



Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², А.С. Трухманов^{1*}, Т.Л. Лапина¹, О.А. Сторонова¹, О.В. Зайратьянц², О.Б. Дронова³, Ю.А. Кучерявый², С.С. Пирогов⁴, Р.Г. Сайфутдинов⁵, Ю.П. Успенский⁶, А.А. Шептулин¹, Д.Н. Андреев², Д.Е. Румянцева¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

(Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Российская Федерация

⁴ МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁵ Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель. Настоящие рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации разработаны с целью ознакомления практикующих врачей с современными методами диагностики, тактикой лечения и особенностями рациональной фармакотерапии больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Основные положения. Распространенность ГЭРБ в Российской Федерации варьирует от 11,3 до 23,6%. Диагноз ГЭРБ устанавливается на основании анамнестических данных и результатов инструментального обследования. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) позволяет обнаружить признаки рефлюкс-эзофагита разной степени выраженности, выявить цилиндроклеточную метаплазию эпителия пищевода. Пациентам с рефрактерным течением заболевания (при отсутствии убедительной клинической и эндоскопической ремиссии в течение 4–8 недель проведения терапии стандартной дозой ИПП) или при наличии стриктур, пищевода Баррета необходимо проведение ЭГДС с биопсией пищевода и гистологическим исследованием биоптатов. По показаниям пациентам должны быть выполнены внутрпищеводная суточная рН-метрия или рН-импедансометрия, манометрия высокого разрешения, позволяющие полно изучить функциональное состояние пищевода и пищеводно-желудочного перехода, прогнозировать варианты течения заболевания и результаты его лечения.

Лечение пациентов ГЭРБ должно быть индивидуализировано в соответствии с клиническими проявлениями заболевания, интенсивностью симптомов и направлено на устранение симптомов, заживление эрозий при эрозивном эзофагите, предупреждение осложнений, профилактику прогрессирования пищевода Баррета и развития дисплазии и аденокарциномы пищевода.

Наиболее эффективными препаратами для лечения ГЭРБ являются ИПП, которые применяются для проведения как основной (4–8 нед), так и поддерживающей терапии. В качестве монотерапии редко возникающей изжоги, которая не сопровождается развитием эзофагита, а также в схемах комплексной терапии ГЭРБ для быстрого устранения симптомов пациентам рекомендованы антациды. Прокинетики могут быть применены в составе комплексной терапии ГЭРБ вместе с ИПП, так как они способствуют восстановлению нормального физиологического состояния пищевода, воздействуя на патогенетические механизмы ГЭРБ.

При осложненном течении заболевания (повторные кровотечения, пептические стриктуры пищевода) больным показано антирефлюксное хирургическое лечение с предварительным исследованием функциональных показателей пищевода с помощью рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения.

Заключение. Настоящие клинические рекомендации обобщают актуальную информацию о ГЭРБ с позиции доказательной медицины. Соблюдение рекомендаций позволит улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам ГЭРБ, а также проводить своевременную профилактику осложнений.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэзофагеальный рефлюкс, неэрозивная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит, пищевод Баррета, манометрия высокого разрешения, pH-импедансометрия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Стороннова О.А., Зайратьянц О.В., Дронова О.Б., Кучерявый Ю.А., Пирогов С.С., Сайфутдинов Р.Г., Успенский Ю.П., Шептулин А.А., Андреев Д.Н., Румянцева Д.Е. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4>

Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease

Vladimir T. Ivashkin¹, Igor V. Maev², Alexander S. Trukhmanov^{1*}, Tatyana L. Lapina¹, Olga A. Storonova¹, Oleg V. Zayratyants², Olga B. Dronova³, Yury A. Kucheryavy², Sergei S. Pirogov⁴, Rafik G. Sayfutdinov⁵, Yury P. Uspenskiy⁶, Arkady A. Sheptulin¹, Dmitriy N. Andreev², Diana E. Rumyantseva¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

³ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

⁴ Herzen Moscow Oncology Research Center – Branch of the National Medical Research Radiology Center, Moscow, Russian Federation

⁵ Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

⁶ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Aim. Current recommendations of the Russian Gastroenterological Association are developed to acquaint medical practitioners with modern diagnostics, treatment and trends in rational drug therapy for gastroesophageal reflux disease (GERD).

General provisions. Incidence rate of GERD in the Russian Federation varies from 11.3 to 23.6%. GERD is diagnosed with medical history and laboratory examination evidence. Esophagogastroduodenoscopy (EGDS) allows detection of reflux esophagitis of various severity and cylindrical epithelial metaplasia of esophagus. The refractory form of disease (lack of conclusive clinical and endoscopic remission during 4–8 weeks of standard-dose PPI therapy), presence of strictures and Barrett's esophagus require EGDS with esophageal biopsy and bioptic histological examination. Patients should be conclusively performed esophageal 24-hour pH-metry or pH-impedance monitoring, high-resolution manometry to thoroughly examine functionality of esophagus, esophagogastric junction and assess disease prognosis and therapy outcomes.

Treatment of GERD should be personalised accounting for clinical manifestations and severity, as well as aimed at symptom improvement, lesion healing in erosive esophagitis, averting complications, Barrett's esophagus progression, dysplasia and esophageal adenocarcinoma.

Proton pump inhibitors (PPIs) are most effective agents in primary (4–8 weeks) and maintenance anti-GERD therapy. Antacids are recommended in monotherapy for occasional nonerosive heartburn and complex anti-GERD settings for fast symptom improvement. Prokinetics can be used in combination with PPIs for their properties to recover normal functionality of esophagus through affecting pathogenetic mechanisms of GERD.

Complicated patients (repeated bleedings, peptic esophageal strictures) are recommended anti-reflux surgery with prior examination of esophageal functionality using pH-impedance and high-resolution manometry.

Conclusion. Current recommendations provide an up-to-date evidential medical review of GERD and guidelines to advance special medical care and timely preventive measures.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, gastroesophageal reflux, nonerosive reflux disease, reflux esophagitis, Barrett's esophagus, high-resolution manometry, pH-impedance monitoring.

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

For citation: Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V., Dronova O.B., Kucheryavy Yu.A., Pirogov S.S., Sayfutdinov R.G., Uspenskiy Yu.P., Sheptulin A.A., Andreev D.N., Rumyantseva D.E. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(4):. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4>

1. Общая информация о гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

1.1. Определение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ее основных форм и пищевода Баррета

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и в ряде случаев дуоденального содержимого, что приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов, к повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных цилиндрической метаплазии [1–3].

Неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ) и эрозивный эзофагит следует считать двумя формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. НЭРБ — это субкатегория ГЭРБ, характеризующаяся наличием вызванных рефлюксом и снижающих качество жизни симптомов без эрозий слизистой оболочки пищевода, выявляемых при проведении обычного эндоскопического исследования, и в отсутствие антисекреторной терапии в данный момент. Подтвердить диагноз НЭРБ могут пробы с ингибиторами протонной помпы (ИПП), обнаружение патологического рефлюкса при рН-метрии или выявление специфических эндоскопических признаков эзофагита при проведении высокотехнологичных методов (увеличение с высоким разрешением, узкоспектральная эндоскопия) [4–6]. Лекарственные пробы с применением антисекреторных препаратов нельзя считать специфичными, однако их отрицательный результат демонстрирует высокую вероятность отсутствия ГЭРБ [7].

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

1.2. Эпидемиология

Истинную распространенность ГЭРБ достаточно трудно оценить, поскольку лишь около четверти больных ГЭРБ обращаются за помощью к врачу [12, 13]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что распространенность заболевания варьирует от 8,8 до 33,1%, а заболеваемость имеет неуклонную тенденцию к росту во всех регионах

мира [14, 15]. Наиболее высокие показатели распространенности регистрируются в Европе и Северной Америке, а низкие — в странах Азии [15, 16]. Согласно последнему метаанализу, опубликованному в 2018 году, общемировая распространенность ГЭРБ составляет 13,3% (95% ДИ: 12,0–14,6%) [17]. При этом частота заболевания выше у лиц старше 50 лет (ОШ 1,32; 95% ДИ: 1,12–1,54), курильщиков (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,04–1,52), а также у лиц, страдающих ожирением (ОШ 1,73; 95% ДИ 1,46–2,06) [17]. В России распространенность ГЭРБ варьирует от 11,3 до 23,6%, а описанные факторы риска характерны и для мировой популяции [18, 19]. В общей популяции распространенность эзофагита оценивается в 5–6%; при этом у 65–90% больных отмечается незначительно выраженный и умеренный эзофагит, у 10–35% — тяжелый эзофагит [20–24]. Частота возникновения тяжелого эзофагита в общей популяции составляет 5 случаев на 100 000 населения в год. Распространенность пищевода Баррета среди лиц с эзофагитом приближается к 8% с колебаниями в диапазоне от 5 до 30%.

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

1.3. Этиология и патогенез

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — это кислотозависимое заболевание, при котором соляная кислота желудочного сока выступает основным повреждающим фактором при развитии клинических симптомов и морфологических проявлений ГЭРБ. Патологический рефлюкс при этом возникает вследствие недостаточности нижнего пищеводного сфинктера (НПС), то есть ГЭРБ — заболевание с исходным нарушением двигательной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [7, 25–28].

Ключевым фактором патогенеза ГЭРБ выступает патологически высокая частота и/или длительность эпизодов заброса содержимого желудка в пищевод. Целостность слизистой оболочки пищевода обусловлена равновесием между факторами агрессии и способностью слизистой оболочки противостоять повреждающему действию забрасываемого содержимого желудка при гастроэзофагеальном рефлюксе (ГЭР). Нарушение этого равновесия у большей части пациентов сопровождается существенным замедлением восстановления рН дистальной части пищевода после каждого эпизода

рефлюкса. Нарушение клиренса пищевода развивается вследствие комбинации нескольких факторов: ослабления перистальтики грудного отдела пищевода, снижения секреции слюны и муцина [29]. Первым барьером, оказывающим цитопротективный эффект, является слой слизи, покрывающий эпителий пищевода и содержащий муцин [30]. Слизистый слой является одним из ключевых составляющих химического клиренса пищевода и восстановления pH в пищеводе до нормальных показателей, нарушение которого способствует ухудшению очищения пищевода от попавшего в него кислого, слабокислого или слабощелочного содержимого. Установлено, что секреция муцинов в слизи при ГЭРБ снижается в зависимости от тяжести эзофагита, что является дополнительным фактором, предрасполагающим к развитию эрозивного эзофагита в условиях продолжающегося ГЭР. Поэтому дополнительное повышение защитных свойств слизистого барьера наряду с кислото-супрессией является важным компонентом лечения ГЭРБ [31–33] (**УУР В, УДД — 3**).

Значительное увеличение секреции соляной кислоты желудка существенно повышает риск возникновения ГЭРБ.

У подавляющего большинства больных ГЭРБ эпизоды рефлюкса возникают преимущественно во время преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (ПРНПС). Во время ПРНПС антирефлюксный барьер между желудком и пищеводом исчезает обычно на 10–15 секунд вне связи с актом глотания [22].

ПРНПС как принципиальный механизм рефлюкса осуществляется через те же проводящие пути от дорсального ядра блуждающего нерва (*nucleus dorsalis* и *nucleus ambiguus*), которые опосредуют перистальтику пищевода и расслабление НПС у здорового человека. Механорецепторы, расположенные в верхней части желудка, реагируют на повышение давления внутри органа и посылают сигналы в задний мозг по афферентным волокнам блуждающего нерва. В центрах заднего мозга, воспринимающих данные сигналы, формируются моторные программы ПРНПС, по нисходящим путям достигающие НПС. Эфферентные пути осуществляются через блуждающий нерв, где оксид азота (NO) является постганглионарным нейротрансмиттером. Сокращение ножек диафрагмы контролируется дыхательным центром в стволе мозга и ядром диафрагмального нерва. Повышение внутрибрюшного давления при совпадении с ПРНПС существенно увеличивает вероятность рефлюкса.

В настоящее время в понимании механизма ГЭР следует руководствоваться парадигмой взаимного влияния ПРНПС и последствий деструктуризации пищеводно-желудочного соединения. Слабость ножек диафрагмы приводит либо к задержке времени начала действия, либо к существенной деградации собственно компрессионного

эффекта сокращения диафрагмы на НПС. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, в зависимости от ее размеров и строения, оказывает механическое воздействие на НПС: ухудшает антирефлюксную функцию во время ПРНПС и/или снижает собственно тоническую составляющую сфинктера. Наиболее важным следствием деструктуризации зоны пищеводно-желудочного соединения оказывается заброс из желудка в пищевод относительно больших объемов жидкого содержимого в период ПРНПС [22, 34].

У значительного количества больных эпизоды ГЭР развиваются при нормальных показателях давления НПС. Механизм ГЭР связан с высоким градиентом давления между желудком и пищеводом, обусловленным различными причинами: у части пациентов это нарушение эвакуации содержимого, у другой части — высокое внутрибрюшное давление. В этих случаях ГЭР развивается вследствие неспособности запирательных механизмов противодействовать высокому градиенту давления в желудке [35, 36]. Действительно, у половины больных с ГЭРБ обнаруживают симптомы функциональной диспепсии (ФД) и у 40–52% пациентов с ФД выявляют сопутствующую ГЭРБ [37]. Высокая частота сочетания ГЭРБ и ФД объясняется тем, что нарушения аккомодации фундального отдела желудка и замедление его опорожнения способствуют увеличению частоты эпизодов ПРНПС [38].

Результаты проведенных в последние годы исследований свидетельствуют об изменении микробиоты пищевода и желудка у пациентов с ГЭРБ, пищеводом Баррета и АКП. Потенциальными медиаторами воспаления и канцерогенеза выступают толл-подобные рецепторы, цитокины, ядерный фактор κ B, циклооксигеназа-2, экспрессия которых может модифицироваться в зависимости от состава микробиоты. В настоящее время убедительных данных о влиянии тех или иных изменений бактериального состава на функциональное и структурное состояние пищевода и желудка мало, и необходимы дальнейшие исследования в этом направлении [39–41].

Таким образом, с патофизиологической точки зрения ГЭРБ — это кислотозависимое заболевание, развивающееся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта.

1.4. Особенности кодирования ГЭРБ по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

- K21 — Гастроэзофагеальный рефлюкс
- K21.0 — Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом
- K21.9 — Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита
- K22.1 — Язва пищевода

1.5. Классификация и клиническая картина

Пищеводные проявления

Наиболее широко применяемой в мире классификацией клинических проявлений ГЭРБ является Монреальская [42]. Она подразделяет клинические проявления ГЭРБ на две большие группы: пищеводные проявления и внепищеводные проявления. В свою очередь, пищеводные проявления включают такие клинические синдромы, как типичный симптомокомплекс рефлюкса и некардиальную боль в грудной клетке, а также синдромы, при которых кроме жалоб имеются эндоскопические проявления заболевания (эзофагит, пищевод Баррета, стриктуры и др.).

Типичный симптомокомплекс рефлюкса включает изжогу, отрыжку, срыгивание, одинофагию, которые являются мучительными для пациентов, значительно ухудшают качество их жизни, отрицательно сказываются на их работоспособности. Особенно значительно снижается качество жизни больных ГЭРБ, у которых клинические симптомы заболевания наблюдаются в ночное время [1, 3, 23].

Изжога представляет собой наиболее характерный симптом, встречается у 83% больных и возникает вследствие длительного контакта желудочного содержимого со слизистой оболочкой пищевода. Типичным для данного симптома считается усиление при погрешностях в диете, приеме алкоголя, газированных напитков, физическом напряжении, наклонах и в горизонтальном положении [43, 44].

Отрыжка как один из ведущих симптомов ГЭРБ встречается достаточно часто и обнаруживается у 52% больных. Отрыжка, как правило, усиливается после еды, приема газированных напитков. Срыгивание, наблюдаемое у некоторых больных ГЭРБ, усиливается при физическом напряжении и при положении тела, способствующем регургитации.

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

Некардиальные боли в грудной клетке, по ходу пищевода (за грудиной), похожи на коронарную боль. Эти боли купируются нитратами, но в отличие от стенокардии не связаны с физической нагрузкой, а возникают вследствие гипермоторной дискинезии пищевода, причиной которой может быть дефект системы ингибирующего трансмиттера — оксида азота. Пусковым моментом для возникновения эзофагоспазма и соответственно боли служит патологический желудочно-пищеводный рефлюкс.

