



# Эффективность эзофагопротектора в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с внепищеводной симптоматикой: результаты открытого наблюдательного многоцентрового исследования

Ю.А. Кучерявый<sup>1</sup>, Д.Н. Андреев<sup>2,\*</sup>, Е.Ю. Ерёмкина<sup>3</sup>, А.А. Гильманов<sup>4</sup>, О.В. Назарова<sup>5</sup>, Е.А. Сиднева<sup>6</sup>, Ю.Г. Топалова<sup>7</sup> от имени коллектива исследователей протокола EXTRASOXX

<sup>1</sup> АО «Ильинская больница», Красногорск, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саранск, Российская Федерация

<sup>4</sup> ГАУЗ «Городская детская больница № 1», Казань, Российская Федерация

<sup>5</sup> ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Казань, Российская Федерация

<sup>6</sup> Медицинский центр «КайКлиник» ООО «СПК», Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>7</sup> ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Цель.** Изучение влияния эзофагопротектора «Альфазокс» на экстраэзофагеальные симптомы у пациентов с ГЭРБ.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное открытое многоцентровое пострегистрационное наблюдательное исследование. В исследование были включены 546 пациентов в возрасте от 6 до 85 лет (средний возраст больных 42,4 ± 16,9 года) с верифицированным при эндоскопии и/или рН-метрии диагнозом ГЭРБ и наличием у них экстраэзофагеальных симптомов болезни согласно результатам объективного обследования и консультаций специалистов. Лечащим врачом назначен курс лечения медицинским изделием «Альфазокс» (комбинации гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. 51 исследователь в 26 городах России проводил набор пациентов. Исследование в хронологическом порядке состояло из визита скрининга и двух регистрируемых визитов (период наблюдения в рамках применения эзофагопротектора «Альфазокс»). Визит скрининга проводили в день поступления пациента. Визит 1 мог быть проведен в тот же день, что и визит скрининга, тогда как визит 2 — через 4–5 недель после визита 1 по окончании курса лечения. Во время каждого визита исследователь заполнял форму карты пациента (опросник RSI, опросник оценки частоты и тяжести пищеводных симптомов, опросник оценки пациентом удовлетворенности лечением по 5-балльной шкале Лайкерта).

**Результаты.** Согласно полученным результатам по завершении исследования у 42,7 % (95 % ДИ: 38,5–46,9) отмечалось полное исчезновение экстраэзофагеальных симптомов ГЭРБ (опросник RSI = 0 баллов). При сравнении средних значений суммарного балла RSI до и после лечения также был отмечен статистически значимый регресс с 13,8 балла (95 % ДИ: 13,2–14,4) на визите 1 до 2,0 балла (95 % ДИ: 1,8–2,2) на визите 2. Таким образом, снижение показателя суммарного балла было значительным — более чем на 80 % от исходного значения. При анализе динамики индивидуальных показателей шкалы RSI до и после лечения отмечен достоверный регресс выраженности всех симптомов заболевания. Доля пациентов, принимавших антацидсодержащие препараты на визите 1, значимо сократилась с 58,2 % (95 % ДИ: 54,0–62,4) до 15,2 % (95 % ДИ: 12,1–18,3) к визиту 2. Средний балл по шкале Лайкерта удовлетворенностью лечением составил 4,8 (95 % ДИ: 4,8–4,9), средний балл по шкале Лайкерта удовлетворенностью удобством применения «Альфазокса» — 4,7 (95 % ДИ: 4,6–4,7).

**Вывод.** Настоящее проспективное наблюдательное многоцентровое исследование продемонстрировало, что добавление Альфазокса к стандартной терапии ГЭРБ способствует достоверному регрессу как пищеводной, так и внепищеводной симптоматики, а также снижению потребности в приеме антацидных препаратов.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, внепищеводные симптомы, эзофагопротектор

**Конфликт интересов.** Наблюдательное исследование проведено при поддержке «Альфасигма Рус».

**Благодарность:** Авторы выражают искреннюю благодарность всем пациентам, которые согласились принять участие в данном исследовании, а также своим уважаемым коллегам из исследовательских центров, задействованных в проведении данного исследования, без которых данный труд был бы невозможен.

**Группа исследователей протокола EXTRASOXX:** Амеличкина Маргарита Константиновна, Белослудцева Ольга Александровна, Беянцева Наталья Вячеславовна, Бродичко Алена Ивановна, Бунева Валерия Евгеньевна, Бурханов Ринат Рифкатович, Васильев Роман Владимирович, Вершинина Гульнара Аташевна, Гильманов Альберт Альфредович, Гончарова Екатерина Юрьевна, Гурикова Ирина Анатольевна, Дудкина Ольга Александровна, Егорова Наталия Константиновна, Еремина Елена Юрьевна, Иванкова Анна Викторовна, Каник Ирина Георгиевна, Карпенко Ксения Владимировна, Кашина Мария Александровна, Крищенко Валерий Николаевич, Кучина Екатерина Серимжановна, Ланг Виктор Яковлевич, Лапшина Ольга Николаевна, Лахин Владимир Владимирович, Малютина Наталия Михайловна, Маринчук Светлана Александровна, Мельникова Екатерина Владимировна, Мищерина Ольга Юрьевна, Моисеенко Елена Евгеньевна, Назарова Вероника Сергеевна, Назарова Ольга Валерьевна, Найденова Анна Георгиевна, Оферина Татьяна Владимировна, Пак Екатерина Сергеевна, Панёнков Андрей Николаевич, Петрова Татьяна Максимовна, Пильчук Елена Владимировна, Прилепская Светлана Ивановна, Пушкарева Ольга Николаевна, Сафина Диляра Дамировна, Сафонова Надежда Геннадьевна, Секретарева Лада Анатольевна, Сиднева Евгения Александровна, Смирнова Наталия Владимировна, Стародубцев Ярослав Владимирович, Стасева Ирина Вячеславовна, Степкина Яна Михайловна, Топалова Юлия Геннадьевна, Трибунская Светлана Александровна, Чикунова Марина Валерьевна, Шанава Олеся Анатольевна, Шмелева Елена Валерьевна.

**Для цитирования:** Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Ерёмина Е.Ю., Гильманов А.А., Назарова О.В., Сиднева Е.А., Топалова Ю.Г. от имени коллектива исследователей протокола EXTRASOXX. Эффективность эзофагопротектора в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с внепищеводной симптоматикой: результаты открытого наблюдательного многоцентрового исследования. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):38–49. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-38-49>

## Efficacy of Esophageal Protector in Treating Gastroesophageal Reflux Disease with Extraesophageal Symptoms: a Multicenter, Open-Label, Observational Study

Yury A. Kucheryavy<sup>1</sup>, Dmitry N. Andreyev<sup>2,\*</sup>, Elena Yu. Eryomina<sup>3</sup>, Albert A. Gilmanov<sup>4</sup>, Olga V. Nazarova<sup>5</sup>, Yevgeniya A. Sidneva<sup>6</sup>, Yuliya G. Topalova<sup>7</sup> on behalf of EXTRASOXX study team

<sup>1</sup> Ilyinskaya Hospital JSC, Krasnogorsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> N. P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

<sup>4</sup> Municipal Children's Hospital No. 1, Kazan, Russian Federation

<sup>5</sup> Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russian Federation

<sup>6</sup> KaiClinic Medical Center under Construction and Industrial Company LLC, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>7</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

**Aim:** to assess effects of esophageal protector Alfasoxx on extraesophageal symptoms in patients with GERD.

**Materials and methods.** A prospective open multicenter post-registration observational study was conducted. The study included 546 patients aged 6 to 85 years (the average age of patients is  $42.4 \pm 16.9$  years) with a verified diagnosis of GERD (endoscopically and/or pH-metrically), the presence of extraesophageal symptoms of the disease (according to the results of an objective examination and consultations of specialists), to whom the attending physician prescribed a course of treatment with a medical device Alfasoxx in accordance with the instructions for medical use. The patients were recruited by 51 researchers in 26 cities of Russia. The study in chronological order consisted of a screening visit and two recorded visits (the observation period within the framework of the use of the Alfasoxx esophagoprotector). The screening visit was conducted on the day of the patient's admission. Visit 1 could be conducted on the same day as the screening visit, whereas visit 2 was conducted 4–5 weeks after visit 1 at the end of the course of treatment.

