

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: факторы риска, современные возможности диагностики и оптимизации лечения

И.В. Маев, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>, igormaev@rambler.ru

Д.Н. Андреев[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, dna-mit8@mail.ru

М.А. Овсеян, <https://orcid.org/0000-0003-4511-6704>, solnwshko_@mail.ru

Е.В. Баркалова, <https://orcid.org/0000-0001-5882-9397>, maslovaalena@mail.ru

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из самых распространенных причин обращения за медицинской помощью на уровне первичного звена здравоохранения во многих странах. На эпидемиологическом уровне показано, что ГЭРБ ассоциирована с целым рядом факторов риска: ожирение, табакокурение, злоупотребление алкоголем, определенные паттерны пищевого поведения, прием ряда лекарственных препаратов. В настоящее время ГЭРБ рассматривается как гетерогенное заболевание и включает в себя различные фенотипы (эрозивная рефлюксная болезнь, неэрозивная рефлюксная болезнь, гиперсенситивный пищевод, функциональная изжога), правильная диагностика которых способствует повышению эффективности терапии пациентов с симптомом изжоги. Известно, что суточная рН-импедансометрия является неотъемлемой частью диагностического алгоритма при ГЭРБ и представляет собой метод функциональной диагностики, который позволяет регистрировать все виды рефлюксов, попадающих в пищевод независимо от рН, а также оценивать их связь с симптомами и определять принадлежность пациентов с симптомом изжоги к тому или иному фенотипу. Манометрия пищевода играет ключевую роль в оценке пациентов с симптомом изжоги, поскольку помогает исключить другие состояния, которые могут имитировать ГЭРБ: ахалазия кардии и склеродермия пищевода. Данная методика используется для оценки нарушений моторики грудного отдела пищевода, работы его сфинктерного аппарата, а также при оценке пациентов перед антирефлюксными операциями или при рефрактерном течении ГЭРБ. В статье подробно описаны факторы риска ГЭРБ (триггеры изжоги), а также аспекты диагностики с учетом дифференцированного подхода к пациентам с изжогой на основании данных суточной рН-импедансометрии в соответствии с современными согласительными документами и рекомендациями.

Ключевые слова: изжога, гиперсенситивный пищевод, функциональная изжога, рН-импедансометрия, манометрия

Для цитирования: Маев И.В., Андреев Д.Н., Овсеян М.А., Баркалова Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: факторы риска, современные возможности диагностики и оптимизации лечения. *Медицинский совет.* 2022;16(7):16–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-16-26>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gastroesophageal reflux disease: risk factors, current possibilities of diagnosis and treatment optimisation

Igor V. Maev, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>, igormaev@rambler.ru

Dmitry N. Andreev[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, dna-mit8@mail.ru

Mariya A. Ovsepyan, <https://orcid.org/0000-0003-4511-6704>, solnwshko_@mail.ru

Elena V. Barkalova, <https://orcid.org/0000-0001-5882-9397>, maslovaalena@mail.ru

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common causes of health care seeking at the primary care level in many countries. At an epidemiological level, GERD has been shown to be associated with a number of risk factors: obesity, tobacco smoking, alcohol abuse, certain patterns of eating behaviour, and the use of several medications. GERD is now regarded as a heterogeneous disease and includes different phenotypes (erosive reflux disease, non-erosive reflux disease, hyper-sensitive oesophagus, functional heartburn), the proper diagnosis of which improves the effectiveness of therapy in patients with heartburn symptoms. Daily impedance-pH monitoring is known to be an integral part of the diagnostic algorithm for GERD and is a functional diagnostic method to record all types of refluxes entering the oesophagus regardless of pH, to assess their association with symptoms, and to determine whether patients with heartburn symptoms belong to a particular phenotype. Esophageal manometry plays a key role in the evaluation of patients with heartburn symptoms, as it helps to rule out other conditions that may mimic GERD: achalasia cardia and scleroderma esophagus. This technique is used to assess thorac-

ic esophageal motility and sphincter function and in the assessment of patients prior to antireflux surgery or in the refractory course of GERD. The article describes in detail GERD risk factors (triggers of heartburn), as well as diagnostic aspects, taking into account a differentiated approach to patients with heartburn based on daily impedance-pH monitoring data in accordance with the current guidelines and recommendations.

Keywords: heartburn, hypersensitive oesophagus, functional heartburn, impedance-pH monitoring, manometry

For citation: Maev I.V., Andreev D.N., Ovsepyan M.A., Barkalova E.V. Gastroesophageal reflux disease: risk factors, current possibilities of diagnosis and treatment optimisation. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(7):16–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-16-26>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Неуклонный рост заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [1, 2] диктует необходимость совершенствования подходов к ее диагностике и лечению. Известно, что изжога входит в типичный симптомокомплекс ГЭРБ наряду с отрыжкой, срыгиванием, одинофагией [3] и характеризуется чувством жжения, дискомфорта за грудиной, которое распространяется от подложечной области вверх (по ходу пищевода), что так или иначе связано с гастроэзофагеальным рефлюксом, т. е. с забросом содержимого желудка в пищевод [4]. Появление симптома изжоги с частотой 2 раза в нед. и более в 90% случаев свидетельствует о наличии у пациента ГЭРБ [5]. Помимо типичных симптомов ГЭРБ может манифестировать внепищеводными проявлениями (хронический кашель, связанный с рефлюксом, хронический ларингит, бронхиальная астма, эрозии эмали зубов, фарингит, синусит, легочный фиброз, средний отит), что препятствует ее своевременной диагностике и лечению [3].

Согласно определению Монреальского соглашения ГЭРБ – это состояние, возникающее в результате ретроградного заброса содержимого желудка в пищевод, что приводит к появлению «беспокоящих симптомов» и/или осложнений [5]. Известно, что основу патофизиологии ГЭРБ составляют дисфункция нижнего пищеводного сфинктера (НПС), обусловленная его гипотонией, наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), увеличением числа транзитных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (ТРНПС), а также неэффективный клиренс пищевода, наличие кислотного кармана и замедленное опорожнение желудка и нарушение его моторики [3, 5]. Длительное существование симптомов ГЭРБ без адекватной терапии приводит к значительному снижению качества жизни пациентов, а также способствует дальнейшему прогрессированию заболевания вплоть до развития такого осложнения ГЭРБ, как пищевод Баррета, и, как следствие, аденокарциномы пищевода.

В настоящее время известно, что ГЭРБ неоднородна не только по клиническим проявлениям, но и по своей структуре, она включает в себя различные фенотипы (эрозивная рефлюксная болезнь, неэрозивная рефлюкс-

ная болезнь (НЭРБ), гиперсенситивный пищевод, функциональная изжога), правильная диагностика которых способствует повышению эффективности терапии пациентов с изжогой. Таким образом, гетерогенность ГЭРБ обуславливает необходимость более детальной диагностики пациентов с симптомами ГЭРБ и персонализированных подходов к терапии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ГЭРБ

По данным последнего метаанализа J. Nirwan et al. распространенность симптомов ГЭРБ в мире составляет 13,98% (от 2,5% в Китае и до 45,4% Саудовской Аравии) [1], в России – 11,3–23,6% [6] с тенденцией к постоянному росту [2], особенно у лиц старше 50 лет (ОШ 1,32; 95% ДИ: 1,12–1,54), у людей с низким доходом (ОШ 1,29; 95% ДИ: 1,33–1,47) и у людей с наличием таких факторов риска, как курение (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,04–1,52), ожирение (ОШ 1,73; 95% ДИ 1,46–2,06) [7], генетическая предрасположенность, прием некоторых лекарственных средств, малоподвижный образ жизни, работа, связанная с физической нагрузкой, а также работа в ночное время, нарушения сна и психический статус [8, 9]. Известно, что курение ассоциировано с ГЭРБ в «дозозависимой манере» [10, 11]. Считается, что риск возникновения симптомов ГЭРБ составляет у курящих женщин и мужчин 37 и 53% соответственно [11]. У хронических курильщиков давление нижнего пищеводного сфинктера (НПС) значительно ниже, чем у некурящих, к тому же активное курение резко увеличивает частоту эпизодов рефлюкса за счет кратковременной релаксации НПС и резкого повышения внутрибрюшного давления [12].