Внепищеводные проявления

Внепищеводные проявления ГЭРБ представляют собой многообразные симптомы и синдромы, которые подразделяются на две группы: те, связь которых с ГЭРБ основана на достаточно убедительных клинических доказательствах (хронический кашель, связанный с рефлюксом, хронический ларингит, бронхиальная астма и эрозии эмали зубов), и те, связь которых с ГЭРБ лишь предполагается (фарингит, синусит, легочный фиброз, средний отит) [42].

Многочисленные исследования показали увеличение риска заболеваемости бронхиальной астмой, а также тяжести ее течения у больных ГЭРБ. ГЭР выявляется у 30–90% больных бронхиальной астмой, предрасполагая к ее более тяжелому течению. Причинами развития бронхообструкции при ГЭРБ являются ваго-вагальный рефлекс и микроаспирация. Включение в таких случаях в комплексную терапию ИПП повышает эффективность лечения бронхиальной астмы [45].

Першение в горле, осиплость или даже потеря голоса, сухой кашель могут быть результатом заброса желудочного содержимого в гортань (отоларингологический синдром). Методом, верифицирующим связь подобных симптомов с ГЭР, является 24-часовая внутрипищеводная рН-импедансометрия. Данный метод позволяет установить наличие корреляции между появлением симптома и эпизодами рефлюкса (индекс симптома > 50%). Дополнительным методом диагностики может быть определение пепсина в слюне [46].

Стоматологический синдром проявляется поражением зубов вследствие повреждения зубной эмали агрессивным желудочным содержимым. У больных ГЭРБ возможен кариес, развитие дентальных эрозий. В редких случаях развивается афтозный стоматит.

Воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода

Рефлюкс-эзофагит, выявляемый при эндоскопическом исследовании, включает в себя простой (катаральный) эзофагит, эрозии и язвы пищевода. Эрозивный эзофагит может быть различной степени тяжести — с А по D по Лос-Анджелесской классификации в зависимости от площади поражения [21, 26].

Осложнения

К осложнениям ГЭРБ относят язвы пищевода, кровотечения, пептическую стриктуру и пищевод Баррета.

Кровотечения, обусловленные эрозивно-язвенными поражениями пищевода, могут наблюдаться как при наличии варикозно-расширенных вен пищевода, так и в их отсутствие.

Пептические стриктуры пищевода требуют в дальнейшем проведения дорогостоящих хирургических и эндоскопических (причем нередко по-

вторных) процедур (бужирование, оперативное лечение и т. д.). Каждый подобный случай следует рассматривать как результат неадекватной консервативной терапии, что обосновывает необходимость ее совершенствования для профилактики развития стриктур.

Грозное осложнение ГЭРБ — пищевод Баррета — представляет собой развитие цилиндрического (кишечного) метаплазированного эпителия в слизистой оболочке пищевода, повышающее в последующем риск развития АКП. Примерно 95% случаев АКП диагностируется у больных с пищеводом Баррета. Поэтому основную роль в профилактике и ранней диагностике рака пищевода играет диагностика и эффективное лечение пищевода Баррета [8–11, 47]. Длительное применение ИПП может приводить к частичной регрессии ограниченного участка цилиндрической метаплазии.

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

Быстро прогрессирующая дисфагия и потеря веса могут указывать на развитие АКП, однако эти симптомы возникают лишь на поздних стадиях заболевания, поэтому клиническая диагностика рака пищевода, как правило, запаздывает. Вследствие этого профилактика и ранняя диагностика рака пищевода предполагают своевременное выявление и адекватное лечение пищевода Баррета.

2. Диагностика ГЭРБ, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза ГЭРБ

Диагноз ГЭРБ устанавливается на основании:

- 1) анамнестических данных (характерные жалобы, выявление ГЭРБ прежде);
- 2) инструментального обследования (обнаружение рефлюкс-эзофагита при эндоскопическом исследовании пищевода, выявление патологического желудочно-пищеводного рефлюкса при рН-метрии и рН-импедансометрии).

2.1. Жалобы и анамнез

Характерные для пациентов с ГЭРБ жалобы и данные анамнеза указаны в подразделе 1.5.

2.2. Инструментальные диагностические исследования

• Пациентам с подозрением на ГЭРБ, при отсутствии противопоказаний, с целью подтверждения диагноза и проведения дифференциального диагноза рекомендовано проведение эзофагогастроуденоскопии (УУР С, УДД — 5).

У больных, предъявляющих жалобы на изжогу, при эндоскопическом исследовании могут отмечаться признаки ГЭРБ различной степени выраженности. В их число входят гиперемия и рыхлость слизистой оболочки пищевода, эрозии и язвы (эрозивный эзофагит различной степени тяжести — с А по D степень — в зависимости от площади поражения), наличие экссудата, наложений фибрина или признаков кровотечения [44, 48].

Лос-Анджелесская классификация предусматривает четыре степени рефлюкс-эзофагита на основании распространенности процесса. Осложнения ГЭРБ: стриктуры, язвы, пищевод Баррета — рассматриваются отдельно и могут быть при любой степени.

Степень А — один (или более) участок поврежденной слизистой оболочки размером до 5 мм, который не захватывает слизистую оболочку между складками (расположен на вершине складки).

Степень В — один (или более) участок поврежденной слизистой оболочки размером более 5 мм, который не захватывает слизистую оболочку между складками (расположен на вершине складки).

Степень С — один (или более) участок поврежденной слизистой оболочки, который распространяется на слизистую оболочку между двумя или более складками, но вовлекает менее 75% окружности пищевода.

Степень D — один (или более) участок поврежденной слизистой оболочки, который вовлекает более 75% окружности пищевода.

Помимо этого могут отмечаться пролапс желудочной слизистой оболочки в пищевод, особенно при рвотных движениях, истинное укорочение пищевода с расположением пищеводно-желудочного перехода существенно выше диафрагмы, заброс желудочного или дуоденального содержимого в пищевод. Оценить замыкательную функцию кардии при эзофагогастроэскопии сложно, так как кардия может быть приоткрыта рефлекторно в ответ на введение эндоскопа и инсuffляцию воздуха.

• Всем пациентам ГЭРБ перед проведением зондовых методов (ЭГДС, рН / рН-импедансометрия) необходимо исследовать анализы крови на гепатиты В и С (антитела к HCV, HBsAg), ВИЧ, сифилис (**УУР С, УДД — 5**).

• Пациентам с рефрактерным течением заболевания (отсутствии убедительной клинической и эндоскопической ремиссии в течение 4–8 недель проведения терапии стандартной дозой ИПП), а также пациентам с наличием осложнений заболевания (стриктуры, пищевод Баррета) рекомендовано проведение эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС) с биопсией пищевода и гистологическим исследованием биоптатов для исключения эозинфильного эзофагита, а также пищевода Баррета и аденокарциномы (**УУР В, УДД — 3**).

Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ выявляет сочетание выраженных в разной степени

дистрофических, некротических, острых и хронических воспалительных, а также репаративных и компенсаторных изменений. При НЭРБ изменения выражены минимально и представлены межклеточным отеком неороговевающего многослойного плоского эпителия и дистрофическими изменениями эпителиоцитов. Изменения эпителия сопровождаются микроциркуляторными нарушениями с гиперемией сосудов собственной пластинки слизистой оболочки. Характерны увеличение числа, изменение длины сосудисто-стромальных сосочков и гиперсекреция субэпителиальных кардиальных и эзофагеальных желез (простой, катаральный рефлюкс-эзофагит). В части наблюдений обнаруживают атрофию многослойного плоского эпителия, причем в сочетании с относительно специфичной для ГЭРБ очаговой гиперплазией его базального слоя, занимающего до 10–15% толщины эпителиального пласта. Гладкомышечные клетки собственной пластинки слизистой оболочки демонстрируют признаки дистрофии или атрофии, а в редких случаях подвергаются коагуляционному некрозу. Дальнейшее прогрессирование патологического процесса связано с некрозом различных по площади и глубине участков многослойного плоского эпителия с формированием эрозий (эрозивный рефлюкс-эзофагит), а при более глубоких поражениях, вплоть до мышечной оболочки и глубже — язв (язвенный рефлюкс-эзофагит).

Во многих наблюдениях при НЭРБ признаки активно текущего воспаления в слизистой оболочке не обнаруживаются. В других случаях, и особенно при эрозивно-язвенных формах рефлюкс-эзофагита, в толще эпителия и в субэпителиальном слое выявляются очаговые (как правило, периваскулярные и перифокальные к язвенным дефектам), а местами диффузные лимфо-плазматочные инфильтраты с примесью нейтрофильных лейкоцитов и единичных эозинофилов. Воспалительные, некротические или гиперпластические изменения могут распространяться и на пищеводные железы. Появление интраэпителиальных нейтрофильных лейкоцитов и накопление их в воспалительном инфильтрате в сосудисто-стромальных сосочках и в собственной пластинке слизистой оболочки свидетельствует об обострении и прогрессировании воспалительного процесса.

Существенное увеличение количества эозинофильных лейкоцитов плотностью ≥ 15 в поле зрения микроскопа при большом увеличении ($\times 400$) по крайней мере в одном из биоптатов (около 60 эозинофилов в 1 мм^2), тем более интраэпителиальные эозинофильноклеточные микроабсцессы в сочетании с субэпителиальным склерозом собственной пластинки слизистой оболочки, служат критериями диагноза эозинофильного эзофагита [49–53].

При длительном анамнезе ГЭРБ в слизистой оболочке пищевода отмечается разрастание рыхлой, а местами плотной волокнистой соединитель-

ной ткани (склероз), как и в дне персистирующих эрозий и язв. Базальная мембрана эпителия в большинстве случаев не изменена, но со временем также развиваются ее склероз и гиалиноз.

При гистологическом исследовании может быть обнаружена метаплазия многослойного плоского неороговевающего эпителия пищевода с появлением на его месте цилиндрического (железистого) эпителия с железами кардиального или фундального (желудочного) типов. Слизистая оболочка кардиального типа обычно имеет ворсинчатую поверхность, часто отличается короткими ямочными углублениями без правильно сформированных желез (фовеолярный тип), хотя последние могут быть полностью сформированы (железистый тип), но всегда представлены только слизистыми клетками, не содержит париетальных, главных или бокаловидных клеток. При появлении в ней единичных париетальных или главных клеток ее принято называть «слизистой оболочка кардиального кислотопродуцирующего типа». Слизистая оболочка фундального (желудочного) типа отличается наличием в железах большого числа кислотопродуцирующих париетальных, а также главных клеток, а покровный эпителий формирует иногда типичные валики, покрытые покровно-ямочным эпителием. При цилиндроклеточной метаплазии, особенно кардиального типа, железы нередко расположены не регулярно, «сдавлены» разрастаниями соединительной ткани и диффузным лимфо-плазматочным, с примесью нейтрофильных лейкоцитов инфильтратом.

Принято считать, что при метаплазии слизистой оболочки пищевода кардиального, кардиального кислотопродуцирующего или фундального типов риск развития аденокарциномы пищевода не увеличивается. Однако если проксимальнее 1 см от пищеводно-желудочного соединения метаплазия приводит к появлению т. н. «специализированного» эпителия, как в зарубежной литературе часто называют железистый эпителий кишечного типа, то ее расценивают как кишечную метаплазию (КМ) — предраковый патологический процесс, который, в соответствии с большинством рекомендаций, называют пищеводом Баррета. Главным критерием гистологической диагностики КМ является выявление истинных бокаловидных клеток (хотя бы одной такой клетки в пределах биоптата, т. к. изменения слизистой оболочки отличаются мозаичным характером и очаги КМ обычно локализуются среди слизистой оболочки кардиального типа). Для выявления бокаловидных клеток не рекомендуется применять такие гистохимические методы, как, например, ШИК-реакцию и другие, так как, в отличие от метаплазированной слизистой оболочки желудка, в пищеводе они затрудняют дифференциальную диагностику с псевдобокаловидными клетками. Целесообразность использования иммуногистохимических и молекулярно-биологических методов

для диагностики КМ не доказана, в частности, из-за отсутствия общепринятой трактовки результатов их применения. Варианты КМ — полный или неполный, прогностического значения не имеют. Своевременность выявления КМ, а тем более интраэпителиальной неоплазии (облигатного предракового процесса), во многом зависит от соблюдения протоколов и точности взятия, а также количества биоптатов слизистой оболочки. Точность диагностики интраэпителиальной неоплазии существенно повышают иммуногистохимический, молекулярно-биологические и генетические методы исследования [11, 54, 55].

В результате регенераторных гиперпластических процессов новообразованный пласт многослойного плоского эпителия может покрывать сверху и «замуровывать» участки метаплазии, в том числе и КМ, что при последней не снижает риска развития аденокарциномы пищевода.

• Пациентам с рефрактерным течением заболевания (отсутствие убедительной клинической и эндоскопической ремиссии в течение 4–8 недель проведения терапии стандартной дозой ИПП), а также пациентам с наличием осложнений заболевания (стриктуры, пищевод Баррета) может быть рекомендовано проведение:

- внутрипищеводной суточной рН-метрии или рН-импедансометрии;
- пищеводной манометрии высокого разрешения;
- рентгенологического исследования пищевода и желудка;
- комплексного ультразвукового исследования органов брюшной полости;
- регистрации электрокардиограммы и другие специальные методы (**УУР С, УДД — 5**).

Рентгенологическое исследование пищевода не применяется с целью непосредственной диагностики ГЭРБ, но позволяет обнаружить грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), диффузный эзофагоспазм, стриктуры пищевода и подозрение на короткий пищевод у тех пациентов, которым предполагается хирургическое лечение [56].

• Пациентам с характерными симптомами ГЭРБ, купируемыми приемом ИПП, перед планируемым хирургическим лечением рекомендуется проведение суточной рН-метрии для подтверждения воздействия кислоты на слизистую пищевода и оценки взаимосвязи симптома с кислым рефлюксом [57] (**УУР А, УДД — 1**).

В рандомизированном контролируемом исследовании при сравнении результатов лапароскопического антирефлюксного лечения и терапии ингибиторами протонной помпы в течение 5-летнего наблюдения была достигнута ремиссия у 85% пациентов после оперативного лечения в условиях тщательного подбора группы (эндоскопически подтвержденный эзофагит, повышение % времени рН < 4 и симптоматический ответ на терапию ИПП) [58, 59]. При диагностике ГЭР результаты рН-метрии оценивают по общему времени, в течение

которого рН имеет значение менее 4-х единиц, общему числу рефлюксов за сутки, числу рефлюксов продолжительностью более 5 минут, длительности наиболее продолжительного рефлюкса. Процент времени рН < 4 менее 4% и число ГЭР < 40 за период суточного мониторинга следует расценивать как вариант физиологической нормы, а более 6% и 80 эпизодов соответственно свидетельствует в пользу диагноза ГЭРБ, при этом промежуточные значения показателей не служат достаточным критерием для постановки диагноза. Для оценки взаимосвязи симптома с рефлюксом применяют индекс симптома (ИС) и вероятность ассоциации симптома (ВАС), показатели более 50 и 95% соответственно считают положительными [60, 61].

• При подборе минимально эффективной дозы лекарственных препаратов и контроле эффективности проводимого консервативного лечения большим ГЭРБ может быть выполнена суточная рН-метрия [62] (**УУР В, УДД — 3**).

Суточная рН-метрия имеет высокую чувствительность (88–95%) в диагностике ГЭРБ и, кроме того, помогает в индивидуальном подборе лекарственных препаратов: определяет эффективность проводимой антисекреторной терапии, лечения антацидами [63–65].

• Пациентам с рефрактерной ГЭРБ для оценки эффективности антисекреторной терапии ГЭРБ без отмены препарата рекомендовано проведение рН-импедансометрии [57, 66–68] (**УУР А, УДД — 1**).

Импедансометрия пищевода — метод регистрации жидких и газовых рефлюксов, основанный на измерении сопротивления (импеданса), которое оказывает электрическому току содержимое, попадающее в просвет пищевода. Это метод диагностики эпизодов рефлюкса в пищевод независимо от значения рН рефлюктата, физического состояния (газ, жидкость), а также определения клиренса болюса, попавшего в пищевод во время рефлюкса. Кислотность рефлюктата (кислый, слабокислый, слабощелочной) определяется рН-датчиками.

