronchial at the patient's: Author's abstract. MD degree thesis. М.; 2002. 21 p.].
36. *Shaheen N.J., Weinberg D.S., Deaberg T.D.* Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: Best practice advice from the clinical guidelines of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012; 157(11):808-16.
37. *Abe Y., Sasaki Y., Yagi M., Yaoita T., Nishise S., Ueno Y.* Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in clinical practice. *Clin J Gastroenterol* 2017; 10(2):87-102.
38. *Пищевод Баррета.* Клинические рекомендации Российского общества патологоанатомов. *Зайратьянц О.В., Кононов А.В.* (ред.), 2016. <http://www.patolog.ru> [Barret's esophagus: clinical guidelines of the Russian society of pathologists. *Zayratyants O.V., Kononov A.V.* (eds), 2016. <http://www.patolog.ru>].
39. *Fitzgerald R.C., di Pietro M., Ragunath K.* British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63(1):7-42.
40. *Koukias N., Woodland P., Yazaki E.* Supragastric Belching: Prevalence and association with gastroesophageal reflux disease and esophageal hypomotility. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21(3): 398-403.
41. *Kessing B.F., Bredenoord A.J., Smout A.J.* Objective manometric criteria for the rumination syndrome. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(1):52-9.
42. *Jobe B.A., Richter J.E., Hoppe T.* Preoperative diagnostic workup before antireflux surgery: An evidence and experience-based consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel. *J Am Coll Surg* 2013; 217:586-97.
43. *Mello M., Gyawali C.P.* Esophageal manometry in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2014; 43:69-87.
44. *Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т.* Клиническое значение 24-часовой рН-метрии в диагностике и оценке эффективности лекарственных препаратов у больных с заболеваниями пищевода и желудка. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016; 26(6):55-68. [*Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ivashkin V.T.* The clinical significance of 24-hour pH-metry in diagnosis and treatment efficacy estimation at esophageal and gastric diseases. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 26(6):55-68].
45. *Джахая Н.Л., Трухманов А.С., Коньков М.Ю., Склянская О.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т.* Возможности 24-часового мониторинга рН в пищеводе в диагностике и контроле эффективности лечения ГЭРБ. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2012; (1):23-30. [*Dzhakhaya N.L., Trukhmanov A.S., Kon'kov M.Yu., Sklyanskaya O.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T.* Potential of 24-hour esophageal pH monitoring in diagnosis and evaluation of treatment efficacy in GERD. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2012; (1):23-30].
46. *Сторонова О.А., Трухманов А.С.* Практическому

- врачу о продолжительной интрагастральной pH-метрии: Пособие для врачей. *Ивашкин В.Т.* (ред.) М.; 2012. 16 с. [*Storonova O.A., Trukhmanov A.S.* Long-term intragastric pH-metry for practitioner: manual for doctors. *Ivashkin V.T.* (ed) of М.; 2012. 16 p.]
47. *Hirano I., Richter J.E.* ACG practice guidelines: Esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:668-85.
 48. *Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.* Внутривещеводная pH-импедансометрия в диагностике ГЭРБ. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктал* 2013; (2):4-12. [*Kaybysheva V.O., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.* Intraesophageal pH-impedance measurement in diagnosis of GERD. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2013; (2):4-12].
 49. *Sifrim D., Fornari F.* Esophageal impedance-pH monitoring. *Dig Liver Dis* 2008; 40:161-6.
 50. *Villa N., Vela M.F.* Impedance-pH testing. *Gastroenterol Clin N Am* 2013; 42:17-26.
 51. *Saleh C.M.G., Smout J.P.M., Bredenoord A.J.* The diagnosis of gastro-esophageal reflux disease cannot be made with barium esophagograms. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27:195-200.
 52. *Ates F., Yuksel E.S., Higginbotham T.* Mucosal impedance discriminates GERD from non-GERD conditions. *Gastroenterology* 2015; 148:334-43.
 53. *Hayat J.O., Gabieta-Somnez S., Yazaki E.* Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2015; 464:373-80.
 54. *Smeets F.G., Keszhelyi D., Bouvy N.D.* Does measurement of esophagogastric junction distensibility by EndoFLIP predict therapy-responsiveness to endoluminal fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease? *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21:255-64.
