

# Современные достижения в диагностике и лечении рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В.Т. ИВАШКИН<sup>1</sup>, И.В. МАЕВ<sup>2</sup>, А.С. ТРУХМАНОВ<sup>1</sup>, Д.Е. РУМЯНЦЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Цель обзора – представить современные данные о причинах, методах диагностики и способах лечения рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Рефрактерная ГЭРБ – это сохранение типичных симптомов заболевания и/или неполное заживление слизистой оболочки пищевода на фоне приема стандартной дозы ингибиторов протонной помпы (ИПП) 1 раз в день в течение 8 нед. Причины отсутствия ответа на проводимое лечение делятся на связанные с пациентом, связанные с терапией, а также не имеющие связи с ГЭРБ. Диагностические подходы включают в себя проведение рентгенологического исследования пищевода и желудка, эзофагогастродуоденоскопии с биопсией, 24-часовой рН-импедансометрии, манометрии пищевода. В зависимости от причин отсутствия ответа на проводимую терапию, лечение может включать изменение образа жизни, удвоение дозы ИПП, замену ИПП на другой, добавление H2-блокаторов гистаминовых рецепторов, прокинетики, антацидов, альгинатов и адсорбентов. При неэффективности консервативного лечения возможно рассмотрение вопроса об альтернативных методах, таких как хирургическое лечение.

Рефрактерное течение ГЭРБ представляет собой серьезную клиническую проблему. Отсутствие ответа на 8-недельную терапию ИПП требует проведения тщательной дифференциальной диагностики с применением дополнительных методов обследования. Выявление причин рефрактерности к проводимой терапии позволяет оптимизировать подходы к ее преодолению и выбрать оптимальную тактику лечения.

*Ключевые слова:* гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефрактерные симптомы, ингибиторы протонной помпы.

## Modern achievements in the diagnosis and treatment of the refractory gastroesophageal reflux disease

V.T. Ivashkin<sup>1</sup>, I.V. Maev<sup>2</sup>, A.S. Trukhmanov<sup>1</sup>, D.E. Rummyantseva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Purpose of the review to present up-to-date data on the causes, methods of diagnosis and treatment of the refractory form of gastroesophageal reflux disease (GERD).

Refractory GERD is the preservation of typical symptoms of the disease and/or incomplete healing of the esophageal mucosa against the background of taking a standard dose of proton pump inhibitors (PPI) once a day for 8 weeks. The reasons for the lack of response to the treatment are divided into related to the patient, related to therapy, and not related to GERD. Diagnostic approaches include x-ray examination of the esophagus and stomach, endoscopy with biopsy, 24-hour Impedance-pH monitoring, esophageal manometry. Depending on the reasons for the lack of response to the therapy, treatment may include lifestyle changes, doubling the dose of PPI, replacing PPI with another, adding H2-receptor antagonists, prokinetics, antacids, alginates and adsorbents. If conservative treatment is ineffective, it is possible to consider alternative methods, such as surgical treatment.

Refractory GERD is a serious clinical problem. The absence of an answer to 8-week therapy with PPI requires a thorough differential diagnosis using additional examination methods. The identification of the causes of refractory to the therapy allows to optimize the approaches to its overcoming and to choose the optimal treatment.

*Keywords:* gastroesophageal reflux disease, refractory symptoms, proton pump inhibitors.

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота  
ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы  
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс  
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
ДГЭР – дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИЛ – интерлейкин  
ИМТ – индекс массы тела

ИПП – ингибиторы протонной помпы  
НКП – ночной кислотный прорыв  
НПС – нижний пищеводный сфинктер  
ПРНПС – переходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера  
ФНО-α – фактор некроза опухоли-α  
ЭоЭ – эозинофильный эзофагит  
TLR – Толл-подобные рецепторы

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) считается хроническим рецидивирующим заболеванием, которое развивается при нарушении моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характери-

зуется повторяющимися забросами в пищевод содержимого желудка, а в некоторых случаях – и двенадцатиперстной кишки, что приводит к повреждению слизистой оболочки пищевода и появлению клинических симптомов [1, 2]. По

своей распространенности ГЭРБ выходит на лидирующие позиции среди других заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и встречается у 20–40% населения. В России ГЭРБ страдают 18–46% взрослых, на Западе и в Северной Америке – 10–20%, в Южной Америке и Турции – 10%, в Восточной Азии – 8,7–33,1%, в Австралии – 11,6% [3]. Нельзя не отметить, что за последние 15 лет заболеваемость ГЭРБ в мире возросла и составляет 5 на 1000 населения в год [4]. Распространенность пищевода Баррета колеблется от 5 до 30%, в среднем составляя 8% среди лиц с эзофагитом [5]. Наличие пищевода Баррета повышает риск развития аденокарциномы пищевода, которая появляется на фоне прогрессирования диспластических изменений в метаплазированном по кишечному типу эпителии пищевода.

