



Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека)

В.Т. Ивашкин¹, А.С. Трухманов¹, И.В. Маев², О.М. Драпкина³, М.А. Ливзан⁴,
А.И. Мартынов², Т.Л. Лапина¹, А.В. Параскевова^{1*}, Д.Н. Андреев², О.П. Алексеева⁵,
С.А. Алексеенко⁶, А.Ю. Барановский⁷, О.В. Зайратьянц², О.Ю. Зольникова¹,
О.Б. Дронова⁸, И.Л. Кляритская⁹, Н.В. Корочанская¹⁰, Ю.А. Кучерявый¹¹, С.Н. Маммаев¹²,
М.Ф. Осипенко¹³, С.С. Пирогов¹⁴, Е.А. Полуэктова¹, Д.Е. Румянцева¹, Р.Г. Сайфутдинов¹⁵,
О.А. Сторонова¹, Ю.П. Успенский^{16,17}, И.Б. Хлынов¹⁸, В.В. Цуканов¹⁹, А.А. Шептулин¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

⁵ ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Российская Федерация

⁹ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

¹¹ АО «Ильинская больница», Красногорск, Московская область, Российская Федерация

¹² ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Махачкала, Российская Федерация

¹³ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

¹⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹⁵ Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

¹⁶ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁷ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁸ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

¹⁹ ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация

Цель. Настоящие рекомендации разработаны для практикующих врачей с целью их ознакомления с современными методами диагностики, особенностями ведения и фармакотерапии пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Основные положения. ГЭРБ является наиболее частой причиной посещения пациентами поликлиник. Выделяют пищеводные и внепищеводные проявления ГЭРБ. Жалобы пациентов на изжогу и регургитацию остаются наиболее чувствительными и специфичными клиническими проявлениями ГЭРБ. Диагноз ГЭРБ устанавливается на основании анамнестических данных, инструментального обследования (обнаружение рефлюкс-эзофагита при эндоскопическом исследовании пищевода, выявление патологического гастроэзофагеального рефлюкса при рН-метрии и/или рН-импедансометрии). Пациентам с подозрением на ГЭРБ и отсутствием эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки пищевода или наличием эрозивного эзофагита степени А по Лос-Анджелесской классификации по данным эзофагогастродуоденоскопии рекомендовано проведение суточной рН-метрии на фоне отмены ингибиторов протонной помпы для исключения или подтверждения диагноза ГЭРБ. Пациентам с внепищеводными проявлениями ГЭРБ без классических симптомов (изжога, регургитация) рекомендовано проведение суточной рН-импедансометрии с отменой терапии ингибиторами протонной помпы. При решении вопроса о хирургическом лечении всем пациентам необходимо проведение манометрии пищевода высокого разрешения и суточной рН-импедансометрии. К осложнениям ГЭРБ относят кровотечения, стриктуры, пищевод Баррета и аденокарциному пищевода. Основными группами препаратов, используемых в лечении ГЭРБ, являются ингибиторы протонной помпы, калий-конкурентные блокаторы протонной помпы, альгинаты, антациды, прокинетики. Ингибиторы протонной помпы являются препаратами выбора при лечении и симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, и имеющегося эрозивного эзофагита. Комбинированная терапия ребамипидом с ингибиторами протонной помпы повышает эффективность купирования симптомов ГЭРБ, а также сокращает частоту рецидивов.

Заключение. Настоящие клинические рекомендации позволят улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам с ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэзофагеальный рефлюкс, внепищеводные проявления, пищевод Баррета, манометрия пищевода высокого разрешения, суточная рН-импедансометрия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В., Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И., Лапина Т.Л., Параскевова А.В., Андреев Д.Н., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Зайратьянц О.В., Зольникова О.Ю., Дронова О.Б., Клярская И.Л., Корочанская Н.В., Кучерявый Ю.А., Маммаев С.Н., Осипенко М.Ф., Пирогов С.С., Полуэктова Е.А., Румянцева Д.Е., Сайфутдинов Р.Г., Сторонова О.А., Успенский Ю.П., Хлынов И.Б., Цуканов В.В., Шептулин А.А. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(5):111–135. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135>

Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, Scientific Community for Human Microbiome Research)

Vladimir T. Ivashkin¹, Alexander S. Trukhmanov¹, Igor V. Maev², Oxana M. Drapkina³, Maria A. Livzan⁴, Anatoliy I. Martynov², Tatiana L. Lapina¹, Anna V. Paraskevova^{1*}, Dmitry N. Andreev², Olga P. Alexeeva⁵, Sergei A. Alekseenko⁶, Andrey Yu. Baranovsky⁷, Oleg V. Zayratyants², Oxana Yu. Zolnikova¹, Olga B. Dronova⁸, Irina L. Klyarskaia⁹, Natalia V. Korochanskaya¹⁰, Yury A. Kucheryavyy¹¹, Diana E. Rumyantseva¹, Suleiman N. Mammaev¹², Marina F. Osipenko¹³, Sergey S. Pirogov¹⁴, Elena A. Poluektova¹, Rafik G. Sayfutdinov¹⁵, Olga A. Storonova¹, Yury P. Uspenskiy^{16,17}, Igor B. Khlynov¹⁸, Vladislav V. Tsukanov¹⁹, Arkadiy A. Sheptulin¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

³ National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

⁴ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

⁵ Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁶ Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

⁷ Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁸ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

⁹ V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

¹⁰ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

¹¹ Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Moscow region, Russian Federation

¹² Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation

¹³ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

¹⁴ Moscow Research Oncological Institute named after P.A. Gertsen — Branch of National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation

¹⁵ Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

¹⁶ First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁷ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁸ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

¹⁹ Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Division "Scientific Research Institute of Medical Problems of the North", Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim. These recommendations are developed for practitioners in order to familiarize them with modern diagnostic methods, management features and pharmacotherapy of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD).

General provisions. GERD is the most common reason for patients to visit clinics. There are esophageal and extraesophageal manifestations of GERD. Patients' complaints of heartburn and regurgitation remain the most sensitive and specific clinical manifestations of GERD. The diagnosis of GERD is established on the basis of anamnestic data, instrumental examination (detection of reflux esophagitis during upper gastrointestinal endoscopy, detection of pathological gastroesophageal reflux with 24-hour pH-metry or/and 24-hour pH-impedance monitoring). Patients with suspected GERD and the absence of erosive and ulcerative changes in the mucous membrane of the esophagus or the presence of erosive esophagitis of Grade A according to Los Angeles Classification of Gastroesophageal Reflux Disease are recommended to conduct 24-hour pH-metry on PPI off to exclude or confirm the diagnosis of GERD. Patients with extraesophageal manifestations of GERD without classic symptoms (heartburn, regurgitation) are recommended to undergo 24-hour pH-impedance monitoring with discontinuation of proton pump inhibitor therapy. When deciding on surgical treatment, all patients need to perform high-resolution esophageal manometry and 24-hour pH-impedance monitoring. Complications of GERD include bleeding, strictures, Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. The main groups of medications used in the treatment of GERD are proton pump inhibitors (PPIs), potassium-competitive acid blockers (P-CABs), alginates, antacids, and prokinetics. PPIs are the drugs of choice in the treatment of both symptoms of gastroesophageal reflux disease and existing erosive esophagitis. Combination therapy Rebamipide with PPIs increases the effectiveness of relief of GERD symptoms, as well as reduces the frequency of relapses.

Conclusion. These clinical recommendations will improve the quality of medical care for patients with GERD.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, gastroesophageal reflux, extraesophageal manifestations, Barrett's esophagus, high-resolution esophageal manometry, 24-hour pH-impedance monitoring

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

For citation: Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Drapkina O.M., Livzan M.A., Martynov A.I., Lapina T.L., Paraskevova A.V., Andreev D.N., Alexeeva O.P., Alekseenko S.A., Baranovsky A.Yu., Zayratyants O.V., Zolnikova O.Yu., Dronova O.B., Klieritskaia I.L., Korochanskaya N.V., Kucheryavy Yu.A., Rumyantseva D.E., Mammaev S.N., Osipenko M.F., Pirogov S.S., Poluektova E.A., Saifutdinov R.G., Storonova O.A., Uspenskiy Yu.P., Khlynov I.B., Tsukanov V.V., Sheptulin A.A. Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, Scientific Community for Human Microbiome Research). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(5):111–135. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135>

1. Краткая информация о заболевании или состоянии (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — это хроническое заболевание, характеризующееся первичным нарушением моторно-эвакуаторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта, функции пищевода-желудочного перехода и наличием патологического гастроэзофагеального рефлюкса. Состав гастроэзофагеального рефлюктата может быть,

как желудочным, так и смешанным, включая дуоденальное содержимое. В результате патологического воздействия гастроэзофагеального рефлюктата на слизистую оболочку пищевода формируются клинические симптомы, а при длительном воздействии в многослойном плоском эпителии могут развиваться воспалительные, дистрофические, эрозивно-язвенные и метапластические изменения [1, 2].

Одним из грозных осложнений ГЭРБ является замещение многослойного плоского эпителия пищевода метаплазированным цилиндрическим эпителием кишечного типа (пищевод Баррета). Пищевод Баррета (ПБ) является фактором риска развития аденокарциномы пищевода (АКП).

1.2. Этиология и патогенез заболевания

В основе патогенеза ГЭРБ лежит нарушение функции пищеводно-желудочного перехода в сочетании с нарушением клиренса пищевода. Целостность слизистой оболочки пищевода обусловлена равновесием между факторами агрессии (частые и/или длительные гастроэзофагеальные рефлюксы (ГЭР)) и способностью слизистой оболочки противодействовать патологическому ГЭР [1].

На развитие ГЭРБ влияют наличие преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (ПРНПС) и нарушение опорожнения желудка [9]. ПРНПС — это эпизоды кратковременного расслабления нижнего пищеводного сфинктера (НПС) вне акта глотка. Несмотря на то что они носят физиологический характер, увеличение количества ПРНПС в постпрандиальном периоде ведет к появлению патологического ГЭР у пациентов с ГЭРБ [10].

Наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) является важным патогенетическим фактором развития ГЭРБ [1, 3]. Пищеводно-желудочный переход формирует антирефлюксный барьер, представленный гладкой мускулатурой НПС и окруженный косыми мышцами желудка. ГПОД представляет собой проксимальное смещение пищеводно-желудочного перехода, увеличивающее несостоятельность антирефлюксного барьера и количества ГЭР. Кроме того, у пациентов с ГПОД чаще определяются нарушения пищеводного клиренса, увеличение количества и продолжительности ПРНПС [11].

Пищеводный клиренс защищает слизистую оболочку пищевода от патологического воздействия ГЭР. Выделяют объемный и химический пищеводный клиренс. Объемный клиренс определяется как очищение слизистой оболочки от рефлюктата во время перистальтики пищевода, а химический обусловлен нейтрализующим действием бикарбонатов слюны [12].

Замедление моторно-эвакуаторной функции желудка и нарушение его опорожнения ведут к растяжению стенок желудка и увеличению внутрижелудочного давления, что, в свою очередь, провоцирует ПРНПС и увеличивает количество патологических ГЭР [11].

Патологический ГЭР вызывает высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов, способствующих развитию эзофагита и его клинических проявлений [1, 3]. У пациентов с рефлюкс-эзофагитом отмечается увеличение экспрессии интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-8, интерферона- γ (ИФН- γ) [4]. Пациенты с высоким уровнем ИЛ-8 имеют более «яркую» клиническую и эндоскопическую картину ГЭРБ [5].

Важным компонентом в патогенезе развития ГЭРБ является нарушение строения и функционирования слизисто-эпителиального барьера пищевода, представленного преэпителиальным, эпителиальным и постэпителиальными уровнями [6]. Нарушение целостности эпителия слизистой

оболочки пищевода и изменение ее барьерной функции приводят к воздействию ГЭР на субэпителиальном уровне, что ведет к висцеральной гиперчувствительности [6, 8].

У пациентов с ГЭРБ следует также обратить внимание на характер межклеточных соединений в слизистой оболочке эпителия пищевода. В исследовании, проведенном N.A. Tobey et al., было продемонстрировано, что размер межклеточных пространств в биоптатах слизистой пищевода был значительно больше у пациентов с жалобами на изжогу, чем в группе здоровых добровольцев [7].