Пациентам с установленным ранее диагнозом ГЭРБ с сохраняющимися типичными симптомами и/или отсутствием заживления эрозий на фоне полного курса терапии ИПП в стандартной дозе, в том числе при гипо- и ацидных состояниях (резекция желудка, атрофический гастрит), рекомендуется проведение рН-импедансометрии с целью определения связи симптома с рефлюксом (ИС, ВАС), индивидуального подбора антисекреторных препаратов, а также коррекции их дозировки и времени приема. Возможно проведение исследования на фоне приема двойной дозы ИПП. У 30% пациентов на фоне однократного приема препарата сохраняются жалобы на изжогу, а при повышении дозы до 2 раз в сутки — только у 7% [57, 69].

• Пациентам с атипичными формами и внепищеводными проявлениями ГЭРБ (боль в грудной

клетке, не связанная с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, хронический кашель, бронхиальная астма, хронический фарингит, ларингит, выраженная отрыжка) рекомендуется проведение консультации специалистов: оториноларинголога, пульмонолога, кардиолога (**УУР С, УДД — 5**).

• Пациентам с подозрением на внепищеводные проявления ГЭРБ (боль в грудной клетке, не связанная с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, хронический кашель, бронхиальная астма, хронический фарингит, ларингит, выраженная отрыжка) рекомендовано проведение рН-импедансометрии [57, 65, 67] (**УУР А, УДД — 1**).

В течение 5-летнего проспективного мультицентрового открытого когортного исследования ProGERD, включавшего 6215 больных, данные о наличии внепищеводных проявлений ГЭРБ были получены в 32,8% случаев, причем распространенность достоверно выше наблюдалась в группе больных эрозивной формой заболевания (30,5% НЭРБ против 34,9% ЭРБ, $p = 0,0002$, ОШ = 1,22 (1,09; 1,35)). Ларингеальные симптомы выявлялись у 10,4% больных, и также чаще наблюдались в группе ЭРБ ($p = 0,0234$, ОШ = 1,21 (1,03; 1,42)) [70]. Внепищеводные симптомы ГЭРБ обусловлены ларингофарингеальным рефлюксом (ЛФР) [71]. Симптомы у больных с ЛФР в большей степени обусловлены персистенцией слабощелочных и слабощелочных, нежели кислых, высоких рефлюксов [67, 72].

Для диагностики ЛФР рекомендуется применение комбинированного рН-импедансометрического зонда с расположением одного рН-датчика в желудке и двух в пищеводе, а также измерительных импедансных (Z) сегментов в пищеводе. Именно наличие проксимального рН-датчика в пищеводе в комбинации с Z-датчиками в области верхнего пищеводного сфинктера обуславливает диагностическую ценность исследования в отношении ЛФР [73, 74]. Требуется дальнейшая стандартизация интерпретации полученных результатов [60].

Супрагастральная отрыжка может быть самостоятельным функциональным заболеванием (синдром чрезмерной отрыжки), а может быть проявлением основного заболевания (ГЭРБ, функциональной диспепсии и др.) [75]. Так, среди пациентов с диагностированной супрагастральной отрыжкой до 95% предъявляют жалобы на изжогу, а повышение% времени $pH < 4$ при проведении рН-импедансометрии выявляется у 41% больных [76].

• Пациентам с типичными клиническими проявлениями (изжога) без выраженных эндоскопических изменений и с нормальной морфологической картиной СО пищевода может быть рекомендовано проведение рН-импедансометрии [77] (**УУР А, УДД — 1**).

У пациентов с типичными проявлениями, характерными для ГЭРБ, исследование позволяет провести дифференциальный диагноз между

НЭРБ, функциональной изжогой, гиперсенситивным рефлюксным синдромом (или гиперсенситивным пищеводом), а в случае с подтвержденной ранее ГЭРБ исключить их сочетание [78, 79].

• Пациентам перед планируемым оперативным лечением ГЭРБ рекомендовано проведение рН-импедансометрии [67] (**УУР А, УДД — 1**).

Мониторирование показано с целью выявления не только кислых, но и слабощелочных, слабощелочных ГЭР и подтверждения их связи с возникновением симптомов. Показаниями для проведения хирургического лечения служат наличие симптомов, связь которых доказана при проведении рН-импедансометрии с ГЭР, причем лучший результат достигается у пациентов, отвечающих на терапию ИПП [80]. Пациентам с симптомами ГЭРБ и нормальными показателями рН-импедансометрии от проведения оперативного лечения следует воздержаться [81].

• Пациентам после антирефлюксных операций для оценки эффективности хирургического лечения при сохраняющихся симптомах заболевания может быть рекомендовано проведение рН-импедансометрии [67] (**УУР А, УДД — 1**).

Большинство пациентов, прошедших тщательное предоперационное обследование [81], после проведенной фундопликации имеют высокое качество жизни. Тем не менее есть доля больных с сохраняющимися симптомами. Существует слабая корреляция между симптомами, характерными для ГЭР, и фактически диагностируемым рефлюксом: 68% пациентов, принимавших по поводу изжоги после оперативного лечения препараты, снижающие кислотность, имели нормальный% времени $pH < 4$ по данным рН-метрии [82]. Пациентам с симптомами после антирефлюксного хирургического лечения должна проводиться рН-импедансометрия, что позволяет объективно исключить кислый ГЭР, а также другие причины симптомов, такие как некий рефлюкс или супрагастральную отрыжку. Фундопликация изменяет численное соотношение типов отрыжки, уменьшая частоту физиологической гастральной отрыжки. Это побуждает пациентов воспроизводить супрагастральную отрыжку в попытке освободить желудок от воздуха [83].

• Пациентам с сохраняющимися симптомами рекомендуется проведение рН-импедансометрии как на фоне приема антисекреторных препаратов, так и с их отменой [61] (**УУР А, УДД — 1**).

Пациентам с сохраняющимися типичными симптомами с доказанной ранее ГЭРБ по данным эндоскопического исследования (эзофагитом степени С–D, пищеводом Баррета или пептической стриктурой) и рН-метрии рекомендуется проведение рН-импедансометрии на фоне терапии ИПП, поскольку это позволяет установить эффективность действия антисекреторного препарата, оценить связь симптома с наличием кислого, слабощелочного или слабощелочного рефлюкса. Количественный

анализ данных рН-импедансометрии позволяет исключить сочетание ГЭРБ с функциональной изжогой и гиперсенситивным рефлюксным синдромом [77, 84]. Если у пациента ранее не доказано наличие ГЭРБ или данные неубедительны, то суточный мониторинг проводится с отменой препарата с целью определения патологического воздействия кислоты на слизистую оболочку пищевода (% времени $\text{pH} < 4$), числа ГЭР, их химических и физических характеристик, высоты распространения и связи симптомов с ГЭР [57, 60, 61, 85].

При анализе импедансометрии следует рассчитывать дополнительные новые параметры: средний ночной базальный импеданс (СНБИ) и индекс пост-рефлюксной глоток индуцированной перистальтической волны (ПГПВ), позволяющие оценить клиренс пищевода, особенности поражения его слизистой оболочки (снижение ее резистентности) и эффективность перистальтики [61]. Новые параметры служат дополнительными критериями, повышающими диагностическую ценность импедансометрии в постановке диагноза и определении формы ГЭРБ. Снижение уровня данных показателей у пациентов отражает вероятность более тяжелого течения заболевания [86].

СНБИ — параметр, определяющий средний уровень базального импеданса СО, снижение которого отражает рефлюкс-индуцированное нарушение структурной целостности СО пищевода и снижение ее тканевой резистентности даже при отсутствии макроскопических повреждений, в том числе на фоне нарушения двигательной функции стенки пищевода [87]. Индекс ПГПВ — параметр оценки химического пищеводного клиренса и эффективности двигательной функции пищевода. Может рассматриваться как дополнительный критерий дифференциальной диагностики между эрозивной и неэрозивной формами заболевания [88].

• Пациентам с ГЭРБ для исследования двигательной функции пищевода может быть рекомендовано проведение манометрии высокого разрешения (МВР) [89, 90] (**УУР А, УДД — 1**).

Совместное применение с импедансометрией расширяет диагностические возможности манометрии [57, 91]. Комбинированная импеданс-манометрия позволяет визуализировать транзит болюса по пищеводу и эффективность перистальтики, выявлять тип отрыжки (гастральная, супрагастральная), определять, является ли она проявлением основного заболевания или самостоятельным синдромом, что дает возможность назначать патогенетическую терапию [75].

При обследовании пациентов с ГЭРБ методом МВР рекомендуется придерживаться единой классификации нарушений двигательной функции пищевода. В основе трехступенчатой классификации лежит пошаговый алгоритм анализа морфологии пищеводно-желудочного перехода и давления собственно НПС, исследования моторики грудного отдела пищевода, направленного на выявление

нормальной, фрагментированной, неэффективной перистальтики или ее отсутствия. При выявлении нарушенной перистальтики рекомендуется проведение дополнительных тестов для оценки сократительной способности пищевода, в том числе теста быстрых глотков [92].

При анализе результатов, полученных методом МВР, следует пользоваться Чикагской классификацией нарушений моторики пищевода [27, 90, 93–96].

• Пациентам с ГЭРБ для определения наличия показаний к проведению хирургического лечения, установления патогенеза развития симптомов ГЭРБ может быть рекомендовано изучение морфологии пищеводно-желудочного перехода (ПЖП) с помощью МВР (**УУР С, УДД — 5**).

Согласно принятым положениям выделяют три типа ПЖП, из которых I тип составляет физиологическую норму, II тип — переходное состояние (начальный этап сепарации НПС и ножек диафрагмы), а III тип соответствует диагнозу ГПОД. Доказано, что при II и III морфологических типах ПЖП у больных ГЭРБ рефлюкс регистрируется достоверно чаще. При выявлении деструктуризации ПЖП не менее 2 см, когда пациент по тем или иным объективным или субъективным причинам не может получать консервативную терапию ГЭРБ, следует рассмотреть вопрос о хирургическом лечении в условиях специализированного стационара при отсутствии противопоказаний [81, 92, 93, 97].

• Пациентам с ГЭРБ для прогнозирования тяжести течения и возникновения осложнений заболевания рекомендуется диагностика эффективности перистальтической активности грудного отдела пищевода с помощью МВР (**УУР С, УДД — 5**).

У больных ГЭРБ чаще, чем в популяции, диагностируют гипомоторные дискинезии пищевода: неэффективную, фрагментированную перистальтику или ее полное отсутствие. Доказано, что только тяжелая форма неэффективной перистальтики ($\geq 70\%$ неэффективных глотков) у ряда пациентов может привести к нарушению транзита болюса, замедлению пищеводного клиренса. В этой группе пациентов чаще регистрируется повышение % времени $\text{pH} < 4$, более значительное в ночное время, что доказано при проведении рН-импедансометрии, а по данным ЭГДС диагностируются более тяжелые формы эзофагита, пищевод Баррета [98, 99].

Отсутствие перистальтики — самая тяжелая форма гипомоторной дискинезии пищевода и сопряжена с наиболее тяжелым течением ГЭРБ. Диагностируется у 3,2% пациентов, направленных на хирургическое лечение [92, 99].

• Всем пациентам с ГЭРБ перед планируемым хирургическим антирефлюксным лечением рекомендуется проведение манометрии пищевода высокого разрешения [81] (**УУР А, УДД — 1**).

Проведение МВР, в том числе в комбинации с импедансометрией, позволяет исключить

состояния, симптоматически имитирующие ГЭРБ, например ахалазию кардии, синдром руминации, отрыжку [81, 92].

Пациентам с гиперконтрактильным пищеводом, функциональной болью в грудной клетке, ГЭРБ с нормальной функцией ПЖП хирургическое лечение не показано. Более того, наличие в дооперационном периоде гипермоторной дискинезии может быть предиктором развития боли в грудной клетке после фундопликации [81].

При выявлении неэффективной перистальтики пищевода необходимо проведение исследования резерва сократительной способности пищевода (тест быстрых глотков) с целью оценки риска развития возникновения осложнений в постоперационном периоде после антирефлюксного хирургического лечения, в частности прогрессирования ослабления перистальтики и развития дисфагии [92, 93].

Определение резерва сократительной способности пищевода методом теста быстрых глотков рекомендуется проводить в дополнение к основному протоколу МВР, в том числе перед оперативным лечением [100]. Отсутствие резерва сократительной активности пищевода, особенно у пациентов с неэффективной перистальтикой, может служить предиктором увеличения времени пищеводно-го клиренса и % времени с $\text{pH} < 4$, нарушения транзита болюса, в постоперационном периоде развития обструкции ПЖП и прогрессирования ослабления перистальтики [62, 64, 65, 68]. При диагностике неэффективной перистальтики, сопровождающейся отсутствием резерва сократительной способности пищевода, рекомендуется пересмотреть/адаптировать объем проводимого хирургического вмешательства в каждом конкретном случае, чтобы минимизировать риск развития постоперационной дисфагии [81, 101].

Отсутствие перистальтики пищевода можно рассматривать как относительное противопоказание для проведения хирургического антирефлюксного лечения [102].

- Пациентам с ГЭРБ после антирефлюксной хирургии для оценки эффективности хирургического лечения (определение состоятельности фундопликационной манжеты, исключение рецидива ГПОД) и возможных осложнений (при жалобах на дисфагию) может быть рекомендовано проведение манометрии пищевода [90] (**УУР С, УДД — 3**).

При сохранении жалоб или их рецидиве после проведенного оперативного лечения следует проверить функционирование фундопликационной манжеты для исключения необходимости повторного вмешательства вследствие ее несостоятельности, а также выявления других причин персистенции симптомов. Предложены нормативные значения для постоперационной оценки проходимости ПЖП [103].

- Пациентам с ГЭРБ для определения уровня расположения НПС перед установкой зонда для рН/рН-импедансометрии рекомендуется

проведение манометрии пищевода [57] (**УУР А, УДД — 1**).

Следует устанавливать рН-датчик на уровне 5 см выше края НПС, что минимизирует его смещение в желудок во время глотков. Манометрия пищевода является предпочтительным методом, с помощью которого локализуется уровень верхнего края НПС. При контрольной флюороскопии точность установки рН-датчика подтверждается в 95% случаев [104].

2.3. Иные диагностические исследования

В диагностике ГЭРБ может быть использован такой метод, как импедансная планиметрия [105–107].

Внедрение методов эндоскопии высокого разрешения (HD), узкоспектральной эндоскопии (NBI), увеличительной эндоскопии, в том числе — в сочетании с NBI, помогает обнаружить метапластические и диспластические изменения эпителия пищевода с целью прицельного взятия биопсии для гистологического исследования [108–110]. При выявлении метаплазированного эпителия в пищеводе все большее значение приобретает метод эндоскопии — осмотра окрашенной 1%-ным раствором метиленового синего с увеличением $\times 520$, позволяющий верифицировать диагноз пищевода Баррета и дисплазии эпителия без выполнения биопсии [111–113]. Эндоскопическое ультразвуковое исследование пищевода (эндосонография) служит основной методикой, позволяющей выявлять эндодиффитно растущие опухоли и признаки ахалазии (**УУР С, УДД — 5**).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию

Лечение пациентов ГЭРБ должно быть индивидуализировано в соответствии с клиническими проявлениями заболевания и интенсивностью симптомов. Цель лечения — устранение симптомов, а при эрозивном эзофагите — заживление эрозий и предупреждение осложнений. У пациентов с пищеводом Баррета целью является профилактика прогрессирования и развития дисплазии и АКП [114].

Лечение должно быть направлено на уменьшение рефлюкса, снижение повреждающих свойств рефлюктата, улучшение пищеводно-го клиренса и защиту слизистой оболочки пищевода. Исследования, проведенные во многих странах мира, показали, что более чем у 80% пациентов, не получающих адекватного поддерживающего лечения, рецидив развился в течение ближайших 26 недель, а в течение года вероятность рецидива составляет 90–98%. Из этого следует обязательная необходимость поддерживающего лечения [115, 116].