Несмотря на то что удалось достигнуть значительных успехов в диагностике и лечении заболевания, одной из нерешенных проблем остается рефрактерность к проводимой антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП). По данным публикаций, 40–50% пациентов с ГЭРБ частично или полностью не отвечают на стандартную дозу ИПП 1 раз в день в течение 8 нед [6, 7]. У 38% пациентов, принимавших ИПП, отмечаются остаточные проявления болезни, а 47% в целях контроля проявлений заболевания принимают дополнительные медикаментозные средства, чаще всего антациды [7].

Рефрактерность ГЭРБ, а именно – сохранение типичных симптомов заболевания и/или неполное заживление слизистой оболочки пищевода, не только значительно снижает качество жизни пациентов, но и ведет к развитию осложнений (эрозий, язв, пептической стриктуры, пищевода Баррета).

## Причины рефрактерного течения ГЭРБ

Существует много потенциальных причин рефрактерного течения ГЭРБ, которые условно можно разделить на связанные с пациентом и связанные с терапией, а также не имеющие связи с ГЭРБ (табл. 1).

**Недостаточная приверженность лечению и несоблюдение времени и кратности приема препарата.** У пациентов, рефрактерных к терапии ИПП, в первую очередь необходимо оценивать приверженность лечению, поскольку регулярный прием лекарственных препаратов имеет важное значение для достижения максимальной эффективности. Причинами низкого комплаенса могут быть как отсутствие клинических симптомов, личные предпочтения больных, социально-экономический статус, так и недостаточная информированность пациента о своем заболевании и отсутствие указаний или неправильные указания врача относительно приема лекарственных препаратов. Исследование, проведенное N.T. Gunaratnam и соавт. [8], продемонстрировало, что только 46% пациентов принимают препарат в соответствии с предписанной инструкцией; 54% больных нарушали режим приема, из них 39% принимали ИПП более чем за 60 мин до еды, 30% – после еды, 28% – перед

сном, 4% – по мере необходимости. Кроме того, многие пациенты прекращают прием препарата при купировании симптомов, и только 55% принимают стандартную дозу ИПП в течение рекомендованных 4 нед, в то время как 37% – в течение менее 12 дней [9, 10]. По данным W.D. Chey и соавт. [11], 36% врачей не дают своим пациентам никаких указаний или дают неверные указания относительно времени приема ИПП.

Учитывая, что оптимальное время назначения ИПП для достижения наибольшей концентрации препарата в крови в период максимальной стимуляции протонной помпы принятой пищей – за 30–60 мин до еды, для повышения комплаенса у пациентов следует отдавать предпочтение препаратам, фармакокинетика и фармакодинамика которых не зависят от времени приема пищи. Одним из таких ИПП является оригинальный рабепразол, на фармакокинетические параметры которого не влияют ни прием пищи, ни время суток [12].

**Наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.** ГПОД является не только важным фактором развития ГЭРБ, но также может приводить к отсутствию у пациентов ответа на проводимую терапию ИПП. ГПОД предрасполагает к усилению повреждающего действия рефлюктата на слизистую оболочку пищевода в результате дисфункции нижнего пищеводного сфинктера (НПС), разрушению других компонентов антирефлюксного барьера, увеличению ПРНПС [13]. Кроме того, в сочетании с нарушением клиренса пищевода ГПОД повышает вероятность развития осложненной ГЭРБ.

**Ожирение.** Доказано, что ожирение является одной из причин рефрактерности к проводимой терапии, так как оно способствует повышению внутрибрюшного давления, формированию ГПОД, увеличению числа ПРНПС, нарушению моторики и снижению тонуса НПС [14]. При повышении индекса массы тела (ИМТ) пропорционально снижается давление НПС, а также повышается индекс DeMeester, отражающий экспозицию кислоты в пищеводе в течение суток [15]. Также выявлена корреляция повышения массы тела и увеличения числа эпизодов рефлюкса по данным 24-часовой рН-метрии [16]. У пациентов с ИМТ >25 кг/м<sup>2</sup> число ПРНПС достоверно выше, чем у пациентов с ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup> [17].

**Генетически детерминированный полиморфизм изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 цитохрома P450.** ИПП метаболизируются в печени цитохромом P450C19 (CYP2C19) и в гораздо меньшей степени цитохромом P450A4. На основании полиморфизма цитохрома P450C19 в настоящее время выделяют четыре генотипа с различной метаболической активностью: быстрые метаболизаторы (гомозиготные носители дикого гена CYP2C19), медленные (гомозиготные носители мутантного гена CYP2C19), промежуточные (гетерозиготные носители мутантного гена) и «ультрабыстрые» метаболизаторы [18, 19].