 55. *Kwiatek M.A., Pandolfino J.E., Hirano I.* Esophagogastric junction distensibility assessed with an endoscopic functional luminal imaging probe (EndoFLIP). *Gastrointest Endosc* 2010; 72:272-8.
 56. *Hirano I., Pandolfino J.E., Boeckxstaens G.E.* Functional Lumen Imaging Probe for the Management of Esophageal Disorders: Expert Review From the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15(3):325-34.
 57. *Hoffman A., Basting N., Goetz M.* High-definition endoscopy with i-Scan and lugol's solution for more precise detection of mucosal breaks in patients with reflux symptoms. *Endoscopy* 2009; 41:103-12.
 58. *Sharma P., Wani S., Bansal A.A.* feasibility trial of narrow band imaging endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2007; 133:454-64.
 59. *Swager A., Curvers W.L., Bergman J.J.* Diagnosis by endoscopy and advanced imaging. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29:97-111.
 60. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2008; 135:1383-91.
 61. *Gumaratnam N.T., Jessup T.P., Inadomi J.* Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1473-7.
 62. *Schindlbeck N.E., Klausner A.G., Berghammer G.* Three year follow up of patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1992; 33:1016-9.
 63. *Jacobson B.C., Somers S.C., Fuchs C.S.* Body-mass index and symptoms of gastro esophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006; 354:2340-8.
 64. *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; 166:965-71.
 65. *Ness-Jensen E., Hveem K., El-Serag H.* et al. Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14(2):175-82.
 66. *Piesman M., Hwang I., Maydonovitch C.* Nocturnal reflux episodes following the administration of a standardized meal. Does timing matter? *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2128-34.
 67. *Stanciu C., Bennett J.R.* Effects of posture on gastro-oesophageal reflux. *Digestion* 1977; 15:104-9.
 68. *Hamilton J.W., Boisen R.J., Yamamoto D.T.* Sleeping on a wedge diminishes exposure of the esophagus to refluxed acid. *Dig Dis Sci* 1988; 33:518-22.
 69. *Kwiatek M.A., Roman S., Fareeduddin A., Pandolfino J.E., Kahrilas P.J.* An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial 'acid pocket' in symptomatic GERD patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:59-66.
 70. *Thomas E., Wade A., Crawford G., Jenner B., Levinson N., Wilkinson J.* Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action) – a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39:595-602.
 71. *Dettmar P.W.* et al. The suppression of gastro-oesophageal reflux by alginates. *Int J Clin Pract* 2007; 61(10):1654-62.
 72. *Weingärtner U.* Rennie-Verwender bestätigen zuverlässige Wirkung bei Sodbrennen. *Pharm Ztg* 2010; 155(18):80-5.
 73. *Netzer P., Brabetz-Höfliger A., Bründler R., Flogerzi B., Hüsler J., Halter F.* Comparison of the effect of the antacid Rennie versus low-dose H2-receptor antagonists (ranitidine, famotidine) on intragastric acidity. *Aliment Pharmacol Ther* 199; 12(4):337-42.
 74. *Sulz M.C., Manz M., Grob P., Meier R., Drewe J., Beglinger C.* Comparison of two antacid preparations on intragastric acidity – a two-centre open randomised cross-over placebo-controlled trial. *Digestion* 2007; 75(2-3):69-73.
 75. *Vatier J., Célice-Pingaud C., Farinotti R.* Interests of the 'artificial stomach' techniques to study antacid formulations: comparison with in vivo evaluation. *Fundam Clin Pharmacol* 1998; 12(6):573-83.
 76. *Simoneau G.* Absence of rebound effect with calcium carbonate. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1996; 21(4):351-7.
 77. *Khan M., Santana J., Donnellan C.* Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 77(5):620.
 78. *Tran T., Lowry A.M., El-Serag H.B.* Meta-analysis: The efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:143-53.
 79. *Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкина Н.Ю., Ивашкин В.Т.* Возможности повышения эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при применении диоктаэдрического смектита. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктал* 2015; 25(5):16-24. [*Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkina N.Yu., Ivashkin V.T.* The options of increasing treatment efficacy at gastroesophageal reflux disease by dioctaedric smectite. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2015; 25(5):16-24].