Лечение ГЭРБ должно быть комплексным и включать в себя не только назначение лекарственных препаратов, но и проведение широкого круга различных мероприятий: диетическое питание, прекращение курения и злоупотребления алкоголем, отказ от приема препаратов, обладающих повреждающим действием на слизистую оболочку пищевода и снижающих барьерную функцию пищеводно-желудочного перехода, нормализацию режима труда и отдыха, санаторно-курортное лечение.

Пациенты с неосложненным течением ГЭРБ подлежат консервативному лечению. В большинстве случаев оно проводится амбулаторно. Однако при развитии осложнений, необходимости дообследования с целью верификации диагноза (например, при рефрактерном течении), тяжелых сопутствующих заболеваниях целесообразна госпитализация пациентов.

3.1. Диетотерапия и изменение образа жизни

• Всем пациентам с ГЭРБ рекомендуется изменение образа жизни (снижение массы тела при ее избытке, прекращение курения, избегание ситуаций, повышающих внутрибрюшное давление) и диетотерапия (**УУР С, УДД — 5**).

Изменение образа жизни следует считать обязательной предпосылкой эффективного антирефлюксного лечения пациентов с ГЭРБ. В первую очередь необходимо снизить массу тела, если она избыточна [117], и прекратить курение [118, 119]. Пациентам следует избегать переизбытка пищи; они должны прекратить прием пищи за два часа до сна [120]. В то же время не следует увеличивать число приемов пищи: необходимо соблюдать трех-, четырехразовое питание и тщательно избегать так называемых «перекусов». Рекомендации по частому дробному питанию не обоснованы.

Важно максимально избегать ситуаций, повышающих внутрибрюшное давление (ношения тугих поясов, корсетов и бандажей, поднятия тяжестей более 8–10 кг на обе руки, работ, сопряженных с наклоном туловища вперед, физических упражнений, связанных с перенапряжением мышц брюшного пресса). Поднятие изголовья кровати необходимо для пациентов, которых беспокоит изжога или регургитация в лежачем положении [121, 122].

Диетические рекомендации должны быть строго индивидуальны с учетом тщательного анализа анамнеза пациента. Целесообразно избегать употребления томатов в любом виде, кислых фруктовых соков, продуктов, усиливающих газообразование, а также жирной пищи, шоколада, кофе. Необходимо максимально ограничить употребление алкоголя, очень горячей или холодной еды и газированных напитков [118].

Больных нужно предупредить о побочном действии препаратов, которые снижают тонус НПС (нитраты, антагонисты кальция группы нифедипина, теофиллин, прогестерон, антидепрессанты),

а также могут сами явиться причиной воспаления (нестероидные противовоспалительные средства, доксицилин, хинидин) [123].

3.2. Консервативное лечение

Антациды и алгинаты могут применяться как в качестве монотерапии редкой изжоги, не сопровождающейся развитием эзофагита, так и в схемах комплексной терапии ГЭРБ, так как оказываются эффективны в быстром устранении симптомов [124, 125] (**УУР А, УДД — 1**).

Антацидные средства — алюминия фосфат 2,08 г, комбинированные препараты — магалдрат 400 или 800 мг и симетикон 20 или 40 мг, алюминия гидроксид 400 мг и магния гидроксид 400 мг применяют в лечении умеренно выраженных и нечасто возникающих симптомов, особенно тех, которые связаны с несоблюдением рекомендованного образа жизни [124, 126–128].

Комбинированный препарат, содержащий магалдрат и симетикон, способен быстро нейтрализовать соляную кислоту и длительно поддерживать стабильный уровень pH, очень активно связывать соли желчных кислот [125]. При его применении наблюдается исчезновение симптомов у большинства пациентов с ГЭРБ [129] (**УУР А, УДД — 1**).

Алгинаты, создавая защитный барьер на поверхности желудочного содержимого, способны уменьшать количество гастроэзофагеальных и дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов [130]. Доказана фармакологическая совместимость данных средств с антисекреторными препаратами для лечения ГЭРБ [130–132] (**УУР А, УДД — 1**).

Антациды и алгинаты следует принимать в зависимости от выраженности симптомов обычно после еды и на ночь до стойкого купирования симптомов заболевания, затем «по требованию». Данные, свидетельствующих о возможности их постоянного применения, недостаточно [133, 134] (**УУР В, УДД — 2**).

Эзофагопротекторы — новая фармакологическая группа, представителем которой является биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата для защиты слизистой оболочки. Комбинация натрия гиалуроната и хондроитина сульфата натрия обеспечивает защиту слизистой оболочки желудка и пищевода. Наличие в составе компонента Полоксамер 407, обладающего высокой способностью к биоадгезии, обеспечивает надежный контакт комплекса гиалуроновая кислота — хондроитина сульфат с поверхностью стенки пищевода, способствуя ее защите от агрессивного воздействия соляной кислоты желудка. Хондроитина сульфат также способствует восстановлению слизистой оболочки пищевода и желудка. Биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата для защиты слизистой оболочки способствует снижению воспаления и заживлению эрозий пищевода, в том числе при комбинированном применении

с ИПП. Следует принимать по 1 пакетику (10 мл) после еды и на ночь. В клинических исследованиях доказана эффективность при применении в течение 4–5 недель [135–140] (**УУР А, УДД — 1**).

Биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата обладает свойством адгезии за счет поверхностно-активного компонента Полоксамера 407 [141]. Показано сродство низкомолекулярной гиалуроновой кислоты к рецепторам клеточной стенки CD44, HMMR и молекулам межклеточной адгезии [142]. Благодаря адгезии и фиксации на слизистой оболочке пищевода данное медицинское изделие оказывает механическую защиту, защитное и заживляющее действие на поврежденную слизистую. Доказано ингибирующее действие хондроитина сульфата на протеолитическую активность пепсина [143]. Биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата способствует заживлению эрозий пищевода [144], в том числе в сочетании с ИПП [135, 136]. При такой комбинации полное купирование симптоматики наблюдается достоверно чаще, чем при монотерапии ИПП [135, 136].

Прокинетики. Возможности применения прокинетиков при лечении ГЭРБ обуславливаются их способностью влиять на важные звенья патогенеза заболевания. Они способствуют восстановлению нормального физиологического состояния пищевода, уменьшая количество ПРНПС, улучшая пищеводный клиренс за счет стимуляции двигательной функции нижележащих отделов пищеварительного тракта. Прокинетики повышают тонус НПС и ускоряют эвакуацию из желудка. Наибольший эффект они оказывают при сочетании ГЭРБ и ФД [145].

• Прокинетики могут применяться в составе комплексной терапии ГЭРБ вместе с ИПП [146–152] (**УУР А, УДД — 1**).

Важную роль в патогенезе ГЭРБ играют нарушения моторики пищевода и желудка: увеличение числа переходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, снижение пищеводного клиренса, повышение внутрижелудочного давления. Эти факторы, а также наблюдающийся в ряде случаев неокислотный характер рефлюктата, оправдывают применение прокинетиков в лечении данного заболевания [145]. Метаанализ 12 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных применению прокинетиков при ГЭРБ и включавших 2403 пациента, показал, что добавление прокинетиков к ИПП способствовало более существенному уменьшению выраженности клинических симптомов и числа эпизодов рефлюкса [147].

Прокинетический препарат итоприда гидрохлорид 50 мг 3 раза в день относится к средствам патогенетического лечения ГЭРБ, поскольку нормализует двигательную функцию верхних отделов пищеварительного тракта, уменьшает количество переходящих расслаблений нижнего пищеводного

сфинктера [148–151]. При использовании итоприда в составе комбинированной терапии с ИПП при ГЭРБ обнаружено, что он достоверно усиливает сократительную активность НПС, усиливает моторику желудка, желудочной эвакуации и восстановление гастродуоденальной координации [149, 153] и оказывает достоверное влияние на купирование изжоги [154]. Итоприд в комбинации с рабепразолом доказано улучшает клиническое течение хронического кашля, обусловленного ГЭРБ [155].

Препарат тримебутин в дозе 100–200 мг 3 раза в день применяется для купирования изжоги и отрыжки при лечении неэрозивной рефлюксной болезни. Он нормализует скорость опорожнения желудка у пациентов с его замедленным опорожением: время от момента поступления пищи в желудок до начала эвакуации пищи из желудка существенно уменьшается [156, 157]. Тримебутин способствует более выраженному купированию эзофагита и симптоматики ГЭРБ в сочетании с ИПП, чем при монотерапии ИПП. При такой комбинации полное купирование симптоматики наблюдается достоверно чаще [158]. Также отмечено более выраженное действие комбинации тримебутина и ИПП по сравнению с монотерапией ИПП, в отношении нормализации показателей качества жизни и суточного мониторирования pH в пищеводе [159, 160]

• При наличии как пищеводных, так и внепищеводных проявлений ГЭРБ эффективно назначение ингибиторов протонной помпы.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — это препараты, подавляющие активность фермента H^+ , K^+ -АТФазы, находящегося на апикальной мембране париетальной клетки и осуществляющего последний этап синтеза соляной кислоты. На сегодняшний день ИПП считаются наиболее эффективными препаратами для лечения ГЭРБ. В клинических исследованиях ИПП постоянно демонстрируют наибольшую эффективность в лечении эрозивного эзофагита и купировании ГЭРБ-ассоциированных симптомов [133, 134] (**УУР А, УДД — 1**). Снижение кислотной продукции считается основным фактором, способствующим заживлению эрозивно-язвенных поражений. При наличии единичных эрозий пищевода (А степень) вероятность их заживления в течение 4 недель лечения высока. Поэтому основной курс в данном случае, может составлять 4 недели с использованием стандартной дозы ИПП (рабепразол в дозе 20 мг в день [161–163] (**УУР А, УДД — 1**), или эзомепразол 40 мг в день [111, 164] (**УУР А, УДД — 1**), или омепразол в дозе 20 мг 2 раза в день, или декслансопразол в дозе 60 мг [165–168] (**УУР А, УДД — 1**), или пантопразол 40 мг в день) желателен с проведением контрольного эндоскопического исследования. При выявлении множественных эрозий пищевода (В–D степени эзофагита), а также осложнений ГЭРБ, курс лечения любым препаратом из груп-

пы ИПП должен составлять не менее 8 недель, так как при такой продолжительности терапии можно добиться 90–95% эффективности. При необоснованном сокращении курса лечения множественных эрозий пищевода до 4-х недель частота их заживления оказывается значительно ниже. Кроме того, такое необоснованное сокращение сроков лечения эрозивных форм ГЭРБ может быть причиной быстрого последующего рецидивирования, а также развития осложнений [115, 116]. Пациентам с типичным симптомокомплексом рефлюкса, которые не дают адекватного ответа на терапию ИПП в стандартной дозе один раз в день, может быть рекомендован прием ИПП дважды в день. При этом следует учитывать, что данная дозировка не утверждена в инструкциях по применению данных препаратов. Поддерживающую терапию после заживления эрозий следует проводить, как минимум, в течение 16–24 недель. При наличии осложнений ГЭРБ поддерживающую терапию следует проводить ингибиторами протонной помпы также в полной дозе [169–171] (**УУР А, УДД — 1**).

ИПП эффективно контролируют уровень pH в нижней трети пищевода, поэтому выраженность симптомов быстро уменьшается, и они исчезают у пациентов как с эрозивным эзофагитом, так и неэрозивной рефлюксной болезнью. В отсутствие эрозий пищевода для лечения НЭРБ возможно назначение половинной дозы ИПП: в том числе, рабепразола в дозе 10 мг один раз в день при курсовом лечении, а также при приеме по требованию, что является фармакоэкономически оправданным [172–174] (**УУР А, УДД — 1**), а также декслансопразола 30 мг один раз в день [175, 176] (**УУР А, УДД — 1**).

Рекомендуется применять индивидуальный подход к назначению антисекреторной терапии и выбору препарата при лечении больных ГЭРБ, основанный на тщательном анализе клинической картины и данных эзофагогастроуденоскопии. В первую очередь, анализируются жалобы больного, в частности изжога (кроме изжоги могут приниматься во внимание и другие доказанные симптомы ГЭРБ). Критериями оценки жалоб служат: частота их возникновения: редко (1–2 р/нед.) и часто (>2 р/нед.), а также длительность существования: небольшая (<6 месяцев) и значительная (>6 месяцев). При оценке статуса пациента и анамнеза учитываются мужской пол и возраст старше 50 лет как факторы риска развития рецидива, указания на наличие эрозивного эзофагита при проведении ЭГДС в прошлом, причем существенное значение имеет степень существовавшего ранее эрозивного эзофагита. При оценке статуса больного также следует обратить внимание на наличие избыточной массы тела (ИМТ > 25) и ожирения (ИМТ > 30) и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Необходимо исключить наличие симптомов тревоги: дисфагии, похудания, анемии.

Следует учитывать особенности отдельных антисекреторных препаратов. Блокаторы H₂ рецепторов не должны использоваться в качестве терапии первой линии в связи с гораздо меньшей эффективностью по сравнению с ИПП [177].

Благодаря высокой константе диссоциации pK_a, рабепразол способен быстро аккумулироваться в большом числе париетальных клеток и приводить к быстрому и выраженному торможению секреции кислоты, ингибируя протонную помпу, что обеспечивает высокую скорость действия и позволяет достичь стойкого антисекреторного эффекта уже после первых суток приема препарата [178–182]. Фармакокинетические особенности рабепразола обуславливают эффективное купирование дневной и контроль ночной изжоги с первого дня терапии [183, 184], высокую частоту заживления эрозий пищевода [172] и поддержания длительной ремиссии ГЭРБ, в том числе при приеме по требованию [163, 183, 184] (**УУР А, УДД — 1**).

Эзомепразол благодаря стереоселективным особенностям взаимодействия с цитохромом P450 обладает большой биодоступностью и предсказуемым контролем секреции соляной кислоты [185], длительно поддерживая уровень pH > 4, что обеспечивает эффективность терапии НЭРБ и эрозивного эзофагита [164, 186–191]. Лекарственная форма таблетки эзомепразола MUPS (мультипартитулярная система доставки), покрытой кислотоустойчивой оболочкой, обеспечивает быстрое и предсказуемое всасывание независимо от приема еды. Возможность растворения в воде таблетки MUPS может быть удобна пациентам с дисфагией и при использовании через назгогастральный зонд [192, 193].

Декслансопразол — единственный ИПП с модифицированным высвобождением активного вещества. Его капсула включает два типа гранул, высвобождающих активное вещество в зависимости от pH в разных областях тонкой кишки через 1–2 часа и через 4–5 часов после приема препарата [194–197]. Двойное отсроченное высвобождение активного вещества позволяет пролонгировать его действие и способствует снижению секреции соляной кислоты в течение продолжительного времени. Пролонгирование эффекта декслансопразола способствует эффективному контролю ночных симптомов ГЭРБ [198, 199] (**УУР А, УДД — 1**).

В целом ИПП демонстрируют невысокую частоту побочных эффектов (<2%), среди которых могут наблюдаться диарея, головная боль, тошнота [200, 201]. При назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует также учитывать возможность развития таких побочных эффектов, как остеопороз (хотя применение ИПП не должно рассматриваться как самостоятельный и независимый фактор риска развития остеопороза [202, 203]), избыточный бактериальный рост, инфекция *Clostridium difficile* и пневмония среди пациентов

из групп риска, в первую очередь старше 65 лет [204–206]. При длительном лечении ИПП возможно назначать по требованию и прерывистыми курсами [207, 208]. Решение о длительности поддерживающей терапии ГЭРБ и об ее отмене должно приниматься индивидуально с учетом стадии эзофагита, имеющихся осложнений, возраста пациента, прогноза заболевания, а также стоимости и безопасности лечения ИПП. Рабепразол демонстрирует высокий уровень безопасности в отношении частоты побочных эффектов и переносимости, а его метаболизм минимально зависит от системы цитохрома 450 [161, 173, 209], что позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора у полиморбидных пациентов, минимизируя риск межлекарственного взаимодействия, что важно при необходимости длительных курсов (пищевод Баррета, эрозивный эзофагит С/D) [210–212] (**УУР А, УДД — 1**).