Генетический полиморфизм CYP2C19 является фактором риска развития рефрактерной ГЭРБ, так как оказывает влияние на фармакокинетику и фармакодинамику ИПП [20–22]. У «быстрых» и «ультрабыстрых» метаболизаторов отмечаются быстрый метаболизм ИПП, менее выраженный антисекреторный эффект, следовательно, выше риск развития рефрактерной ГЭРБ. «Медленные» метабо-

### Сведения об авторах:

*Ивашкин Владимир Трофимович* – д.м.н., проф., акад. РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

*Маев Игорь Вениаминович* – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

*Трухманов Александр Сергеевич* – д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

### Контактная информация:

*Румянцева Диана Евгеньевна* – врач отделения гастроэнтерологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова УКБ №2; e-mail: diana-gyazanceva@yandex.ru

Таблица 1. Причины рефрактерного течения ГЭРБ

Причины, связанные с пациентом	Причины, связанные с проводимой терапией	Причины, не связанные с ГЭРБ
Недостаточная приверженность лечению, несоблюдение времени и кратности приема препаратов	ПРНПС	Эозинофильный эзофагит
Наличие ГПОД	Постпрандиальный кислотный карман	Пищевод Баррета
Ожирение	<i>H. pylori</i> -статус пациента	Ахалазия кардии
Генетически детерминированный полиморфизм изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 цитохрома P450	Ночные кислотные прорывы	Синдром Золлингера – Эллисона
Цитокиновый профиль пациентов	Гиперсенситивный пищевод и функциональная изжога	Лекарственный и лучевой эзофагит
Характер рефлюктата		Инфекционный эзофагит
Замедление эвакуации из желудка		Аденокарцинома пищевода
Особенности микробиоты пищевода		Аутоиммунные заболевания кожи
		Синдром руминации

*Примечание.* ПРНПС – переходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера, ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

лизаторы, наоборот, демонстрируют наибольшую клиническую эффективность и антисекреторное действие при ГЭРБ.

Особенности генотипа CYP2C19 следует учитывать при лечении пациентов, рефрактерных к антисекреторной терапии, отдавая предпочтение ИПП, метаболизм которых в меньшей степени зависит от метаболизирующей активности гепатоцитов. Препаратом выбора в данном случае является оригинальный рабепразол, биодоступность которого не зависит от наличия полиморфизмов гена цитохрома P450 [23]. Преимуществами рабепразола являются предсказуемый антисекреторный эффект, надежное подавление секреции соляной кислоты, а также меньшее число межлекарственных взаимодействий, что делает его безопасным для пациентов, которые вынуждены принимать большое количество лекарств [24].

**Цитокиновый профиль пациентов.** В настоящее время проблема рефрактерного течения ГЭРБ рассматривается на тканевом и клеточном уровне. Повреждение слизистой оболочки пищевода и лежащее в его основе воспаление реализуются посредством биологических медиаторов, среди которых наиболее изученными являются интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). В ряде исследований продемонстрировано, что у больных с рефрактерной формой ГЭРБ достоверно выше экспрессия провоспалительных цитокинов: ИЛ-8, интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) и ФНО- $\alpha$ . Кроме того, выявлена корреляция между уровнями ФНО- $\alpha$  и ИЛ-8 с общим количеством кислых рефлюксов и экспозицией кислого болюса, а также ИЛ-4 и ИЛ-10 с общим числом слабощелочных рефлюксов и экспозицией слабощелочного болюса [25, 26].

**Характер рефлюктата.** Среди причин неэффективности антисекреторной терапии у пациентов с ГЭРБ следует отметить наличие слабощелочных ( $4 < \text{pH} < 7$ ), слабощелочных ( $\text{pH} > 7$ ) и щелочных рефлюксов. В работе I. Mainie и соавт. [27] продемонстрировано, что сохранение симптомов на фоне приема ИПП два раза в день у 37% пациентов связано с эпизодами нещелочных рефлюксов и у 11% – с кислыми

рефлюксами. В другом исследовании, изучавшем дуоденогастроэзофагеальные рефлюксы (ДГЭР) как причину отсутствия ответа на антисекреторную терапию, выявлено, что у 88% рефрактерных больных наблюдались ДГЭР, по сравнению с 27% ответивших на лечение [28]. У таких пациентов, несмотря на подавление ИПП секреции, повреждение слизистой оболочки пищевода происходит за счет таких компонентов желчи, как желчные кислоты, трипсин и лизолецитин. Повышение дозы ИПП в данном случае не оказывает должного эффекта, несмотря на снижение продукции соляной кислоты, уменьшение общего объема желудочного секрета и, как следствие, объема рефлюктата. Для ослабления повреждающего действия компонентов желчи показано добавление к антисекреторной терапии адсорбентов, обволакивающих препаратов или урсодезоксихолевой кислоты.

**Замедление эвакуации из желудка.** Мнения ученых относительно влияния замедления опорожнения желудка на рефрактерное течение ГЭРБ в настоящее время неоднозначны. По данным одних авторов, у пациентов, не ответивших на терапию ИПП, с гастропарезом и без него не отмечалось статистически достоверной разницы по общему количеству рефлюксов, их продолжительности, а также по количеству слабощелочных рефлюксов [29]. Другое исследование, наоборот, продемонстрировало, что после 8 нед лечения ИПП пациенты с сохранением симптомов и эрозивным эзофагитом имели более выраженные нарушения эвакуации из желудка по сравнению с пациентами с персистирующим эрозивным эзофагитом, но без клинических проявлений [30]. Возможная связь между опорожнением желудка и рефрактерной ГЭРБ также выявлена в исследовании S.A. Mirbagheri и соавт. [31], в котором 88% пациентов после уменьшения симптомов гастропареза также сообщили об уменьшении симптомов ГЭРБ.