Ожирение, несомненно, также связано с ГЭРБ [13]. Пациенты с избыточной массой тела в 3 раза чаще испытывают симптомы рефлюкса по сравнению с людьми с нормальным весом [14] и даже умеренное увеличение веса может вызвать или усугубить симптомы ГЭРБ. Так, по данным В. Jacobson et al. увеличение индекса массы тела (ИМТ) более чем на 3,5 кг/м² у женщин с нормальным исходным весом ассоциировалось с повышенным риском рефлюкса (ОШ 2,8; 95% ДИ 1,63–4,82) [15]. В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях было продемонстрировано, что потеря

веса и снижение ИМТ приводят к купированию симптомов ГЭРБ [16, 17], а в большом проспективном когортном исследовании пациентов с избыточным весом и ожирением, проведенном в рамках программы по снижению веса в США, было показано, что через 6 мес. после снижения веса (в среднем $13 \pm 7,7$ кг) у 81% лиц было отмечено уменьшение выраженности симптомов ГЭРБ, у 65% больных фиксировалось полное разрешение, а у 15% – частичное разрешение [18]. Таким образом, ожирение вызывает целый ряд негативных последствий, в т. ч. способствует возникновению ТРНПС [19], приводит к нарушению моторики грудного отдела пищевода [20], повышает внутрибрюшное давление, способствуя образованию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) [21], что приводит к возникновению ГЭР.

Если говорить о генетической предрасположенности, то исследования показывают, что наследуемость ГЭРБ составляет 30–31% с большей распространенностью у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными парами [10, 22, 23]. В настоящее время нет установленных хромосомных локусов, связанных с ГЭРБ [10]. Некоторые исследования указывают на однонуклеотидные полиморфизмы в многочисленных генах, таких как провоспалительные цитокины и гены репарации ДНК, *NHC*, *CCND1* и *FOXF1*, которые связаны с повышенным риском возникновения рефлюкса [10, 24, 25], однако необходимы дальнейшие исследования, которые смогут показать, как именно эти гены влияют на его проявление.

Отмечается, что некоторые классы лекарственных препаратов (блокаторы кальциевых каналов, трициклические антидепрессанты, антихолинергические средства, теofilлин, бензодиазепины) могут вызывать симптомы, связанные с ГЭРБ [10, 26] ввиду повреждения слизистой оболочки пищевода, снижения тонуса НПС и/или влияния на моторику пищевода, что приводит к повышенной склонности к рефлюксу [10].

Пищевые привычки также связаны с развитием ГЭРБ. Так, согласно последнему систематическому обзору M. Zhang et al. [9] переизбыток, наличие ночных перекусов, постоянное отсутствие завтраков, еда «на ходу», употребление продуктов с высоким содержанием жиров и белков, крепкого чая и кофе, сладкой, жареной, острой и чрезмерно горячей пищи, алкоголя достоверно связано с возникновением симптомов ГЭРБ и эзофагита из-за замедленного опорожнения желудка, снижения давления НПС и увеличения частоты ТРНПС за счет высвобождения холецистокинина [27–29]. Интервал времени менее 2–3 ч между последним приемом пищи и сном, прием пищи за 2 ч до сна положительно коррелирует с ГЭРБ [30–32]. Так, если интервал времени между ужином и сном меньше 2 часов, процент времени с $pH < 4$ в пищеводе значительно выше, чем когда интервал между ужином и сном больше 2 ч (22,6 против 14,2%, $p = 0,012$), в связи с чем пациентам с симптомами рефлюкса последний прием пищи рекомендован не менее чем за 3 ч до сна.

Известно, что алкоголь является фактором риска развития ГЭРБ [33, 34]. В систематическом обзоре и метаана-

лизе J. Pan et al. [34] авторами отмечается убедительная корреляция между употреблением алкоголя и развитием рефлюкс-эзофагита по сравнению с НЭРБ, что, вероятно, может быть связано с их различными механизмами развития и клиническими особенностями. Некоторые исследования показали, что употребление алкоголя может увеличивать время воздействия кислоты на пищевод, что является основой патофизиологии рефлюкс-эзофагита [35]. Однако пациенты с НЭРБ склонны к более низкому воздействию кислоты, нормальному давлению нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и минимальным нарушениям моторики пищевода [36], и здесь алкоголь рассматривается как один из гиперосмотических продуктов, который является причиной пищевой гиперчувствительности. Это может ослабить плотные соединения между эпителиальными клетками пищевода, так что агрессивное содержимое желудка и двенадцатиперстной кишки может легко проникать между эпителиальными клетками в результате рефлюкса и стимулировать чувствительные нервные окончания у пациентов с НЭРБ [37]. Таким образом, можно сказать, что алкоголь по-разному влияет на пациентов с рефлюкс-эзофагитом и НЭРБ ввиду клинических и патофизиологических особенностей этих субкатегорий ГЭРБ.

Употребление чрезмерно острой, жареной, жирной пищи с высоким содержанием жиров, насыщенных, мононенасыщенных жирных кислот положительно коррелирует с возникновением ГЭРБ. Прием продуктов питания богатых жиром приводит к угнетению эвакуаторной функции желудка и снижению давления НПС, провоцируя формирование ГЭР [38–40]. Так, капсаицин (алкалоид, содержащийся в различных видах стручкового перца) способствует гиперчувствительности дистального отдела слизистой оболочки пищевода и замедлению опорожнения желудка [41], что может приводить к возникновению симптомов ГЭРБ.

Положение тела, которое человек занимает после еды также имеет значение в возникновении рефлюксов. Показано, что пациенты с рефлюкс-эзофагитом, по данным суточного мониторинга pH, испытывают большее количество рефлюксов в горизонтальном положении [42], а изменение позы для сна, т. е. поднятие головного конца кровати на 20 см или положение лежа на левом боку [43], может эффективно сократить время кислотного рефлюкса, время клиренса кислоты и количество рефлюксов > 5 мин [44], из чего следует, что положение тела имеет важное значение как в возникновении симптомов рефлюксной болезни, так и в их профилактике.

Немаловажное значение в возникновении и сохранении симптомов ГЭРБ играет психический статус. Так, наличие у пациента депрессии, частой ситуативной тревожности, хронического стресса положительно коррелирует с возникновением симптомов рефлюкса [45].

Таким образом, факторы риска ГЭРБ многочисленны и характеризуются гетерогенностью. Важно отметить, что помимо механизмов, провоцирующих рефлюкс, большое значение имеют факторы, которые влияют

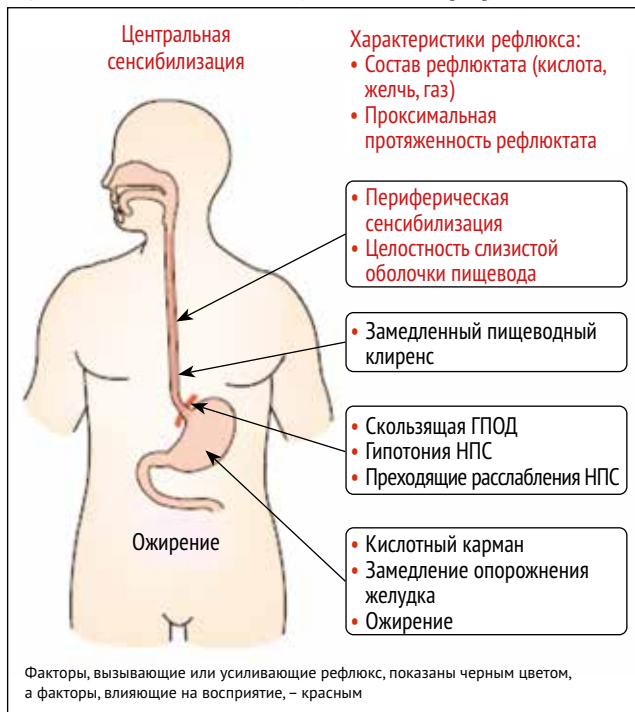
на восприятие симптомов ГЭРБ и симптома изжоги: состав рефлюктата, его проксимальная протяженность, целостность слизистой оболочки пищевода, периферическая сенсibilизация (рис. 1) [46].