Нет необходимости определения инфекции *H. pylori* и, тем более, ее эрадикации при ГЭРБ. Однако следует определить наличие инфекции *H. pylori* и провести ее эрадикацию при назначении терапии ИПП на длительный срок [213].

Необходимо особо подчеркнуть то, что симптоматическое улучшение при терапии ИПП может иметь место и при других заболеваниях, в том числе злокачественном новообразовании желудка, поэтому необходимо исключить такие заболевания.

При осложненных формах ГЭРБ возможно применение коротких курсов внутривенных форм ИПП, преимуществами которых является быстрое достижение антисекреторного эффекта и более высокая концентрация препарата в крови.

Термин «рефрактерная ГЭРБ» используют в случае неполного заживления слизистой оболочки пищевода и/или сохранения типичных симптомов ГЭРБ после проведения полного курса (4–8 недель) лечения стандартной (один раз в сутки) дозой ИПП [214, 215].

Наиболее распространенной причиной, приводящей к уменьшению эффекта от проводимой терапии, является недостаточная приверженность больных к лечению, то есть несоблюдение пациентами рекомендаций по изменению образа жизни и правилам приема ИПП. На соблюдение (или несоблюдение) предписанных врачом рекомендаций влияет, прежде всего, наличие симптомов и их тяжесть, знание основ патогенеза заболевания, сопутствующая терапия, побочные эффекты, возраст, социально-экономический статус, мотивация больного. Безусловно, выполнение рекомендаций врача, в том числе по режиму питания, нормализации массы тела, следует считать фундаментом успешного лечения. Неэффективность терапии нередко наблюдается также при неправильном назначении и несоблюдении дозировки ИПП и сроков терапии [216].

Фактором развития рефрактерной ГЭРБ является генетический полиморфизм CYP2C19. Быстрые метаболизаторы CYP2C19 имеют повышенный риск рефрактерности к терапии ИПП по сравнению с медленными метаболизаторами. В настоящее время выделен еще один тип метаболизаторов по изоферменту CYP2C19, названный «ультрабыстрым», который может встречаться в европейской популяции. В отдельных случаях такие больные нуждаются в применении высоких доз антисекреторных препаратов, что должно быть верифицировано с помощью 24-часовой pH-метрии [217, 218].

Секреция муцинов в слизи при ГЭРБ снижается в зависимости от тяжести эзофагита [31–33], что является дополнительным фактором, predisposing к развитию эрозивного эзофагита в условиях продолжающегося гастроэзофагеального рефлюкса. Двойной механизм действия рабепразола — кислотосупрессия наряду с цитопротективными свойствами: стимуляция секреции муцинов и повышение их концентрации в слизи пищевода, обеспечивает его дополнительные терапевтические преимущества [219, 220] (**УУР С, УДД — 4**).

Действие ребамипида, заключающееся в регуляции синтеза простагландинов через ЦОГ-2 опосредованные механизмы, влиянии на ЭФР, повышении экспрессии белков плотных межклеточных контактов в эпителиальных клетках СО, снижении уровня ИЛ-8 и свободных радикалов кислорода, направлено на защиту слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и восстановление ее естественных барьерных свойств. Согласно данным ряда клинических исследований, эффективность комбинации ИПП и ребамипида способствует большему регрессу жалоб у пациентов с ГЭРБ и меньшей частоте рецидивов заболевания, чем при монотерапии ИПП. В настоящее время проводится активное изучение и выработка рекомендаций по методике применения ребамипида у пациентов с ГЭРБ, что оправдано ввиду наличия у этого препарата уникального механизма действия, направленного на устранение основных этапов патогенеза заболевания, существенно увеличивающего эффективность лечения ГЭРБ [221].

Причиной неэффективности ингибиторов секреции соляной кислоты может быть наличие слабокислого рефлюкса, а также преобладание в рефлюквате содержимого двенадцатиперстной кишки с преимущественно щелочной средой, когда изжога и другие симптомы ГЭРБ возникают в результате действия на слизистую оболочку пищевода компонентов желчи и панкреатических ферментов. Рефлюкват имеет преимущественно кислый характер у 50% больных ГЭРБ, кислый — с желчным компонентом имеет место в 39,7% случаев, и 10,3% больных имеют желчный рефлюкс [68]. Компоненты дуоденального содержимого, повреждающие слизистую оболочку пищевода, представлены

желчными кислотами, лизолецитином и трипсином. Из них наиболее хорошо изучена роль желчных кислот, которым, по-видимому, принадлежит основная роль в патогенезе повреждения пищевода при дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе (ДГЭР).

При смешанном рефлюксе (кислый с желчным компонентом) ИПП оказывают клинический эффект не только вследствие подавления собственно кислотопродукции, но и за счет уменьшения общего объема желудочного секрета, что ведет к уменьшению объема рефлюктата. Однако повышение доз ИПП с целью купирования симптоматики в таком случае не показано.

В случае ДГЭР могут быть назначены в различных комбинациях (в комбинации с ИПП) следующие препараты: антациды, эзофагопротекторы, прокинетики, урсодезоксихолевая кислота, ребамипид (**УУР С, УДД — 4**).

При неэффективности лечения пациентов с ГЭРБ в течение 4 недель следует провести подтверждение наличия гастроэзофагеального рефлюкса с помощью объективного метода исследования 24-часовой рН-импедансометрии [43, 222].

Пациенты с сохраняющимися симптомами, у которых при проведении рН-импедансометрии не обнаруживаются патологические рефлюксы и отсутствует корреляция рефлюксов с возникновением симптомов, скорее всего, страдают не ГЭРБ, а так называемой «функциональной изжогой» [223].

3.3. Хирургическое лечение

Антирефлюксное хирургическое лечение считается показанным при осложненном течении заболевания (повторные кровотечения, пептические стриктуры пищевода, развитие пищевода Баррета с дисплазией эпителия высокой степени, доказанной двумя морфологами, частые аспирационные пневмонии). В некоторых случаях, когда пациент по тем или иным объективным или субъективным причинам не может получать консервативную терапию ГЭРБ, следует рассмотреть вопрос о хирургическом лечении и при неосложненном течении. Хирургическое лечение ГЭРБ может быть более эффективным у тех пациентов ГЭРБ, у которых имеются типичные проявления ГЭРБ и их лечение с помощью ИПП тоже эффективно [59, 224]. При неэффективности ИПП, а также при внепищеводных проявлениях хирургическое лечение также будет менее эффективным.

Рассматривать вопрос об оперативном лечении нужно лишь совместно с опытным в данной области хирургом, если выполнены все мероприятия по нормализации образа жизни, доказано (с помощью рН-импедансометрии) наличие патологического желудочно-пищеводного рефлюкса, а с помощью манометрии пищевода отсутствие больших дефектов перистальтики грудного отдела пищевода.

4. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

• Диспансерное наблюдение пациентов с эзофагитом без пищевода Баррета рекомендуется проводить 1 раз в 6 месяцев в течение 3 лет с момента последнего обострения (Приказ МЗ РФ от 21 декабря 2012 г. № 1344 н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения»)) (**УУР С, УДД — 5**).

• Пациентам с пищеводом Баррета рекомендуется диспансерное наблюдение для предупреждения АКП и ранней диагностики дисплазии эпителия, сроки которого определяются наличием и степенью дисплазии.

Пациентам с верифицированным диагнозом пищевода Баррета при выявлении дисплазии низкой степени необходимо назначить ИПП с повторением гистологического исследования через 3 месяца. При сохранении дисплазии низкой степени больным рекомендуется продолжить постоянный прием полной дозы ИПП и провести гистологическое исследование через 3 и 6 месяцев. Затем гистологическое исследование проводится ежегодно. Если выявляется дисплазия высокой степени, необходимо назначить двойную дозу ИПП с параллельной оценкой результатов гистологического исследования и последующим решением вопроса об эндоскопическом или хирургическом лечении больного. Более подробные алгоритмы ведения больных с пищеводом Баррета изложены в специальных клинических рекомендациях [47].

5. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

5.1. Особенности лечения ГЭРБ при беременности

Лечение ГЭРБ у беременных представляет непростую задачу и требует индивидуального подбора терапии с учетом потенциального вреда лекарственных средств. Универсальными можно считать рекомендации по изменению образа жизни, а также приему алгинатов при необходимости и после консультации с врачом. Благодаря доказанной высокой эффективности и безопасности во всех триместрах беременности, эти препараты являются препаратами выбора для лечения изжоги беременных [225–227] (**УУР А, УДД — 1**). Поскольку алгинаты почти не имеют побочных эффектов, их можно рекомендовать не только беременным, но и кормящим женщинам.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. (ред.) Болезни пищевода. М.: Триада-Х; 2000. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S. (eds). Oesophageal disorders. Moscow: Triada-X; 2000 (In Russ.).]
- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Шентулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Рекомендации по диагностике и лечению. М., 2013. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A. Gastroesophageal reflux disease. Guidelines in diagnosis and treatment. Moscow; 2013 (In Russ.).]
- Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Кайбышева В.О., Сторонова О.А. Новые аспекты рекомендаций по лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Гастроэнтерология и Гепатология: новости, мнения, обучение. 2013;1:2–9. [Trukhmanov A.S., Dzhabayeva N.L., Kaybysheva V.O., Storonova O.A. Further guidelines in therapy of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology and Hepatology: news, opinions, training. 2013;1:2–9 (In Russ.).]
- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике. Русский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения. 2003;5(2):43. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S. Gastroesophageal reflux disease in medical practice: a current approach. Russian Medical Journal. Digestive diseases. 2003;5(2):43 (In Russ.).]
- Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г., Дичева Д.Т., Антоненко О.М., Щербенков И.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (учебно-методическое пособие). М.: ВУНЦМЗ РФ, 2000. [Mayev I.V., Vyuchnova Ye.S., Lebedeva Ye.G., Dicheva D.T., Antonenko O.M., Shcherbenkov I.M. Gastroesophageal reflux disease. A teaching course. Moscow: VUNTCMZ, Russian Federation; 2000 (In Russ.).]
- Modlin I.M., Hunt R.H., Malfertheiner P., Moayyedi P., M Quigley E., N J Tytgat G., et al. Nonerosive reflux disease – defining the entity and delineating the management. Digestion. 2008;78(1):1–5. DOI: 10.1159/000151248
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам. Consilium medicum. 2013;15(8):30–4. [Mayev I.V., Andreyev D.N., Dicheva D.T. Gastroesophageal reflux disease: from pathogenesis to aspects in therapy. Consilium medicum. 2013;15(8):30–4 (In Russ.).]
- Зайратьянц О.В., Маев И.В., Смольяникова В.А., Мовтаева П.Р. Патологическая анатомия пищевода Баррета. Архив патологии. 2011;73(3):21–6. [Zayratyants O.V., Mayev I.V., Smolyannikova V.A., Movtaye-va P.R. Morbid anatomy of Barrett's esophagus. Archive of Pathology. Arkh pat. 2011;73(3):21–6 (In Russ.).]
- Зайратьянц О.В., Зайратьянц Г.О., Мовтаева П.Р. Проблемы современной гастроэнтерологии: пищевод Баррета. Клиническая и экспериментальная морфология. 2012;2:9–16. [Zayratyants O.V., Zayratyants G.O., Movtaye-va P.R. Current gastroenterology: Barrett's esophagus. Clinical and Experimental Morphology. Klin i eksper morfol. 2012;2:9–16 (In Russ.).]
- Chandrasoma P.T., DeMeester T.R. GERD. Reflux to Esophageal Adenocarcinoma. Burlington: Academic Press; 2006.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Пищевод Баррета. М.: Шико; 2011. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. Pishchevod Barreta [Barrett's esophagus]. Moscow: Shiko; 2011 (In Russ.).]
- Richter J.E., Friedenberf F.K. Gastroesophageal Reflux Disease. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. 10th ed., 2015.
- Маев И.В., Юренив Г.Л., Вьючнова Е.С., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Mayev I.V., Yurenev G.L., Vyuchnova Ye.S., Andreyev D.N., Dicheva D.T., Partsvania-Vinogradova E.V. Gastroesophageal reflux disease. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (In Russ.).]
- 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. DOI: 10.1016/j.disamonth.2019.02.001
- El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut. 2014;63(6):871–80. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269
- Savarino E., Marabotto E., Bodini G., Pellegatta G., Coppo C., Giambruno E., et al. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. Minerva Gastroenterol Dietol. 2017;63(3):175–83. DOI: 10.23736/S1121-421X.17.02383-2
- 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):430–40. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313589
- Лазебник ЛБ, Машарова АА, Бордин ДС, Васильев ЮВ, Ткаченко ЕИ, Абдулхаков РА, и др. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). Терапевтический архив. 2011;83(1):45–50. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasil'ev Iu.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A., et al. Results of a multicentre study "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" (MEGRE). Therapeutic Archive. Ter Arkh. 2011;83(1):45–50 (In Russ.).]
- Bor S., Lazebnik L.B., Kitapcioglu G., Manannikof I., Vasiliev Y. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. Dis Esophagus. 2016;29(2):159–65. DOI: 10.1111/dote.12310
- Галлингер Ю.И., Годжелло Э.А. Оперативная эндоскопия пищевода. М., 1999. 273 с. [Gallinger Yu.I., Godzhello E.A. Surgical esophageal endoscopy. Moscow; 1999. 273 p. (In Russ.).]
- Дронова О.Б., Казан И.И., Третьяков А.А., Мищенко А.Н. Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Оренбург; 2008. 90 с. [Dronova O.B., Kazan I.I., Tret'yakov A.A., Mishchenko A.N. Diagnostics of gastroesophageal reflux disease. Orenburg; 2008. 90 p (In Russ.).]
- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2010;20(2):13–9. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S. Evolution of ideas about the role of disorders of the motor function of the esophagus in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2010;27(2):13–9 (In Russ.).]
- Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические и фармакологические аспекты. РМЖ. 2002;10(4):200–5. [Shulpeкова Yu.O., Ivashkin V.T. Clinical pharmacology of gastroesophageal reflux disease. RMJ. 2002;10(4):200–5. (In Russ.).]
- Stanghellini V. Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors: Results from the Domestic International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). Scand J Gastroenterol. 1999;231:20–8.
- Трухманов А.С., Ивашкина Н.Ю. Клиническое значение нарушений двигательной функции пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Терапевтический архив. 2019;91(8):127–34. [Trukhmanov A.S., Ivashkina N.Yu. The clinical significance of disorders of the motor function of the esophagus, stomach and duodenum. Therapeutic Archive. 2019;91(8):127–34 (In Russ.).] DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000390