**Особенности микробиоты пищевода.** В последнее время все большее внимание в литературе уделяется влиянию микробиоты на развитие и течение заболеваний ЖКТ. Ряд работ продемонстрировали различия микробного состава пищевода у лиц с нормальной эндоскопиче-

ской картиной, пациентов с ГЭРБ, пищеводом Баррета и аденокарциномой пищевода [32]. Выявлено, что у здоровых лиц микробиота пищевода представлена грамположительными бактериями, в то время как у больных – грамотрицательными. Влияние микробов на развитие и течение ГЭРБ может осуществляться благодаря их способности усиливать воспаление, клеточную пролиферацию, способствуя секреции провоспалительных цитокинов. Кроме того, относительно немногочисленные исследования показали, что бактерии могут изменять моторную функцию пищевода за счет активации Толл-подобных рецепторов (TLRs) [33]. Полученные данные позволяют предполагать влияние изменений микробиоты пищевода на поддержание воспаления и персистенцию клинических проявлений заболевания и, как следствие, на рефрактерное течение ГЭРБ. Однако данная гипотеза требует подтверждения и обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований.

**Преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера.** ПРНПС – это не связанное с приемом пищи исчезновение антирефлюксного барьера между желудком и пищеводом более чем на 10 с [34]. ПРНПС не связаны с актом глотания и возникают сами по себе как у здоровых, так и у больных ГЭРБ, однако в первом случае происходит заброс преимущественно газа, тогда как во втором случае забрасывается кислый и слабокислый жидкий рефлюктат. Увеличение числа ПРНПС является важным механизмом рефрактерного течения ГЭРБ, так как у большинства пациентов эпизоды рефлюкса происходят именно в момент ПРНПС. Факторами, влияющими на число ПРНПС, являются ожирение, которое достоверно повышает их количество, а также наличие ГПОД. Последняя в зависимости от своих размеров и строения ухудшает как антирефлюксную функцию во время ПРНПС, так и собственно тоническую составляющую сфинктера. В этом свете интерес представляют препараты, способные уменьшать число ПРНПС, к которым относятся антихолинергические агенты, антагонисты рецепторов серотонина 3-го типа, антагонисты холецистокинина А, ингибиторы синтазы оксида азота, морфин, соматостатин и агонисты рецепторов ГАМК типа В. Однако применение этих лекарств в клинической практике ограничено из-за развития возможных побочных эффектов.

**Постпрандиальный кислотный карман.** Постпрандиальный кислотный карман – это скопление соляной кислоты (средний pH 1,6) в области дна желудка в непосредственной близости от нижнего пищеводного сфинктера, формирующееся через 20–30 мин после приема пищи. Это явление может быть причиной персистенции кислых гастроэзофагеальных рефлюксов в постпрандиальный период [35]. Применение ИПП приводит к снижению кислотности последнего и уменьшению его длительности. Следовательно, более эффективными являются те ИПП, которые обладают наиболее выраженным кислотосупрессивным эффектом. Фармакокинетические особенности оригинального рабепразола позволяют ему быстро и в значительной степени снижать секрецию желудочной кислоты. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировано, что при приеме 20 мг рабепразола в сутки у 95% больных достигнута нормализация pH в желудке (pH ниже 4 в течение менее чем 5% времени суток), 10 мг в сутки – у 90% пациентов, по сравнению с 9,5% больных, получавших плацебо [36]. При назначении рабепразола в дозе 20 мг в сутки в течение 8 нед отмечено достоверное уменьшение числа, протяженности и величины «кислотных карманов» по сравнению с плацебо [37].

**Ночные кислотные прорывы.** Ночной кислотный прорыв (НКП) – это снижение pH <4 в желудке продолжительностью не менее часа в ночное время [38]. НКП встречается у 70% пациентов и повышает вероятность повреждения пищевода и сохранения клинических симптомов, так как сопровождается кислыми ГЭР у больных с неосложненной ГЭРБ в 15% случаев, у больных с тяжелыми эзофагитами, пищеводом Баррета и склеродермией – в 50%, в то время как у здоровых субъектов – в 5% [39].

НКП могут возникать при приеме всех ИПП, однако рабепразол имеет более выраженную способность повышать pH в ночные часы по сравнению с другими препаратами той же группы [40]. Кроме того, добавление к терапии H<sub>2</sub>-блокаторов гистаминовых рецепторов в малых и средних дозах, по мнению некоторых авторов, помогает преодолеть феномен НКП.

**Гиперсенситивный пищевод и функциональная изжога.** Причинами отсутствия ответа на терапию ИПП могут быть функциональная изжога и/или гиперсенситивный пищевод. Согласно Римским критериям IV пересмотра, функциональная изжога – это ощущение жжения или боли за грудиной, рефрактерное к оптимальной терапии антисекреторными препаратами (удвоенная по сравнению со стандартной дозой, принимаемая ежедневно, до первого приема пищи) при отсутствии у пациента патоморфологических изменений слизистой оболочки пищевода, характерных для ГЭРБ, а также структурных и двигательных нарушений пищевода, позволяющих объяснить эти жалобы [41]. Обязательным условием постановки диагноза при этом является не только рефрактерность к терапии ИПП, но и отсутствие связи симптомов с ГЭР.