**Results.** According to the results obtained, at the end of the study, 42.7 % (95 % CI: 38.5–46.9) had complete disappearance of extraesophageal GERD symptoms (questionnaire RSI = 0 points). When comparing the average values of the total RSI score before and after treatment, there was also a statistically significant regression from 13.8 points (95 % CI: 13.2–14.4) at visit 1 to 2.0 points (95 % CI: 1.8–2.2) at visit 2. Thus, the decrease in the total score was significant and exceeded 80 % of the initial value. When analyzing the dynamics of individual indicators of the RSI scale before and after treatment, a significant regression in the severity of all symptoms of the disease was noted. In addition, the results showed that the proportion of patients taking antacid-containing drugs at visit 1 significantly decreased from 58.2 % (95 % CI: 54.0–62.4) to 15.2 % (95 % CI: 12.1–18.3) by visit 2. The average score on the Likert scale of satisfaction with treatment was 4.8 (95 % CI: 4.8–4.9), whereas the convenience of using Alfasoxx is 4.7.

**Conclusion.** This prospective observational multicenter study demonstrated that the addition of Alfasoxx to standard GERD therapy contributes to a significant regression of both esophageal and extraesophageal symptoms, as well as a decrease in the need for antacid medications.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease; extraesophageal symptoms; esophagoprotector

**Conflict interest.** The observational study was conducted with the support of Alfasigma Rus.

**The EXTRASOXX study team:** Amelichkina Margarita Konstantinovna, Belosludtseva Olga Alexandrovna, Belyantseva Natalia Vyacheslavovna, Brodichko Alyona Ivanovna, Buneva Valeria Evgenievna, Burkhanov Rinat Rifkatovich, Vasiliev Roman Vladimirovich, Vershinina Gulnara Atashevna, Gilmanov Albert Alfredovich, Goncharova Ekaterina Yuryevna, Gurikova Irina Anatolyevna, Dudkina Olga Alexandrovna, Egorova Natalia Konstantinovna, Eremina Elena Yuryevna, Ivankova Anna Viktorovna, Kanyuk Irina Georgievna, Karpenko Ksenia Vladimirovna, Kashina Maria Alexandrovna, Krishchenko Valery Nikolaevich, Kuchina Ekaterina Serimzhanovna, Lang Viktor Yakovlevich, Lapshina Olga Nikolaevna, Lakhin Vladimir Vladimirovich, Malyutina Natalia Mikhailovna, Marinchuk Svetlana Aleksandrovna, Melnikova Ekaterina Vladimirovna, Mishcherina Olga Yuryevna, Moiseenko Elena Evgenyevna, Nazarova Veronika Sergeevna, Nazarova Olga Valeryevna, Naidenova Anna Georgievna, Oferina Tatiana Vladimirovna, Pak Ekaterina Sergeevna, Panenkov Andrey Nikolaevich, Petrova Tatiana Maksimovna, Pilchuk Elena Vladimirovna, Prilepskaya Svetlana Ivanovna, Pushkareva Olga Nikolaevna, Safina Dilyara Damirovna, Safonova Nadezhda Gennadievna, Sekretareva Lada Anatolyevna, Sidneva Evgeniya Aleksandrovna, Smirnova Natalia Vladimirovna, Starodubtsev Yaroslav Vladimirovich, Staseva Irina Vyacheslavovna, Stepkina Yana Mikhailovna, Topalova Yulia Gennadievna, Tribunskaya Svetlana Aleksandrovna, Chikunova Marina Valeryevna, Shanava Olesya Anatolyevna, Shmeleva Elena Valeryevna.

**For citation:** Kucheryavy Yu. A., Andreyev D. N., Eryomina E. Yu., Gilmanov A. A., Nazarova O. V., Sidneva Ye. A., Topalova Yu. G. on behalf of EXTRASOXX study team. Efficacy of Esophageal Protector in Treating Gastroesophageal Reflux Disease with Extraesophageal Symptoms: A Multicenter, Open-Label, Observational Study. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):38–49. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-38-49>

## Введение

Согласно современным представлениям гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — это заболевание пищевода, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны, приводящим к спонтанным и регулярно повторяющимся ретроградным забросам в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого [1, 2]. Патофизиология ГЭРБ носит мультифакторный характер, складывающийся из гетерогенных морфофункциональных нарушений, включая дисфункцию нижнего пищеводного сфинктера, увеличение частоты транзиторных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, нарушения моторики пищевода, а также альтераций моторной функции желудка [3–5].

На сегодня ГЭРБ является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью на уровне первичного звена здравоохранения во многих странах, что обусловлено широкой распространенностью данного заболевания в мировой популяции [3, 6]. Согласно последним данным Global Burden of Disease Study в период с 1990 по 2017 год наблюдается значительный рост общемировых зарегистрированных случаев заболевания — с 424 миллионов (95 % ДИ: 372–477) до 709 миллионов (95 % ДИ: 626–795) [7]. Последний метаанализ J.S. Nirwan et al. (2020 г.), обобщивший результаты 102 исследований, продемонстрировал, что глобальная распространенность ГЭРБ составляет 13,98 % (95 % ДИ: 12,47–15,56) [8]. При этом наиболее высокая частота ГЭРБ отмечается в странах Северной Америки (19,55 %, 95 % ДИ: 15,60–23,83), а низкая — в странах Азии (12,92 %, 95 % ДИ: 10,51–15,53) [8]. Недавно опубликованное многоцентровое исследование распространенности симптомов ГЭРБ у пациентов поликлиник в России с использованием опросника

клиники Мэйо показало, что в крупной выборке респондентов ( $n = 6132$ ) частота заболевания составила 34,2 % [9].

Для ГЭРБ характерной чертой является хронический рецидивирующий паттерн симптоматики, оказывающий существенное негативное влияние на качество жизни больных [3, 10, 11]. Классическими клиническими проявлениями заболевания являются изжога, отрыжка и регургитация, однако в ряде случаев ГЭРБ представлена атипичными симптомокомплексами, которые называют экстраэзофагеальными [11–13]. Согласно глобальному Монреальскому консенсусу (2006 г.) в качестве экстраэзофагеальных синдромов, достоверно ассоциированных с ГЭРБ, рассматриваются кашель, ларингит, бронхиальная астма, а также эрозии твердых тканей зубов рефлюксной этиологии [14]. Ассоциации ГЭРБ с вышеперечисленными патологическими состояниями неоднократно были подтверждены в рамках систематических обзоров и метаанализов [15–18]. В крупнейшем проспективном мультицентровом когортном исследовании ProGERD ( $n = 6215$ ) экстраэзофагеальные симптомы выявлялись у 32,8 % больных с изжогой [19]. Итальянское исследование показало, что у 74,4 % пациентов с ГЭРБ имеется по крайней мере один внепищеводный симптом, а ларингеальная симптоматика присутствует у большей доли пациентов (19,9–38,7 %) [20]. Аналогичные данные были получены в США, где сочетание ГЭРБ с ларингеальными симптомами наблюдалось у 26 % пациентов [21]. В этой стране в течение 11-летнего периода наблюдений зафиксировано повышение обращений больных к отоларингологам ввиду ларингофарингеального рефлюкса почти в 5 раз [22].