ДИАГНОСТИКА ГЭРБ

Инструментальная диагностика пациентов с симптомами ГЭРБ включает в себя выполнение эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС), суточной рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения (рис. 2) [47].

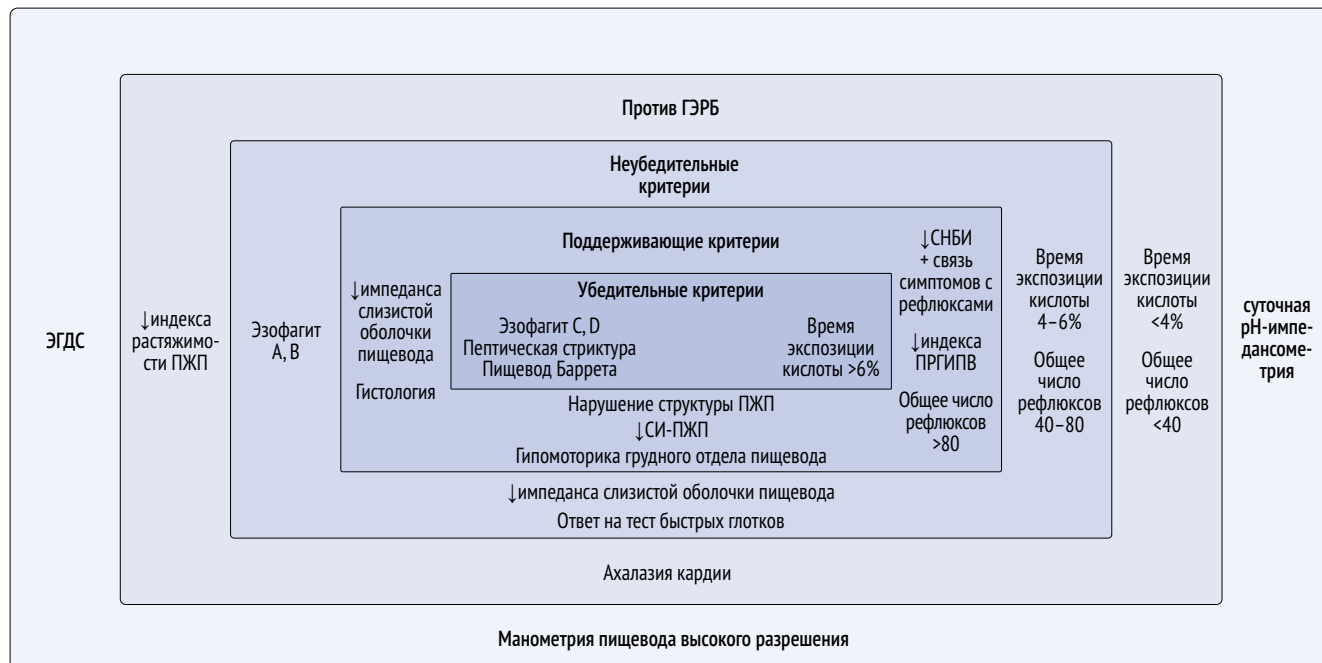
ЭГДС. В зависимости от наличия или отсутствия эрозий слизистой оболочки пищевода, выявляемых при ЭГДС, выделяют эрозивную рефлюксную болезнь (рефлюкс-эзофагит А, В, С, D Лос-Анжелесской классификации) и неэрозивную рефлюксную болезнь [48]. Согласно недавним консенсусным документам выявление у пациентов с симптомами ГЭРБ эзофагита высокой степени (С или D по Лос-Анжелесской классификации), пептических стриктур, гистологически подтвержденного пищевода Баррета более 1 см является достоверными эндоскопическими признаками ГЭРБ [48, 49]. Однако несмотря на высокую специфичность, эндоскопические признаки имеют низкую чувствительность в ее диагностике [49]. Так, выявление пептической стриктуры и эзофагита высокой степени выявляется только у 30% пациентов с симптомами ГЭРБ, ранее не получавших лечения, и у менее 10% после проведенной терапии [50, 51]. Приблизительно у 5–15% пациентов с хроническими симптомами ГЭРБ имеются эндоскопические данные, указывающие на наличие пищевода Баррета, при этом гистологическое подтверждение обнаруживается толь-

- **Рисунок 1.** Обзор факторов, которые играют роль в провоцировании и восприятии рефлюкса (адаптировано из [46])
- **Figure 1.** Overview of factors that contribute to the triggering and perception of reflux (adapted from [46])

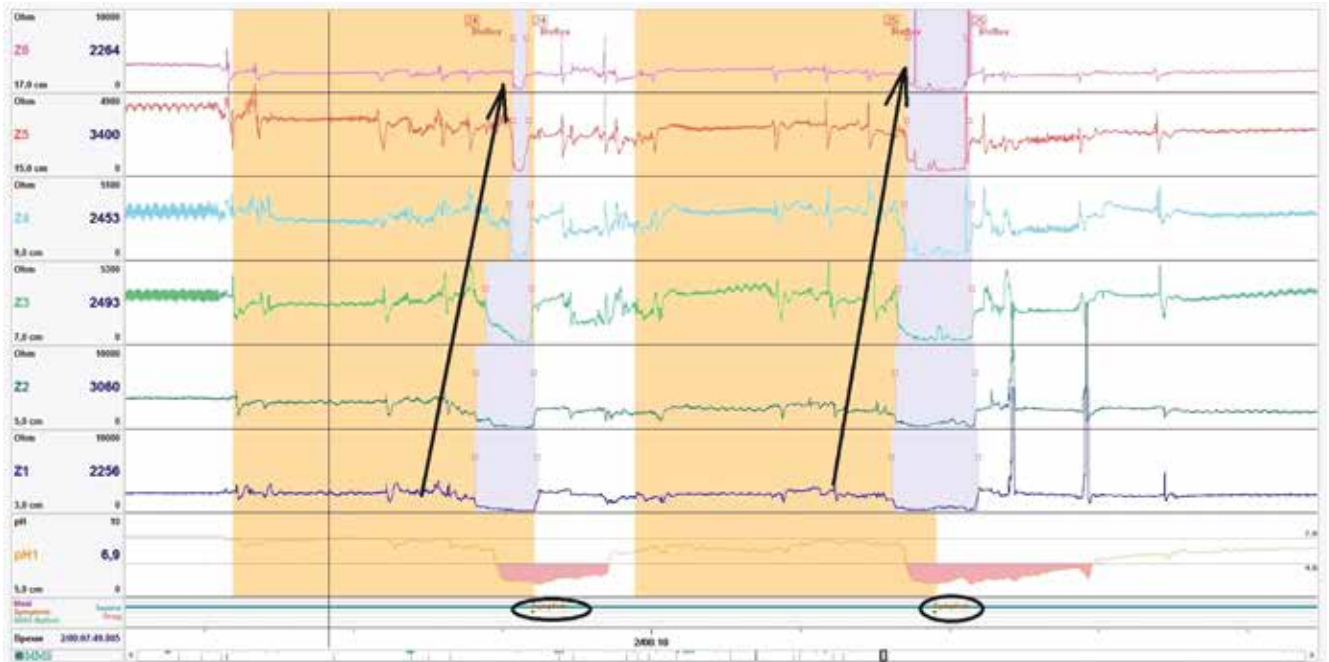


ко у половины этих пациентов [52–54]. НЭРБ диагностируется у 85% пациентов с симптомами ГЭРБ [55]. Необходимо отметить, что НЭРБ характеризуется патофизиологической гетерогенностью, в связи с чем успех терапии у таких пациентов менее предсказуем, что обусловлено наличием у них функциональных заболе-

- **Рисунок 2.** Диагностика ГЭРБ на основании данных ЭГДС, манометрии пищевода высокого разрешения и суточной рН-импедансометрии
- **Figure 2.** Diagnosis of GERD based on EGDS, high-resolution esophageal manometry and daily impedance-pH monitoring



● **Рисунок 3.** Пациент Р., 55 лет, болен НЭРБ
 ● **Figure 3.** Patient R., 55 years old, with NERD



Общее количество рефлюксов – 85 (норма – до 40), время с рН <4 6,7% (норма – менее 4%), SI, SAP – положительные

ваний (гиперчувствительность пищевода к рефлюксу и функциональная изжога), распространенность которых составляет 21–39% у пациентов с симптомами ГЭРБ [56, 57].