Гиперчувствительность пищевода определяется как повышенная его чувствительность к различным раздражителям, включая температуру, кислотность, механическое растяжение и электрическую стимуляцию. Гиперчувствительность к рефлюксу – это возникновение изжоги и боли за грудиной в ответ на физиологические ГЭР при нормальной эндоскопической картине и отсутствии патологической экспозиции кислоты в пищеводе при рН-метрии [42].

И в том и в другом случае пациенты являются рефрактерными к проводимой терапии ИПП и нуждаются в проведении 24-часовой pH-импедансометрии, которая позволяет выявить корреляцию между сохраняющимися симптомами и патологическими рефлюксами.

**Эозинофильный эзофагит.** Под эозинофильным эзофагитом (ЭоЭ) понимают хроническое иммуноантигенопосредованное заболевание с выраженной эозинофильной инфильтрацией (>15 в поле зрения) слизистой оболочки пищевода, проявляющееся дисфагией. Несмотря на противоречивые данные относительно связи ЭоЭ и ГЭРБ, а также необходимость морфологической диагностики для верификации диагноза, ЭоЭ может являться причиной отсутствия ответа на терапию ИПП. По некоторым данным, распространенность ЭоЭ у пациентов с рефрактерным течением ГЭРБ варьирует от 1 до 15% [43]. В одном исследовании, включавшем 130 пациентов с персистирующей эзофагией и/или регургитацией на фоне 6-недельного лечения омепразолом, только у одного пациента обнаружен ЭоЭ. В другой работе продемонстрировано, что из 105 больных с рефрактерной ГЭРБ эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода выявлена только у 0,9% обследуемых. В целом, ЭоЭ встречается нечасто и является маловероятной причиной персистенции симптомов ГЭРБ, однако при наличии у пациента других аутоиммунных заболеваний, колец Шацкого и дисфагии ЭоЭ следует исключать с

помощью эзофагогастродуоденоскопии с биопсией и морфологического исследования.

***H. pylori-статус пациента.*** В настоящее время существуют противоречивые данные о влиянии инфекции *Helicobacter pylori* и эрадикации на течение ГЭРБ. В одной из работ описано, что *H. pylori* (сag-) увеличивает риск развития метаплазии и дисплазии пищевода, а инфицированность *H. pylori* (сag+) ассоциирована с более высокой вероятностью развития рака желудка [44]. По мнению одних ученых, эрадикационная терапия способна приводить к снижению рН и усилению изжоги [45]. А в исследовании, проведенном N. Kim и соавт. [46], наоборот, существенной разницы в возникновении симптомов изжоги, регургитации, боли в грудной клетке, кашля, эпигастральной боли, охриплости, ощущения «кома» в горле у пациентов после эрадикации по сравнению с *H. pylori*-негативными и инфицированными не выявлено. Согласно отчету согласительной конференции Маастрихт IV, инфекция *H. pylori* и эрадикация не влияют на частоту симптомов и эффективность терапии при ГЭРБ [47]. Однако в настоящее время не получено убедительных данных, которые могут совершенно точно подтвердить или опровергнуть связь хеликобактерной инфекции и ГЭРБ.

***Пищевод Баррета.*** Пищевод Баррета более распространен у пациентов с симптомами ГЭРБ, но, по-видимому, он не играет большой роли в резистентности к ИПП, так как у 80–85% пациентов с данной патологией на фоне антисекреторной терапии наблюдается полное разрешение симптомов ГЭРБ [48].

***Причины, не связанные с ГЭРБ.*** У пациентов с изжогой, рефрактерной к терапии ИПП, следует исключать такие заболевания, как ахалазия кардии, рак пищевода, синдром Золлингера–Эллисона, химический (в том числе лекарственный) и лучевой эзофагит, аутоиммунные заболевания кожи с пищеводными проявлениями, инфекционный эзофагит (например, кандидозный и герпетический), синдром руминации [43]. Так, при некоторых аутоиммунных поражениях кожных покровов (рубцовый пемфигоид, обыкновенная пузырчатка, приобретенный буллезный эпидермолиз, плоский лишай), сопровождающихся поражением пищевода, может наблюдаться трудно поддающийся лечению эзофагит.

У пациентов с дисфагией, загрудинной болью, регургитацией необходимо в круг дифференциального диагноза включать ахалазию кардии [49]. Ахалазия кардии при минимальном расширении пищевода также может быть расценена как рефрактерная ГЭРБ.

## Диагностические подходы при рефрактерном течении ГЭРБ

При беседе с пациентами, не отвечающими на терапию ИПП, в первую очередь необходимо выяснить сохраняющиеся симптомы и отягощающие их факторы. Такие жалобы, как анорексия, дисфагия, одинофагия, потеря массы тела, анемия, желудочно-кишечные кровотечения, являются тревожными симптомами, поскольку они могут указывать на злокачественное поражение верхних отделов ЖКТ и формирование стриктур.