Систематический анализ факторов риска развития ГЭРБ показал, что симптомы заболевания чаще встречаются у лиц старше 50 лет, курящих, в анамнезе у которых есть прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) и/или аспирин. При анализе 30 исследований было выявлено, что распространенность ГЭРБ увеличивалась среди курящих лиц (ОШ — 19,6; 95%-ный ДИ (95% ДИ): 14,9–24,7), по сравнению с некурящими (ОШ — 15,9; 95% ДИ: 13,1–19,0). Анализ 10 исследований продемонстрировал, что среди пациентов, принимавших НПВС и/или аспирин, распространенность симптомов ГЭРБ была значительно выше (ОШ — 25,5; 95% ДИ: 18,4–33,3 vs. ОШ — 19,6; 95% ДИ: 14,5–25,1), чем у пациентов, которые эти лекарственные препараты не принимали (ОШ — 1,44; 95% ДИ: 1,10–1,88) [13].

Еще одним важным фактором риска развития ГЭРБ является ожирение. При избыточной массе тела повышается внутрибрюшное давление и нарушается опорожнение желудка, что ведет к снижению давления покоя НПС, увеличению количества ПРНПС и частым патологическим ГЭР [13, 14]. Многие исследования демонстрируют влияние ожирения на тяжесть течения ГЭРБ. Систематический обзор и метаанализ 40 работ показал связь между абдоминальным ожирением и эрозивным эзофагитом, ПБ и АКП. Так, пациенты с абдоминальным ожирением имели более высокий риск развития эрозивного эзофагита (ОШ — 1,87; 95% ДИ: 1,51–2,31), ПБ (ОШ — 1,98; 95% ДИ: 1,52–2,31) и АКП (ОШ — 2,51; 95% ДИ: 1,54–4,06) по сравнению с пациентами с нормальным индексом массы тела [15]. Последний метаанализ наглядно показал, что самая низкая распространенность ГЭРБ выявлена у лиц с ИМТ < 18,5 кг/м² (ОШ — 6,64; 95% ДИ: 3,40–110,82), тогда как самая высокая распространенность регистрировалась у лиц с ИМТ \geq 30,0 кг/м² (ОШ — 2,63; 95% ДИ: 17,33–128,41) [16]. Говоря об образе жизни пациентов с ожирением и ГЭРБ, следует отметить, что в данной группе пациентов на развитие патологического ГЭР влияет поздний ужин (< 3 часов до сна) и еда в горизонтальном положении [17].

1.3. Эпидемиология

ГЭРБ является наиболее частой причиной посещения пациентами поликлиник. Согласно

последнему метаанализу, обобщившему результаты 102 исследований, глобальная распространенность ГЭРБ составляет 13,98 % (95% ДИ: 12,47–15,56) [16]. Симптомы ГЭРБ снижают качество жизни и могут требовать изменения образа жизни, пожизненного приема лекарств, а также хирургического вмешательства [18].

В России опубликовано несколько крупных исследований по анализу распространенности ГЭРБ [19–21]. В крупном исследовании по распространенности изжоги («Анализ Распространенности Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА)»), опубликованном в 2008 г., было опрошено 15 208 человек с конечным анализом данных 14 521 респондента. Исследование проводилось в таких крупных городах России, как Екатеринбург, Тюмень, Краснодар, Самара, Пермь, Казань, Москва, Нижний Новгород, Кемерово, Новосибирск, Красноярск. Полученные результаты показали, что 2/3 анкетированных испытывали изжогу часто и постоянно, 22,7 % опрошенных испытывали изжогу более двух раз в неделю [19].

В еще одном исследовании, проводимом с 2006 по 2007 гг. с использованием опросника, созданного на основе опросника клиники Мэйо, было выявлено, что среди 7828 опрошенных 47,5 % респондентов когда-либо испытывали изжогу. Данное исследование проводилось в 6 городах России: Казани, Кемерово, Красноярске, Рязани, Санкт-Петербурге, Саранске. По результатам этого исследования распространенность ГЭРБ среди населения составила 13,3 % [20].

Совсем недавно, в 2022 г., были опубликованы результаты многоцентрового исследования по распространенности симптомов ГЭРБ у пациентов поликлиник в России. Исследование проводилось с 2015 по 2017 г. в Москве, Казани, Омске, Новосибирске, Ростове-на-Дону, Рязани, Твери и Челябинске. Анкетирование прошли 7216 человек, проанализировано было 6132 анкеты пациентов в возрасте от 18 до 90 лет. Распространенность ГЭРБ среди пациентов поликлиник составила 34,2 % [21].

Результаты проведенных крупных эпидемиологических исследований демонстрируют рост распространенности ГЭРБ среди населения России. Как уже ранее было отмечено, одним из грозных осложнений ГЭРБ является ПБ, который, в свою очередь, является фактором риска развития АКП. Согласно недавнему метаанализу L.N. Eusebi et al. (2021 г.), обобщившему результаты 44 исследований, частота гистологически верифицированного ПБ у пациентов с ГЭРБ составляет 7,2 % (95% ДИ: 5,4–9,3), тогда как эндоскопические признаки ПБ выявляются у 12,0 % больных (95% ДИ: 5,5–20,3) [22]. Риск развития АКП у пациентов с ПБ без дисплазии эпителия составляет около 0,2–0,5 % в год, при наличии дисплазии низкой степени ежегодный риск увеличивается до 0,7 %, а у пациентов с дисплазией высокой степени риск развития неоплазии составляет около 7 % в год [23]. В России заболеваемость раком пищевода в 2010 г. составляла 5,2 на 100 000 населения, а в 2020 г. — 5,4 на 100 000 населения [24]. Среднегодовой темп прироста заболеваемости составил 0,96 %, рост заболеваемости за 10 лет — 10,18 % [25].

1.4. Кодирование по МКБ-10

K21 — Гастроэзофагеальный рефлюкс

K21.0 — Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом

K21.9 — Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита

K22.1 — Язва пищевода

K22.7 — Пищевод Баррета

1.5. Классификация

Согласно Монреальской классификации выделяют ГЭРБ с пищеводными и внепищеводными проявлениями [26].

К пищеводным проявлениям ГЭРБ в первую очередь относят такие симптомы, как изжога и регургитация. Пациентов могут также беспокоить боль в эпигастрии, нарушение сна [26]. Клиническая картина ГЭРБ неспецифична, и необходимо проводить дифференциальный диагноз с такими заболеваниями, как ахалазия кардии, эозинофильный эзофагит, гиперчувствительность к рефлюксу, функциональные расстройства, параэзофагеальная грыжа, а также сердечными и легочными заболеваниями [27].

Жалобы пациентов на изжогу и регургитацию остаются наиболее чувствительными (30–76 %) и специфичными (62–96 %) клиническими проявлениями ГЭРБ [28].

Наиболее изнурительна ночная изжога, так как она вызывает нарушения сна, что может приводить к дневной усталости, снижению выполнения повседневных задач, плохому настроению и ухудшению качества жизни пациентов с ГЭРБ [29–31]. До 75 % пациентов с ночной изжогой отмечают ее негативное влияние на качество сна [30].

Среди основных симптомов ГЭРБ можно выделить также отрыжку, которая встречается у 52 % больных, дисфагию и одинофагию, выявляемые у 19 % пациентов [32].

Некардиальная боль в грудной клетке является еще одним симптомом ГЭРБ. Патологический ГЭР может вызывать приступы боли за грудиной, по ходу пищевода, имитирующую коронарную боль, без сопутствующей изжоги или регургитации. Некардиальная боль в грудной клетке хоть и может купироваться приемом нитратов, но при проведении дифференциального диагноза следует обратить внимание на то, что она не связана с физической нагрузкой и обусловлена нарушениями перистальтики пищевода (неэффективная перистальтика пищевода, эзофагоспазм). Также на некардиальную боль оказывает влияние снижение давления покоя

нижнего пищеводного сфинктера, что способствует частым патологическим ГЭРБ [26, 32, 33].

К *внепищеводным проявлениям ГЭРБ*, согласно Монреальской классификации, относят две группы симптомов, среди которых симптомы, достаточно убедительно связанные с ГЭРБ: хронический кашель, связанный с рефлюксом, хронический ларингит, бронхиальная астма, эрозии твердых тканей зубов, и те, связь которых с ГЭРБ лишь предполагается: фарингит, синусит, легочный фиброз, средний отит [26, 32]. При этом внепищеводные проявления ГЭРБ редко протекают изолированно, без основных жалоб, характерных для ГЭРБ [26].

Для постановки диагноза ГЭРБ эти симптомы имеют низкую чувствительность и специфичность. Использование в качестве основного метода диагностики ГЭРБ с внепищеводными проявлениями только положительного ответа на антисекреторную терапию может привести к несвоевременной диагностике других возможных причин данных жалоб, а именно заболеваний гортани и легких [3].

Недавно опубликованный метаанализ, обобщивший результаты 28 исследований с участием 4379 человек (2309 чел. — пациенты с ГЭРБ, 2070 чел. — группа контроля), показал, что обобщенная частота эрозий твердых тканей зубов у пациентов с ГЭРБ составила 51,524 % (95% ДИ: 39,742–63,221), а в группе контроля — 21,351 % (95% ДИ: 9,234–36,807) [34]. Лечение внепищеводных проявлений ГЭРБ представляет собой сложную задачу. Даже при наличии подтвержденной ГЭРБ трудно проследить причинно-следственную связь ГЭРБ с внепищеводными симптомами, особенно при отсутствии ответа на антисекреторную терапию ингибиторами протонной помпы [35]. Результаты метаанализа, опубликованного в 2016 г., продемонстрировали, что у пациентов с ларингофарингеальным рефлюксом (ЛФР), принимавшими ИПП и получавшими плацебо, статистически значимой разницы выявлено не было (ОШ — 1,22; 95% ДИ: 0,93–1,58; $p = 0,149$) [36].

Першение в горле, осиплость голоса, сухой кашель могут быть результатом ЛФР [32]. ЛФР представляет собой ретроградный заброс желудочного содержимого в глотку и гортань, вызывающий разнообразные симптомы [36]. Механизм развития ЛФР при ГЭРБ заключается в стимуляции желудочным содержимым афферентных путей блуждающего нерва и непосредственным действием на слизистую гортани ГЭР. По сравнению со слизистой оболочкой пищевода слизистые оболочки гортани и глотки менее устойчивы к действию патологического рефлюктата [36–38].

Осложнения ГЭРБ

К осложнениям ГЭРБ относят кровотечения, стриктуры, ПБ и АКП [26, 32]. ГЭРБ, осложненная кровотечением, встречается редко и наблюдается преимущественно у пациентов с эрозивно-язвенным эзофагитом [39].

Стриктуры пищевода развиваются в результате тяжелого течения ГЭРБ, когда воспаление в слизистой оболочке пищевода приводит к сужению его просвета, что затрудняет прохождение пищи. Основной жалобой пациентов со стриктурой пищевода является дисфагия. В ведении пациентов со стриктурой в дополнение к антисекреторной терапии необходимо проведение эндоскопической дилатации [26].

Риск развития ПБ у пациентов с ГЭРБ составляет 10–15 %. К факторам риска развития ПБ относят длительно текущую ГЭРБ, мужской пол, ожирение и возраст старше 50 лет [23]. В крупном систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном в 2020 г., было продемонстрировано, что около 12 % пациентов с аденокарциномой пищевода ранее в анамнезе имели установленный диагноз ПБ [40].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), 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

• Всем пациентам с симптомами ГЭРБ необходимо разработать план обследования и определить тактику ведения [41].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: изжога и регургитация являются основными характерными симптомами ГЭРБ. Традиционно изжога являлась основным симптомом, оцениваемым в клинических испытаниях, проводимых у пациентов с ГЭРБ [42, 43]. Изжога является типичным симптомом ГЭРБ с высокой чувствительностью и специфичностью [41]. Так, для анализа эпидемиологии ГЭРБ в крупных систематических обзорах и метаанализах в качестве основного симптома ГЭРБ авторы часто рассматривают жалобы на изжогу и регургитацию [44, 45].