Согласно последним рекомендациям антисекреторная терапия с использованием ингибиторов протонной помпы (ИПП) является терапией первой линии в рамках индукции и поддержания ремиссии ГЭРБ [1, 2, 23, 24]. Вместе с тем эффективность

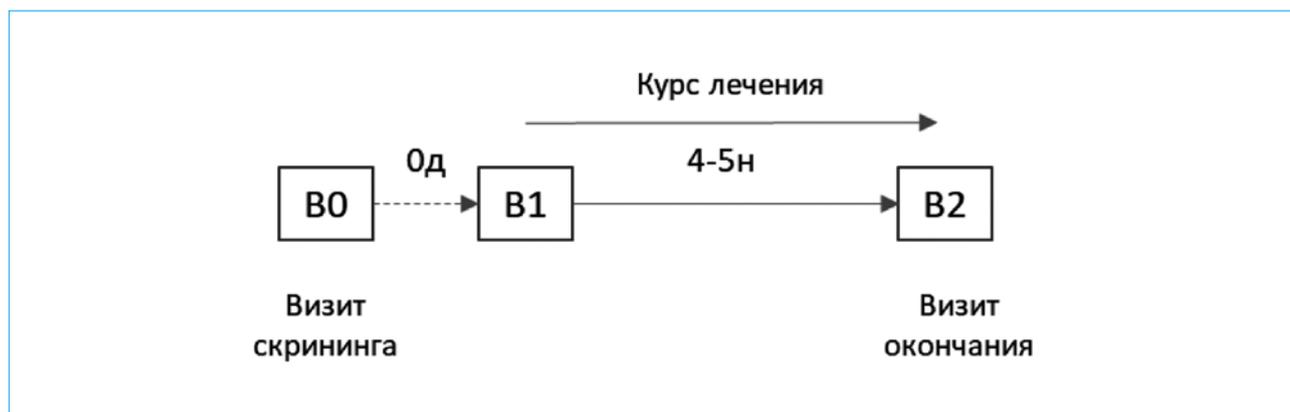


Рис. 1. Дизайн исследования

терапии ИПП у пациентов с внепищеводными симптомами заболевания является субоптимальной. В частности, было продемонстрировано, что примерно у 50 % пациентов не наблюдается терапевтического ответа на лечение в 8–12-недельный период, а у 15 % отмечается лишь частичный ответ [25, 26]. Помимо этого, ИПП действуют только на патофизиологический вектор, связанный с продукцией соляной кислоты, и не способны уменьшать негативное действие других компонентов рефлюктата (включая пепсин и желчь) по отношению к слизистой оболочке пищевода и гортани [27]. В этой связи перспективной представляется оценка эффективности применения в комплексной терапии пациентов с внепищеводными симптомами ГЭРБ эзофагопротектора «Альфазокс», обволакивающего слизистую оболочку пищевода и выступающего в качестве механического барьера в отношении повреждающих факторов [28].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния эзофагопротектора «Альфазокс» на экстраэзофагеальные симптомы у пациентов с ГЭРБ.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

Проведено проспективное открытое многоцентровое пострегистрационное наблюдательное исследование по оценке влияния применения медицинского изделия «Альфазокс» на экстраэзофагеальные симптомы у пациентов с ГЭРБ. В исследование включались пациенты с верифицированным при эндоскопии и/или рН-метрии диагнозом ГЭРБ, наличием у них экстраэзофагеальных симптомов болезни (согласно результатам объективного обследования и консультаций специалистов), которым лечащим врачом назначен курс лечения медицинским изделием «Альфазокс» в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. 51 исследователь в 26 городах России проводил набор пациентов.

Пациентов в рамках исследования наблюдали исключительно в период применения

эзофагопротектора «Альфазокс». После прекращения этого периода пациент завершал свое участие в исследовании. Исследование в хронологическом порядке состояло из визита скрининга и двух регистрируемых визитов (период наблюдения в рамках применения эзофагопротектора «Альфазокс»). Визит скрининга проводили в день поступления пациента. Визит 1 мог быть проведен в тот же день, что и визит скрининга, тогда как визит 2 проводился через 4–5 недель после визита 1 по окончании курса лечения (рис. 1). Во время каждого визита исследователь заполнял форму карты пациента.

### Критерии включения и исключения

Соответствие всем следующим критериям для включения в исследование:

- возраст от 6 лет;
- установленный диагноз ГЭРБ;
- наличие экстраэзофагеальных симптомов ГЭРБ (при исключении других причин, которые могут быть связаны с коморбидной патологией);

• назначение лечащим врачом курса лечения медицинским изделием «Альфазокс» по показаниям к применению;

• наличие подписанного пациентом информированного согласия на включение в исследование и обработку персональных данных.

Пациент не мог быть включен в исследование или должен был быть исключен из исследования, если соответствовал хотя бы одному из нижеприведенных критериев невключения/исключения:

- пищевод Баррета;
- злокачественные новообразования;
- язва желудка или двенадцатиперстной кишки в настоящее время или в прошлом году;
- гиперчувствительность или непереносимость гиалуроновой кислоты, хондроитин сульфата или полоксамера 407 в истории болезни;
- беременность, кормление грудью или фертильные женщины, не использующие методы контрацепции;
- участие в другом клиническом исследовании в настоящее время или в последние 30 дней;

• любые другие причины медицинского и немедицинского характера, которые, по мнению врача, могут препятствовать участию пациента в исследовании.

### Конечные точки исследования

#### Первичные:

• доля (%) пациентов с полным исчезновением экстраэзофагеальных симптомов после лечения изделием Альфазокс (RSI = 0 баллов).

#### Вторичные:

• средняя разница в баллах по опроснику RSI для оценки частоты и тяжести экстраэзофагеальных симптомов ГЭРБ до и после лечения;

• средняя разница в сумме баллов по опроснику оценки частоты и тяжести пищеводных симптомов ГЭРБ до и после лечения;

• оценка частоты приема антацидсодержащих препаратов по требованию в период наблюдения;

• оценка пациентом удовлетворенности лечением по 5-балльной шкале Лайкерта.

### Этические вопросы проведения исследования

Исследование было подготовлено и проведено в соответствии с законодательными, нормативными, отраслевыми стандартами и применимыми этическими требованиями. Протокол исследования (версия 1.4) был одобрен решением Независимого междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований (выписка из протокола № 10 заседания от 11 июня 2021 года).

### Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения Statistica 10.0. Первичный и вторичный анализ представлены описательной статистикой. Для описания непрерывных переменных использованы среднее арифметическое значение, стандартное отклонение, 95 % доверительные интервалы. Категориальные переменные представлены в виде частотных процентов. Для тестирования значимости различий, нормально распределенных данных использованы соответствующие разновидности дисперсионного анализа с повторными измерениями (ANOVA repeated measures). В случае иных распределений использован тест Вилкоксона. Для тестирования значимости различий категориальных данных использованы тест хи-квадрат или точный тест Фишера. Анализ первичных и вторичных конечных точек проведен для полного набора данных (ITT, intention-to-treat – по намерению лечить). Различия между группами считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Популяция пациентов

Всего в исследование были включены 598 пациентов, однако по результатам проверки карт

из последующего анализа были исключены записи 52 больных (недостающие критические данные для анализа). Финальную выборку составили 546 пациентов от 6 до 85 лет (средний возраст больных  $42,4 \pm 16,9$  года).