Рентгенологическое исследование пищевода с сульфатом бария имеет небольшое диагностическое значение в диагностике ГЭРБ, однако оно может оказаться информативным у пациентов с дисфагией, позволяя выявить стриктуры, рак пищевода, ГПОД, ахалазию кардии.

Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией пищевода и гистологическим исследованием помогает исключить эозинофильный эзофагит, пищевод Баррета, аденокарцино-

му пищевода, а также кандидозный и герпетический эзофагит.

У пациентов с рефрактерным течением ГЭРБ важную роль играет 24-часовая рН-импедансометрия, которая позволяет определить характер патологического рефлюктата и выявить слабощелочные и щелочные рефлюксы. Кроме того, с помощью этого метода можно оценить ассоциацию симптомов с кислыми и не кислыми рефлюксами в условиях нормальной экспозиции кислоты и при нормальной эндоскопической картине пищевода и тем самым выявить гиперсенситивный пищевод или функциональную изжогу. Также 24-часовая рН-импедансометрия позволяет оценить экспозицию кислоты и клиренс пищевода, замедление которого может являться причиной рефрактерного течения ГЭРБ.

На основании результатов 24-часовой рН-импедансометрии G. Voeckxstaens и соавт. [50] выделены четыре фенотипа резистентной ГЭРБ (табл. 2). Согласно полученным ими данным, ИПП будут эффективны только у пациентов с фенотипом 1, в остальных случаях необходима модификация лечения.

Для диагностики желчных рефлюксов может использоваться метод суточного пищеводного мониторинга билирубина с помощью волоконно-оптического спектрофотометра Bilitec. Однако это исследование не широко распространено и требует диетических ограничений [51].

Еще одним методом, который может использоваться у пациентов с сохраняющимися симптомами на фоне лечения ИПП, является манометрия пищевода высокого разрешения. Это исследование позволяет получить точные качественные и количественные данные о двигательной функции грудного отдела пищевода, расположении, давлении покоя верхнего и нижнего пищеводных сфинктеров, их расслаблении во время глотка, наличии ГПОД. У пациентов с симптомами дисфагии, загрудинной болью, одинофагией, диспепсией применение манометрии пищевода помогает верифицировать ахалазию кардии, эзофагоспазм, неэффективную моторику пищевода, супрагастральную отрыжку и синдром руминации [1]. Известно, что 40% пациентов с двигательными нарушениями после проведения фундопликации испытывают постоперационную дисфагию. Таким образом, проведение манометрии показано для исключения моторных нарушений пищевода (например, неэффективной моторики грудного отдела) и решения вопроса об антирефлюксной хирургии.

## Лечение

***Изменение образа жизни.*** Такие мероприятия, как снижение ИМТ, поднятие головного конца кровати, отказ от курения, употребления алкоголя, кофеина, кофе, цитрусовых, шоколада, жирных и острых продуктов, прекращение приема пищи за 2 ч до сна, избегание физических упражнений, связанных с нагрузкой на брюшной пресс, должны быть рекомендованы всем пациентам.

Кроме того, больным необходимо рассказать о побочном действии некоторых лекарственных препаратов, которые могут влиять на клиническую симптоматику ГЭРБ (нестероидные противовоспалительные препараты, антагонисты ионов кальция группы нифедипина, нитраты, антидепрессанты) [1].

***Двойная доза ингибиторов протонной помпы.*** Рефрактерная ГЭРБ определяется как отсутствие ответа на терапию ИПП в стандартной дозе в течение 8 нед. Поэтому удвоение дозы применимо только у тех больных, которые не ответили на стандартную дозу препарата.

***Замена ингибитора протонной помпы.*** У некоторых больных, особенно быстрых метаболизаторов, может на-

Таблица 2. Фенотипы по результатам рН-импедансометрии у пациентов с рефрактерным течением ГЭРБ

Фенотип ГЭРБ	Показатели рН-импедансометрии	Диагноз и дифференциальный диагноз	Методы лечения
Фенотип 1	Патологический рефлюкс Есть ассоциация симптомов	Симптоматическая ГЭРБ	Антирефлюксная терапия (высокие дозы ИПП, хирургическое лечение)
Фенотип 2	Физиологический рефлюкс Есть ассоциация с симптомами	Симптоматическая ГЭРБ, гиперчувствительный пищевод	Низкая эффективность стандартной терапии, добавление модуляторов чувствительности
Фенотип 3	Патологический рефлюкс Нет ассоциации с симптомами	ГЭРБ без прямой связи с симптомами	Низкий уровень доказательности эффективности антирефлюксной терапии. Нерешенная проблема
Фенотип 4	Физиологический рефлюкс Нет ассоциации с симптомами	Нет ГЭРБ, у пациента функциональное нарушение	Антирефлюксная терапия, вероятно, будет неэффективна. Поиск альтернативных методов лечения

блюдаться недостаточный антисекреторный эффект ИПП, который должен быть верифицирован с помощью 24-часовой рН-импедансометрии. Замена ИПП может быть эффективной терапевтической стратегией при рефрактерном течении ГЭРБ. Выбор препарата в таком случае должен основываться на его фармакокинетических характеристиках и, прежде всего, не зависеть от генотипа пациента.