2.2. Инструментальная диагностика

• Пациентам с симптомами ГЭРБ для подтверждения диагноза при отсутствии противопоказаний рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: при проведении ЭГДС и выявлении эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки пищевода используется Лос-Анджелесская классификация, согласно которой выделяют четыре степени эрозивного эзофагита: А–D степени [46].

Степень А — один (или более) участок поврежденной слизистой оболочки размером до 5 мм, расположенный на вершине складки.

Степень В — один (или более) участок поврежденной слизистой оболочки размером более 5 мм, расположенный на вершине складки.

Степень С — один (или более) участок поврежденной слизистой оболочки, распространяющийся на слизистую оболочку между двумя или более складками с вовлечением менее 75 % окружности пищевода.

Степень D — один (или более) участок поврежденной слизистой оболочки с вовлечением более 75 % окружности пищевода.

Кроме этого, при эндоскопическом исследовании можно диагностировать ПБ с его оценкой по Пражской классификации при наличии морфологического подтверждения [41, 47].

Оценить замыкательную функцию кардии при эзофагогастродуоденоскопии достаточно сложно, так как рефлексорно в ответ на введение эндоскопа и инсuffляцию воздуха кардия открывается [32].

К изменениям, однозначно устанавливающим наличие у пациента ГЭРБ по результатам эзофагогастродуоденоскопии, относят эзофагиты степени С и D по Лос-Анджелесской классификации, ПБ, стриктуры пищевода [48]. Только у 30 % пациентов с изжогой, не получавших ранее терапию, выявляется эрозивный эзофагит. Среди пациентов с изжогой, получавших антисекреторную терапию, эрозивный эзофагит диагностируется менее чем в 10 % случаев [49]. Эрозивный эзофагит степени А по Лос-Анджелесской классификации может обнаруживаться у 5–7,5 % здоровых добровольцев [1, 50–52]. Согласно данным Лионского консенсуса наличие эзофагита степени А у пациентов без клинических проявлений не является достаточным для установления диагноза эрозивной ГЭРБ [1, 3, 53].

Эрозивный эзофагит степени В по Лос-Анджелесской классификации, при наличии типичных клинических симптомов, является диагностическим критерием ГЭРБ. Эрозивный эзофагит степени D по Лос-Анджелесской классификации является манифестацией тяжелой ГЭРБ [32, 41].

При сохранении жалоб эзофагогастродуоденоскопию целесообразно повторить через 2–4 недели после отмены антисекреторной терапии для уточнения диагноза и проведения дифференциального диагноза с эозинофильным эзофагитом.

В свою очередь, эозинофильный эзофагит — это диагноз, требующий морфологического подтверждения. В биоптатах слизистой оболочки пищевода при окраске гематоксилином и эозином при большом увеличении ($\times 400$) микроскопа определяется более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа [54].

• Пациентам с подозрением на ГЭРБ и отсутствием эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки пищевода или наличием эрозивного эзофагита степени А по Лос-Анджелесской классификации рекомендовано проведение суточной рН-метрии на фоне отмены ингибиторов протонной помпы для исключения или подтверждения диагноза ГЭРБ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Внутрпищеводная суточная рН-метрия — метод диагностики, направленный на выявление патологического гастроэзофагеального рефлюкса. Основным показателем суточной рН-метрии является общее время с $\text{pH} < 4,0$ единиц в пищеводе. Согласно Лионскому консенсусу общее время с $\text{pH} < 4,0$ единиц в пищеводе менее 4 % — норма, 4–6 % — сомнительно в установлении диагноза ГЭРБ, более 6 % характерно для ГЭРБ [53].

Проведение суточной рН-импедансометрии пищевода является более информативным методом диагностики ГЭРБ, позволяющим диагностировать и слабокислые, и слабощелочные рефлюксы в пищевод, а не только кислые [55]. Согласно Лионскому консенсусу количество рефлюксов менее 40 по данным суточной рН-импедансометрии является физиологическим, 40–80 ГЭР — неуверительным для установления диагноза ГЭРБ, а более 80 рефлюксов является патологическим и характерным для ГЭРБ. Также рН-импедансометрия позволяет выявить патологическую отрыжку и руминацию, которые необходимо дифференцировать с патологическим ГЭР [53].

Такие дополнительные параметры импедансометрии, как средний ночной базальный импеданс (СНБИ) и индекс пост-рефлюксной глоток индуцированной перистальтической волны (ПППВ), позволяют оценить клиренс пищевода, снижение резистентности его слизистой оболочки и эффективность перистальтики, тем самым повышая диагностическую ценность импедансометрии в установлении диагноза ГЭРБ [32, 48].

СНБИ — параметр, отражающий средний уровень базального импеданса слизистой оболочки пищевода. Уровень СНБИ коррелирует с воспалительными изменениями в пищеводе. Результаты проведенных исследований продемонстрировали, что этот показатель ниже у пациентов с эрозивным эзофагитом по сравнению

с пациентами с неэрозивным рефлюкс эзофагитом [56, 57].

Индекс ПГПВ — еще один параметр импедансометрии для оценки химического пищевода клиренса и эффективности двигательной функции пищевода. Может также рассматриваться как дополнительный критерий дифференциального диагноза между эрозивной и неэрозивной формами ГЭРБ [56].

Взаимосвязь между симптомами и гастроэзофагеальным рефлюксом можно оценить с помощью индекса симптома и вероятности ассоциации симптома. Чтобы рассчитать индекс симптома, вычисляется отношение общего количества ГЭР, связанных с жалобами, к общему количеству жалоб в течение всего периода наблюдения. Индекс симптома более 50 % и вероятность ассоциации симптома более 95 % считаются положительными [3].

• Пациентам с ГЭРБ, с сохраняющимися на фоне терапии ингибиторами протонной помпы жалобами на изжогу, регургитацию и/или некардиальную боль в груди, рекомендовано проведение суточной рН-импедансометрии на фоне терапии ингибиторами протонной помпы для исключения рефрактерной ГЭРБ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: за последние три десятилетия роль суточной рН-импедансометрии в диагностике ГЭРБ, в том числе рефрактерной, усилилась [58]. Суточная рН-импедансометрия у пациентов с сохраняющимися клиническими проявлениями ГЭРБ рекомендована на фоне антисекреторной терапии. С целью диагностики возможной гиперчувствительности к рефлюксу необходимо проведение суточной рН-импедансометрии, которая является «золотым стандартом» обследования пациентов с рефрактерной ГЭРБ [59]. Механизм развития гиперчувствительности пищевода до конца не ясен. Одним из возможных механизмов является воздействие гастроэзофагеального рефлюктата на нервные окончания слизистой оболочки пищевода [7, 60].

Причинами рефрактерности к терапии ингибиторами протонной помпы, кроме гиперчувствительности пищевода, могут быть сохраняющийся патологический ГЭР или другие заболевания (ахалазия кардии, внепищеводные проявления ГЭРБ, функциональная изжога, болезни сердца) [61].

При выявлении по данным суточной рН-импедансометрии уровня общего времени с $pH < 4,0$ единиц в пищеводе больше 6 % времени исследования на фоне антисекреторной терапии можно сделать вывод о неэффективности проводимой антисекреторной терапии.

При выявлении по данным суточной рН-импедансометрии общего времени с $pH < 4,0$

единиц в пищеводе менее 4 % времени исследования; физиологического количества рефлюксов (менее 40) можно предположить функциональное расстройство пищевода [35].

• Пациентам с внепищеводными проявлениями ГЭРБ без классических симптомов (изжога, регургитация) рекомендовано проведение суточной рН-импедансометрии с отменой терапии ингибиторами протонной помпы.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: для исследования внепищеводных проявлений суточная рН-импедансометрия проводится с отменой антисекреторной терапии [32]. Индекс симптома > 50 %, вероятность ассоциации симптомов > 95 % и высокий уровень времени с $pH < 4,0$ единиц в пищеводе увеличивают достоверность диагноза ГЭРБ [62]. Ранние исследования рН ротоглотки были многообещающими и демонстрировали связь с ЛФР. Однако в последующем результаты суточной рН-импедансометрии показали, что снижение рН в ротоглотке может быть связано не только с ЛФР [63, 64]. Для диагностики ЛФР рекомендуется применение современных комбинированных рН-импедансометрических зондов с расположением как минимум одного рН-датчика и одного импедансного канала на 1 см выше ВПС [65, 66].

• При решении вопроса о хирургическом лечении всем пациентам необходимо проведение манометрии пищевода высокого разрешения и суточной рН-импедансометрии. Манометрия пищевода высокого разрешения и суточная рН-импедансометрия являются «золотым стандартом» обследования пациентов с ГЭРБ при решении вопроса о хирургическом лечении.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: перед проведением антирефлюксной операции рекомендовано проведение манометрии пищевода высокого разрешения для оценки сократительного резерва пищевода и исключения ахалазии кардии [32]. Манометрия пищевода высокого разрешения — это метод диагностики, направленный на исследование двигательной функции пищевода, оценку давления покая верхнего и нижнего пищеводных сфинктеров [67]. Низкое давление покоя нижнего пищеводного сфинктера и неэффективная перистальтика пищевода часто сопровождают тяжелые формы ГЭРБ. Кроме того, манометрия пищевода высокого разрешения позволяет оценить уровень нижнего пищеводного сфинктера для последующего установления зонда для проведения суточной рН-импедансометрии [3].

Современная манометрия пищевода высокого разрешения позволяет определить резерв сократительной способности грудного отдела пищевода, с помощью которого можно прогнозировать вероятность возникновения осложнений

в постоперационном периоде после фундопликации [67]. Проведение теста быстрых глотков позволяет спрогнозировать появление в первую очередь дисфагии, которая является наиболее частым осложнением у пациентов в постоперационном периоде после антирефлюксного хирургического вмешательства [68]. Дисфагия является потенциальным осложнением антирефлюксной хирургии [69].

Манометрия пищевода высокого разрешения рекомендована пациентам с некардиальной болью в грудной клетке и пациентам, не отвечающим на терапию ингибиторами протонной помпы, для уточнения диагноза [3].

Выполнение манометрии пищевода высокого разрешения в предоперационном периоде позволяет исключить наличие таких заболеваний, как первичные нарушения перистальтики пищевода: ахалазия кардии или диффузный эзофагоспазм, а также определить уровень, на который необходимо будет впоследствии установить зонд для проведения суточной рН-импедансометрии [70]. Пациентам с доказанным гиперконтрактильным пищеводом, ГЭРБ с нормальной функцией пищеводно-желудочного перехода хирургическое лечение не показано [1].

• Рентгенологическое исследование пищевода с сульфатом бария не следует использовать в качестве непосредственной диагностики ГЭРБ [1, 3]. Выявление патологического рефлюкса путем рентгенологического исследования пищевода с бариевой взвесью является менее чувствительным и специфичным по сравнению с рН-импедансометрией [3]. Однако данное исследование необходимо для выявления ГПОД и определения ее типа.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Консервативное лечение

Большинство пациентов с нетяжелой формой ГЭРБ отмечают положительную динамику регресса и контроля симптомов при оптимизации образа жизни и питания, нормализации веса, использовании фармакотерапии, особенно ингибиторов протонной помпы. Основными группами препаратов, используемых в лечении ГЭРБ, являются ингибиторы протонной помпы, калий-конкурентные блокаторы протонной помпы, альгинаты, антациды, прокинетики [71].

• Изменение образа жизни пациентов с ГЭРБ включает следующие рекомендации: снижение массы тела для пациентов с избыточным весом, сон с приподнятым изголовьем кровати у пациентов с ночными симптомами, отказ от курения и употребления алкоголя, избегание позднего ужина, уменьшение в рационе продуктов, потенциально

усугубляющих патологический рефлюкс (кофе, шоколад, газированные напитки, острые и кислые продукты, цитрусовые, продукты с высоким содержанием жира).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: неправильные пищевые привычки, переедание и ночные «перекусы» влияют на развитие ГЭРБ. Анализ 50 статей, касающихся диеты и образа жизни пациентов с ГЭРБ, продемонстрировал положительную корреляционную связь между рефлюкс-эзофагитом и чрезмерным потреблением кофе и чая. Анализ данных 60 718 пациентов, среди которых было 38 104 мужчины и 22 614 женщины, среди которых у 1438 был подтвержден диагноз рефлюкс-эзофагита, показал, что злоупотребление жирной едой, курение и употребление алкоголя положительно коррелируют с развитием рефлюкс-эзофагита. В то время как соблюдение вегетарианской диеты, наличие в рационе фруктов и овощей отрицательно коррелировало с риском развития ГЭРБ [72].