26. Дронова О.Б., Мирончев О.А. Анатомо-эндоскопические особенности пищевода-желудочного перехода и их клиническое значение. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2007;3–4:40–2. [Dronova O.B., Mironchev O.A. Anatomy and endoscopy of esophagogastric junction: a clinical assessment. Reconstructive and Plastic Surgery. Vopr rekonstrukt i plastich khir. 2007;3–4:40–2 (In Russ.)].
27. Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Клиническое значение исследования двигательной функции пищеварительной системы: прошлое, настоящее, будущее. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2013;23(5):4–14. [Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ivashkin V.T. The clinical role of gastrointestinal motor function investigation: the past, present and future. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2013;23(5):4–14 (In Russ.)].
28. Трухманов А.С. Влияние антагонистов допаминовых рецепторов на двигательную функцию желудочно-кишечного тракта. Лечащий врач. 2012;9:80–3. [Trukhmanov A.S. Impact of dopamine receptor antagonists on gastrointestinal motor function. Practicing Physician. Lech vrach. 2012;(9):80–3 (In Russ.)].
29. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Ивашкин В.Т. Нарушения пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2012;21(2):14–21. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Dzakhaya N.L., Ivashkin V.T. Esophageal clearance disorders at gastroesophageal reflux disease and their treatment options. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2012; 21(2):14–21 (In Russ.)].
30. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Роль защитных факторов слизистой оболочки пищевода в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014;(5):37–42. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. The role of protective factors of esophageal mucosa in gastroesophageal reflux disease treatment. Klin perspekt gastroenterol gepatol. 2014; (5):37–42 (In Russ.)].
31. Namiot Z., Sarosiek J., Marcinkiewicz M., Edmunds M.C., McCallum R.W. Declined human esophageal mucin secretion in patients with severe reflux esophagitis. Dig. Dis. Sci. 1994;39:2523–9. DOI: 10.1007/BF02087685
32. Niv Y., Fass R. The role of mucin in GERD and its complications. Gastroenterol. Hepatol. 2011;9(1):55–9. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.211
33. Van Roon A.H., Mayne G.C., Wijnhoven B.P.L., Watson D.I., Leong M.P., Neijmanet G.E. et al. Impact of gastro-esophageal reflux on mucin mRNA expression in the esophageal mucosa. J. Gastrointest. Surg. 2008;12:1331–40. DOI: 10.1007/s11605-008-0522-y
34. Dent J. Pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and novel options for its therapy. Neurogastroenterol Motil. 2008;20(1):91–102. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01096.x
35. Tsoukali E., Sifrim D. Investigation of extraesophageal gastroesophageal reflux disease Ann Gastroenterol. 2013;26:1–6.
36. Wu J.C., Mui L.M., Cheung C.M., Chan Y., Sung J.J. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. Digestion. 2007;132(3):883–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.12.032
37. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Клинические аспекты функциональной диспепсии и эффективность ганатона (итоприда гидрохлорида) в ее лечении. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2009;19(6):17–22. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S. Clinical aspects of functional dyspepsia and efficacy of ganaton (itopride hydrochloride). Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2009;19(6):17–22 (In Russ.)].
38. Pauwels A., Altan E., Tack J. The gastric accommodation response to meal determines the occurrence of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux events in patients with gastro-esophageal reflux disease. Neurogastroenterol Motil. 2014;26:581–8. DOI: 10.1111/nmo.12305
39. Евсютина Ю.В., Ивашкин В.Т. Роль микробиома в развитии болезней пищевода. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2016;26(3):11–6. [Yevsyutina Y.V., Ivashkin V.T. Microbiome in development of esophageal diseases. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2016;26(3):11–6 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-11-16
40. Румянцова Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В., Краснов Г.С., Параскевова А.В., Сторонова О.А. и др. Микробиота пищевода и желудка у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и здоровых добровольцев. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2018;28(4):36–46. [Rumyantseva D.E., Trukhmanov A.S., Kudryavtseva A.V., Krasnov G.S., Paraskevova A.V., Storonova O.A., et al. Microbiota of the Esophagus and Stomach in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease and Healthy Volunteers. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2018;28(4):36–46 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-36-46
41. Румянцова Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В., Ивашкин В.Т. Влияние кислотосупрессии на микробиоту желудочно-кишечного тракта. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2018;28(1):78–88. [Rumyantseva D.Y., Trukhmanov A.S., Kudryavtseva A.V., Ivashkin V.T. Effect of antisecretory treatment on gastrointestinal microbiota. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2018;28(1):78–88 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-78-88.
42. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R., Global Consensus Group. The Montreal Definition and Classification of GERD. Am J Gastroenterol. 2006;101:1900–20. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
43. Tytgat G.N., McColl K., Tack J., Holtmann G., Hunt R.H., Malfertheiner P., et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27:249–56. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03565.x
44. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2013;108:308–12. DOI: 10.1038/ajg.2012.444
45. Рощина Т.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных бронхиальной астмой: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002. [Roschina T.V. Gastroesophageal reflux disease in patients with bronchial asthma. Dissertation thesis (Cand. Sci., Med.). Moscow; 2002 (In Russ.)].
46. Hayat J.O., Gabieta-Somnez S., Yazaki E., Kang J-Y., Woodcock A., Dettmar P., et al. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro oesophageal reflux disease. Gut. 2015;64:373–80. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307049
47. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., Агапов М.Ю., Андреев Д.Н., Водолеев А.С. и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2019;29(5):53–74. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Kaprin A.D., Agapov M.Yu., Andreev D.N., Vodoleev A.S., et al. Early Detection of Oncological Diseases of the Digestive System (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians). Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2019;29(5):53–74 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74
48. Shaheen N.J., Weinberg D.S., Deaberg T.D., Chou R., Qaseem A., Shekelle P., et al. Upper endoscopy for gas-

- troesophageal reflux disease: Best practice advice from the clinical guidelines of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2012;157:803–16. DOI: 10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00008
49. Abe Y., Sasaki Y., Yagi M., Yaoita T., Nishise S., Ueno Y. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in clinical practice. *Clin J Gastroenterol.* 2017;10(2):87–102. DOI: 10.1007/s12328-017-0725-4
 50. Lucendo A.J., Molina-Infante J., Arias A., von Arnim U., Bredenoord A.J., Bussmann C., et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(3):335–58. DOI: 10.1177/2050640616689525
 51. Dellon E.S., Gonsalves N., Hirano I., Furuta G.T., Liacouras C.A., Katzka D.A., et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:679–92. DOI: 10.1038/ajg.2013.71
 52. Dellon E.S., Speck N.O., Woodward K., Covey S., Rusin S., Shaheen N.J., et al. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Mod Pathol.* 2015;28:383–90. DOI: 10.1038/modpathol.2014.110
 53. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Андреев Д.Н., Лапина Т.Л., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2018;28(6):84–98. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Andreev D.N., Baranskaya E.K., et al. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the Diagnostics and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2018;28(6):84–98 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98
 54. Заиратъянц О.В., Кононов А.В. Пищевод Баррета. Клинические рекомендации Российского общества патологоанатомов. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Zayratyants O.V., Kononov A.V. Barrett's esophagus. Clinical recommendations of the Russian Society of Pathologists. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (In Russ.)]. <http://www.patolog.ru>
 55. Fitzgerald R.C., di Pietro M., Ragunath K., Ang Y., Kang J., Watson P., et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut.* 2014;63(1):7–42. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305372
 56. Saleh C.M.G., Smout J.P.M., Bredenoord A.J. The diagnosis of gastro-esophageal reflux disease cannot be made with barium esophagograms. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27:195–200.
 57. Trudgill N.J., Sifrim D., Sweis R., Fullard M., Basu K., McCord M., et al. British Society of Gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring. *Gut.* 2019;66:1–20. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318115
 58. O'Boyle C.J., Watson D.I., DeBeaux A.C., Jamieson G.G. Preoperative prediction of long-term outcome following laparoscopic fundoplication. *ANZ J Surg.* 2002;72:471–5. DOI: 10.1046/j.1445-2197.2002.02455.x
 59. Galmiche J.P., Hatlebakk J., Attwood S., Ell C., Fiocca R., Eklund S., et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD. *JAMA.* 2011;305:1969–77. doi: 10.1001/jama.2011.626.
 60. 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;67:1351–62. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314722
 61. Roman S., Gyawali C.P., Savarino E., Yadlapati R., Zerbib F., Wu J., et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29:e13067. DOI: 10.1111/nmo.13067
 62. Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Клиническое значение 24-часовой рН-метрии в диагностике и оценке эффективности лекарственных препаратов у больных с заболеваниями пищевода и желудка. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2016;6:55–68. [Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ivashkin V.T. The clinical significance of 24-hour pH-metry in diagnosis and treatment efficacy estimation at esophageal and gastric diseases. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2016;26(6):55–68 (In Russ.)].
 63. Джахая Н.Л., Трухманов А.С., Коньков М.Ю., Склянская О.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Возможности 24-часового мониторинга рН в пищеводе в диагностике и контроле эффективности лечения ГЭРБ. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2012;1:23–30. [Dzhakhaya N.L., Trukhmanov A.S., Kon'kov M.Yu., Sklyanskaya O.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Potential of 24-hour esophageal pH monitoring in diagnosis and evaluation of treatment efficacy in GERD. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2012;(1):23–30 (In Russ.)].
 64. Сторонова О.А., Трухманов А.С. Практическому врачу о продолжительной интрагастральной рН-метрии: пособие для врачей. 2-е изд. М.; 2015. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S. Long-term intragastric pH-metry for practitioner: manual for doctors. 2nd ed. Moscow; 2015. 16 p. (In Russ.)].
 65. Hirano I., Richter J.E., Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG practice guidelines: Esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:668–85. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00936.x
 66. Villa N., Vela M.F. Impedance-pH testing. *Gastroenterol Clin N Am.* 2013;42:17–26. DOI: 10.1016/j.gtc.2012.11.003
 67. Sifrim D., Fornari F. Esophageal impedance-pH monitoring. *Dig Liver Dis.* 2008;40:161–6. DOI: 10.1016/j.dld.2007.10.023
 68. Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Внутриводная рН-импедансометрия в диагностике ГЭРБ. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2013;(2):4–12. [Kaybysheva V.O., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Intraesophageal pH-impedance measurement in diagnosis of GERD. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2013;(2):4–12 (In Russ.)].
 69. Charbel S., Khandwala F., Vaezi M.F. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:283–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41210.x
 70. Jaspersen D., Kulig M., Labenz J., Leodolter A., Lind T., Meyer-Sabellek W., et al. Prevalence of extraoesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1515–20. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01606.x
 71. Lechien J.R., Akst L.M., Hamdan A.L., Schindler A., Karkos P.D., Barillari M.R., et al. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160(5):762–82. DOI: 10.1177/0194599819827488
 72. Lee J.S., Jung A.R., Park J.M., Park M.J., Lee Y.C., Eun Y.G. Comparison of characteristics according to reflux type in patients with laryngopharyngeal reflux. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2018;11:141–5. DOI: 10.21053/ceo.2017.00577
 73. Wang A.J., Liang M.J., Jiang A.Y., Lin J.K., Xiao Y.L., Peng S., et al. Gastroesophageal and laryngopharyngeal reflux detected by 24-hour combined impedance and pH monitoring in healthy Chinese volunteers. *J Dig Dis.* 2011;12:173–80. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00502.x
 74. Patterson N., Mainie I., Rafferty G., McGarvey L., Heaney L., Tutuian R., et al. Nonacid reflux episodes

- reaching the pharynx are important factors associated with cough. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:414–9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31818859a3
75. Шенгулин А.А., Сторонова О.А. Чрезмерная отрыжка — самостоятельный синдром или дополнительный симптом функциональной диспепсии? *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2020;30(3):55–60. [Sheptulin A.A., Storonova O.A. Excessive Belching: a Separate Syndrome or Another Symptom of Functional Dyspepsia? *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2020;30(3):55–60 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-55-60
 76. Koukias N., Woodland P., Yazaki E., Sifrim D. Supragastric Belching: Prevalence and Association With Gastroesophageal Reflux Disease and Esophageal Hypomotility. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21(3):398–403. DOI: 10.5056/jnm15002
 77. Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., Miwa H., Pandolfino J.E., Zerbib F. Esophageal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150:1368–79. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.012
 78. Patel A., Sayuk G.S., Kushnir V.M., Chan W.W., Gyawali C.P. GERD phenotypes from pH-impedance monitoring predict symptomatic outcome on prospective evaluation. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(4):513–21. DOI: 10.1111/nmo.12745
 79. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Ивашкин В.Т. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2017;27(1):4–11. [Andreyev D.N., Zaborovskiy A.V., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Ivashkin V.T. Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2017;27(1):4–11 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11
 80. Francis D.O., Goutte M., Slaughter J.C., Garrett C.G., Hagaman D., Holzman M.D., et al. Traditional reflux parameters and not impedance monitoring predict outcome after fundoplication in extraesophageal reflux. *Laryngoscope.* 2011;121(9):1902–9. DOI: 10.1002/lary.21897
 81. Pauwels A., Boecxstaens V., Andrews C.N., Attwood S.E., Berrisford R., Bisschops R., et al. How to select patients for antireflux surgery? The ICARUS guidelines (international consensus regarding preoperative examinations and clinical characteristics assessment to select adult patients for antireflux surgery). *Gut.* 2019;68(11):1928–41. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318260
 82. Galvani C., Fisichella P.M., Gorodner M.V., Perretta S., Patti M.G. Symptoms are a poor indicator of reflux status after fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg.* 2003;138:514–9. DOI: 10.1001/archsurg.138.5.514
 83. Broeders J.A., Bredenoord A.J., Hazebroek E.J., Broeders I.A.M.J., Gooszen H.G., Smout A.J.P.M. Effects of anti-reflux surgery on weakly acidic reflux and belching. *Gut.* 2011;60:435–41. DOI: 10.1136/gut.2010.224824
 84. Сторонова О.А., Трухманов А.С. 24-часовая рН-импедансометрия. Дифференциальный диагноз функциональных заболеваний пищевода. Пособие для врачей. М.: Медпрактика; 2018. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S. 24-hour pH-impedance. Differential diagnosis of functional esophageal disorders. A physician's manual. Moscow: Medpraktika; 2018 (In Russ.)].
 85. Hemmink G.J., Bredenoord A.J., Weusten B.L., Monkelbaan J.F., Timmer R., Smout A.J. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: 'on' or 'off' proton pump inhibitor? *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2446–53. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02033.x
 86. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Макушина А.А., Параскевова А.В., Ивашкин В.Т. Новые параметры рН-импедансометрии в постановке диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и прогнозе тяжести течения заболевания. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2019;29(2):35–44. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Makushina A.A., Paraskevova A.V., Ivashkin V.T. New Parameters for Impedance-pH Monitoring in Diagnosing Gastroesophageal Reflux Disease and Predicting its Severity. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2019;29(2):35–44 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-35-44
 87. Frazzoni L., Frazzoni M., de Bortoli N., Tolone S., Furnari M., Martinucci I., et al. Postreflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance can link PPI-responsive heartburn to reflux better than acid exposure time. *Neurogastroenterol Motil.* 2017; 29(11): 10.1111/nmo.13116. DOI: 10.1111/nmo.13116.
 88. Frazzoni M., Manta R., Mirante V.G., Mirante V.G., Conigliaro R., Frazzoni L., Melotti G. Esophageal chemical clearance is impaired in gastroesophageal reflux disease — A 24 h impedance-pH monitoring assessment. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(5):399–406, e295. DOI: 10.1111/nmo.12080
 89. Pandolfino J.E., Kahrilas P.J., American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: Clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology.* 2005;128(1):207–8 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.007
 90. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Абдулхаков С.П., Андреев Д.Н. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2020;30(3):61–88. [Ivashkin V.T., Maev 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. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2020;30(3):61–88 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-61-88
 91. Bredenoord A.J., Weusten B.L.A.M., Sifrim D., Timmer R., Smout A.J.P.M. Aerophagia, gastric, and supragastric belching: a study using intraluminal electrical impedance monitoring. *Gut.* 2004;53(11):1561–5. DOI: 10.1136/gut.2004.042945
 92. Gyawali C.P., Roman S., Bredenoord A.J., Fox M., Keller J., Pandolfino J.E., et al. Classification of esophageal motor findings in gastro-esophageal reflux disease: Conclusions from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(12): 10.1111/nmo.13104. DOI: 10.1111/nmo.13104.
 93. Kahrilas P.J., Bredenoord A.J., Fox M., Gyawali C.P., Roman S., Smout A.J.P.M., et al. The Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(2):160–74. DOI: 10.1111/nmo.12477
 94. 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;90(5):93–100. [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. *Therapeutic Archive.* 2018;90(5):93–100 (In Russ.)].
 95. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Показатели рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения у пациентов с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2018;28(4):23–35. [Maev I.V., Barkalova E.V., Ovsepyan M.A., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Indicators of Esophageal pH-Impedance Monitoring and High-Resolution Manometry in Patients with Various Forms of Gastroesophageal Reflux Disease. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2018;28(4):23–35 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-23-35