Диагностика заболевания в исследуемой популяции базировалась на совокупных данных клинической картины (99,82 %), эзофагогастродуоденоскопии (90,84 %), теста ответа на ИПП (63,19 %), рН-метрии (8,97 %) и рН-импедансометрии (1,10 %). В структуре пациентов преобладали больные неэрозивной рефлюксной болезнью (47,80 %) в сравнении с больными рефлюкс-эзофагитом (44,52 %). В 7,69 % карт не было четкой категоризации по эндоскопическому варианту заболевания (исследование не проводилось по объективным причинам). В качестве метода исключения при верификации внепищеводной симптоматики ГЭРБ наиболее часто использовалась консультация специалиста: оториноларинголога (83,88 %), кардиолога (27,29 %) и пульмонолога (25,82 %). Предшествующая включению в исследование терапия главным образом состояла из использования ИПП (84,25 %), антацидных препаратов (14,10 %) и прокинетики (10,26 %). В рамках настоящего исследования средний курс лечения составил  $28,8 \pm 2,9$  дня с периодичностью приема эзофагопротектора  $3,7 \pm 0,5$  раза в сутки.

### Эффективность лечения

**Экстраэзофагеальные симптомы.** Для оценки эффективности купирования экстраэзофагеальных симптомов после лечения использовался валидизированный опросник RSI с оценкой динамики баллов между 1-м и 2-м визитом исследования. Наличие экстраэзофагеальных симптомов являлось критерием включения пациентов в исследование, то есть 100 % пациентов имели такие симптомы. По завершении курса лечения и периода наблюдений было подсчитано общее количество пациентов с полным отсутствием экстраэзофагеальных симптомов, то есть суммарный балл шкалы RSI был равен нулю. Согласно полученным результатам по завершении исследования у 42,7 % (95 % ДИ: 38,5–46,9) отмечалось полное исчезновение экстраэзофагеальных симптомов ГЭРБ (опросник RSI = 0 баллов) (рис. 2). При сравнении средних значений суммарного балла RSI до и после лечения также был отмечен статистически значимый регресс с 13,8 балла (95 % ДИ: 13,2–14,4) на визите 1 до 2,0 балла (95 % ДИ: 1,8–2,2) на визите 2 (рис. 3). Таким образом, снижение показателя суммарного балла было значительным и превышало 80 % исходного значения. При анализе динамики индивидуальных показателей шкалы RSI до и после лечения отмечен достоверный регресс выраженности всех симптомов заболевания (табл.).

**Пищеводные симптомы.** Одновременно с контролем изменений внепищеводных симптомов в ходе исследования регистрировались и анализировались пищеводные симптомы ГЭРБ, их частота и тяжесть,