В систематическом обзоре 2017 г. было продемонстрировано, что симптомы ГЭРБ чаще встречаются у пациентов в возрасте старше 50 лет с ожирением [13].

Первым шагом в лечении ГЭРБ является модификация образа жизни с рекомендациями по питанию, такими как увеличение потребления клетчатки и снижение содержания жира в пище [73].

Общая рекомендация для пациентов — избегать продуктов и напитков, которые, по их опыту, вызывают симптомы ГЭРБ [73].

В недавнем проспективном когортном исследовании M. Singh et al. показали, что лица с избыточным весом, прошедшие структурированную программу снижения веса в сочетании с повышенной физической активностью, не только потеряли вес, но и продемонстрировали уменьшение тяжести ГЭРБ [74].

Результаты метаанализа, опубликованного в 2019 г., показали, что не было существенной связи между потреблением чая и риском развития ГЭРБ [75].

Существует множество исследований, посвященных риску развития ГЭРБ и употреблению кофе. Однако результаты метаанализа, опубликованного в 2014 г., продемонстрировали отсутствие влияния кофе на давление нижнего пищеводного сфинктера [76].

Говоря о связи развития симптомов ГЭРБ с употреблением алкоголя, следует отметить, что концентрация алкоголя в сыворотке крови < 70 мг/дл не влияет на функцию нижнего пищеводного сфинктера. При анализе частоты употребления алкоголя субъекты, которые пили чаще, чем 3–5 раз в неделю, имели более сильную корреляцию с риском развития ГЭРБ

по сравнению с теми, кто употреблял алкоголь реже [77].

В ходе недавнего систематического обзора было выявлено, что ГЭРБ связана со многими нерегулярными привычками в питании и образе жизни, например привычкой перекусывать ночью: ОШ — 5,08 (95% ДИ: 4,03–6,4); пропуском завтрака: ОШ — 2,7 (95% ДИ: 2,17–3,35); поспешной едой: ОШ — 4,06 (95% ДИ: 3,11–5,29); употреблением очень горячей еды: ОШ — 1,81 (95% ДИ: 1,37–2,4); перееданием: ОШ — 2,85 (95% ДИ: 2,18–3,73). Ведет к увеличению распространенности ГЭРБ и рацион с высоким содержанием жира (ОШ — 7,568; 95% ДИ: 4,557–8,908). Последний прием пищи менее чем за три часа до сна также влияет на развитие симптомов ГЭРБ (ОШ — 7,45; 95% ДИ: 3,38–16,4). А вот физическая активность (физические упражнения более 30 минут более 3 раз в неделю) уменьшает риск развития ГЭРБ (ОШ — 0,7; 95% ДИ: 0,6–0,9). Говоря о курении и потреблении алкоголя, следует отметить, что они также влияют на развитие ГЭРБ (ОШ — 1,19; 95% ДИ: 1,12–1,264 и ОШ — 1,278; 95% ДИ: 1,207–1,353 соответственно) [72].

• Пациентам с ГЭРБ рекомендована терапия ИПП с целью лечения эрозивного эзофагита.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: ингибиторы протонной помпы являются препаратами выбора при лечении и симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, и имеющегося эрозивного эзофагита [79, 80]. В настоящее время применяются следующие ИПП: омепразол, лансопразол, рабепразол, пантопразол, эзомепразол и декслансопразол. Проведенные метаанализы не показывают существенных различий в их эффективности в качестве терапии ГЭРБ [81, 82]. ИПП следует принимать за 30 минут до еды, чтобы обеспечить максимальную их эффективность. Хотя смена ИПП распространена в клинической практике, существует ограниченное количество данных, подтверждающих эту практику. Результаты рандомизированного двойного слепого исследования показали, что пациенты с ГЭРБ, не отвечающие на терапию лансопразолом один раз в день, отмечают такой же клинический эффект при увеличении дозировки лансопразола до двух раз в день, как и от его замены на эзомепразол один раз в день. Необходимость перехода с одного ИПП на другой при частичном клиническом ответе на терапию или отсутствии ответа должна быть подтверждена при проведении суточной рН-метрии. Смена ИПП может быть рассмотрена для пациентов с незначительными побочными эффектами [3].

Благодаря высокой константе диссоциации рКа 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 [83–88].

Фармакокинетические особенности рабепразола обуславливают эффективное купирование дневной и контроль ночной изжоги с первого дня терапии [89, 90]. Благодаря стимуляции синтеза слизи и муцинов обеспечивается собственный цитопротективный эффект, что обеспечивает высокую частоту заживления эрозий пищевода [83] и поддержания длительной ремиссии ГЭРБ, в том числе при приеме по требованию [89, 90].

ИПП более эффективны в лечении эрозивного эзофагита по сравнению с Н2-блокаторами гистаминовых рецепторов [80]. Оптимизация назначения ИПП представляет собой прием ИПП в адекватной дозе с возможностью повышения до двойной дозы и/или переходом на другой ИПП. Около 40 % пациентов с симптомами ГЭРБ не отвечают на терапию ИПП [26]. Длительный прием ИПП рекомендован пациентам с тяжелым эрозивным эзофагитом или ПБ.

Отсутствие у пациентов по данным ЭГДС эрозивно-язвенных изменений пищевода, нормальные показатели общего времени с рН < 4,0 единицы в пищеводе в течение суток (менее 4 % времени исследования) свидетельствуют в пользу функционального заболевания пищевода. В таком случае пациентам необходимо дообследование и проведение манометрии пищевода высокого разрешения для исключения двигательных нарушений пищевода. Необходимо рекомендовать прекращение терапии ингибиторами протонной помпы и соблюдение рекомендаций по образу жизни. Пациенты без ГЭРБ, вероятно, имеют альтернативное объяснение беспокоящих их симптомов, которые могут быть рассмотрены в рамках функционального расстройства [3].

Пациентов с неэрозивным рефлюкс-эзофагитом и другими неосложненными формами ГЭРБ можно успешно лечить в режиме дозирования ИПП «по требованию». В рандомизированном контролируемом исследовании, опубликованном в 1999 г., 83 % пациентов с неэрозивным рефлюкс-эзофагитом, принимавших 20 мг омепразола в режиме «по требованию», чувствовали себя удовлетворительно и находились в ремиссии в течение 6 месяцев по сравнению с 56 % пациентов с ГЭРБ, получавших плацебо [90].

При выявлении эрозивного эзофагита степени А по Лос-Анджелесской классификации вероятность его заживления в течение 4 недель лечения высока. Основной курс в данном случае может составлять 4 недели с использованием стандартной дозы ИПП (рабепразол 20 мг в день, или эзомепразол 40 мг в день, или омепразол 20 мг два раза

в день, или декслансопразол 60 мг в день, или пантопразол 40 мг в день) желательно с проведением контрольной эзофагогастродуоденоскопии [1].

У пациентов с эрозивным эзофагитом В, С, D по данным ЭГДС и общим временем с $\text{pH} < 4,0$ единиц в пищеводе в течение суток более 6 % времени исследования на фоне положительной клинической и эндоскопической картины при приеме ИПП в стандартной дозировке рекомендовано снижение дозы ИПП с последующей поддерживающей терапией [3]. При выявлении множественных эрозий пищевода, а также осложнений ГЭРБ курс лечения ИПП должен составлять не менее 8 недель.

Прием ИПП в стандартной дозе от 4 до 8 недель считается безопасным и подходит для пациентов с типичными симптомами патологического ГЭР [9]. Клиническое улучшение после 8-недельного курса терапии ИПП в стандартной дозировке отмечается у большинства больных с ГЭРБ [91].

В то же время, согласно рандомизированным клиническим исследованиям, около трети пациентов с ГЭРБ, получающих ИПП в стандартной дозе в течение 8 недель лечения, не полностью отвечают на терапию. Результаты рандомизированных клинических исследований показали, что наименее эффективны ИПП в стандартной дозе в течение 8 недель при лечении тяжелого эрозивного эзофагита. В связи с чем продолжительность терапии ИПП у пациентов с таким эрозивным эзофагитом может быть увеличена до 12 недель [35].

При рефрактерной ГЭРБ жалобы у пациентов сохраняются, несмотря на проводимую терапию. Также сохраняются эрозивные изменения по данным ЭГДС и/или изменения по данным суточной pH -импедансометрии, характерные для патологического ГЭР. Под термином рефрактерной ГЭРБ понимается ранее диагностированная ГЭРБ, которая остается клинически резистентной к проводимой терапии. Наиболее часто рефрактерная ГЭРБ встречается у женщин с низким индексом массы тела, диспепсическими жалобами или синдромом раздраженного кишечника, нарушениями сна [35].

Что касается лечения ГЭРБ, гастроэнтерологи в целом согласны с тем, что общепризнанные преимущества ИПП намного перевешивают их теоретические риски [3]. В опубликованном ранее систематическом обзоре было продемонстрировано, что у пациентов с ГЭРБ на фоне терапии ингибиторами протонной помпы отмечается положительная динамика. До 93 % пациентов отмечали уменьшение симптомов на фоне терапии (95% ДИ: 87–99) [92]. В систематический обзор, опубликованный в 2023 г., был включен 1691 пациент, среди которых были пациенты с неэрозивным, эрозивным эзофагитом и некардиальной болью в грудной клетке. Тест

с ИПП по результатам исследования в отношении диагноза ГЭРБ обладал высокой чувствительностью — 79 % (95% ДИ: 72–84), но не такой высокой специфичностью — 45 % (95% ДИ: 40–49). Причем и для НЭРБ, и для эрозивного эзофагита результаты были схожи. В отношении диагноза некардиальной боли в грудной клетке и чувствительность, и специфичность теста с ИПП были высокие и составили 79 % (95% ДИ: 69–86) и 79 % (95% ДИ: 69–86) соответственно [93].

ИПП используются не только в лечении ГЭРБ, но и в лечении язвенной болезни, функциональной диспепсии, при синдроме Золлингера — Эллисона и других заболеваниях [94]. Последние годы уделяется большое внимание вопросам депрескрайбинга ИПП [95]. Стратегия депрескрайбинга ИПП направлена на снижение дозировки ИПП или переход на терапию по схеме «в режиме по требованию» после достижения желаемого эффекта от ИПП [95].

У ИПП так же, как и у других препаратов, есть побочные эффекты. Среди побочных эффектов выделяют головную боль, боль в животе, тошноту, рвоту, диарею, запор и метеоризм [3]. Эти относительно незначительные побочные эффекты возникают нечасто и уменьшаются при прекращении их приема. Иногда эти побочные эффекты могут быть специфичными для конкретного препарата из группы ИПП, и при переходе на другой ИПП побочные эффекты нивелируются [3]. ИПП в целом демонстрируют невысокую частоту побочных эффектов (< 2 %) [1]. При назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития таких побочных эффектов, как избыточный бактериальный рост, инфекция *Clostridioides difficile* (*C. difficile*), остеопороз и пневмония среди пациентов старше 65 лет [1].

В опубликованном недавно крупном плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании Р. Моауеди et al. исследовали 17 598 пациентов в возрасте 65 лет и старше, получавших лечение ривароксабаном и/или аспиринном. Все пациенты были случайным образом распределены для терапии ИПП (пантопразол 40 мг в день, $n = 8791$, или плацебо, $n = 8807$). После рандомизации данные собирались и анализировались с 6-месячными интервалами в течение 3 лет с целью выявления потенциальных побочных эффектов ИПП, включая пневмонию, инфекцию *Clostridioides difficile* (*C. difficile*), другие кишечные инфекции, переломы, атрофию слизистой оболочки желудка, хроническую болезнь почек, слабоумие, сердечно-сосудистые заболевания. В ходе исследования существенных различий между группами, принимавшими ИПП и получавшими плацебо, выявлено не было. За исключением кишечных инфекций (1,0 % в группе плацебо против 1,4 % в группе ИПП): ОШ — 1,33,

95% ДИ: 1,01–1,75. Авторы пришли к выводу, что применение пантопразола в течение 3 лет ассоциировалось только с незначительным повышением риска развития кишечных инфекций [96].