Суточная рН-импедансометрия. Пациентам с симптомами ГЭРБ и негативной эндоскопической картиной, т. е. предположительно с НЭРБ, показано выполнение 24-часовой рН-импедансометрии с целью уточнения диагноза [58, 59]. Так, выявление времени экспозиции кислоты более 6% является диагностическим маркером ГЭРБ. В пользу диагноза ГЭРБ также свидетельствует положительная ассоциация симптомов с рефлюксами (SI >50, SAP ≥95%), количество эпизодов рефлюкса более 80, снижение среднего ночного базального импеданса, снижение индекса пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны (рис. 3) [49].

Суточный рН-импеданс-мониторинг позволяет дифференцировать пациентов с НЭРБ и функциональными заболеваниями пищевода. Так, при нормальном времени экспозиции кислоты (менее 4%), общем количестве рефлюксов (не более 40) и при наличии связи симптомов с рефлюксами (SI+, SAP+) можно говорить о гиперсенситивном пищеводе (ГП), распространенность которого у пациентов с симптомом изжоги составляет около 14% (рис. 4) [60]. Патопизиология ГП до конца не изучена, предполагается, что в основе этого состояния лежит феномен висцеральной гиперчувствительности (нарушение оси «головной мозг – желудочно-кишечный тракт»), а также избыточное количество слабокислых рефлюксов [61–63].

Так, в исследовании E. Savarino et al. было показано, что пациенты с ГП имеют большее количество слабокислых рефлюксов по сравнению с пациентами с НЭРБ

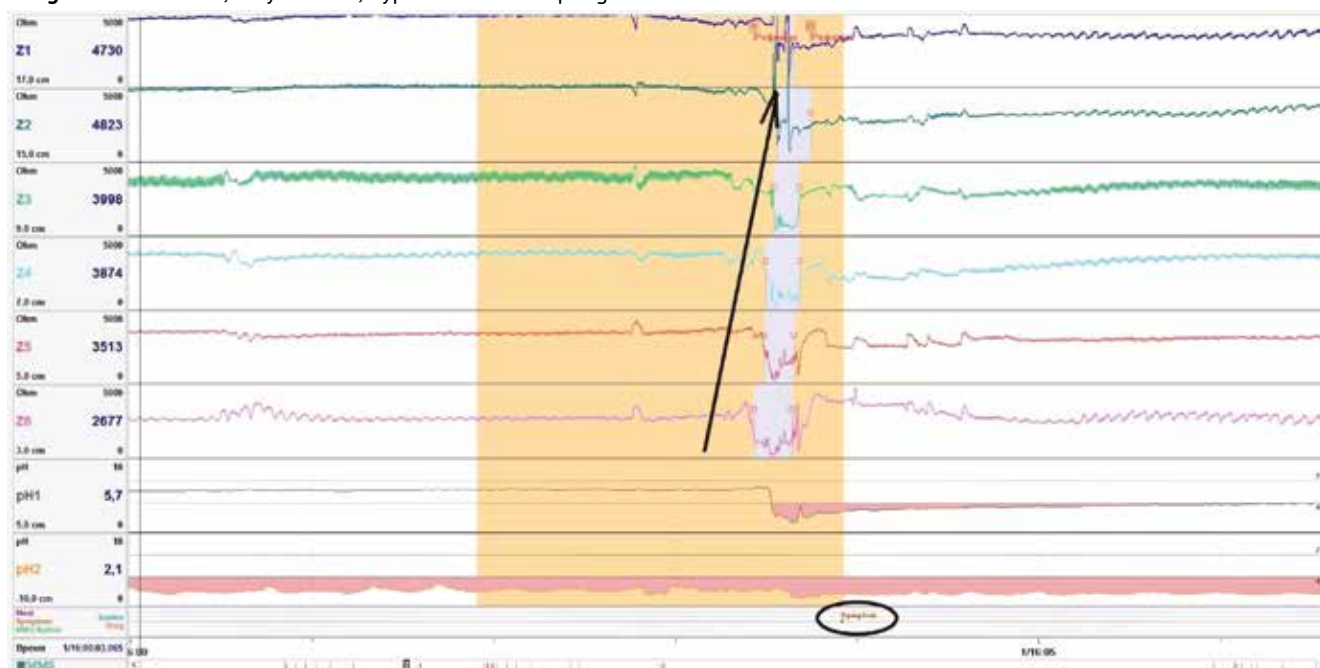
и функциональной изжогой (ФИ). Предполагается, что несмотря на отсутствие видимых изменений слизистой оболочки у пациентов с ГП, увеличение количества слабокислых рефлюксов может играть роль в генерации симптома изжоги [64].

В случае отсутствия изменений основных показателей рН-импедансометрии и отрицательной связи симптомов с рефлюксами диагностируется функциональная изжога – состояние, при котором нарушается процесс восприятия и обработки поступающих сигналов в центральной нервной системе без триггерного воздействия рефлюксов (рис. 5) [57]. Распространенность ФИ составляет около 21–39% пациентов с изжогой, рефрактерных к ИПП [56, 65]. Надо отметить, что без дополнительных методов исследования дифференцировать ФИ и ГЭРБ невозможно. Отсутствие своевременной диагностики может приводить к неверным терапевтическим решениям и персистированию симптома изжоги, т. к. терапия ИПП, как правило, неэффективна у этой группы пациентов, а применение хирургического антирефлюксного лечения оказывает непоправимый вред. При этом возможен перекрест обоих состояний с ГЭРБ [57, 63].

Манометрия пищевода высокого разрешения.

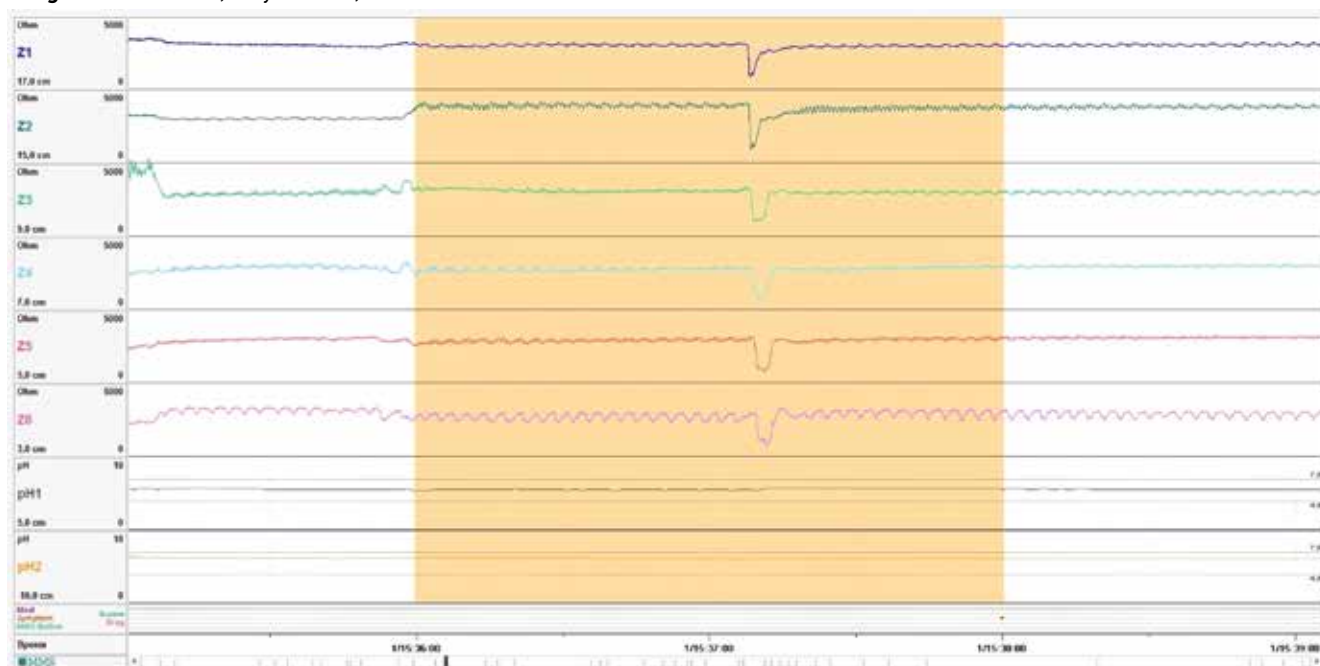
Манометрия пищевода не используется специально для диагностики ГЭРБ, но играет ключевую роль в оценке пациентов с симптомом изжоги, поскольку помогает исключить другие состояния, которые могут имитировать ГЭРБ: ахалазия кардии и склеродермия пищевода [66, 67]. Данная методика используется для оценки нарушений моторики грудного отдела пищевода, работы его сфинктерного аппарата, а также при оценке пациентов перед антирефлюксными операциями или при рефрактерном течении ГЭРБ (рис. 6) [68].