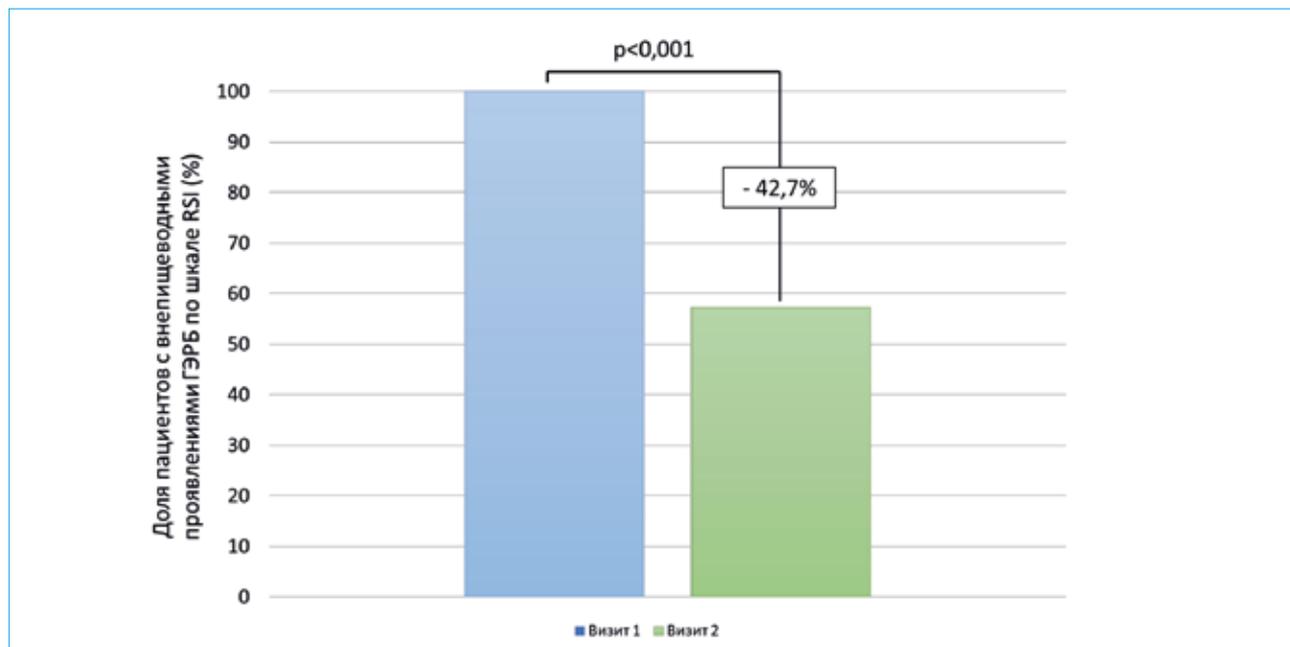


Рис. 2. Доля пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ по шкале RSI

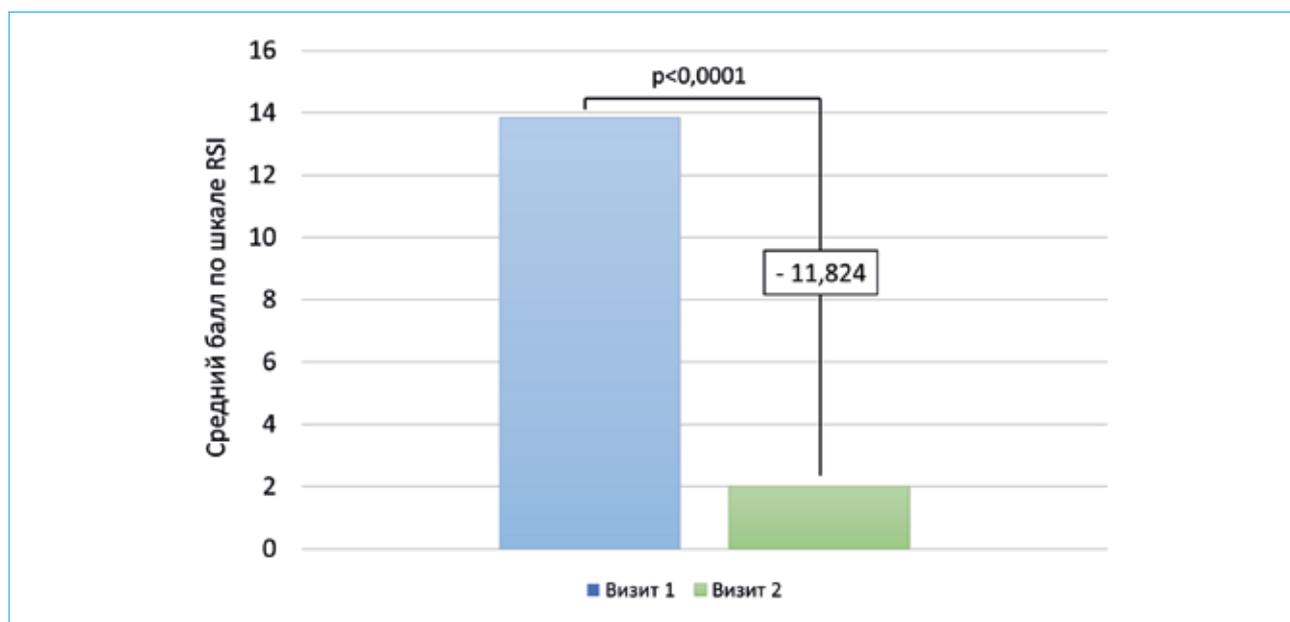


Рис. 3. Динамика среднего балла шкале RSI

на основе суммарного индекса по шкале оценки частоты и тяжести симптомов. Выраженность каждого из пищеводных симптомов за предшествующую оценке неделю оценивалась по 5-балльной шкале Лайкерта: 0 = симптом отсутствует, 1 = симптом причиняет небольшое беспокойство, 2 = симптом причиняет беспокойство, 3 = симптом причиняет сильное беспокойство и мешает повседневной деятельности, 4 = непереносимый симптом, не позволяющий осуществлять повседневную деятельность. Частота симптома за предшествующую оценку неделю оценивалась по следующей шкале: 0 = 0 дней

в неделю, 1 = 1 день в неделю, 2 = 2–3 дня в неделю, 3 = 4–7 дней в неделю. Оценка каждого симптома в баллах оценивается как «выраженность симптома» × «частота симптома», максимальное значение = 12. У каждого пациента оценивается также сумма баллов:  $\Sigma$  баллов =  $\Sigma$  оценки в баллах по каждому симптому, максимальное значение для суммы баллов = 72. В общей популяции среднее значение суммарного балла на визите 1 составляло 17,2 балла (95 % ДИ: 16,1–18,3) с последующим регрессом к 0,9 балла (95 % ДИ: 0,7–1,0) на визите 2 (рис. 4). Таким образом, снижение

Таблица. Динамика отдельных симптомов по шкале RSI

Симптом	Визит 1, средний балл	Визит 2, средний балл	Динамика, средний балл	p
1. Осиплость или изменение голоса	1,45 ± 1,28	0,19 ± 0,48	-1,26 ± 1,23	<0,0001
2. Покашливание, першение	1,70 ± 1,24	0,33 ± 0,59	-1,37 ± 1,20	<0,0001
3. Образование слизи или постназальный затек	1,75 ± 1,34	0,35 ± 0,64	-1,40 ± 1,26	<0,0001
4. Трудности при глотании твердых или жидких веществ / таблеток	0,96 ± 1,16	0,09 ± 0,33	-0,87 ± 1,12	<0,0001
5. Приступы кашля после еды или при принятии горизонтального положения	1,71 ± 1,36	0,22 ± 0,50	-1,49 ± 1,32	<0,0001
6. Трудности при дыхании или эпизоды удушья / ларингоспазм	0,62 ± 1,09	0,04 ± 0,20	-0,58 ± 1,05	<0,0001
7. Длительные приступы кашля	1,49 ± 1,41	0,21 ± 0,56	-1,28 ± 1,32	<0,0001
8. Чувство кома в горле или инородного тела	1,71 ± 1,41	0,27 ± 0,53	-1,44 ± 1,29	<0,0001
9. Изжога, чувство жжения за грудиной, в области пищевода, боль за грудиной, расстройство пищеварения	2,43 ± 1,37	0,31 ± 0,60	-2,12 ± 1,35	<0,0001

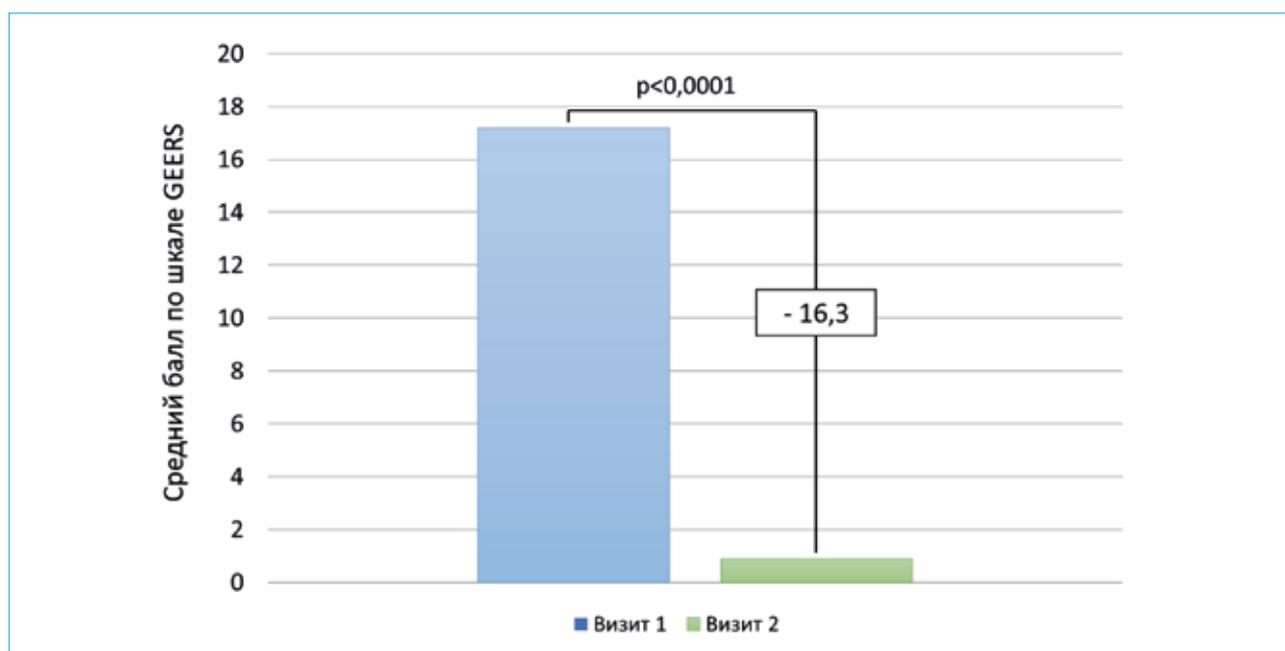


Рис. 4. Динамика среднего балла пищеводных симптомов по шкале оценки частоты и тяжести симптомов

показателя суммарного балла было значительным и превышало 90 % исходного значения.

**Потребность в приеме антацидосодержащих препаратов.** В ходе исследования нами была проверена гипотеза о возможном снижении частоты приема пациентами антацидосодержащих препаратов на фоне лечения изделием «Альфакокс». Полученные результаты показали, что доля пациентов, принимавших антацидосодержащие препараты на визите 1, значительно сократилась с 58,2 % (95 % ДИ: 54,0–62,4) до 15,2 % (95 % ДИ: 12,1–18,3) к визиту 2 (рис. 5).

**Удовлетворенность лечением и удобство приема.** На втором визите пациентам было предложено

оценить удовлетворенность лечением и удобство приема эзофагопротектора «Альфакокс» по 5-балльной шкале Лайкерта. Результаты исследования продемонстрировали, что больные отметили высокий уровень этих интегральных показателей. Так, средний балл по шкале Лайкерта удовлетворенностью лечением составил 4,8 (95 % ДИ: 4,8–4,9), тогда как удобством применения Альфакокса – 4,7 (95 % ДИ: 4,6–4,7) (рис. 6).