96. *Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.* Манометрия высокого разрешения в клинической практике: анализ двигательной функции пищевода в соответствии с Чикагской классификацией. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2018;28(2):11–23. [*Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.* High-resolution manometry in clinical practice: analysis of esophageal motor function according to Chicago classification. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2018;28(2):11–23 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-11-23
97. *Pandolfino J.E., Kim H., Ghosh S.K., Clarke J.O., Zhang Q., Kahrilas P.J.* High-resolution manometry of the EGJ: an analysis of crural diaphragm function in GERD. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1056–63. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01138.x
98. *Gyawali C.P., Sifrim D., Carlson D.A., Hawn M., Katzka D.A., Pandolfino J.E., et al.* Ineffective esophageal motility: Concepts, future directions, and conclusions from the Stanford 2018 symposium. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(9):e13584. DOI: 10.1111/nmo13584
99. *Reddy CA, Patel A, Gyawali CP.* Impact of symptom burden and health-related quality of life (HRQOL) on esophageal motor diagnoses. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(4):10.1111/nmo.12970. DOI:10.1111/nmo.12970
100. *Min Y.W., Shin I., Son H.J., Rhee P.* Multiple Rapid Swallow Maneuver Enhances the Clinical Utility of High-Resolution Manometry in Patients Showing Ineffective Esophageal Motility. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(40):e1669. DOI: 10.1097/MD.0000000000001669
101. *Stoikes N., Drapekin J., Kushmir V., Shaker A., Brunt L.M., Gyawali C.P.* The value of multiple rapid swallows during preoperative esophageal manometry before laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc.* 2012;26(12):3401–7. DOI: 10.1007/s00464-012-2350-0
102. *Smout A., Fox M.* Weak and absent peristalsis. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(1):40–7. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01831.x
103. *Weijenborg P.W., Savarino E., Kessing B.F., Roman S., Costantini M., Oors J.M., et al.* Normal values of esophageal motility after antireflux surgery; a study using high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(7):929–35. DOI: 10.1111/nmo.12554
104. *Monés J., Clavé P., Mearin F.* Esophageal pH monitoring: are you sure that the electrode is properly placed? *Am J Gastroenterol.* 2001;96:975–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03680.x
105. *Smeets F.G., Keszhelyi D., Bouvy N.D., Masclee A.A.M., Conchillo J.M.* Does measurement of esophago-gastric junction distensibility by EndoFLIP predict therapy-responsiveness to endoluminal fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease? *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21:255–64. DOI: 10.5056/jnm14111
106. *Kwiatek M.A., Pandolfino J.E., Hirano I., Kahrilas P.J.* Esophago-gastric junction distensibility assessed with an endoscopic functional luminal imaging probe (EndoFLIP). *Gastrointest Endosc.* 2010;72:272–8. DOI: 10.1016/j.gie.2010.01.069
107. *Hirano I., Pandolfino J.E., Boeckxstaens G.E.* Functional Lumen Imaging Probe for the Management of Esophageal Disorders: Expert Review From the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(3):325–34. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.10.022
108. *Hoffman A., Basting N., Goetz M., Tresch A., Mutter J., Biesterfeld S., et al.* High-definition endoscopy with i-Scan and lugol's solution for more precise detection of mucosal breaks in patients with reflux symptoms. *Endoscopy.* 2009;41:103–12. DOI: 10.1055/s-0028-1119469
109. *Sharma P., Wani S., Bansal A., Hall S., Puli S., Mathur S., et al.* A feasibility trial of narrow band imaging endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2007;133:454–64. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.06.006
110. *Swager A., Curvers W.L., Bergman J.J.* Diagnosis by endoscopy and advanced imaging. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015;29:97–111. DOI: 10.1016/j.bpg.2014.11.011
111. *Thekkekk N., Anandasabapathy S., Richards-Kortum R.* Optical Molecular Imaging for Detection of Barrett's-associated Neoplasia. *World J Gastroenterol.* 2011;17(1):53–62. DOI: 10.3748/wjg.v17.i1.53
112. *Singh R., Yeap S.P.* Endoscopic Imaging in Barrett's Esophagus. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(4):475–85. DOI: 10.1586/17474124.2015.983080
113. *Pirogov S., Sokolov V., Kaprin A., Volchenko N.N., Karpova E.S., Pavlov P.V., et al.* Endocytoscopy – novel endoscopic diagnostics approach: principles and procedure. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2015;(4):12–21.
114. *Kahrilas P.J., Shaheen N.J., Vaezi M.F., Hiltz S.W., Black E., Modlin I.M., et al.* American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology.* 2008;135:1383–91. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.08.045
115. *Gunaratnam N.T., Jessup T.P., Inadomi J.* Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastroesophageal reflux disease *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1473–7. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02911.x
116. *Schindlbeck N.E., Klauser A.G., Berghammer G., Londong W., Müller-Lissner S.A.* Three year follow up of patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut.* 1992;33:1016–9. DOI: 10.1136/gut.33.8.1016
117. *Jacobson B.C., Somers S.C., Fuchs C.S., Kelly C.P., Camargo C.A. Jr.* Body-mass index and symptoms of gastro esophageal reflux in women. *N Engl J Med.* 2006;354:2340–8. DOI: 10.1056/NEJMoa054391
118. *Kaltenbach T., Crockett S., Gerson L.B.* Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med.* 2006;166:965–71. DOI: 10.1001/archinte.166.9.965
119. *Ness-Jensen E., Hveem K., El-Serag H., Lagergren J.* Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(2):175–82. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.04.176
120. *Piesman M., Hwang I., Maydonovitch C., Wong R.K.H.* Nocturnal reflux episodes following the administration of a standardized meal. Does timing matter? *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2128–34. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01348.x
121. *Stanciu C., Bennett J.R.* Effects of posture on gastroesophageal reflux. *Digestion.* 1977;15:104–9. DOI: 10.1159/000197991
122. *Hamilton J.W., Boisen R.J., Yamamoto D.T., Wagner J.L., Reichelderfer M.* Sleeping on a wedge diminishes exposure of the esophagus to refluxed acid. *Dig Dis Sci.* 1988;33:518–22. DOI: 10.1007/BF01798350
123. *Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Грищенко Т.А., Осадчук М.А.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и эзофагит, ассоциированные с применением лекарственных препаратов: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив.* 2019;91(8):135–40. [*Osadchuk A.M., Davydkin I.L., Gricenko T.A., Osadchuk M.A.* Gastroesophageal reflux disease and esophagitis associated with the use of drugs: the modern state of the problem. *Terapevticheskii arkhiv.* 2019;91(8):135–40 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000228
124. *Sulz M.C., Manz M., Grob P., Meier R., Drewe J., Beglinger C.* Comparison of two antacid preparations on intragastric acidity – a two-centre open randomised cross-over placebo-controlled trial. *Digestion.* 2007;75(2–3):69–73. DOI: 10.1159/000102627
125. *McCafferty D.F., Woolfson A.D.* A Comparative Assessment of a New Antacid Formulation Based on Magaldrate. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.*

- 1983;8(4):349–55. DOI: 10.1111/j.1365-2710.1983.tb01058.x
126. *Трухманов А.С., Громова О.А.* Магалдрат – уникальный антацид нового поколения. Обоснование целесообразности использования антацидов в клинической практике: гастроэнтеролог и фармаколог. Эффективная фармакотерапия. 2018;16:52–4. [Trukhmanov A.S., Gromova O.A. Magaldrat, a unique new generation antacid. Validation of antacids in clinical practice: a gastroenterologist's and pharmacologist's view. Effective Drug Therapy. 2018;16:52–4 (In Russ.)].
 127. *Vatier J., Célice-Pingaud C., Farinotti R.* Interests of the 'artificial stomach' techniques to study antacid formulations: comparison with in vivo evaluation. *Fundam Clin Pharmacol.* 1998;12(6):573–83. DOI: 10.1111/j.1472-8206.1998.tb00989.x
 128. *Simoneau G.* Absence of rebound effect with calcium carbonate. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1996;21(4):351–7. DOI: 10.1007/BF03189738
 129. *Giannini E.G., Zentilin P., Dulbecco P., Iiritano E., Bilardi C., Savarino E., et al.* A comparison between sodium alginate and magaldrate anhydrous in the treatment of patients with gastroesophageal reflux symptoms. *Digestive diseases and sciences.* 2006;51(11):1904–9. DOI: 10.1007/s10620-006-9284-0
 130. *Kwiatk M.A., Roman S., Fareeduddin A., Pandolfino J.E., Kahrilas P.J.* An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial 'acid pocket' in symptomatic GERD patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:59–66. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04678.x
 131. *Thomas E., Wade A., Crawford G., Jenner B., Levinson N., Wilkinson J.* Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action) – a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:595–602. DOI: 10.1111/apt.12640
 132. *Dettmar P.W., Hampson F.C., Taubel J., Lorch U., Johnstone L.M., Sykes J., et al.* The suppression of gastro-oesophageal reflux by alginates. *Int J Clin Pract.* 2007;61(10):1654–62. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01524.x
 133. *Khan M., Santana J., Donnellan C., Preston C., Moayyedi P.* Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007;18(2):CD003244. DOI: 10.1002/14651858.CD003244.pub2
 134. *Tran T., Lowry A.M., El-Serag H.B.* Meta-analysis: The efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:143–53. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03135.x
 135. *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;17:3272–8.
 136. *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
 137. *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., Kucheryavyy Y.A., Shaburov R.I. Current achievements in gastroesophageal reflux disease therapy: protecting oesophagus. Therapeutic Archive. 2019;91(8):4–11 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000387
 138. *Di Simone M.P., Baldi F., Vasina V., Scorrano F., Bacci M.L., Ferrieri A., et al.* Barrier effect of Esoxx on esophageal mucosal damage: experimental study on ex vivo swine model. *Clin Exp Gastroenterol.* 2012;5:103–7. DOI: 10.2147/CEG.S31404
 139. *Carrasco E., López-Campos F., Sastre-Gallego S., Barriouev P., Martín M., Vallejo C., et al.* How Efficacious is Ziverel® for Symptomatic Relief of Acute Radiation-Induced Esophagitis? Retrospective Study of Patients Receiving Oncologic Treatment. *Canc Therapy & Oncol Int J.* 2017;7(5):555724. DOI: 10.19080/CTOIJ.2017.07.555724
 140. *Iannitti T., Morales-Medina J.C., Merighi A., Boarino V., Laurino C., Vadalà M., et al.* A hyaluronic acid-and chondroitin sulfate-based medical device improves gastritis pain, discomfort, and endoscopic features. *Drug Deliv. and Transl. Res.* 2018;8:994–9. DOI: 10.1007/s13346-018-0531-7
 141. *Бариев Э.А.* Разработка состава и технологии производства лекарственной формы налоксона гидрохлорида в виде спрея: дис. ... канд. фарм. наук. М.: 2017. [Bariev E.A. Development of the composition and production technology of the dosage form of naloxone hydrochloride in the form of a spray. Author's abstract. MD degree thesis. Moscow; 2017 (In Russ.)].
 142. *Guelfi G., Stefanetti V., Zampini D., Oommen O.P., Brecchia G., Dall'Aglio C., et al.* Gold nanoparticles approach to detect chondroitin sulphate and hyaluronic acid urothelial coating. *Scientific reports.* 2017;7:10355. DOI: 10.1038/s41598-017-09872-0
 143. *Трапков В.А.* Исследование биофизических механизмов противоязвенного действия хондроитина сульфата: дис. ... канд. биол. наук. Купавна; 1984. [Trapkov V.A. Biophysical mechanisms of chondroitin sulfate antulcer effect. Dissertation thesis (Cand. Sci., Med.). Kупавна; 1984 (In Russ.)].
 144. *Palmieri B., Corbascio D., Capone S., Lodi D.* Preliminary clinical experience with a new natural compound in the treatment of esophagitis and gastritis: symptomatic effect. *Trends Med.* 2009;9(4):241–7.
 145. *Шептулин А.А., Курбатова А.А., Баранов С.А.* Современные возможности применения прокинетики в лечении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2018;28(1):71–7. [Sheptulin A.A., Kurbatova A.A., Baranov S.A. Modern options of prokinetics in gastroesophageal reflux disease treatment. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2018;28(1):71–7 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-71-77
 146. *Champion M.C.* Prokinetic therapy in gastroesophageal reflux disease. *Can J Gastroenterol.* 1997;11:55B–65B.
 147. *Ren L., Chen W.X., Qian L.J., Li S., Gu M., Shi R.* Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20:2412–9. DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2412
 148. *Kim Y.S., Kim T.H., Choi C.S., Shon Y.W., Kim S.W., Seo G.S., et al.* Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol.* 2005;11(27):4210–4. DOI: 10.3748/wjg.v11.i27.4210
 149. *Ezzat W.F., Fawaz S.A., Fathey H., El Demerdash A.* Virtue of adding prokinetics to proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux disease: prospective study. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;40(4):350–6.
 150. *Chun B.J., Lee D.S.* The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(4):1385–90. DOI: 10.1007/s00405-012-2341-8
 151. *Федорченко Ю.Л.* Сравнительная характеристика прокинетики при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных сахарным диабетом Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013;5:42–8. [Fedorchenko Yu.L. Comparative assessment of prokinetic therapy for gastroesophageal reflux disease in patients

- with diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. Ekspert i klin gastroenterol. 2013;5:42–8 (In Russ.).
152. *Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Симаненков В.И., Абдулхаков С.Р., Агафонова Н.А. и др.* Роль нарушений моторики в патогенезе функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта и современные возможности их лечения (Резолюция Экспертного совета и обзор литературы). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2019;29(6):7–14. [Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Simanenkov V.A., Abdulhakov S.R., Agafonova N.A., et al. The role of motility impairment in the pathogenesis of functional disorders of the gastrointestinal tract and modern possibilities for their treatment (Resolution of an Expert Council and literature review). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2019;29(6):7–14 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-7-14
 153. *Babu S.* Drug Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): Focus on Itopride Hydrochloride. *Indian Practitioner*. 2003;56(12):827–30.
 154. *Мишушкин О.Н., Лоцигина Ю.Н.* Эффективность применения препарата Ганатон в лечении больных ГЭРБ. Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2008;3:20–4. [Minushkin O.N., Loschinina Yu.N. Efficacy of Ganaton in GERD therapy. *Effective Drug Therapy in Gastroenterology*. 2008;3:20–4 (In Russ.).]
 155. *Takeda N., Takemura M., Kanemitsu Y., Hijikata H., Fukumitsu K., Asano T., et al.* Effect of anti-reflux treatment on gastroesophageal reflux-associated chronic cough: Implications of neurogenic and neutrophilic inflammation. *Journal of Asthma*. 2019;15:1–9. DOI: 10.1080/02770903.2019.1641204
 156. *Кардашева С.С., Картавенко И.М., Максимова Н.Б., Юрьева Е.Ю., Попова И.Р., Павлов Ч.С. и др.* Эффективность тримебутина малеата в лечении пациентов с функциональной диспепсией: результаты наблюдательного исследования «TREND». *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2018;28(5):67–76. [Kardasheva S.S., Kartavenko I.M., Maksimova N.B., Yurieva E.Yu., Popova I.R., Pavlov C.S., et al. Efficacy of Trimebutine Maleate (Trimedat®) in the Treatment of Patients with Functional Dyspepsia: Results of the “TREND” Observational Study. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018;28(5):67–76 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-67-76
 157. *Aktas A., Caner B., Ozturk F., Bayhan H., Narin Y., Mentese T.* The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. *Annals of nuclear medicine*. 1999;13(4):231–4. DOI: 10.1007/BF03164897
 158. *Kountouras J., Chatzopoulos D., Zavos C., Boura P., Venizelos J., Kalis A.* Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepato-gastroenterology*. 2002;49(43):193–7.
 159. *Шаторова Н.Л., Пиджимян В.П., Дудина О.В., Яблонская В.Н., Саркисян С.Р.* Применение тримебутина в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2016;1:67–71. [Shapорова N.L., Pidjmyan V.P., Dudina O.V., Yablonskaya V.N., Sarkisyan S.R. Application of trimebutine in treatment of gastroesophageal reflux disease in smoking patients. *Vestnik Rossiiskoi voinno-medicinskoi akademii*. 2016;1:67–71 (In Russ.).]
 160. *Gosselin A.* Effect of Debridat on gastroesophageal reflux as measured by prolonged pH metry. *Gaz Med France*. 1982;89:22.
 161. *Robinson M., Fitzgerald S., Hegedus R., Murthy A., Jokubaitis L., FAST Trial Investigators.* Onset of symptom relief with rabeprazole: a community-based, open-label assessment of patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:445–54. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01181.x
 162. *Caos A., Moskovitz M., Dayal Y., Perdomo C., Niecstro R., Barth J.* Rabeprazole for the prevention of pathologic and symptomatic Relapse of erosive or ulcerative Gastroesophageal Reflux disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2000;95(11):3081–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03179.x
 163. *Birbara C., Breiter J., Perdomo C., Hahne W.* Rabeprazole for the prevention of recurrent erosive or ulcerative gastro-esophageal reflux disease. *Eur Journ of Gastroenterology and Hepatology*. 2000;12:889–97. DOI: 10.1097/00042737-200012080-00008
 164. *Трухманов А.С., Румянцева Д.Е.* Тактика ведения пациентов с разными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия*. *Consilium Medicum*. 2019;1:7–12. [Trukhmanov A.S., Rumiantseva D.E. Management of patients with various type gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology. Surgery. Intensive Care. Consilium Medicum*. 2019;1:7–12 (In Russ.).] DOI: 10.26442/26583739.2019.1.190242
 165. *Fass R., Inadomi J., Han C., Mody R., O’Neil J., Perez M.C.* Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(3):247–53. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.11.021
 166. *Howden C.W., Larsen L.M., Perez M.C., Palmer R., Atkinson S.N.* Clinical trial: efficacy and safety of dexlansoprazole MR 60 and 90 mg in healed erosive oesophagitis – maintenance of healing and symptom relief. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(9):895–907. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04119.x
 167. *Metz D.C., Howden C.W., Perez M.C., Larsen L., O’Neil J., Atkinson S.N.* Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(7):742–54. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03954.x
 168. *Sharma P., Shaheen N.J., Perez M.C., Pilmer B.L., Lee M., Atkinson S.N., et al.* Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation – results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(7):731–41. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03933.x
 169. *Fass R., Sontag S.J., Traxler B., Sostek M.* Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: A double-blind, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:50–6. DOI: 10.1016/s1542-3565(05)00860-8
 170. *Vigneri S., Termini R., Leandro G., Badalamenti S., Pantalena M., Savarino V., et al.* A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med*. 1995;333:1106–10. DOI: 10.1056/NEJM199510263331703
 171. *Hatlebakk J.G., Katz P.O., Kuo B., Kuo B., Castell D.O.* Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40mg daily. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12:1235–40. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1998.00426.x
 172. *Miner P., Orr W., Filippone J., Jokubaitis L., Sloan S.* Rabeprazole in Nonerosive Gastroesophageal Reflux Disease: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *The American Journal Of Gastroenterology*. 2002; 97(6):1332–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05769.x
 173. *Bytzer P., Blum A., De Herdt D., Dubois D., Trial Investigators.* Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:181–8. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01999.x
 174. *Hughes D., Bodger K., Bytzer P., de Herdt D., Dubois D.* Economic Analysis of On-Demand Maintenance Therapy with Proton Pump Inhibitors in Patients with Non-Erosive Reflux Disease. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(10):1031–41. DOI: 10.2165/00019053-200523100-00006