**Ингибиторы протонной помпы + H<sub>2</sub>-блокаторы гистаминовых рецепторов.** Показано, что добавление H<sub>2</sub>-блокаторов к терапии ИПП снижает ночные кислотные прорывы с 64 до 17%, а также облегчает дневную и ночную симптоматику [52, 53]. Однако ввиду опасности возникновения тахифилаксии, которая может развиваться через неделю приема препарата, применение H<sub>2</sub>-блокаторов ограничено.

**Прокинетики.** Прокинетики применяются у пациентов с рефрактерным течением ГЭРБ, а также при нарушении эвакуации из желудка [54]. Препараты этой группы могут использоваться в сочетании с ИПП, так как они усиливают перистальтику пищевода и желудка, уменьшают число ПРНПС, улучшают пищеводный клиренс. Метаанализ 12 рандомизированных исследований, которые включали 2403 пациента с ГЭРБ, продемонстрировал уменьшение интенсивности симптомов при добавлении прокинетиков к ИПП [55].

В качестве препарата, ингибирующего ГЭР, может использоваться агонист гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). В метаанализе девяти рандомизированных исследований, включавших 283 пациента с ГЭРБ и здоровых добровольцев, которым назначены препараты этой группы и плацебо, выявлено, что агонист ГАМК приводил к сокращению числа эпизодов рефлюкса, их средней продолжительности и уменьшению ПРНПС [56]. Однако применение препаратов этой группы в настоящее время ограничено из-за способности проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать различные побочные эффекты (сонливость, спутанность сознания, головокружение, легкомысленность, сонливость, слабость и дрожь).

**Антациды, альгинаты и адсорбенты.** С патогенетической точки зрения обоснованно применение антацидов, альгинатов и адсорбентов. Альгинаты способны формировать механический барьер-плот и тем самым препятствовать рефлюксу, уменьшать «кислотный карман» и нейтрализовать кислоту в области пищеводно-желудочного перехода [1].

Антациды быстро нейтрализуют симптомы ГЭРБ и могут применяться как в качестве монотерапии, так и в соче-

тании с ИПП. Антациды применяются в зависимости от выраженности симптомов через 1,5–2 ч после еды.

У пациентов с ДГЭР обоснованно применение адсорбентов, которые не только могут нейтрализовать соляную кислоту, но и связывают желчь, попадающую из двенадцатиперстной кишки.

**Ингибиторы протонной помпы.** ИПП – основа лечения кислотозависимых заболеваний. Они демонстрируют наибольшую клиническую эффективность у пациентов с ГЭРБ. В настоящее время опубликовано большое количество работ, посвященных изучению эффективности рабепразола. Оригинальный рабепразол в течение 5 мин ингибирует 100% молекул протонных насосов, тем самым обладая наиболее высокой скоростью антисекреторного действия и стойким антисекреторным эффектом уже после первых суток приема [57]. Кроме того, рабепразол оказывает выраженный цитопротективный эффект, повышая уровень муцинов в пищеводной слизи. В исследовании I. Sarosiek и соавт. [58] продемонстрировано достоверное повышение уровня эзофагеального секрета на 5,9–10% и повышение концентрации муцина.

**Хирургическое лечение.** Антирефлюксное хирургическое лечение может рассматриваться у пациентов, которые нуждаются в высоких дозах ИПП для контроля симптомов, при осложненном течении ГЭРБ (неоднократные кровотечения, развитие лептических стриктур пищевода, высокая степень дисплазии эпителия, частые аспирационные пневмонии), больших размерах ГПОД. Хирургическое лечение не рекомендуется пациентам, которые демонстрируют полное отсутствие ответа на терапию ИПП [59]. Также необходимо помнить, что больным с двигательными нарушениями пищевода (неэффективная моторика пищевода) проведение оперативного лечения ГЭРБ не показано.

**Эндоскопические методы лечения рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.** В настоящее время выделяют два эндоскопических подхода к лечению ГЭРБ: радиочастотная абляция в область НПС (процедура Stretta) и трансоральная бесконтактная фундопликация [60].

Суть процедуры Stretta состоит в воздействии тепловой радиочастотной энергии на НПС и кардиальный отдел желудка. Антирефлюксный эффект этой процедуры обусловлен «уплотнением» обработанной области, уменьшением ее чувствительности к растяжению желудка после еды и улучшению механического барьера для рефлюкса, а также нарушением афферентных вагусных проводящих путей от кардии и как следствие уменьшением ПРНПС [61, 62].

Трансоральная бесконтактная фундопликация предложена R.J. Mason и соавт. [63]. Процедура заключается в инвагинации и фиксации пищеводно-желудочного соединения для создания функционального ниппельного клапана в нижней части пищевода. Несмотря на многообещающие возможности эндоскопических процедур, они находятся еще в разработке и их долгосрочная эффективность не установлена.