Дополнительная фармакотерапия

• Клиницисты должны персонализировать дополнительную фармакотерапию в зависимости от фенотипа ГЭРБ, в отличие от эмпирического использования этих лекарственных средств. К дополнительным средствам лечения ГЭРБ относят альгинаты для облегчения симптомов, эзофагопротекторы для ускорения эпителизации эрозий и защиты слизистой, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов для купирования ночной симптоматики, прокинетики при замедлении моторно-эвакуаторной функции желудка, препараты урсодезоксихолевой кислоты при дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: в качестве дополнительной терапии можно использовать блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, одновременное применение которых с ИПП не снижает антисекреторный эффект ИПП, а наоборот, способствует лучшему контролю за рН желудка [97].

Причина, по которой терапия ИПП может быть неэффективна у пациентов с ГЭРБ, может заключаться в наличии у пациента не кислого, а слабокислого или слабощелочного рефлюкса, который может быть диагностирован при проведении суточной рН-импедансометрии. Гастроэзофагеальный рефлюктат имеет преимущественно кислый характер у 50 % больных ГЭРБ, кислый с желчным компонентом — у 39,7 %, и 10,3 % пациентов имеют желчный рефлюкс [1]. В таком случае к терапии ИПП следует добавлять в различных комбинациях следующие препараты: антациды, эзофагопротекторы, прокинетики, урсодезоксихолевую кислоту, ребамипид [1].

Ребамипид обладает особым механизмом защиты слизистой оболочки пищевода, положительно влияя на эпителиальную проницаемость, основную причину нарушения защитных механизмов слизистой оболочки. Ребамипид стимулирует синтез белков плотных контактов (клаудин-3, клаудин-4) [1, 6, 95, 98]. S.M. Yoon et al. продемонстрировали в своей работе, что при морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки пищевода пациентов с НЭРБ, получавших ребамипид в течение 8 недель, определялась более выраженная положительная динамика — значительное уменьшение количества лимфоцитов и размеров межклеточных пространств в эпителии пищевода — по сравнению с группой плацебо ($p = 0,026$ и $p = 0,024$ соответственно) [100, 101]. В другом исследовании было продемонстрировано, что ребамипид снижает экспрессию

мРНК ИЛ-8, тем самым предотвращая рецидив симптомов ГЭРБ [101, 102].

• Комбинированная терапия ребамипидом с ингибиторами протонной помпы повышает эффективность купирования симптомов ГЭРБ, а также сокращает частоту рецидивов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: действие ребамипида на слизистую оболочку пищевода при рефлюкс-эзофагите продолжает изучаться. В исследовании с участием 501 пациента в течение 4-недельного курса лечения комбинированная терапия эзомепразолом и ребамипидом была более эффективной в уменьшении симптомов рефлюкс-эзофагита, чем монотерапия эзомепразолом [104]. S.M. Yoon et al. в ходе своей работы также показали, что уменьшение выраженности симптомов на 50 % и более было зарегистрировано у 74,1 % пациентов, принимавших лансопризол в сочетании с ребамипидом, и у 51,7 % пациентов в группе лансопризола и плацебо, $p = 0,020$ [101]. У больных с эрозивным эзофагитом степени А и В по Лос-Анджелесской классификации на фоне монотерапии ИПП в течение 12 месяцев после завершения курса лечения в 52,4 % случаев отмечался рецидив симптомов, в отличие от пациентов, получавших ИПП в сочетании с ребамипидом, у которых рецидив возникал лишь в 20 % случаев, $p < 0,05$ [101].

Прокинетики

• Применение прокинетиков при лечении ГЭРБ обусловлено их способностью восстанавливать физиологическое состояние пищевода, опосредованно через нормализацию моторики желудка улучшая пищеводный клиренс и уменьшая количество ПРНПС. Наибольший эффект прокинетики оказывают при сочетании ГЭРБ и функциональной диспепсии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: данные о применении прокинетиков при лечении ГЭРБ ограничены. Метоклопрамид опосредованно повышает давление в нижнем пищеводном сфинктере, усиливает перистальтику пищевода и ускоряет опорожнение желудка [3]. У пациентов с рефрактерной ГЭРБ добавление к терапии прокинетиков нецелесообразно [35]. ГЭРБ часто сочетается с функциональной диспепсией, что связано с нарушением аккомодации фундального отдела желудка и увеличением частоты эпизодов ПРНПС [104]. В раннем метаанализе было продемонстрировано, что комбинированная терапия ГЭРБ прокинетиками и ИПП улучшает качество жизни пациентов и уменьшает симптомы ГЭРБ. В ходе метаанализа было показано, что сочетание прокинетиков с ИПП в лечении ГЭРБ приводит к достоверному уменьшению количества ГЭР по сравнению с монотерапией ИПП (95%

ДИ: $-5,96;-1,78$), $p = 0,0003$) [105]. Недавний метаанализ L. Xi et al. (2021 г.), обобщивший результаты 14 исследований (1437 пациентов), продемонстрировал, что добавление прокинетики к ИПП способствует более выраженному регрессу симптоматики заболевания в сравнении с монотерапией ИПП (ОШ — 1,185, 95% ДИ: 1,042–1,348; $p = 0,010$) [106]. Эффективность прокинетиков в лечении ГЭРБ обусловлена их способностью влиять на патогенез ГЭРБ: опосредованно повышать тонус нижнего пищеводного сфинктера, ускорять эвакуацию из желудка [107]. Ускорение опорожнения желудка под действием прокинетиков ведет к уменьшению воздействия на пищевод патологического ГЭР у пациентов с рефлюкс-эзофагитом. Метаанализ, включавший 16 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных добавлению прокинетиков к терапии ГЭРБ, с популяцией 1446 пациентов, показал значимое уменьшение симптомов ГЭРБ по сравнению с монотерапией ИПП (ОШ разрешения симптомов рефлюкса — 1,22; 95% ДИ: 1,11–1,35; $p < 0,0001$); При этом клиническое течение ГЭРБ улучшалось как для пациентов с нерефрактерной формой (ОШ — 1,18, 95% ДИ: 1,07–1,30), так и с рефрактерной формой (ОШ — 1,47, 95% ДИ: 1,15–1,88). Эффективность комбинации ИПП и прокинетиков не зависит от этнических особенностей и наблюдается как у «западной», так и у «восточной» популяций. Отмечено, что стойкий клинический эффект наблюдается при длительности терапии не менее 4 недель (ОШ — 1,26, 95% ДИ: 1,10–1,43) [108]. Согласно рекомендациям Японского общества гастроэнтерологов по диагностике и лечению ГЭРБ добавление прокинетиков к терапии целесообразно при неэффективности монотерапии ИПП [72]. Новый прокинети́ческий препарат акотиа́мид 100 мг 3 раза в день является перспективным препаратом для терапии симптомов диспепсии, ГЭРБ и НЭРБ. Акотиа́мид значительно снижал показатели частоты регургитации, боли и жжения в эпигастральной области в исследовании у пациентов с рефрактерной к ИПП НЭРБ. Акотиа́мид уменьшает общее число явлений кислого рефлюкса [109]. На фоне применения акотиа́мида уменьшается степень неэффективности перистальтики пищевода при небольшой (2–5 см) длине разрыва сокращения его стенки (фрагментированность перистальтики). Влияние акотиа́мида на фрагментированность перистальтики проксимального отдела пищевода предотвращает распространение рефлюкса на проксимальный отдел пищевода [110]. Комбинированная терапия акотиа́мидом и ИПП снижает выраженность клинических симптомов ГЭРБ [111–113].

- Среди группы прокинетиков для лечения пациентов с ГЭРБ препарат итоприда гидрохлорид

выделяет отсутствие ограничений по длительности применения, а также благоприятный профиль безопасности.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Прокинети́ческий 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 преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера [114–117]. При использовании итоприда в составе комбинированной терапии с ИПП при ГЭРБ обнаружено, что он достоверно усиливает сократительную активность НПС и моторику желудка, ускоряет желудочную эвакуацию, восстанавливает гастродуоденальную координацию [118, 119] и оказывает достоверное влияние на купирование изжоги [120]. Итоприд в комбинации с рабепразолом доказанно улучшает клиническое течение хронического кашля, обусловленного ГЭРБ [121]. Длительность терапии итоприда гидрохлоридом должна составлять не менее 8-ми недель

Эзофагопротекторы

- Эзофагопротекторы — это новая группа препаратов на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата в биоадгезивной форме. Комбинация гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата обеспечивает защиту слизистой оболочки пищевода.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: гиалуроновая кислота влияет на обновление клеток эпителия слизистой оболочки и способствует заживлению эрозий. Хондроитина сульфат — это гликозаминогликан, который оказывает заживляющее действие на слизистую пищевода и желудка, а биоадгезивная формула препарата способствует эффективной защите слизистой оболочки, образуя барьер между слизистой и патологическим ГЭР. Заживляющий язвы и эрозии эффект эзофагопротекторов обусловлен совместным действием двух соединений [122]. Опубликованный недавно систематический обзор и метаанализ трех исследований, включавших 181 пациента с эрозивным эзофагитом, показал, что комбинированная терапия ИПП и эзофагопротекторами значительно эффективнее, чем монотерапия ИПП в отношении полной эпителизации эрозий пищевода в течение 28 дней терапии (ОШ — 1,267, 95% ДИ: 1,082–1,483; $p = 0,003$) [123].

Альгинаты и антациды

- В лечении рефлюкс-эзофагита основной группой препаратов являются ИПП. Однако результаты проведенных исследований демонстрируют,

что альгинаты и антациды эффективны в купировании симптомов ГЭРБ. Антациды и альгинаты могут быть использованы как в качестве монотерапии изжоги, не сопровождающейся развитием эрозивного эзофагита, так и в комплексной терапии ГЭРБ.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: альгинаты используются в лечении рефлюкс-эзофагита на протяжении последних 30 лет. Альгинаты создают защитный барьер на поверхности желудочного содержимого, тем самым уменьшая количество гастроэзофагеальных и дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов [1, 124]. Благодаря этой способности образовывать барьер альгинатные антациды нашли применение в борьбе с постпрандиальной изжогой и регургитацией. Для пациентов с частичным ответом на ИПП добавление альгинатных антацидов служит полезным дополнением [125]. Метаанализ, включавший 14 исследований (2095 пациентов), продемонстрировал, что терапия альгинатами уменьшала симптомы ГЭРБ достоверно лучше по сравнению с плацебо и антацидами (ОШ — 4,42; 95% ДИ: 2,45–7,97; $p = 0,001$) [124]. Антациды и альгинаты следует принимать в зависимости от выраженности симптомов обычно после еды и на ночь до стойкого купирования симптомов, затем в режиме «по требованию» [1].

Калий конкурентные блокаторы протонной помпы

• Калий конкурентные блокаторы протонной помпы являются перспективными антисекреторными средствами, которые блокируют секрецию соляной кислоты и рассматриваются как препараты для лечения кислотозависимых заболеваний органов желудочно-кишечного тракта в будущем.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: ИПП являются препаратами первой линии при лечении ГЭРБ. В метаболизме ИПП важную роль играет цитохром P450 2C19 (CYP2C19), который определяет разную скорость метаболизма ИПП, в частности, у разных этнических групп. Калий конкурентные блокаторы протонной помпы (не зарегистрированы в РФ) разработаны для дальнейшего совершенствования кислотосупрессивной терапии. Исследования физико-химических свойств этой группы препаратов показали, что калий конкурентные блокаторы протонной помпы обладают высокой растворимостью и стабильностью в широком диапазоне pH в кислой среде желудка. Исследования также продемонстрировали, что калий конкурентные блокаторы протонной помпы накапливаются и сохраняют свое антисекреторное действие более 24 часов [126].

Согласно современным японским рекомендациям пациентам с ГЭРБ назначают калий

конкурентные блокаторы в дозе 20 мг в сутки в течение 4 недель. В случае положительной динамики рекомендован переход на поддерживающую дозировку, при отсутствии эффекта через 4 недели необходимо продолжить терапию до 8 недель [71].

В систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном в 2021 г., было продемонстрировано, что калий конкурентный блокатор протонной помпы вонопрозан также эффективен в терапии ГЭРБ, как и ИПП. Анализ 56 исследований показал, что эффективность и частота нежелательных явлений у пациентов, принимавших вонопрозан и ИПП, составляет 1,06 (0,99–1,13) и 1,08 (0,96–1,22), соответственно [127]. В настоящее время проходит большое количество клинических исследований эффективности калий конкурентных блокаторов в терапии ГЭРБ.

Ведение беременных пациенток с ГЭРБ

• Ведение беременных с жалобами на изжогу является довольно сложной задачей. В первую очередь необходимо дать рекомендации по изменению образа жизни. К лекарственным средствам, применяемым у пациенток на всех сроках беременности, относят альгинаты.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: распространенность симптомов ГЭРБ при беременности очень высока и составляет до 80 % в третьем триместре. Альгинаты являются безопасными препаратами в качестве терапии изжоги у беременных [128].

3.2 Хирургическое лечение

• Хирургическое лечение показано при осложненном течении ГЭРБ (повторные кровотечения, пептические стриктуры пищевода, развитие ПБ с дисплазией эпителия высокой степени, частые аспирационные пневмонии). В некоторых случаях, когда пациент по тем или иным объективным или субъективным причинам не может получать консервативную терапию, следует также рассмотреть вопрос о хирургическом лечении и при осложненном течении [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: лапароскопическая фундопликация часто используется у пациентов без ожирения. Тип фундопликации может быть индивидуальным, с проведением частичной фундопликации у пациентов с гипомоторикой пищевода или сниженным перистальтическим резервом по данным манометрии пищевода высокого разрешения при подозрении на риск возникновения послеоперационной дисфагии. Исследования показывают купирование симптомов ГЭРБ, сохраняющееся длительно на протяжении 5–10 лет наблюдений [41, 129].

Хирургическое лечение ГЭРБ более эффективно у тех пациентов с ГЭРБ, у которых ИПП эффективны [130, 131]. При неэффективности ИПП и внепищеводных проявлениях ГЭРБ хирургическое лечение также менее эффективно [1].

Рассматривать вопрос об оперативном лечении нужно совместно с опытным хирургом, после выполнения мероприятий по нормализации образа жизни, проведения суточной рН-импедансометрии для доказательства наличия патологического гастроэзофагеального рефлюкса, а также манометрии пищевода высокого

разрешения для выявления возможных противопоказаний к оперативному лечению в виде выраженных дефектов перистальтики грудного отдела пищевода [1].

4 Организация оказания медицинской помощи

Оказание плановой специализированной медицинской помощи больным с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью осуществляется как в амбулаторных, так и в стационарных условиях согласно стандарту медицинской помощи взрослым, утвержденному Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 722н от 09.11.2012 г.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Заиратьянц О.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Болезни пищевода и желудка. М.: МЕДпресс-информ, 2002. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. Diseases of esophagus and stomach. Moscow: MEDpress-inform Publ., 2002. (In Russ.)].
- Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B., Yadlapati R., Spechler S.J. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):27–56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538
- Fitzgerald R.C., Onwuegbusi B.A., Bajaj-Elliott M., Saeed I.T., Burnham W.R., Farthing M.J. Diversity in the oesophageal phenotypic response to gastro-oesophageal reflux: Immunological determinants. *Gut*. 2002;50(4):451–9. DOI: 10.1136/gut.50.4.451
- Yoshida N. Inflammation and oxidative stress in gastroesophageal reflux disease. *J Clin Biochem Nutr*. 2007;40(1):13–23. DOI: 10.3164/jcbs.40.13
- Трухманов А.С., Румянцева Д.Е. Ребамипид и ингибиторы протонной помпы: преимущества совместного применения. *Вопросы детской диетологии*. 2022;20(1):42–51. [Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E. Rebamipide and proton pump inhibitors: Benefits of combined use. *Pediatric Nutrition*. 2022;20(1):42–51. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-1-42-51
- Tobey N.A., Carson J.L., Alkiek R.A., Orlando R.C. Dilated intercellular spaces: A morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology*. 1996;111(5):1200–5. DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8898633
- Caviglia R., Ribolsi M., Gentile M., Rabitti C., Emerenziani S., Guarino M.P., et al. Dilated intercellular spaces and acid reflux at the distal and proximal oesophagus in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(5):629–36. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03237.x
- Antunes C., Aleem A., Curtis S.A. Gastroesophageal reflux disease. 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publ.; 2024.
- Clarrett D.M., Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo Med*. 2018;115(3):214–8.
- van Herwaarden M.A., Samsom M., Smout A.J. The role of hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(9):831–5. DOI: 10.1097/00042737-200409000-00003
- 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. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 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. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(2):35–44. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-35-44
- 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
- Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B. Meta-analysis: Obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005;143(3):199–211. DOI: 10.7326/0003-4819-143-3-200508020-00006
- Singh S., Sharma A.N., Murad M.H., Buttar N.S., El-Serag H.B., Katzka D.A., et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(11):1399–412.e7. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.05.009
- Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U., Conway B.R., Ghori M.U. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): Systematic review with meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):5814. DOI: 10.1038/s41598-020-62795-1
- Ness-Jensen E., Hveem K., El-Serag H., Lagergren J. Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(2):175–82.e1–3. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.04.176
- Peery A.F., Dellon E.S., Lund J., Crockett S.D., McGowan C.E., Bulsiewicz W.J., et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1179–87.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.08.002
- Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С., Комаров Р.М. Анализ Распространенности Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008;1:20–30. [Isakov V.A., Morozov S.V., Stavratski E.S., Komarov R.M. Analysis of the prevalence of heartburn: National epidemiological study of the adult urban population (ARIADNA). *Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2008;1:20–30. (In Russ.)].

20. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология ГЭРБ в России» (МЭГРЕ): первые итоги. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;6:4–12. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasiliev Yu.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A., et al. Multicenter study "Epidemiology of GERD in Russia" (MEGRE): First results. *Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2009;6:4–12. (In Russ.)].
21. Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., Соловьева А.В., Абдулхаков С.Р., Кириленко Н.П. и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):48–56. [Bordin D.S., Abdulkhakov R.A., Osipenko M.F., Solovyeva A.V., Abdulkhakov S.R., Kirilenko N.P., et al. Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(1):48–56. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201322
22. Eusebi L.H., Ciota G.G., Zagari R.M., Ford A.C. Global prevalence of Barrett's esophagus and esophageal cancer in individuals with gastro-oesophageal reflux: A systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2021;70(3):456–63. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321365
23. Shaheen N.J., Falk G.W., Iyer P.G., Gerson L.B.; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(1):30–50. DOI: 10.1038/ajg.2015.322
24. *Здравоохранение в России. 2021: Статистический сборник*. М.: Росстат, 2021. [Healthcare in Russia. 2021: Statistical Digest. Moscow: Rosstat, 2021. (In Russ.)]. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooхран-2021.pdf>
25. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИ-ОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Center of Radiology, 2021. (In Russ.)].
26. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900–20. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
27. Dent J., Vakil N., Jones R., Bytzer P., Schöning U., Halling K., et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: The Diamond study. *Gut*. 2010;59(6):714–21. DOI: 10.1136/gut.2009.200063
28. Numans M.E., Lau J., de Wit N.J., Bonis P.A. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med*. 2004;140(7):518–27. DOI: 10.7326/0003-4819-140-7-200404060-00011
29. Gerson L.B., Fass R. A systematic review of the definitions, prevalence, and response to treatment of nocturnal gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(4):372–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.11.021
30. Shaker R., Castell D.O., Schoenfeld P.S., Spechler S.J. Nighttime heartburn is an underappreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: The results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(7):1487–93. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07531.x
31. Dean B.B., Aguilar D., Johnson L.F., McGuigan J.E., Orr W.C., Fass R., et al. Night-time and daytime atypical manifestations of gastro-oesophageal reflux disease: Frequency, severity and impact on health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(4):327–37. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03574.x
32. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.В., Зайратьянц О.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):75–95. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V., et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):75–95. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95
33. Dekel R., Pearson T., Wendel C., De Garmo P., Fennerty M.B., Fass R. Assessment of oesophageal motor function in patients with dysphagia or chest pain — the Clinical Outcomes Research Initiative experience. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(11–12):1083–9. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01772.x
34. Yanushevich O.O., Maev I.V., Krikheli N.I., Andreev D.N., Lyamina S.V., Sokolov F.S., et al. Prevalence and risk of dental erosion in patients with gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Dent J (Basel)*. 2022;10(7):126. DOI: 10.3390/dj10070126
35. Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrilas P.J., Roman S., Savarino E., et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(4):e14075. DOI: 10.1111/nmo.14075
36. Liu C., Wang H., Liu K. Meta-analysis of the efficacy of proton pump inhibitors for the symptoms of laryngopharyngeal reflux. *Braz J Med Biol Res*. 2016;49(7):e5149. DOI: 10.1590/1414-431X20165149
37. Wong R.K., Hanson D.G., Waring P.J., Shaw G. ENT manifestations of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(8 Suppl):15–22. DOI: 10.1016/s0002-9270(00)01074-1
38. Vardar R., Varis A., Bayrakci B., Akyildiz S., Kirazli T., Bor S. Relationship between history, laryngoscopy and esophagogastroduodenoscopy for diagnosis of laryngopharyngeal reflux in patients with typical GERD. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269(1):187–91. DOI: 10.1007/s00405-011-1748-y
39. Higuchi D., Sugawa C., Shah S.H., Tokioka S., Lucas C.E. Etiology, treatment, and outcome of esophageal ulcers: A 10-year experience in an urban emergency hospital. *J Gastrointest Surg*. 2003;7(7):836–42. DOI: 10.1007/s11605-003-0027-7
40. Tan M.C., Mansour N., White D.L., Sisson A., El-Serag H.B., Thrift A.P. Systematic review with meta-analysis: prevalence of prior and concurrent Barrett's esophagus in oesophageal adenocarcinoma patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(1):20–36. DOI: 10.1111/apt.15760
41. Yadlapati R., Gyawali C.P., Pandolfino J.E.; CGIT GERD Consensus Conference Participants. AGA clinical practice update on the personalized approach to the evaluation and management of GERD: Expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):984–94.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.025
42. Vakil N.B., Halling K., Becher A., Rydén A. Systematic review of patient-reported outcome instruments for gastroesophageal reflux disease symptoms. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(1):2–14. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328358bf74
43. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review. *Gut*. 2005;54(5):710–7. DOI: 10.1136/gut.2004.051821