**Безопасность.** В ходе исследования врачами не было создано ни одного отчета о нежелательных явлениях.

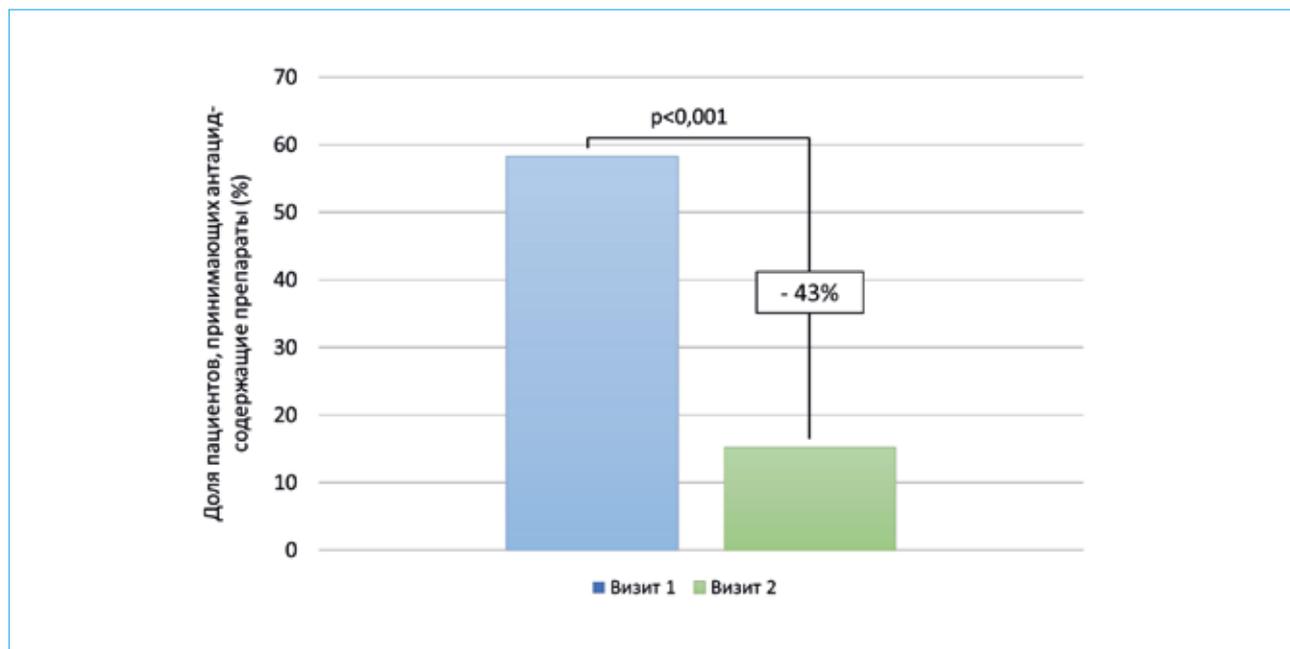


Рис. 5. Доля пациентов, принимающих антацидсодержащие препараты

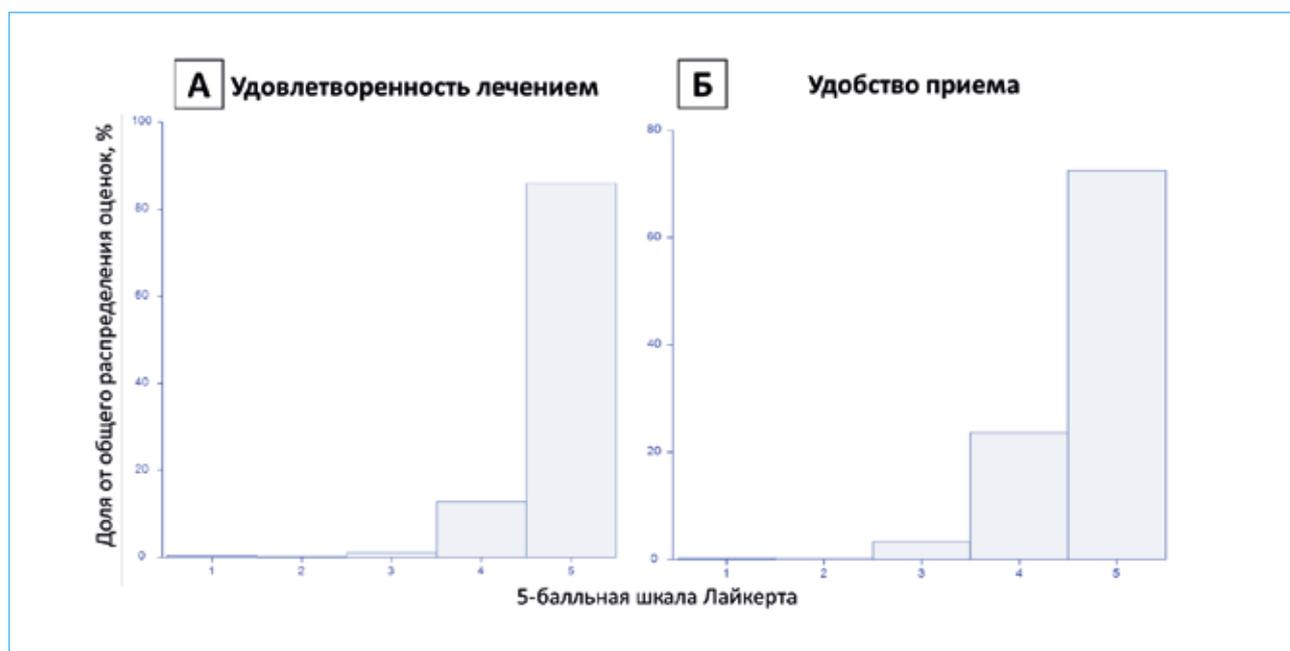


Рис. 6. Распределение баллов по пятибалльной шкале Лайкерта при определении удовлетворенностью лечением (А) и удобством приема (Б)

## Обсуждение

ГЭРБ — это широко распространенное кислото-зависимое заболевание, развивающееся на фоне нарушения двигательной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которое примерно у трети пациентов проявляется атипичными экстраэзофагеальными симптомами [3, 13, 19]. Эффективность монотерапии ИПП при внепищеводных проявлениях ГЭРБ остается дискуссионной. В частности, два метаанализа не выявили

существенной пользы от применения этого класса препаратов у такой категории больных [29, 30], с другой стороны, определенная эффективность была показана в других двух метааналитических работах [31, 32]. Стоит отметить, что лимитированный эффект монотерапии ИПП в том числе связан с неэффективностью устранения повреждающего действия пепсина и желчи — важных компонентов агрессии при развитии повреждения пищевода и гортани [27, 33]. Это подтверждается данными одного из последних метаанализов, в котором

не было выявлено достоверного регресса ларингоскопических признаков при внепищеводной форме ГЭРБ [32]. Пепсин воздействует на клетки гортани и внутриклеточные компартменты, такие как аппарат Гольджи и лизосомы, ввиду низкого значения их pH (5,0 и 4,0 соответственно) [27, 34]. Под воздействием пепсина происходит набухание клетки, что свидетельствует о формировании воспалительного компонента как при ГЭРБ, так и при ларингофарингеальном рефлюксе [19, 27]. Вышеназванное обуславливает необходимость поиска оптимизации стандартной терапии ГЭРБ с внепищеводными проявлениями [27, 35–37]. В этом контексте открываются перспективы использования эзофагопротекторов.