- **Рисунок 4.** Пациент А., 35 лет, гиперсенситивный пищевод
- **Figure 4.** Patient A., 35 years old, hypersensitive esophagus



Количество рефлюксов – 35 (норма – до 40), время с рН <4 3,8% (норма – менее 4%), SI, SAP – положительные

- **Рисунок 5.** Пациент Т., 45 лет, функциональная изжога
- **Figure 5.** Patient T., 45 years old, functional heartburn



Количество рефлюксов – 20 (норма – до 40), время с рН <4 2,7% (норма – менее 4%), SI, SAP – отрицательные

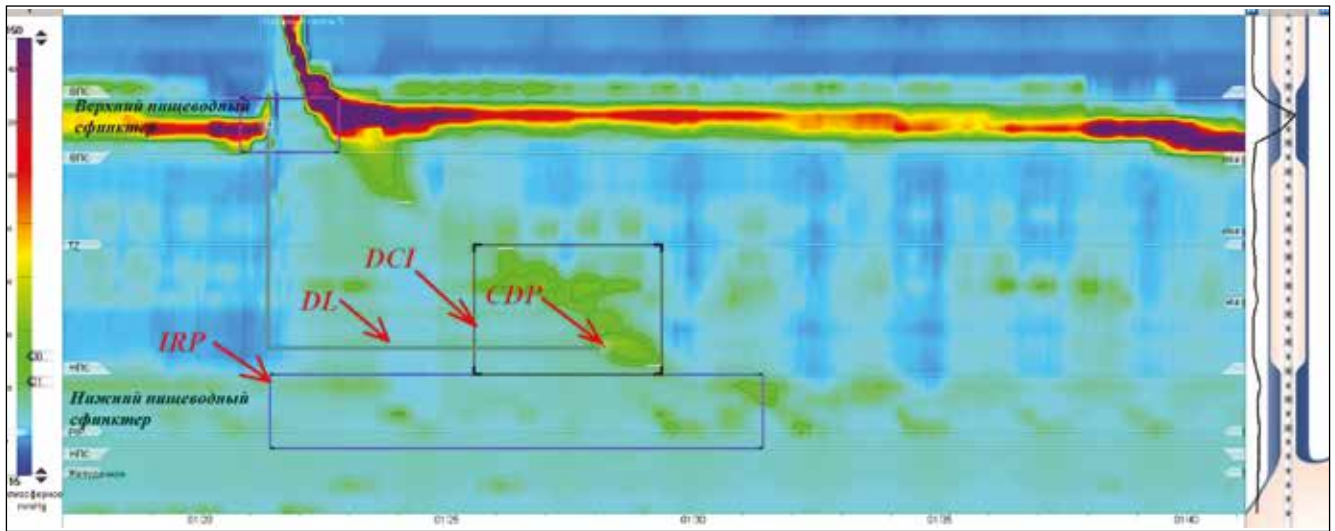
ЛЕЧЕНИЕ ГЭРБ

Для всех пациентов с ГЭРБ первым этапом лечения является изменение образа жизни и его модификация, которая включает отказ от алкоголя, курения, снижение употребления кофеина, шоколада, пряностей, продуктов богатых белками и жирами, острой, жареной, жирной пищи, увеличение интервала времени между последним

приемом пищи и сном (не менее 3 ч), снижение веса, сон с приподнятым головным концом кровати преимущественно на левом боку, а также коррекция психического статуса [69–71].

На сегодняшний день антисекреторная терапия с использованием ингибиторов протонной помпы (ИПП) является «золотым стандартом» фармакотерапии ГЭРБ, что отражено в ряде последних согласительных докумен-

● **Рисунок 6.** Пациент Р., 55 лет, неэффективная моторика грудного отдела пищевода
 ● **Figure 6.** Patient R., 55 years old, ineffective motility of thoracic esophagus



Основные параметры манометрии пищевода высокого разрешения (IRP норма, $\geq 50\%$ неэффективных глотков)
 Примечание: неудавшаяся перистальтика в ответ на влажный глоток: DCI – 80 мм рт. ст. * см * сек (450–8000 мм рт. ст. * см * сек), IRP НПС – 2 мм рт. ст. (норма), DL – 6,8 сек (норма)

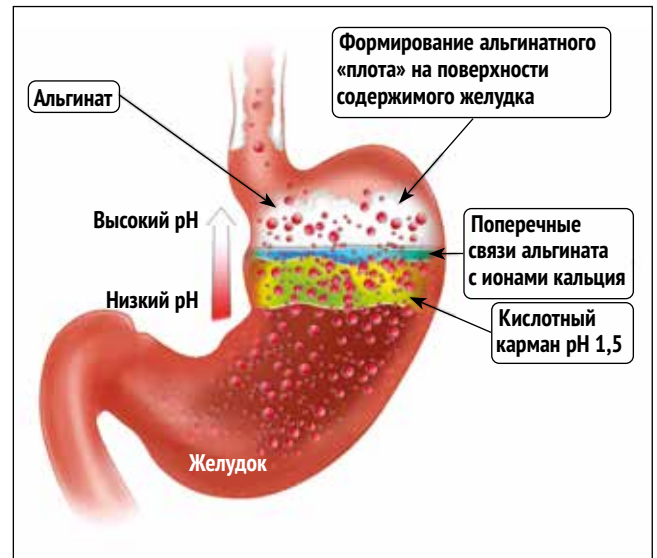
тов и рекомендаций Японского общества гастроэнтерологов (опубликовано в 2015 г.), Всемирной организации гастроэнтерологов (издано в 2017 г.), Российской гастроэнтерологической ассоциации (публикация от 2020 г.), Американской коллегии гастроэнтерологов (опубликовано в 2022 г.) [3, 72–74]. Применение ИПП в большинстве случаев оказывается высокоэффективным в заживлении эрозивных повреждений пищевода, а также в купировании симптоматики заболевания [75]. При этом главным успехом внедрения ИПП в клиническую практику в рамках лечения ГЭРБ стала достоверная возможность редукции кумулятивного риска развития неопластических изменений у пациентов на стадии пищевода Баррета при длительном применении этих препаратов [75–77]. Недавний метаанализ Y. Chen et al., опубликованный в 2021 г. и обобщивший результаты 12 исследований (155 769 пациентов), продемонстрировал, что применение ИПП ассоциировано со значительным снижением риска прогрессирования пищевода Баррета до дисплазии высокой степени/аденокарциномы пищевода (ОШ 0,47, 95% ДИ: 0,32–0,71) [78].