175. *Fass R., Chey W.D., Zakko S.F., Anshivarothai N., Palmer R.N., Perez M.C., et al.* Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(12):1261–72. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04013.x
176. *Peura D., Pilmer B., Hunt B., Mody R., Perez M.C.* Distinguishing the impact of dexlansoprazole on heartburn vs. regurgitation in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:1303–11. DOI: 10.1111/apt.12504
177. *Sigterman K.E., van Pinxteren B., Bonis P.A., Lau J., Numans M.E.* Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD002095. DOI: 10.1002/14651858.CD002095.pub5
178. *Robinson M., Horn J.* Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. What the Practising Physician needs to know. *Drug.* 2003;63(24):2739–54. DOI: 10.2165/00003495-200363240-00004
179. *Besancon M., Simon A., Sachs G., Shin J.M.* Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J. Biol Chem.* 1997;272:22438–46. DOI: 10.1074/jbc.272.36.22438
180. *Kromer W.* Relative efficacies of gastric proton-pump inhibitors on a milligram basis: desired and undesired SH reactions. cokinetic profiles of PPIs can influence their safety Impact of chirality. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2001;234:3–11. DOI: 10.1080/003655201753265389
181. *Kromer W., Kruger U., Huber R., Hartmann M., Steini-jans V.W.* Differences in pH dependent activation rates of substituted benzimidazoles and control over acid secretion and onset of symptom biological in vitro correlates. *Pharmacology.* 1998;56:57–70. DOI: 10.1159/000028183
182. *Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M., Jornod P., Blum A.L.* Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1507–14. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01496.x
183. *Horn J.* Review article: understanding the pharmacodynamic and pharmacokinetic differences between proton pump inhibitors – focus on pKa and metabolism. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics Symposium Series.* 2006;2:340–50. DOI: 10.1111/j.1746-6342.2006.00065.x
184. *Dekkers C.P., Beker J.A., Thjodleifsson B., Gabryelewicz A., Bell N.E., Humphries T.J.* Double-blind placebo controlled comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. The European Rabeprazole Study Group. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(1):49–57. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00438.x
185. *Scott J.L., Dunn C.J., Mallarkey G., Sharpe M.* Esomeprazole. A review of its use in the management of acid-related disorders. *Drugs.* 2002;62(10):1503–38. DOI: 10.2165/00003495-200262100-00006
186. *Miner P. Jr, Katz P.O., Chen Y., Sostek M.* Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: A five-way cross-over study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2616–20. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.08783.x
187. *Miner P. Jr, Katz P.O., Chen Y., Sostek M.* Reanalysis of intragastric pH results based on updated correction factors for Slimline® and Zinetics™ 24 single-use pH catheters. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(2):404–5. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00401_3.x
188. *Lind T., Rydberg L., Kyleback A., Jonsson A., Andersson T., Hasselgren G., et al.* Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:861–7. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00813.x
189. *Li M.J., Li Q., Sun M., Liu L.* Comparative effectiveness and acceptability of the FDA-licensed proton pump inhibitors for erosive esophagitis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(39):e8120. DOI: 10.1097/MD.00000000000008120
190. *Kahrilas P.J., Falk G.W., Johnson D.A., Schmitt C., Collins D.W., Whipple J., et al.* Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(10):1249–58. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00856.x
191. *Richter J.E., Kahrilas P.J., Johanson J., Maton P., Breiter J.R., Hwang C., et al.* Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):656–65. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.3600_b.x
192. *Bhad M.E., Abdul S., Jaiswal S., Chandewar A.V.* MUPS Tablets – A Brief Review. *International Journal of PharmTech Research.* 2010;2(1):847–55.
193. *Шиндина Т.С., Максимов М.Л., Кропова О.Е.* Ингибиторы протонной помпы в терапии кислотозависимых заболеваний. *РМЖ.* 2014;22(20):1459–63. [Shindina T.S., Maksimov M.L., Kropova O.E. Proton pump inhibitors in therapy for acid-base disorders. *RMJ.* 2014;22(20):1459–63 (In Russ.)].
194. *Kukulka M., Wu J., Perez M.C.* Pharmacokinetics and safety of dexlansoprazole MR in adolescents with symptomatic GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):41–7. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31822a323a
195. *Vakily M., Zhang W., Wu J., Atkinson S.N., Darcy M.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(3):627–38. DOI: 10.1185/03007990802693883
196. *Zhang W., Wu J., Atkinson S.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety evaluation of a single and multiple 60 mg, 90 mg, and 120 mg oral doses of modified-release TAK-390 (TAK-390MR) and 30 mg oral doses of lansoprazole in healthy subjects. *Gastroenterology.* 2007;132(52):487A.
197. *Behm B.W., Peura D.A.* Dexlansoprazole MR for the management of gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;5:439–45. DOI: 10.1586/egh.11.37
198. *Shin J.M., Kim N.* Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19:25–35. DOI: 10.5056/jnm.2013.19.1.25
199. *Fass R., Johnson D.A., Orr W.C., Han C., Mody R., Stern K.N., et al.* The Effect of Dexlansoprazole MR on Nocturnal Heartburn and GERD-Related Sleep Disturbances in Patients With Symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(3):421–31. DOI: 10.1038/ajg.2010.458
200. *Freedberg D.E., Kim L.S., Yang Y.X.* The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2017;152(4):706–15. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.031
201. *Moayyedi P., Delaney B., Forman D.* Gastro-oesophageal reflux disease. *Clin Evid.* 2005;14:567–81.
202. *Targownik L.E., Lix L.M., Leung S., Leslie W.D.* Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology.* 2010;138:896–904. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.11.014
203. *Ngamruengphong S., Leontiadis G.I., Radhi S., Dentino A., Nugent K.* Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1209–18. DOI: 10.1038/ajg.2011.113
204. *Bavishi C., Dupont H.L.* Systematic review: The use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:1269–81. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04874.x

205. Eom C.S., Jeon C.Y., Lim J.W., Cho E., Park S.M., Lee K. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2011;183:310–9. DOI: 10.1503/cmaj.092129
206. Johnstone J., Nerenberg K., Loeb M. Meta-analysis: Proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:1165–77. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04284.x
207. Lind T., Havelund T., Lundell L., Glise H., Lauritsen K., Pedersen S.A., et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis – a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13:907–14. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00564.x
208. Pace F., Tonini M., Pallotta S., Molteni P., Porro G.B. Systematic review: Maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken “on-demand”. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:195–204. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03381.x
209. Ogawa R., Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(8):509–33. DOI: 10.2165/11531320-000000000-00000
210. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U., Klotz U., Meineke I., Seufferlein T., Brockmüller J. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(1):19–31. DOI: 10.1007/s00228-008-0576-5
211. Caos A., Breiter J., Perdomo C., Barth J. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. *Alim Pharmacol Ther*. 2005;22:193–202. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02555.x
212. Заборовский А.В., Маев И.В., Андреев Д.Н., Тарарина Л.А. Плеiotропные эффекты рабепразола и их роль в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2017;27(3):18–26. [Zaborovskiy A.V., Maev I.V., Andreyev D.N., Tararina L.A. Pleiotropic effects of rabeprazole at acid-related diseases. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2017;27(3):18–26 (In Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-18-26
213. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеев С.А., Барановский А.Ю. и др. Инфекция *Helicobacter pylori* при длительной терапии кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонной помпы (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 22 марта 2018 г.). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2018;28(3):26–32. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Alekseyenko S.A., Baranovsky A.Yu., et al. *Helicobacter pylori* infection at long-term treatment by proton pump inhibitors for acid-related diseases (Literature review and resolution of Advisory council, March 22, 2018). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018;28(3):26–32 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-26-32
214. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Румянцева Д.Е. Современные достижения в диагностике и лечении рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):4–12. [V.T. Ivashkin, I.V. Maev, A.S. Trukhmanov, D.E. Rumyantseva. Modern achievements in the diagnosis and treatment of the refractory gastroesophageal reflux disease. *Therapeutic Archive*. 2018;90(8):4–12. DOI: 10.26442/terarkh20189084-12
215. Roman S., Mion F. Refractory GERD, Beyond Proton Pump Inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;43:99–103. DOI: 10.1016/j.coph.2018.09.001
216. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Алгоритм ведения пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ. *РМЖ*. 2015;28:1682–3. [Yevsyutina Yu.V., Trukhmanov A.S. Management of refractory GERD patients. *RMJ*. 2015;28:1682–3 (In Russ.)].
217. Ichikawa H., Sugimoto M., Sugimoto K., Andoh A., Furuta T. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016;31:716–26. DOI: 10.1111/jgh.13233
218. Samer C.F., Lorenzini K.I., Rollason V., Daali Y., Desmeules J.A., et al. Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. *Mol Diagn Ther*. 2013;17:165–84. DOI: 10.1007/s40291-013-0028-5
219. Sarosiek I., Olyae M., Majewski M., Sidorenko E., Roeser K., Sostarich S., et al. Significant Increase of Esophageal Mucin Secretion in Patients with Reflux Esophagitis After Healing with Rabeprazole: Its Esophagoprotective Potential. *Dig. Dis. Sci*. 2009;54:2137–42. DOI: 10.1007/s10620-008-0589-z
220. Takiuchi H., Asado S., Umegaki E., Tahashi Y., Ohshiba S. Effects of proton pump inhibitors: omeprazole, lansoprazole and E-3810 on the gastric mucin. In: *Proc. 10* World Congress of Gastroenterol*. Los Angeles, 1994.
221. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Гоник М.И. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):98–104. doi: 10.26442/00403660.2020.04.000568. [Ivashkin V. T., Trukhmanov A. S., Gonik M.I. Rebamipide in gastroesophageal reflux disease therapy. *Terapevticheskiy arkhiv*. 92(4):98–104 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000568
222. Pandolfino J.E., Vela M.F. Esophageal-reflux monitoring. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:917–30. DOI: 10.1016/j.gie.2008.09.022
223. Саблин О.А., Ильчишина Т.А. Проблемы ноцицепции при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: диагностика и лечение раздраженного пищевода. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):118–24. [Sablina O.A., Ilchishina T.A. Nociception in gastroesophageal reflux disease: diagnosis and treatment of irritable oesophagus. *Therapeutic Archive*. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018;90(8):118–24 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh2018908118-124
224. Wileman S.M., McCann S., Grant A.M., Krukowski Z.H., Bruce J. Medical versus surgical management for GERD in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;17(3):CD003243. DOI: 10.1002/14651858.CD003243.pub2
225. Strugala V., Bassin J., Swales V.S., Lindow S.W., Dettmar P.W., Thomas E.C.M. Assessment of the Safety and Efficacy of a Raft-Forming Alginate Reflux Suppressant (Liquid Gaviscon) for the Treatment of Heartburn during Pregnancy. *International Scholarly Research Network Obstetrics and Gynecology*. 2012(9):481870. DOI: 10.5402/2012/481870
226. Lindow S.W., Regnell P., Sykes J., Little S. An open-label, multicentre study to assess the safety and efficacy of a novel reflux suppressant (Gaviscon Advance) in the treatment of heartburn during pregnancy. *International Journal of Clinical Practice*. 2003;57(3):175–9.
227. Mandel K.G., Daggy B. P., Brodie D. A., Jacoby H. I. Review article: alginate-raft formulation in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2000;14:669–90. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00759.x

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kont07@yandex.ru;
119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Маев Игорь Вениаминович — академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Трухманов Александр Сергеевич* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: troukh@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: tatlapina@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Сторонова Ольга Андреевна — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: storonova@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Зайратьянц Олег Вадимович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ovzair@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3606-3823>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Director, Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kont07@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Igor V. Maev — Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Alexander S. Trukhmanov* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: troukh@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Tatyana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tatlapina@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Olga A. Storonova — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Functional Diagnostics, Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: storonova@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Oleg V. Zayratyants — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Pathology, Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: ovzair@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3606-3823>

Дронова Ольга Борисовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии факультета последипломной подготовки специалистов ДПО ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: mdc2005@yandex.ru; 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6.

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.
Контактная информация: proped@mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Пирогов Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом эндоскопии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: pirogov@mail.ru; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Сайфутдинов Рафик Глимзянович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной и поликлинической терапии КГМА филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: rgsbancorp@mail.ru; 420012, г. Казань, ул. Муштары, д. 11.

Успенский Юрий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: uspenskiy65@mail.ru; 191014, г. Санкт Петербург, Литейный проспект, д. 56.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Андреев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dna-mit8(a)mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Olga B. Dronova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Surgery, Orenburg State Medical University.
Contact information: mdc2005@yandex.ru; 460000, Orenburg, Sovetskaya str., 6.

Yury A. Kucheryavyy — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry; Researcher, Laboratory of Functional Research in Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: proped@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Sergei S. Pirogov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, Herzen Moscow Oncology Research Center — Branch of the National Medical Research Radiology Center.
Contact information: pirogov@mail.ru; 125284, Moscow, Vtoroy Botkinskiy Proezd, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Rafik G. Sayfutdinov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Hospital and Outpatient Therapy, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: rgsbancorp@mail.ru; 420012, Kazan, Mushtari str., 11.

Yury P. Uspenskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Faculty Therapy named after V.A. Valdman, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.
Contact information: uspenskiy65@mail.ru; 191014, St. Petersburg, Liteyniy prospekt, 56.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Arkady A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: arkalshep@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Dmitriy N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry; Researcher, Laboratory of Functional Research in Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: dna-mit8(a)mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Румянцева Диана Евгеньевна — кандидат медицинских наук, врач отделения гастроэнтерологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: diana-ryazanceva@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

Diana E. Rumyantseva — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Gastroenterology, Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: diana-ryazanceva@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

Поступила: 25.05.2020 Принята: 29.06.2020 Опубликована: 30.08.2020
Submitted: 25.05.2020 Accepted: 29.06.2020 Published: 30.08.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author