Эзофагопротекторы – это новая фармакологическая группа, представителем которой является биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата (Альфазокс), созданная для защиты слизистой оболочки пищевода [1, 28]. Известно, что хондроитин сульфат может специфически связываться с биоактивными молекулами, например пепсином, ингибируя его [38, 39]. Эффективность Альфазокса в комбинации с ИПП в сравнении с монотерапией ИПП неоднократно была продемонстрирована в рамках клинических исследований на популяциях пациентов с типичными формами ГЭРБ [40–43]. Настоящее проспективное наблюдательное многоцентровое исследование продемонстрировало, что добавление Альфазокса к стандартной терапии ГЭРБ способствует достоверному регрессу как пищеводной, так и внепищеводной симптоматики, а также снижению потребности в приеме антацидных препаратов. По завершении исследования была показана высокая удовлетворенность пациентов лечением, что отражалось на высоких баллах по шкале Лайкерта. Особенно важно то, что впервые эффективность Альфазокса изучалась у детей и подростков (от

6 до 18 лет) с внепищеводными проявлениями ГЭРБ и продемонстрировала свое убедительное преимущество. В целом полученные данные сопоставимы с недавно опубликованным наблюдательным исследованием J. Chmielecka-Rutkowska et al. (2019 г.) [44]. В работу польских авторов было включено более 50 пациентов с ларингеальной симптоматикой и верифицированным при помощи фиброоптической ларингоскопии ЛФР. Все пациенты принимали Альфазокс по 4 раза в день в течение 2 недель, при этом 47 % из них в комбинации с ИПП. Согласно полученным результатам, выраженность симптоматики и ларингоскопических признаков ЛФР, оцениваемых по шкалам RSI и RFS, значительно регрессировала на фоне терапии Альфазоксом. Пациенты, получавшие комбинацию Альфазокса с ИПП, отмечали более выраженную динамику купирования симптоматики заболевания [44]. По всей видимости, при применении Альфазокса протективный слой препарата, покрывающий слизистую оболочку гортани, защищает ее от повреждающих факторов (соляная кислота, пепсин) и ускоряет процесс заживления и регенерации. Данный факт обуславливает необходимость раннего назначения комбинированной терапии ИПП и эзофагопротектора «Альфазокс» у пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ для улучшения эффективности лечения и прогноза.

## Закключение

Таким образом, настоящее проспективное наблюдательное многоцентровое исследование продемонстрировало, что добавление Альфазокса к стандартной терапии ГЭРБ способствует достоверному регрессу как пищеводной, так и внепищеводной симптоматики, а также снижению потребности в приеме антацидных препаратов.

## Литература / References

- 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. [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.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- 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. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538
- Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Maev I.V., Busarova G.A., Andreev D.N. Diseases of the esophagus. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (In Russ.)].
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Овсепян М.А., Баркалова Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: факторы риска, современные возможности диагностики и оптимизации лечения. *Медицинский Совет*. 2022;7:16–26. [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;(7):16–26 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-7-16-26
- Fuchs K.H., Lee A.M., Breithaupt W., Varga G., Babic B., Horgan S. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease-which factors are important? *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021;25;6:53. DOI: 10.21037/tgh.2020.02.12
- Pandit S., Boktor M., Alexander J.S., Becker F., Morris J. Gastroesophageal reflux disease: A clinical overview for primary care physicians. *Pathophysiology*. 2018;25(1):1–11. DOI: 10.1016/j.pathophys.2017.09.001
- 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):561–81. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30408-X
8. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U., 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. DOI: 10.1038/s41598-020-62795-1
  9. Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., Соловьева А.В., Абдулхаков С.Р., Кириленко Н.П. и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):48–56. [Bordin D.S., Abdulkhakov R.A., Osipenko M.F., Solovyeva A.V., Abdulkhakov S.R., Kirilenko N.P., et al. Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2022;94(1):48–56 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201322
  10. Maleki I., Masoudzadeh A., Khalilian A., Daheshpour E. Quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease in an Iranian population. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2013;6(2):96–100.
  11. Gorczyca R., Pardak P., Pekala A., Filip R. Impact of gastroesophageal reflux disease on the quality of life of Polish patients. *World J Clin Cases*. 2019;7(12):1421–9. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i12.1421
  12. Ghisa M., Della Coletta M., Barbuscio I., Marabotto E., Barberio B., Frazzoni M., et al. Updates in the field of non-esophageal gastroesophageal reflux disorder. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(9):827–38. DOI: 10.1080/17474124.2019.1645593
  13. Durazzo M., Lupi G., Cicerchia F., Ferro A., Barutita F., Beccuti G., Gruden G., Pellicano R. Extra-Esophageal Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease: 2020 Update. *J Clin Med*. 2020;9(8):2559. DOI: 10.3390/jcm9082559
  14. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900–20; quiz 1943. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
  15. Tan J., Li L., Huang X., Yang C., Liang X., Zhao Y., et al. Associations between gastro-oesophageal reflux disease and a range of diseases: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMJ Open*. 2020;10(12):e038450. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-038450
  16. Kahrilas P.J., Altman K.W., Chang A.B., Field S.K., Harding S.M., Lane A.P., et al. CHEST Expert Cough Panel. Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux in Adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;150(6):1341–60. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1458
  17. Grandes X.A., Talanki Manjunatha R., Habib S., Sangaraju S.L., Yopez D. Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma: A Narrative Review. *Cureus*. 2022;14(5):e24917. DOI: 10.7759/cureus.24917
  18. Yanushevich O.O., Maev I.V., Krikheli N.I., Andreev D.N., Lyamina S.V., Sokolov F.S., et al. Prevalence and Risk of Dental Erosion in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis. *Dent J (Basel)*. 2022;10(7):126. DOI: 10.3390/dj10070126
  19. Jaspersen D., Kulig M., Labenz J., Leodolter A., Lind T., Meyer-Sabellek W., et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(12):1515–20. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01606.x
  20. Dore M.P., Pedroni A., Pes G.M., Maragkoudakis E., Tadeu V., Pirina P., et al. Effect of antisecretory therapy on atypical symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2007;52(2):463–8. doi: 10.1007/s10620-006-9573-7
  21. Connor N.P., Palazzi-Churas K.L., Cohen S.B., Leverson G.E., Bless D.M. Symptoms of extraesophageal reflux in a community-dwelling sample. *J Voice*. 2007;21(2):189–202. DOI: 10.1016/j.jvoice.2005.10.006
  22. Altman K.W., Stephens R.M., Lyttle C.S., Weiss K.B. Changing impact of gastroesophageal reflux in medical and otolaryngology practice. *Laryngoscope*. 2005;115(7):1145–53. DOI: 10.1097/01.MLG.0000165464.75164.E5
  23. Chapelle N., Ben Ghezala I., Barkun A., Bardou M. The pharmacotherapeutic management of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(2):219–27. DOI: 10.1080/14656566.2020.1817385
  24. 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):467–78. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000854
  25. Yadlapati R., Pandolfino J.E., Lidder A.K., Shabeeb N., Jaiyeola D.M., Adkins C., et al. Oropharyngeal pH Testing Does Not Predict Response to Proton Pump Inhibitor Therapy in Patients with Laryngeal Symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(11):1517–24. DOI: 10.1038/ajg.2016.145
  26. Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrilas P.J., Roman S., Savarino E., et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-oesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(4):e14075. DOI: 10.1111/nmo.14075
  27. Маев И.В., Андреев Д.Н., Юренев Г.Л., Лямина С.В., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т. и др. Ларингофарингеальный рефлюкс. М.: ООО «Рекламное агентство «Ре Медиа», 2022. [Maev I.V., Andreev D.N., Yurenev G.L., Lyamina S.V., Kucheryavy Yu.A., Dicheva D.T., et al. Laryngopharyngeal reflux. Moscow: “Re Media” Advertising Agency LLC, 2022 (In Russ.)].
  28. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):4–11. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavy Yu.A., Shaburov R.I. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Therapeutic Archive*. 2019;91(8):4–11 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000387
  29. Megwalu U.C. A systematic review of proton-pump inhibitor therapy for laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J*. 2013;92(8):364–71. DOI: 10.1177/014556131309200811
  30. Qadeer M.A., Phillips C.O., Lopez A.R., Steward D.L., Noordzij J.P., Wo J.M., et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(11):2646–54. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00844.x
  31. Lechien J.R., Saussez S., Schindler A., Karkos P.D., Hamdan A.L., Harmegnies B., et al. Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2019;129(5):1174–87. DOI: 10.1002/lary.27591
  32. Guo H., Ma H., Wang J. Proton Pump Inhibitor Therapy for the Treatment of Laryngopharyngeal Reflux: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(4):295–300. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000324
  33. Радциг Е.Ю., Константинов Д.И. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: взгляд оториноларинголога. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):521–5. [Radtsig E.Yu., Konstantinov D.I. Extraesophageal signs of gastroesophageal reflux disease: otorhinolaryngologist’s view. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2021;93(4):521–5. DOI: 10.26442/00403660.2021.04
  34. Johnston N., Knight J., Dettmar P.W., Lively M.O., Koufman J. Pepsin And carbonic anhydrase isoenzyme markers for laryngop Haryngeal reflux disease. *Laryngoscope*. 2004;114(12):2129–34. DOI: 10.1097/01.mlg.0000149445.07146.03
  35. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной реф-