44. 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
45. El-Serag H.B. Time trends of gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):17–26. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.016
46. Lundell L.R., Dent J., Bennett J.R., Blum A.L., Armstrong D., Galmiche J.P., et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: Clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;45(2):172–80. DOI: 10.1136/gut.45.2.172
47. Poh C.H., Gasiotowska A., Navarro-Rodriguez T., Willis M.R., Hargadon D., Noelck N., et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving anti-reflux treatment. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(1):28–34. DOI: 10.1016/j.gie.2009.08.024
48. Roman S., Gyawali C.P., Savarino E., Yadlapati R., Zerbib F., Wu J., et al.; GERD consensus group. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(10):1–15. DOI: 10.1111/nmo.13067
49. Savarino E., Zentilin P., & Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2013;10(6):371–380. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.50
50. Akdamar K., Ertan A., Agrawal N.M., McMahon F.G., Ryan J. Upper gastrointestinal endoscopy in normal asymptomatic volunteers. *Gastrointest Endosc*. 1986;32(2):78–80. DOI: 10.1016/s0016-5107(86)71760-4
51. Takashima T., Iwakiri R., Sakata Y., Yamaguchi D., Tsuruoka N., Akutagawa K., et al. Endoscopic reflux esophagitis and Helicobacter pylori infection in young healthy Japanese volunteers. *Digestion*. 2012;86(1):55–8. DOI: 10.1159/000338849
52. Zagari R.M., Fuccio L., Wallander M.A., Johansson S., Fiocca R., Casanova S., et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: The Loiano-Monghidoro study. *Gut*. 2008;57(10):1354–9. DOI: 10.1136/gut.2007.145177
53. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351–62. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314722
54. Rank M.A., Sharaf R.N., Furuta G.T., Aceves S.S., Greenhawt M., Spergel J.M., et al.; AGA Institute. Electronic address: clinicalpractice@gastr.org; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters collaborators. Electronic address: drdanawallace@gmail.com; AGA Institute; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters collaborators. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: A report from the AGA Institute and the Joint Task Force on allergy-immunology practice parameters. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1789–810.e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.039
55. Gonçalves E.S., Assumpção M.S., Servidoni MFCP, Lomazi E.A., Ribeiro J.D. Multichannel intraluminal impedance-pH and psychometric properties in gastro-oesophageal reflux: Systematic review. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(6):673–85. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.01.005
56. Frazzoni M., de Bortoli N., Frazzoni L., et al. The added diagnostic value of postreflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance in refractory reflux disease studied with on-therapy impedance-pH monitoring. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29:e12947. DOI: 10.1111/nmo.12947
57. Saritas Yuksel E., Higginbotham T., Slaughter J.C., Mabary J., Kavitt R.T., Garrett C.G., et al. Use of direct, endoscopic-guided measurements of mucosal impedance in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(10):1110–6. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.05.018
58. Iluyomade A., Olowoyeye A., Fadahunsi O., Thomas L., Libend C.N., Ragunathan K., et al. Interference with daily activities and major adverse events during esophageal pH monitoring with bravo wireless capsule versus conventional intranasal catheter: A systematic review of randomized controlled trials. *Dis Esophagus*. 2017;30(3):1–9. DOI: 10.1111/dote.12464
59. Gyawali C.P., Rogers B., Frazzoni M., Savarino E., Roman S., Sifrim D. Inter-reviewer variability in interpretation of pH-impedance studies: The Wingate Consensus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(9):1976–8.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.09.002
60. Woodland P., Shen Ooi J.L., Grassi F., Nikaki K., Lee C., Evans J.A., et al. Superficial esophageal mucosal afferent nerves may contribute to reflux hypersensitivity in nonerosive reflux disease. *Gastroenterology*. 2017;153(5):1230–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.017
61. Spechler S.J., Hunter J.G., Jones K.M., Lee R., Smith B.R., Mashimo H., et al. Randomized trial of medical versus surgical treatment for refractory heartburn. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1513–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1811424
62. Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., Miwa H., Pandolfino J.E., Zerbib F. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00178-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.012
63. Worrell S.G., DeMeester S.R., Greene C.L., Oh D.S., Hagen J.A. Pharyngeal pH monitoring better predicts a successful outcome for extraesophageal reflux symptoms after antireflux surgery. *Surg Endosc*. 2013;27(11):4113–8. DOI: 10.1007/s00464-013-3076-3
64. Wiener G.J., Tsukashima R., Kelly C., Wolf E., Schmeltzer M., Bankert C., et al. Oropharyngeal pH monitoring for the detection of liquid and aerosolized supraesophageal gastric reflux. *J Voice*. 2009;23(4):498–504. DOI: 10.1016/j.jvoice.2007.12.005
65. 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(3):173–80. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00502.x
66. 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(5):414–9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31818859a3
67. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Абдулхаков С.Р., Андреев Д.Н. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(3):61–88. [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. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(3):61–88. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-61-88
68. Stoikes N., Drapekin J., Kushnir 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
69. Alexander H.C., Hendler R.S., Seymour N.E., Shires G.T. 3rd. Laparoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am Surg*. 1997;63(5):434–40.
70. 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;68(10):1731–50. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318115

71. Iwakiri K., Fujiwara Y., Manabe N., Ihara E., Kuriyashi S., Akiyama J., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. *J Gastroenterol.* 2022;57(4):267–85. DOI: 10.1007/s00535-022-01861-z
72. Zhang M., Hou Z.K., Huang Z.B., Chen X.L., Liu F.B. Dietary and lifestyle factors related to gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;17:305–23. DOI: 10.2147/TCRM.S296680
73. Eherer A. Management of gastroesophageal reflux disease: Lifestyle modification and alternative approaches. *Dig Dis.* 2014;32(1–2):149–51. DOI: 10.1159/000357181
74. Singh M., Lee J., Gupta N., Gaddam S., Smith B.K., Wani S.B., et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective intervention trial. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(2):284–90. DOI: 10.1002/oby.20279
75. Cao H., Huang X., Zhi X., Han C., Li L., Li Y. Association between tea consumption and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(4):e14173. DOI: 10.1097/MD.00000000000014173
76. Kim J., Oh S.W., Myung S.K., Kwon H., Lee C., Yun J.M., et al.; Korean Meta-analysis (KORMA) Study Group. Association between coffee intake and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2014;27(4):311–7. DOI: 10.1111/dote.12099
77. Pan J., Cen L., Chen W., Yu C., Li Y., Shen Z. Alcohol consumption and the risk of gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Alcohol Alcohol.* 2019;54(1):62–9. DOI: 10.1093/alcac/agy063
78. Khan M., Santana J., Donnellan C., Preston C., Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD003244. DOI: 10.1002/14651858.CD003244.pub2
79. Tran T., Lowry A.M., El-Serag H.B. Meta-analysis: The efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(2):143–53. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03135.x
80. Carlsson R., Galmiche J.P., Dent J., Lundell L., Frison L. Prognostic factors influencing relapse of oesophagitis during maintenance therapy with antisecretory drugs: A meta-analysis of long-term omeprazole trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11(3):473–82. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1997.00167.x
81. Gralnek I.M., Dulai G.S., Fennerty M.B., Spiegel B.M. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(12):1452–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.013
82. Gyawali C.P., Tutuian R., Zerbib F., Rogers B.D., Frazzoni M., Roman S., et al. Value of pH impedance monitoring while on twice-daily proton pump inhibitor therapy to identify need for escalation of reflux management. *Gastroenterology.* 2021;161(5):1412–22. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.004
83. Miner P. Jr., Orr W., Filippone J., Jokubaitis L., Sloan S. Rabeprazole in nonerosive gastroesophageal reflux disease: A randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(6):1332–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05769.x
84. Robinson M., Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: What the practising physician needs to know. *Drugs.* 2003;63(24):2739–54. DOI: 10.2165/00003495-200363240-00004
85. 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(36):22438–46. DOI: 10.1074/jbc.272.36.22438
86. Kromer W. Relative efficacies of gastric proton-pump inhibitors on a milligram basis: Desired and undesired SH reactions. Impact of chirality. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2001;(234):3–9. DOI: 10.1080/003655201753265389
87. Kromer W., Krüger U., Huber R., Hartmann M., Steini-jans V.W. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological *in vitro* correlates. *Pharmacology.* 1998;56(2):57–70. DOI: 10.1159/000028183
88. Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M., Jornod P., Blum AL. Acid inhibition on the first day of dosing: Comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(12):1507–14. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01496.x
89. 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
90. Dekkers C.P., Beker J.A., Thjodleifsson B., Gabryelewicz A., Bell N.E., Humphries T.J. Double-blind comparison [correction of 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
91. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(3):308–28. DOI: 10.1038/ajg.2012.444
92. van Zanten S.J., Henderson C., Hughes N. Patient satisfaction with medication for gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Can J Gastroenterol.* 2012;26(4):196–204. DOI: 10.1155/2012/235476
93. Ghoneim S., Wang J., El Hage Chehade N., Ganocy S.J., Chitsaz E., Fass R. Diagnostic accuracy of the proton pump inhibitor test in gastroesophageal reflux disease and noncardiac chest pain: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2023;57(4):380–8. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001686
94. Boghossian T.A., Rashid F.J., Thompson W., Welch V., Moayyedi P., Rojas-Fernandez C., et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD011969. DOI: 10.1002/14651858.CD011969.pub2
95. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Симаненков В.И., Латина Т.Л. и др. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы и выбор оптимального препарата данной группы (по результатам научного форума, состоявшегося в рамках XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(6):7–18. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Simanenko V.I., Lapina T.L., et al. Deprescribing and optimal selection of proton pump inhibitors (Contributions of the 26th United Russian Gastroenterology Week). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(6):7–18. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-7-18
96. Moayyedi P., Eikelboom J.W., Bosch J., Connolly S.J., Dyal L., Shestakovska O., et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology.* 2019;157(3):682–91. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.056
97. Abdul-Hussein M., Freeman J., Castell D. Concomitant administration of a histamine2 receptor antagonist and proton pump inhibitor enhances gastric acid suppression. *Pharmacotherapy.* 2015;35(12):1124–9. DOI: 10.1002/phar.1665
98. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(1):2758. [Simanenko V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S., et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular*

- Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758. (In Russ.)). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758
99. Li J., Chen X.L., Shaker A., Oshima T., Shan J., Miwa H., et al. Contribution of immunomodulators to gastroesophageal reflux disease and its complications: Stromal cells, interleukin 4, and adiponectin. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1380(1):183–94. DOI: 10.1111/nyas.13157
 100. Yoon S.M., Ji J.W., Kim D.H., Kim H.W., Kim K.B., Choi S., et al. The effect of rebamipide in patients with gastroesophageal reflux disease, including non-erosive reflux disease: A multi-center, randomized, single-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2019;156(6):S-5. DOI: 10.1016/s0016-5085(19)36783-6
 101. Yoshida N., Kamada K., Tomatsuri N., Suzuki T., Takagi T., Ichikawa H., et al. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: Synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci*. 2010;55(12):3393–8. DOI: 10.1007/s10620-010-1166-9
 102. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Гоник М.И. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2020;9(4):98–104. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Gonik M.I. Rebamipide using in gastroesophageal reflux disease treatment. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020;92(4):98–104. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000568
 103. Hong S.J., Park S.H., Moon J.S., Shin W.G., Kim J.G., Lee Y.C., et al. The benefits of combination therapy with esomeprazole and rebamipide in symptom improvement in reflux esophagitis: An international multicenter study. *Gut Liver*. 2016;10(6):910–6. DOI: 10.5009/gnl15537
 104. Pauwels A., Altan E., Tack J. The gastric accommodation response to meal intake determines the occurrence of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux events in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(4):581–8. DOI: 10.1111/nmo.12305
 105. Ren L.H., Chen W.X., Qian L.J., Li S., Gu M., Shi R.H. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(9):2412–9. DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2412
 106. Xi L., Zhu J., Zhang H., Muktiali M., Li Y., Wu A. The treatment efficacy of adding prokinetics to PPIs for gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Esophagus*. 2021;18(1):144–51. DOI: 10.1007/s10388-020-00753-6
 107. Шептулин А.А., Курбатова А.А., Баранов С.А. Современные возможности применения прокинетиков в лечении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):71–7. [Sheptulin A.A., Kurbatova A.A., Baranov S.A. Modern options of prokinetics in gastroesophageal reflux disease treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):71–7. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-71-77
 108. Jung D.H., Huh C.W., Lee S.K., Park J.C., Shin S.K., Lee Y.C. A systematic review and meta-analysis of randomized control trials: Combination treatment with proton pump inhibitor plus prokinetic for gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27(2):165–75. DOI: 10.5056/jnm20161
 109. Yamashita H., Okada A., Naora K., Hongoh M., Kinoshita Y. Adding acotiamide to gastric acid inhibitors is effective for treating refractory symptoms in patients with non-erosive reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2019;64(3):823–31. DOI: 10.1007/s10620-018-5377-9
 110. Hoshino S., Takenouchi N., Hanada Y., Umezawa M., Sano H., Kawami N., et al. Effect of acotiamide on esophageal motility in healthy subjects: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Esophagus*. 2017;14:146–52. DOI: 10.1007/s10388-016-0559-z
 111. Mayanagi S., Kishino M., Kitagawa Y., Sunamura M. Efficacy of acotiamide in combination with esomeprazole for functional dyspepsia refractory to proton-pump inhibitor monotherapy. *Tohoku J Exp Med*. 2014;234(3):237–40. DOI: 10.1620/tjem.234.237
 112. Takeuchi T., Takahashi Y., Kawaguchi S., Ota K., Harada S., Kojima Y., et al. Therapy of gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia overlaps with symptoms after usual-dose proton pump inhibitor: Acotiamide plus usual-dose proton pump inhibitor versus double-dose proton pump inhibitor. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(3):623–30. DOI: 10.1111/jgh.13970
 113. Funaki Y., Ogasawara N., Kawamura Y., Yoshimine T., Tamura Y., Izawa S., et al. Effects of acotiamide on functional dyspepsia patients with heartburn who failed proton pump inhibitor treatment in Japanese patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(2):e13749. DOI: 10.1111/nmo.13749
 114. 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
 115. 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.
 116. 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
 117. Федорченко Ю.Л. Сравнительная характеристика прокинетиков 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*. 2013;5:42–8. (In Russ.)].
 118. 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). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(6):7–14. [Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Simanenko V.I., 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). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(6):7–14. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-7-14
 119. Babu S. Drug therapy of gastroesophageal reflux disease (GERD): Focus on itopride hydrochloride. *Indian Practitioner*. 2003;56(12):827–30.
 120. Минушкин О.Н., Лощинина 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.)].
 121. 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. *J Asthma*. 2020;57(11):1202–10. DOI: 10.1080/02770903.2019.1641204
 122. 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-ero-