Важно отметить, что ГЭРБ является хроническим рецидивирующим заболеванием [69]. По некоторым данным частота рецидива симптоматики после отмены ИПП в течение 6 мес. может достигать 80% [79]. Учитывая этот факт, а также принимая во внимание наличие многочисленных триггеров изжоги, которые указаны выше, представляется актуальным вопрос о рациональном ведении пациентов с ГЭРБ в периоды отмены ИПП. Одной из наиболее эффективных тактик в этом аспекте можно считать назначение альгинатов (Гевискон), в т. ч. в режиме «по требованию» [79, 80].

Альгинаты (препараты альгиновой кислоты) являются природными полисахаридными полимерами, которые при приеме внутрь в течение нескольких мин образуют альгинатный гелевый барьер на поверхности содержимого желудка, что физически препятствует формированию

ГЭР, осуществляя барьерную функцию [79, 80]. В англоязычной литературе этот эффект получил название «альгинатного рафта» или «плота» (англ. raft – плот). При выраженных антиперистальтических (рефлюксных) движениях гладкой мускулатуры желудка альгинатный плот поступает в пищевод впереди или вместо кислого (либо кислотно-щелочного) рефлюктата [80]. Высокую прочность гелевому слою придают поперечные связи альгината с ионами кальция, формирующимися из карбоната кальция, который также входит в состав препаратов на основе альгиновой кислоты [81]. Таким образом, альгинаты обладают несистемным, физическим механизмом действия, эффективно купируя симптоматику ГЭРБ за счет создания антирефлюксного барьера (рис. 7) [79]. Помимо этого, в экспериментальных исследованиях показано, что альгинаты способствуют ингибированию пепсина и желчных кислот

● **Рисунок 7.** Механизмы действия альгинатов (адаптировано из [79])
 ● **Figure 7.** Mechanisms of action of alginates (adapted from [79])



при дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе, ограничивая их диффузию и специфически влияя на ферментативную активность пепсина [82]. Все вышеперечисленные компоненты определяют уникальные цитопротективные свойства альгинатного «плота» в пищеводе [79, 80]. Важно отметить, что в отличие от классических антацидов, альгинаты действуют в течение значительно более продолжительного времени. Структура «плота» пребывает в желудке на протяжении 4 ч при условии приема препарата через 30 мин после еды [80, 81].

Эффективность альгинатов (Гевискон) в рамках терапии ГЭРБ, включая ее экстраэзофагеальные формы, подтверждена целым рядом контролируемых исследований, результаты которых неоднократно были систематизированы метаанализами [83–85]. В раннем метаанализе T. Tran et al., проведенном в 2007 г. и обобщившем результаты 4 рандомизированных контролируемых исследований (более 280 пациентов), эффективность альгинатов, оцениваемая в симптоматическом улучшении ГЭРБ, превосходила плацебо (увеличение абсолютной пользы на 26%, 95% ДИ: 12–41%) [83]. В одном из последних метаанализов D.A. Leiman et al., проведенном в 2017 г., резюмировавшем 14 исследований (более 2 000 пациентов), было показано, что терапия с применением альгинатов увеличивала шансы разрешения симптомов ГЭРБ по сравнению с плацебо или антацидами (ОШ: 4,42; 95% ДИ: 2,45–7,97) [84]. Согласно недавнему систематическому обзору M.J. Huestis et al., изданном в 2020 г. и обобщившему результаты 4 исследований с применением альгинатов у пациентов с экстраэзофагеальной формой ГЭРБ (ларингоэзофагеальный рефлюкс), было показано, что данная тактика эффективнее плацебо и может применяться в сочетании с модификацией образа жизни и диеты, а также совместно с ИПП [85]. Важно отметить, что безопасность альгинатов подтверждена многочисленными токсикологическими исследованиями, что позволяет рекомендовать препарат к применению

у беременных и лактирующих женщин [81]. Так, в последних клинических рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов, опубликованных в 2022 г., альгинаты рассматриваются как средство выбора при ведении беременных пациенток с ГЭРБ, у которых коррекция образа жизни не привела к регрессу изжоги [74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГЭРБ – это одна из самых распространенных причин обращения за медицинской помощью на уровне первичного звена здравоохранения во многих странах. На эпидемиологическом уровне показано, что ГЭРБ ассоциирована с целым рядом факторов риска: ожирением, табакокурением, злоупотреблением алкоголем, определенными паттернами пищевого поведения, приемом ряда лекарственных препаратов. ГЭРБ рассматривается как гетерогенное заболевание и включает в себя различные фенотипы (эрозивная рефлюксная болезнь, неэрозивная рефлюксная болезнь, гиперсенситивный пищевод, функциональная изжога), правильная диагностика которых способствует повышению эффективности терапии пациентов с симптомом изжоги. Корректная верификация каждого из вышеперечисленных патологических состояний требует комплексного обследования пациентов с применением методик ЭГДС, суточной рН-импедансометрии, а также манометрии пищевода высокого разрешения. Антисекреторная терапия с использованием ИПП является «золотым стандартом» фармакотерапии ГЭРБ. В настоящее время представляется актуальным вопрос о рациональном ведении пациентов с ГЭРБ в периоды отмены ИПП. Одной из наиболее эффективных тактик в этом аспекте можно считать назначение альгинатов (Гевискон), в т. ч. в режиме «по требованию».



Поступила / Received 04.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 25.02.2022

Принята в печать / Accepted 28.02.2022

Список литературы / References

- Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.-U.-D., Conway B.R., Ghori M.U. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):5814. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32242117/>.
- GBD 2017 Gastro-oesophageal Reflux Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of gastro-oesophageal reflux disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(6):561–581. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30408-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30408-X).
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(4):70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(4):70–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
- Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1262–1279. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
- Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R., Global Consensus Group The Montreal. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–1920. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>.
- Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. и др. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной Болезни в России» (МЭГРЕ). *Терапевтический архив.* 2011;83(1):45–50. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/30789>.
- Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasiliev Yu.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A. et al. Results of a multicenter trial "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" (MEGRE). *Terapevticheskii Arkhiv.* 2011;83(1):45–50. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/30789>.
- Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y., Solaymani-Dodaran M., Bazzoli F., Ford A.C. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut.* 2018;67(3):430–440. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589>.
- Chatila A.T., Nguyen M.T.T., Krill T., Roark R., Bilal M., Reep G. Natural history, pathophysiology and evaluation of gastroesophageal reflux disease. *Dis Mon.* 2020;66(1):100848. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2019.02.001>.
- Zhang M., Hou Z.-K., Huang Z.-B., Chen X.-L., Liu F.-B. Dietary and Lifestyle Factors Related to Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;17:305–323. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S296680>.