 80. *Champion M.C.* Prokinetic therapy in gastroesophageal reflux disease. *Can J Gastroenterol* 1997; 11:55B-65B.
 81. *Ren L.H., Chen W.X., Qian L.J.* Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20:2412-9.
 82. *Kim Y.S., Kim T.H., Choi C.S., Shon Y.W., Kim S.W., Seo G.S., Nah Y.H., Choi M.G., Choi S.C.* Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol* 2005; 11(27):4210-4.
 83. *Ezzat W.F., Fawaz S.A., 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; 40(4):350-6.

84. *Chun B.J., Lee D.S.* The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 270(4):1385-90.
85. *Федорченко Ю.Л.* Сравнительная характеристика прокинетиков при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных сахарным диабетом. *Экспер и клин гастроэнтерол* 2013; 5:42-8. [*Fedorchenko Yu.L.* Comparative characteristics of prokinetic drugs features at treatment of gastroesophageal reflux disease in diabetes mellitus patients. *Eksper i klin gastroenterol* 2013; 5:42-8].
86. *Robinson M.* et al. Onset of symptom relief with rabeprazole: a community-based, open-label assessment of patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:445-54.
87. *Caos A.* et al. Rabeprazole for the prevention of pathologic and symptomatic Relapse of erosive or ulcerative Gastroesophageal Reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(11):3081-8.
88. *Birbara Ch.* et al. Rabeprazole for the prevention of recurrent erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:889-97.
89. *Fass R., Inadomi J., Han C.* et al. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(3):247-53.
90. *Howden C.W., Larsen L.M., Perez M.C.* et al. Clinical trial: efficacy and safety of dexlansoprazole MR60 and 90 mg in healed erosive oesophagitis – maintenance of healing and symptom relief. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30(9):895-907.
91. *Metz D.C., Howden C.W., Perez M.C.* et al. Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(7):742-54.
92. *Sharma P., Shaheen N.J., Perez M.C.* et al. Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation – results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(7):731-41.
93. *Fass R., Sontag S.J., Traxler B.* Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: A double-blind, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:50-6.
94. *Vigneri S., Termini R., Leandro G.* A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995; 333:1106-10.
95. *Hatlebakk J.G., Katz P.O., Kuo B.* Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40mg daily. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12:1235-40.
96. *Hammer J., Schmidt B.* Effect of splitting the dose of esomeprazole on gastric acidity and nocturnal acid breakthrough. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:1105-10.
97. *Moayyedi P., Santana J., Khan M.* et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2): CD003244.
98. *Weijenborg P.W., de Schepper H.S., Smout A.J.* Effects of antidepressants in patients with functional esophageal disorders or gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(2):251-9.
99. *Miner Ph.* et al. Rabeprazole in Nonerosive Gastroesophageal Reflux Disease: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(6):1332-9.
100. *Bytzer P.* et al. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:181-8.
101. *Hughes D.* Economic Analysis of On-Demand Maintenance Therapy with Proton Pump Inhibitors in Patients with Non-Erosive Reflux Disease. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(10):1031-41.
102. *Fass R., Chey W.D., Zakko S.F.* Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(12):1261-72.
103. *Peura D., Pilmer B., Hunt B.* et al. Distinguishing the impact of dexlansoprazole on heartburn vs. regurgitation in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:1303-11.
104. *Sigterman K.E., van Pinxteren B., Bonis P.A.* Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5:CD002095.
105. *Robinson M., Horn J.* et al. Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. What the Practising Physician needs to know. *Drug* 2003; 63(24):2739-54.
106. *Besancon M., Simon A., Sachs G.* et al. Sites of reaction of the gastric H, K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem* 1997; 272:22438-46.
107. *Kromer W.* Relative efficacies of gastric proton-pump inhibitors on a milligram basis: desired and undesired SH reactions. cokinetic profiles of PPIs can influence their safety Impact of chirality. *Scand J Gastroenterol* 2001; 234 (Suppl):3-11.
108. *Kromer W., Kruger U., Huber R.* et al. Differences in pH dependent activation rates of substituted benzimidazoles and control over acid secretion and onset of symptom biological in vitro correlates. *Pharmacology* 1998; 56:57-70.