- sive gastroesophageal reflux. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(24):3272–8.
123. Бордин Д.С., Андреев Д.Н., Маев И.В. Эффективность эзофагопротекции в комплексном лечении эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: систематический обзор и метаанализ контролируемых исследований. *Терапевтический архив*. 2022;94(12):1407–12. [Bordin D.S., Andreev D.N., Maev I.V. Efficacy of esophagus protection in complex treatment of erosive gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(12):1407–12. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202011
 124. Mandel K.G., Daggy B.P., Brodie D.A., Jacoby H.I. Review article: Alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(6):669–90. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00759.x
 125. Naik R.D., Meyers M.H., Vaezi M.F. Treatment of refractory gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2020;16(4):196–205.
 126. Otake K., Sakurai Y., Nishida H., Fukui H., Tagawa Y., Yamasaki H., et al. Characteristics of the novel potassium-competitive acid blocker vonoprazan fumarate (TAK-438). *Adv Ther*. 2016;33(7):1140–57. DOI: 10.1007/s12325-016-0345-2
 127. Cheng Y., Liu J., Tan X., Dai Y., Xie C., Li X., et al. Direct comparison of the efficacy and safety of vonoprazan versus proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2021;66(1):19–28. DOI: 10.1007/s10620-020-06141-5
 128. Quartarone G. Gastroesophageal reflux in pregnancy: A systematic review on the benefit of raft forming agents. *Minerva Ginecol*. 2013;65(5):541–9.
 129. Du X., Hu Z., Yan C., Zhang C., Wang Z., Wu J. A meta-analysis of long follow-up outcomes of laparoscopic Nissen (total) versus Toupet (270°) fundoplication for gastro-esophageal reflux disease based on randomized controlled trials in adults. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):88. DOI: 10.1186/s12876-016-0502-8
 130. 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(19):1969–77. DOI: 10.1001/jama.2011.626
 131. 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;(3):CD003243. DOI: 10.1002/14651858.CD003243.pub2

Приложение А.

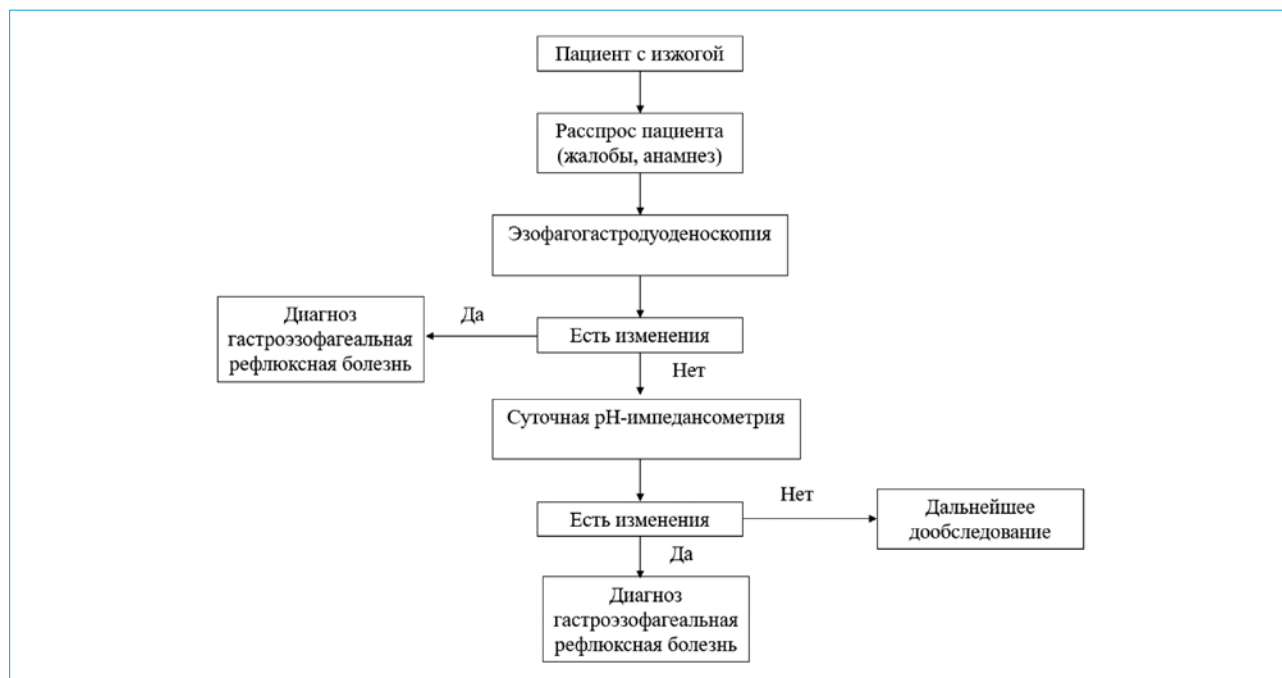
Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 906н от 12.11.2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “гастроэнтерология”».
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 203н от 10.05.2017 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 247н от 22.11.2004 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при гастроэзофагеальном рефлюксе (диагностика и лечение)».

Приложение Б.

Алгоритмы действий врача





Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный внештатный специалист гастроэнтеролог МЗ РФ; президент Российского общества по изучению печени (РОПИП).

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины».

Контактная информация: igormae@rambler.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Драпкина Оксана Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист по терапии и общемедицинской практике Минздрава России.

Контактная информация: drapkina@bk.ru; 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Freelance Gastroenterologist of the Russian Ministry of Health; President of the Russian Society for the Study of the Liver.

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 19435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Head of the Department of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, Russian University of Medicine.

Contact information: igormae@rambler.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Oksana M. Drapkina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; Chief Freelance Specialist in Therapy and General Medical Practice of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: drapkina@bk.ru; 101990, Moscow, Petroverigsky lane, 10, build. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Ливзан Мария Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: mlivzan@yandex.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Мартынов Анатолий Иванович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: anatmartynov@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0783-488X>

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: tatlapina@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Параскевова Анна Владимировна* — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: paraskevova_a_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1662-2352>

Андреев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».

Контактная информация: dna-mit8@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Алексеева Ольга Поликарповна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель гастроэнтерологического центра, ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко».

Контактная информация: al_op@mail.ru;
603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, 190.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Алексеев Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sa.alexeenko@gmail.com;
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Барановский Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; главный гастроэнтеролог

Maria A. Livzan — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Head of Faculty Therapy and Gastroenterology Department, Rector, Omsk State Medical University.

Contact information: mlivzan@yandex.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Anatoliy I. Martynov — Dr. Sci. (Med.), Academician of RAS, Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, A.E. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: anatmartynov@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0783-488X>

Tatyana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: tatlapina@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Anna V. Paraskevova* — Cand. Sci. (Med.), Physician at the Department of Functional Diagnostics, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: paraskevova_a_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1662-2352>

Dmitry N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: dna-mit8@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Olga P. Alexeeva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Gastroenterological Center, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko.

Contact information: al_op@mail.ru;
603126, Nizhny Novgorod, Rodionova str., 190.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Sergei A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University.

Contact information: sa.alexeenko@gmail.com;
680000, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Andrey Yu. Baranovsky — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Hepatology and Dietology, Saint Petersburg University; Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of Russia of the Northwestern Federal

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Министерства здравоохранения Российской Федерации по Северо-Западному федеральному округу; Председатель Общества гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов Санкт-Петербурга.

Контактная информация: baranovsky46@mail.ru;
199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

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. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3606-3823>

Зольникова Оксана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный внештатный гастроэнтеролог Центрального федерального округа.
Контактная информация: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

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

Клярская Ирина Львовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».
Контактная информация: klira3@yandex.ru;
295017, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»; руководитель гастроэнтерологического центра, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2».
Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Кучерявый Юрий Александрович — 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: proped@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Маммаев Сулейман Нураттинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1, ректор, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»; главный внештатный

District, Chairman of the Saint Petersburg Scientific Society of Gastroenterologists, Hepatologists, Nutritionists.

Contact information: baranovsky46@mail.ru;
199226, Saint Petersburg, Korablestroitelei str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

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

Oxana Yu. Zolnikova — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief External Gastroenterologist of the Central Federal District of the Russian Federation.
Contact information: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Olga B. Dronova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery, Faculty of Postgraduate Training of Specialists, Orenburg State Medical University.
Contact information: mdc2005@yandex.ru;
460000, Orenburg, Sovetskaya str., 6.

Irina L. Kliaritskaia — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Practice (Family Medicine), Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University.
Contact information: klira3@yandex.ru;
295017, Simferopol, Lenina blvd, 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Natalia V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Head of the Centre for Gastroenterology, Territorial Clinical Hospital No. 2.
Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

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

Suleiman N. Mammayev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy No. 1, Rector, Dagestan State Medical University; Chief Freelance Gastroenterologist of the North Caucasus Federal District.

гастроэнтеролог Северо-Кавказского федерального округа.
Контактная информация: hepar-sul-dag@mail.ru;
367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8898-8831>

Осипенко Марина Федоровна — доктор медицинских наук, профессор; заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ngma@bk.ru;
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

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

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Румянцева Диана Евгеньевна — кандидат медицинских наук, врач отделения гастроэнтерологии, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: diana-ryazanceva@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

Сайфутдинов Рафик Глимзянович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной и поликлинической терапии, Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: rgsbancorp@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Мухоморова, 11.

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

Успенский Юрий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана, ФГБОУ ВО «Санкт-

Contact information: hepar-sul-dag@mail.ru;
367000, Makhachkala, Lenina sq., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8898-8831>

Marina F. Osipenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University.
Contact information: ngma@bk.ru;
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Sergey S. Pirogov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, Moscow Research Oncological Institute named after P.A. Gertsen — Branch of National Medical Research Radiological Center.
Contact information: pirogov@mail.ru;
125284, Moscow, Vtoroy Botkinskiy passage, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Diana E. Rumyantseva — Cand. Sci. (Med.), Physician at the Department of Gastroenterology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: diana-ryazanceva@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

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

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

Yury P. Uspenskiy — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after V.A. Valdman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: uspenskiy65@mail.ru;
191014, г. Санкт-Петербург, Литейный просп., 56.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Хлынов Игорь Борисович — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»; главный внештатный гастроэнтеролог Уральского федерального округа.

Контактная информация: hlinov.doc@yandex.ru;
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Цуканов Владислав Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; главный гастроэнтеролог Сибирского федерального округа.

Контактная информация: gastro@impn.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Контактная информация: arkalshep@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Contact information: uspenskiy65@mail.ru;
191014, Saint Petersburg, Liteyniy ave., 56.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Igor B. Khlynov — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University; Chief Freelance Gastroenterologist of the Ural Federal District.

Contact information: hlinov.doc@yandex.ru;
620028, Ekaterinburg, Repina str., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Vladislav V. Tsukanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of Adult and Infant Digestive Pathology, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Separate Division “Scientific Research Institute of Medical Problems of the North”; Chief Gastroenterologist of the Siberian Federal District.

Contact information: gastro@impn.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Arkadiy A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: arkalshep@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Поступила: 23.08.2024 Принята: 27.09.2024 Опубликовано: 30.10.2024
Submitted: 23.08.2024 Accepted: 27.09.2024 Published: 30.10.2024