10. Argyrou A., Legaki E., Koutsirimpas C., Gazouli M., Papaconstantinou J., Gkiokas G., Karamanolis G. Risk factors for gastroesophageal reflux disease and analysis of genetic contributors. *World J Clin Cases*. 2018;6(8):176–182. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v6.i8.176>.
11. Zheng Z., Nordenstedt H., Pedersen N.L., Lagergren J., Ye W. Lifestyle factors and risk for symptomatic gastroesophageal reflux in monozygotic twins. *Gastroenterology*. 2007;132(1):87–95. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.11.019>.
12. Kahrilas P.J., Gupta R.R. Mechanisms of acid reflux associated with cigarette smoking. *Gut*. 1990;31(1):4–10. <https://doi.org/10.1136/gut.31.1.4>.
13. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):954–962. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200983>.
14. Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):954–962. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200983>.
15. Murray L., Johnston B., Lane A., Harvey I., Donovan J., Nair P., Harvey R. Relationship between body mass index and gastro-oesophageal reflux symptoms: The Bristol helicobacter project. *Int J Epidemiol*. 2003;32(4):645–650. <https://doi.org/10.1093/ije/dyg108>.
16. Jacobson B.C., Somers S.C., Fuchs C.S., Kelly C.P., Carlos A.C.Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med*. 2006;354(22):2340–2348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054391>.
17. Mathus-Vliegen E.M.H., Tytgat G.N.J. Gastro-oesophageal reflux in obese subjects: influence of overweight, weight loss and chronic gastric balloon distension. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(11):1246–1252. <https://doi.org/10.1080/003655202761020498>.
18. Mathus-Vliegen E.M.H., van Weeren M., van Eerten P.V. Los function and obesity: the impact of untreated obesity, weight loss, and chronic gastric balloon distension. *Digestion*. 2003;68(2–3):161–168. <https://doi.org/10.1159/000075525>.
19. Singh M., Lee J., Gupta N., Gaddam S., Smith B.K., Wani S.B. et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(2):284–290. <https://doi.org/10.1002/oby.20279>.
20. Schneider J.H., Kuper M., Konigsrainer A., Brücher B. Transient lower esophageal sphincter relaxation in morbid obesity. *Obes Surg*. 2009;19(5):595–600. <https://doi.org/10.1007/s11695-009-9809-7>.
21. Cote-Daigneault J., Leclerc P., Joubert J., Bouin M. High prevalence of esophageal dysmotility in asymptomatic obese patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28(6):311–314. <https://doi.org/10.1155/2014/960520>.
22. de Mello Del Grande L., Herbella F.A.M., Katayama R.C., Lima W.G., Patti M.G. Transdiaphragmatic Pressure Gradient (TPG) Has a Central Role in the Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in the Obese and it Correlates with Abdominal Circumference but Not with Body Mass Index (BMI). *Obes Surg*. 2020;30(4):1424–1428. <https://doi.org/10.1007/s11695-019-04345-x>.
23. Cameron A.J., Lagergren J., Henriksson C., Nyren O., Locke 3rd G.R., Pedersen N.L. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology*. 2002;122(1):55–59. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.30301>.
24. Mohammed I., Cherkas L.F., Riley S.A., Spector T.D., Trudgill N.J. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. *Gut*. 2003;52(8):1085–1089. <https://doi.org/10.1136/gut.52.8.1085>.
25. Ghoshal U.C., Chourasia D. Genetic factors in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease. *Indian J Gastroenterol*. 2011;30(2):55–62. <https://doi.org/10.1007/s12664-011-0095-7>.
26. Bonfiglio F., Hysi P.G., Ek W., Karhunen V., Rivera N.V., Männikkö M. et al. A meta-analysis of reflux genome-wide association studies in 6750 Northern Europeans from the general population. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(2). <https://doi.org/10.1111/nmo.12923>.
27. Mungan Z., Şimşek B.P. Which drugs are risk factors for the development of gastroesophageal reflux disease? *Turk J Gastroenterol*. 2017;28(Suppl 1):S38–S43. <https://doi.org/10.5152/tjg.2017.11>.
28. Valezi A.C., Herbella F.A.M., Schlottmann F., Patti M.G. Gastroesophageal reflux disease in obese patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018;28(8):949–952. <https://doi.org/10.1089/lap.2018.0395>.
29. Fox M., Barr C., Nolan S., Lomer M., Anggiansah A., Wong T. The effects of dietary fat and calorie density on esophageal acid exposure and reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):439–444. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.12.013>.
30. Hirsch D.P., Mathus-Vliegen E.M., Holloway R.H., Fakhry N., D'Amato M., Boeckstaens G.E.E. Role of CCK(A) receptors in postprandial lower esophageal sphincter function in morbidly obese subjects. *Dig Dis Sci*. 2002;47(11):2531–2537. <https://doi.org/10.1023/a:1020520311938>.
31. Ahmed S., Jamil S., Shaikh H., Abbasi M. Effects of life style factors on the symptoms of gastro esophageal reflux disease: a cross sectional study in a Pakistani population. *Pak J Med Sci*. 2020;36(2):115–120. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.2.1371>.
32. Fujiwara Y., Machida A., Watanabe Y., Shiba M., Tominaga K., Watanabe T., Oshitani N. et al. Association between dinner-to-bed time and gastro-oesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(12):2633–2636. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.00354.x>.
33. Xiaodan L., Zhuoqin J., Niandi T. Correlation between lifestyle and dietary habit and gastroesophageal reflux disease. *New Med*. 2018;49(1):52–56.
34. Andric J., Cox M.R., Eslick G.D. Cigarette smoking and the risk of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(8):1258–1273. <https://doi.org/10.1111/jgh.12230>.
35. Pan J., Cen L., Chen W., Yu C., Li Y., Shen Z. Alcohol Consumption and the Risk of Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Alcohol Alcohol*. 2019;54(1):62–69. <https://doi.org/10.1093/alc/alcy063>.
36. Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(2):131–137. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000225631.07039.6d>.
37. Wong W.M., Lai K.C., Hui W.M., Hu W.H.C., Huang J.Q., Wong N.Y. et al. Pathophysiology of gastroesophageal reflux diseases in Chinese – role of transient lower esophageal sphincter relaxation and esophageal motor dysfunction. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(11):2088–2093. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30417.x>.
38. Barlow W.J., Orlando R.C. The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease: a unifying hypothesis. *Gastroenterology*. 2005;128(3):771–778. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.08.014>.
39. Surdea-Blaga T., Negru D.E., Palage M., Dumitrascu D.L. Food and Gastroesophageal Reflux Disease. *Curr Med Chem*. 2019;26(19):3497–3511. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170515123807>.
40. Yi W., Shengliang Z. Related risk factors of non-erosive reflux disease. *Int J Digestive Dis*. 2018;38(1):32–36.
41. Hongliang G., Wentao F., Ping Y. Analysis of Risk Factors for Gastroesophageal Reflux Disease. *Chin J Gastroenterol*. 2012;17(8):483–487. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-7125.2012.08.009>.
42. Milke P., Diaz A., Valdovinos M.A., Moran S. Gastroesophageal reflux in healthy subjects induced by two different species of chilli (*Capsicum annum*). *Dig Dis*. 2006;24(1–2):184–188. <https://doi.org/10.1159/000090323>.
43. Shay S.S., Johnson L.F. Upright refluxers without esophagitis differentiated from bipositional refluxers with esophagitis by simultaneous manometry and pH monitoring conducted in two postures before and after a meal. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(7):992–1002. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8017397/>.
44. Person E., Rife C., Freeman J., Clark A., Castell D.O. A Novel Sleep Positioning Device Reduces Gastroesophageal Reflux: a Randomized Controlled Trial. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(8):655–659. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000359>.
45. Khan B.A., Sodhi J.S., Zargar S.A., Javid G., Yatoo G.N., Shah A. et al. Effect of bed head elevation during sleep in symptomatic patients of nocturnal gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(6):1078–1082. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06968.x>.
46. Kessing B.F., Bredenoord A.J., Saleh C.M.G., Smout A.J.P.M. Effects of anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1089–1095. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.11.034>.
47. Herregods T.V.K., Bredenoord A.J., Smout A.J.P.M. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease: new understanding in a new era. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(9):1202–1213. <https://doi.org/10.1111/nmo.12611>.
48. Patel A., Yadlapati R. Diagnosis and Management of Refractory Gastro-oesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2021;17(7):305–315. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34602892/>.
49. 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):308–328. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.444>.
50. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A.J.P.M. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351–1362. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>.
51. Savarino E., Pohl D., Zentilin P., Dulbecco P., Sammito G., Sconfienza L. et al. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. *Gut*. 2009;58(9):1185–1191. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.175810>.
52. Poh C.H., Gasiorowska A., Navarro-Rodriguez T., Willis M.R., Hargadon D., Noelck N. et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(1):28–34. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.08.024>.
53. Rex D.K., Cummings O.W., Shaw M., Cumings M.D., Wong R.K., Vasudeva R.S. et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1670–1677. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.09.030>.
54. Johansson J., Håkansson H.-O., Mellblom L., Kempas K., Johansson K.-E., Granath F., Nyrén O. Prevalence of precancerous and other metaplasia in the distal oesophagus and gastro-oesophageal junction. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(8):893–902. <https://doi.org/10.1080/00365520510015692>.