109. *Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M.* et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1507-14.
110. *Schrover R.* et al. Indirect meta-analysis of rabeprazole versus esomeprazole via placebo in patients with healed erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Austral Gastroenterol Week* 2004.
111. *Dekkers C.P.* et al. Double-blind placebo controlled comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. The European Rabeprazole Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(1):49-57.
112. *Kukulka M., Wu J., Perez M.C.* Pharmacokinetics and safety of dexlansoprazole MR in adolescents with symptomatic GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(1):41-7.
113. *Vakily M., Zhang W., Wu J.* et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(3):627-38.
114. *Zhang W., Wu J., Atkinson S.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety evaluation of a single and multiple 60 mg, 90 mg, and 120 mg oral doses of modified-release TAK-390 (TAK-390MR) and 30 mg oral doses of lansoprazole in healthy subjects. *Gastroenterology* 2007; 132(Suppl 52):487A.
115. *Behm B.W., Peura D.A.* Dexlansoprazole MR for the management of gastroesophageal reflux disease. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5:439-45.
116. *Vakily M., Zhang W., Wu J., Atkinson S.N., Mulford D.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:627-38; 3.
117. *Shin J.M., Kim N.* Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19:25-35.
118. *Fass R.* et al. The Effect of Dexlansoprazole MR on Nocturnal Heartburn and GERD-Related Sleep

- Disturbances in Patients With Symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(3):421-31.
119. *Freedberg D.E., Kim L.S., Yang Y.X.* The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017; 152(4):706-15.
120. *Moayyedi P., Delaney B., Forman D.* Gastroesophageal reflux disease. *Clin Evid* 2005; (14):567-81.
121. *Robinson M., Fitzgerald S., Hegedus R., Murthy A., Jokubaitis L.* Onset of symptom relief with rabeprazole: a community-based, open-label assessment of patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(3):445-54.
122. *Ogawa R., Echizen H.* Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49(8):509-33.
123. *Targownik L.E., Lix L.M., Leung S.* Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010; 138(3):896-904.
124. *Ngamruengphong S., Leontiadis G.I., Radhi S.* Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(7):1209-18.
125. *Bavishi C., Dupont H.L.* Systematic review: The use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:1269-81.
126. *Eom C.S., Jeon C.Y., Lim J.W.* Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183:310-9.
127. *Johnstone J., Nerenberg K., Loeb M.* Meta-analysis: Proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(11):1165-77.
128. *Lind T., Havelund T., Lundell L.* On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis – a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(7):907-14.
129. *Pace F., Tonini M., Pallotta S.* Systematic review: Maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken «on-demand». *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(2):195-204.
130. *Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T., Szmítko P.E., Austin P.C., Tu J.V., Henry D.A., Kopp A., Mamdani M.M.* A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180(7):713-8.
131. *Gerson L.B., McMahon D., Olkin I.* Lack of significant interactions between clopidogrel and proton pump inhibitor therapy: Meta-analysis of existing literature. *Dig Dis Sci* 2012; 57(5):1304-13.
132. *Chen M., Wei J.F., Xu Y.N.* A meta-analysis of impact of proton pump inhibitors on antiplatelet effect of clopidogrel. *Cardiovasc Ther* 2012; 30(5):227-33.
133. *Reimer C., Lødrup A.B., 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; 43(8):899-909.
134. *Dettmar P.W., Little S.L., Baxter T.* The effect of omeprazole pre-treatment on rafts formed by reflux suppressant tablets containing alginate. *J Int Med Res* 2005; 33(3):301-8.
135. *Washington N., Wilson C.G., Williams D.L., Robertson C.* An investigation into the effect of cimetidine pre-treatment on raft formation of an anti-reflux agent. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7(5):553-9.
136. *Бордин Д.С., Янова О.Б., Березина О.И., Трейман Е.В.* Преимущества комбинации альгината и ИПП в устранении изжоги и регургитации в первые дни ГЭРБ. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016; 25(6):39-45. [*Bordin D.S., Yanova O.B., Berezina O.I., Treyman Ye.V.* Advantages of alginate to PPI combination for heartburn and regurgitation relief in the first days of GERD treatment. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 25(6):39-45].