- люксовой болезни. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;4:18–22. [Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. Approaches to individualization of treatment of gastroesophageal reflux disease. *Effective pharmacotherapy*. 2012;4:18–22 (In Russ.)].
36. Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н., Казюлин А.Н., Дичева Д.Т. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. *Consilium Medicum*. 2014;8:5–8. [Maev I.V., Gulenchenko Yu.S., Andreev D.N., Kazyulin A.N., Dicheva D.T. Duodenogastroesophageal reflux: clinical significance and approaches to therapy. *Consilium Medicum*. 2014;8:5–8 (In Russ.)].
37. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксовой болезни. *Медицинский совет*. 2012;2:56–60. [Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. The possibilities of using domperidone in the complex therapy of gastroesophageal reflux disease. *Medical advice*. 2012;2:56–60 (In Russ.)].
38. Galzigna L., Previeroletti M.A. Action of sodium chondroitin sulfate on the enzymatic activity of pepsin. *Gazz Med Ital*. 1965;124:65–7.
39. Lenzi G., Rapino P., Ferri S. On the behavior of gastric hydrochloric and peptic activity after administration of sodium chondroitin sulfate. *Minerva Med*. 1963;54:3421–4.
40. Palmieri B., Merighi A., Corbascio D., Rottigni V., Fistetto G., Esposito A. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(24):3272–8.
41. Savarino V., Pace F., Scarpignato C. Esoxx Study Group. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease – efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(5):631–42. DOI: 10.1111/apt.13914
42. Березина О.И., Валитова Э.Р., Быстровская Е.В., Бордин Д.С. Комбинированная терапия гастроэзофагеальной рефлюксовой болезни. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(16):32–9. [Berezina O.I., Valitova E.R., Bystrovskaya E.V., Bordin D.S. Combined therapy of gastroesophageal reflux disease. *Effective pharmacotherapy*. 2021;17(16):32–9 (In Russ.)].
43. Матюшина И.В., Ливзан М.А., Федорин М.М., Лантеева И.В. Эффективность комбинированной терапии больных эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксовой болезнью. РМЖ. *Медицинское обозрение*. 2021;5(6):366–72. [Matoshina I.V., Livzan M.A., Fedorin M.M., Lanteeva I.V. Efficacy of combined therapy in patients with erosive gastroesophageal reflux disease. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(6):366–72 (In Russ.)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-366-372
44. Chmielecka-Rutkowska J., Tomasik B., Pietruszewska W. Rola doustnego preparatukwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny w leczeniu pacjentówz refluksem krtaniowo-gardlowym. *Otolaryngol Pol*. 2019;73(6):38–49 (Polish). DOI: 10.5604/01.3001.0013.5776

### Сведения об авторах

**Кучерявый Юрий Александрович** — кандидат медицинских наук, заведующий гастроэнтерологическим отделением АО «Ильинская больница».  
Контактная информация: proped@mail.ru;  
143421, Московская обл., г.о. Красногорск, д. Глухово,  
ул. Рублевское предместье, 2, корп. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

**Андреев Дмитрий Николаевич\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: dna-mit8@mail.ru;  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

**Ерёмина Елена Юрьевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: 430005, Российская Федерация, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8132-9104>

**Гильманов Альберт Альфредович** — кандидат медицинских наук, заведующий эндоскопическим отделением ГАУЗ «Городская детская больница № 1»  
Контактная информация: 420034, г. Казань, ул. Декабристов, д. 125а.

### Information about the authors

**Yury A. Kucheryavy** — Cand. Sci. (Med.), Head of Gastroenterology Department at Ilyinskaya Hospital JSC.  
Contact information: proped@mail.ru;  
143421, Moscow Region, Krasnogorsk, Glukhovo settl.,  
Rublevskoe Predmestye str., 2/2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

**Dmitry N. Andreyev\*** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology Department, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov.  
Contact information: dna-mit8@mail.ru;  
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

**Elena Yu. Eryomina** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Propaedeutics of Internal Diseases Department, Ogarev Mordovia National State Research University.  
Contact information: 430005, Russian Federation, Republic of Mordovia, Saransk, Bolshevistskaya str., 68.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8132-9104>

**Albert A. Gilmanov** — Cand. Sci. (Med.), Head of Endoscopy Department at Kazan Municipal Children's Hospital No. 1.  
Contact information: 420034, Kazan, Dekabristov str., 125a.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0280-8110>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0280-8110>

**Назарова Ольга Валерьевна** — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, диетолог Клиники амбулаторной медицины ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр».

Контактная информация: 420101, г. Казань, ул. Карбышева, д. 12а.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6697-8082>

**Сиднева Евгения Александровна** — врач-гастроэнтеролог Медицинский центр «КайКлиник» ООО «СПК».

Контактная информация:

603003, г. Нижний Новгород, ул. Исполкома, 6.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8029-8438>

**Топалова Юлия Геннадьевна** — аспирант кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-терапевт отделения терапии № 1 ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: 195067, Россия, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3999-6848>

**Olga V. Nazarova** — Cand. Sci. (Med.), gastroenterologist, dietitian, Interregional Clinical Diagnostic Center, Outpatient Clinic.

Contact information: 420101, Kazan, Karbysheva str., 12a.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0280-8110>

**Yevgeniya A. Sidneva** — gastroenterologist, KaiClinic Medical Center.

Contact information: 603003, Nizhny Novgorod, Ispolkoma str., 6.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0280-8110>

**Yuliya G. Topalova** — post-graduate student of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; physician of Internal Medicine Department No. 1 at North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Contact information: 195067, Russia, Saint Petersburg, Piskarevsky Ave., 47.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3999-6848>

Поступила: 06.08.2022 Принята: 06.09.2022 Опубликовано: 30.09.2022  
Submitted: 06.08.2022 Accepted: 06.09.2022 Published: 30.09.2022