54. Sharma P. Review article: prevalence of Barrett's oesophagus and metaplasia at the gastro-oesophageal junction. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(Suppl. 5):48–54. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02138.x>.
55. Dent J, Becher A, Sung J, Zou D, Agréus L, Bazzoli F. Systematic review: patterns of reflux-induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large-scale surveys. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(8):863–873.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.028>.
56. Yamasaki T, Fass R. Reflux hypersensitivity: a new functional esophageal disorder. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23:495–503. <https://doi.org/10.5056/jnm17097>.
57. Fass R, Zerbib F, Gyawali C.P. AGA Clinical Practice Update on Functional Heartburn: Expert Review. *Gastroenterology.* 2020;158(8):2286–2293. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.034>.
58. Маев И.В., Баркалова Е.В., Кучерявый Ю.А., Овсепян М.А., Андреев Д.Н., Мовтаева П.Р., Шабуров Р.И. Паттерны эзофагеальной ацидификации и нарушений моторики при заболеваниях пищевода. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2020;75(2):96–105. <https://doi.org/10.15690/vramn1211>.
59. Maev I.V., Barkalova E.V., Kucheryavyy Yu.A., Ovsepyan M.A., Andreev D.N., Movtaeva P.R., Shaburov R.I. Patterns of esophageal acidification and impairment of esophageal motility in gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk.* 2020;75(2):96–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn1211>.
60. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив.* 2017;89(2):76–83. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789276-83>.
61. Maev I.V., Barkalova E.V., Ovsepyan M.A., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Possibilities of ph impedance and high-resolution manometry in managing patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2017;89(2):76–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789276-83>.
62. Martinez S.D., Malagon I.B., Gawarek H.S., Cui H., Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD) – acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(4):537–545. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01423.x>.
63. Savarino V., Marabotto E., Zentilin P., Demarzo M.G., Pellegatta G., Frazzoni M. et al. Esophageal reflux hypersensitivity: Non-GERD or still GERD? *Dig Liver Dis.* 2020;52(12):1413–1420. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.10.003>.
64. Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., Miwa H., Pandolfino J.E., Zerbib F. Esophageal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1368–1379. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.012>.
65. Aggarwal P., Kamal A.N. Reflux Hypersensitivity: How to Approach Diagnosis and Management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22(9):42. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00779-x>.
66. Savarino E., Zentilin P., Tutuian R., Pohl D., Gemignani L., Malesci A., Savarino V. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol.* 2012;47(2):159–168. <https://doi.org/10.1007/s00535-011-0480-0>.
67. Spechler S.J., Hunter J.G., Jones K.M., Lee R., Smith B.R., Mashimo H. et al. Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1513–1523. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811424>.
68. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. и др. Манометрия высокого разрешения и новая классификация нарушений моторики пищевода. *Терапевтический архив.* 2018;5(5):93–99. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/manometriya-vysokogo-razresheniya-i-novaya-klassifikatsiya-narusheniy-motoriki-pischevoda/viewer>.
69. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Kucheryavyy Yu.A., Barkalova E.V. et al. High resolution manometry and new classification of esophageal motility disorders. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2018;5(5):93–99. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/manometriya-vysokogo-razresheniya-i-novaya-klassifikatsiya-narusheniy-motoriki-pischevoda/viewer>.
70. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Абдулхакков С.Р., Андреев Д.Н. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(3):61–88. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-61-88>.
71. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Abdulkhakov S.A., Andreev D.N. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on Clinical Use of High-Resolution Manometry in Diagnosis of Esophageal Disorders. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(3):61–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-61-88>.
72. Fisichella P.M., Andolfi C., Orthopoulos G. Evaluation of Gastroesophageal Reflux Disease. *World J Surg.* 2017;41(7):1672–1677. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-3953-3>.
73. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. *Болезни пищевода.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 37 с. Режим доступа: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/01/NF0012672.pdf>.
74. Maev I.V., Busarova G.A., Andreev D.N. *Diseases of the esophagus.* Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 37 p. (In Russ.) Available at: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/01/NF0012672.pdf>.
75. Маев И.В., Юренев Г.Л., Выучнова Е.С., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Парцваниа-Виноградова Е.В. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 80 с.
76. Maev I.V., Yurenev G.L., Vyuchnova E.S., Andreev D.N., Dicheva D.T., Partsvania-Vinogradova E.V. *Gastroesophageal reflux disease.* Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 80 p. (In Russ.)
77. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эффективная фармакотерапия.* 2012;4(4):18–22. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6449>.
78. Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. Approaches to the individualization of the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Effective Pharmacotherapy.* 2012;4(4):18–22. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6449>.
79. Iwakiri K., Kinoshita Y., Habu Y., Oshima T., Manabe N., Fujiwara Y. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol.* 2016;51(8):751–767. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1227-8>.
80. Hunt R., Armstrong D., Katelaris P., Afihene M., Bane A., Bhatia S. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(6):467–478. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000854>.
81. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B., Yadlapati R., Spechler S.J. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(1):27–56. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001538>.
82. Akiyama J., Kuribayashi S., Baeg M.K., de Bortoli N., Valitova E., Savarino E.V. et al. Current and future perspectives in the management of gastroesophageal reflux disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1434(1):70–83. <https://doi.org/10.1111/nyas.13850>.
83. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. *Справочник поликлинического врача.* 2013;7(8):42–44. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7083>.
84. Maev I.V., Andreev D.N., Goncharenko A.Yu., Dicheva D.T. Proton pump inhibitors as the basis for the treatment of acid-related diseases. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha.* 2013;7(8):42–44. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7083>.
85. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. *Фармакотерапия заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта.* М.: Ремедиум; 2021. 112 с.
86. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. *Pharmacotherapy of diseases of the upper gastrointestinal tract.* Moscow: Remedium; 2021. 112 p. (In Russ.)
87. Chen Y., Sun C., Wu Y., Chen X., Kailas S., Karadsheh Z. et al. Do proton pump inhibitors prevent Barrett's esophagus progression to high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma? An updated meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(9):2681–2691. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03544-3>.
88. Bor S., Kalkan İ.H., Çelebi A., Dinçer D., Akyüz F., Dettmar P., Özen H. Alginates: From the ocean to gastroesophageal reflux disease treatment. *Turk J Gastroenterol.* 2019;30(Suppl. 2):109–136. <https://doi.org/10.5152/tjg.2019.19677>.
89. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Биткова Е.Н. Место альгинатов в современных алгоритмах терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)* 2012;(2):12–17. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6459>.
90. Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N., Bitkova E.N. The place of alginates in modern algorithms for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)* 2012;(2):12–17. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6459>.
91. Mandel K.G., Daggy B.P., Brodie D.A., Jacoby H.I. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(6):669–690. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00759.x>.
92. Strugala V., Avis J., Jolliffe I.G., Johnstone L.M., Dettmar P.W. The role of an alginate suspension on pepsin and bile acids – key aggressors in the gastric refluxate. Does this have implications for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease? *J Pharm Pharmacol.* 2009;61(8):1021–1028. <https://doi.org/10.1211/jpp.61.08.0005>.
93. 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(2):143–153. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03135.x>.
94. Leiman D.A., Riff B.P., Morgan S., Metz D.C., Falk G.W., French B. et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2017;30(5):1–9. <https://doi.org/10.1093/dote/dow020>.
95. Huestis M.J., Keefe K.R., Kahn C.I., Tracy L.F., Levi J.R. Alternatives to Acid Suppression Treatment for Laryngopharyngeal Reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2020;129(10):1030–1039. <https://doi.org/10.1177/0003489420922870>.

Информация об авторах:

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; gormaev@rambler.ru

Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; dna-mit8@mail.ru

Овсепян Мария Александровна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; solnwshko_@mail.ru

Баркалова Елена Вячеславовна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, руководитель лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; maslovaalena@mail.ru

Information about the authors:

Igor V. Maev, Academician of the RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Physician of the Russian Federation, Honoured Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; gormaev@rambler.ru

Dmitry N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; dna-mit8@mail.ru

Mariya A. Ovsepyan, Assistant Professor of the Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Researcher of the Laboratory of Functional Research Methods in Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; solnwshko_@mail.ru

Elena V. Barkalova, Assistant Professor of the Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Researcher of the Laboratory of Functional Research Methods in Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; maslovaalena@mail.ru