137. *Strugala V. et al.* Assessment of the Safety and Efficacy of a Raft-Forming Alginate Reflux Suppressant (Liquid Gaviscon) for the Treatment of Heartburn during Pregnancy. *Int Scholarly Res Network Obstet Gynec* 2012.
138. *Lindow S.W., Regnell P., Sykes J., Little S.* An open-label, multicentre study to assess the safety and efficacy of a novel reflux suppressant (Gaviscon Advance) in the treatment of heartburn during pregnancy. *Int J Clin Pract* 2003; 57(3):175-9.
139. *Mandel K.G., Daggy B.P., Brodie D.A., Jacoby H.I.* Review article: alginate-raft formulation in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(6):669-90.
140. *Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2011; 20(4):4-13. [*Kaybysheva V.O., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.* Treatment of the proton pump inhibitor-resistant gastroesophageal reflux disease. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2011; 20(4):4-13].
141. *Ichikawa H. 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; 31(4):716-26.
142. *Kawamura M., Ohara S., Koike T. et al.* The effects of lansoprazole on erosive reflux oesophagitis are influenced by CYP2C19 polymorphism. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(7):965-73.
143. *Furuta T., Sugimoto M., Kodaira C. et al.* CYP2C19 genotype is associated with symptomatic recurrence of GORD during maintenance therapy with low-dose lansoprazole. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65:693-8.
144. *Serrano D. et al.* The influence of CYP2C19 Genetic polymorphism on the Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Proton Pump Inhibitor-Containing Helicobacter pylori treatment. *Curr Drug Metab* 2012; 13(9):1303-12.
145. *Samer C.F. et al.* Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. *Mol Diagn Ther* 2013; 17(3):165-84.
146. *Klotz U.* Clinical impact of CYP2C19 polymorphism on the action of proton pump inhibitors: a review of a special problem. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44(7):297-302.
147. *Sim S.C. et al.* A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79(1):103-13.
148. *Oestreich J.H. et al.* Prevalence of CYP2C19 variant alleles and pharmacodynamic variability of aspirin and clopidogrel in Native Americans. *Am Heart J* 2014; 167(3):413-8.
149. *Horn J. et al.* Review article: relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors – focus on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(6):11-9.
150. *Lee Y.C., Lin J.T., Wang H.P. et al.* Influence of cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism and dosage of rabeprazole on accuracy of proton-pump inhibitor testing in Chinese patients with gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(8):1286-92.
151. *Sugimoto M., Shirai N., Nishino M. et al.* Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP2C19 genotype in Japanese. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70(9):1073-8.
152. Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, <https://www.pharmgkb.org/view/dosing-guidelines.do>, Дата обращения 23.05.2014.
153. *Lee R.D., Mulford D., Wu J., Atkinson S.N.* 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; 31(9):1001-11.
154. *Lee R.D., Vakily M., Mulford D.* et al. Clinical trial: the effect and timing of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR, a novel Dual Delayed Release formulation of a proton pump inhibitor — evidence for dosing flexibility. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(8):824-33.
155. *Sarosiek I.* et al. Significant Increase of Esophageal Mucin Secretion in Patients with Reflux Esophagitis After Healing with Rabeprazole: Its Esophagoprotective Potential. *Dig Dis Sci* 2009; 54(10):2137-42.
156. *Takiuchi H., Asado S., Umegaki E., Tahashi Y., Ohshiba S.* Effects of proton pump inhibitors: omeprazole, lansoprazole and E-3810 on the gastric mucin. In: *Proc. 10th World Congress of Gastroenterol.* Los Angeles, CA; 1994. 1404 p.
157. *Pandolfino J.E., Vela M.F.* Esophageal-reflux monitoring. *Gastrointest Endosc* 2013; 15(4):316.
158. *Galmiche J.P., Hatlebakk J., Attwood S.* et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: The LOTUS randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305(19):1969-77.
159. *Wileman S.M., McCann S., Grant A.M.* Medical versus surgical management for GERD in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, pp. CD003243.
160. *Rouphael C., Gordon I.O., Thota P.N.* Lymphocytic esophagitis: Still an enigma a decade later. *World J Gastroenterol* 2017; 23(6):949-56.