**Другие методы лечения рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.** В 2012 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрило использование магнитного устройства LINX, имплантируемого в область пищеводно-желудочного соединения, у пациентов с рефрактерным течением ГЭРБ, которые не реагируют на альтернативные методы лечения [64, 65]. Однако, несмотря на то что многочисленные проспективные исследования продемонстрировали безопасность и эффективность LINX, данные ограничены краткосрочными наблюдениями и долгосрочная эффективность также не установлена.

Такие методы, как акупунктура, гипнотерапия, чрескожная электрическая стимуляция, биоуправление, когнитивная поведенческая терапия, могут использоваться

как альтернативные, особенно у пациентов с функциональной изжогой и гиперчувствительностью. Однако их применение еще широко не распространено и исследования, демонстрирующие их эффективность, немногочисленны.

## Заключение

Таким образом, рефрактерное течение ГЭРБ представляет собой серьезную клиническую проблему. Число больных, не отвечающих на терапию ИПП, растет, а алгоритмы ведения этих пациентов разрабатываются и совершенствуются. Отсутствие ответа на 8-недельную терапию ИПП требует проведения тщательного дифференциального диагноза с применением дополнительных методов обследования, таких как 24-часовая рН-импедансометрия и манометрия пищевода высокого разрешения. У больных с рефрактерным течением ГЭРБ следует учитывать генетический полиморфизм цитохрома P450, время приема препарата, клиническую картину заболевания и выбирать наиболее эффективный ИПП.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., Кучерявый Ю.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):75-95 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Baranskaya EK, Dronova OB, Zayrat'yants OV, Sayfutdinov RG, Sheptulin AA, Lapina TL, Pirogov SS, Kucheryavyu YuA, Storonova OA, Andreev DN. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2017;27(4):75-95 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95
- Трухманов А.С. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2011;83(8):44-48 [Trukhmanov AS. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2011;83(8):44-48 (In Russ.)]
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, and the Global Consensus Group. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1900-1920.
- El-Serag HB, Ergun GA, Pandolfino J, Fitzgerald S, Tran T, Kramer JR. Obesity increases oesophageal acid exposure. *Gut*. 2007;56:749-755.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Пищевод Баррета. В 2-х т. Москва: Издательство «Шико»; 2011. С. 608-624 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS. *Pishchevod Barreta* [Barrett's esophagus]. Moscow: Shiko; 2011. P. 608-624 (In Russ.)].
- Bytzer P, van Zanten SV, Mattsson H, Wernersson B. Partial symptom-response to proton pump inhibitors in patients with nonerosive reflux disease or reflux oesophagitis – a post hoc analysis of 5796 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:635-643.
- Cicala M, Emerenziani S, Guarino MP, Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6529-6535.
- Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi J, Lasczewski DP. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:1473-1477.
- Johnson DA, Lauritsen K, Junghard O, Levine D. Evaluation of symptoms is an unreliable predictor of relapse of erosive esophagitis in patients receiving maintenance PPI therapy. *Gastroenterology*. 2003;124(4 Suppl 1):A540.
- Fass R, Thomas S, Traxler B, Sostek M. Patient reported outcome of heartburn improvement: doubling the proton pump inhibitor (PPI) dose in patient who failed standard dose PPI vs. switching to a different PPI. *Gastroenterology*. 2004;146:A37.
- Chey WD, Inadomi JM, Booher AM, Sharma VK, Fendrick AM, Howden CW. Primary-care physicians' perceptions and practices on the management of GERD: results of a national survey. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1237-1242.
- Yasuda S, Ohnishi A, Ogawa T, et al. Pharmacokinetic properties of E3810 a new proton pump inhibitor, in healthy male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1994;32:466-473.
- Boeckxstaens GE. Alterations confined to the gastro-oesophageal junction: the relationship between low LOSP, TLOSrs, hiatus hernia and acid pocket. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24:821-829.
- Chang P, Friedenberg F. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin*. 2014;43:161-173.
- Kouklakis G, Moschos J, Kountouras J. Relationship between obesity and gastroesophageal reflux disease as recorded by 3-hour esophageal pH monitoring. *Rom J Gastroenterol*. 2005;14(2):117-121.
- El-Serag HB, Ergun GA, Pandolfino J, Fitzgerald S, Tran T, Kramer JR. Obesity increases oesophageal acid exposure. *Gut*. 2007;56:749-755.
- Wu JC, Lai LH, Chow DK, Wong GL, Sung JJ, Chan FK. Concomitant irritable bowel syndrome is associated with failure of step-down on-demand proton pump inhibitor treatment in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(2):155-160.
- Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Ohashi K, Ishizaki T. Pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics*. 2004;5(2):181-202.
- Sim SC, Risinger C, Dahl ML, et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug re-

- response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79(1):103-113.
20. Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, et al. CYP2C19 genotype is associated with symptomatic recurrence of GORD during maintenance therapy with low-dose lansoprazole. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:693-698.
  21. Serrano D, Torrado S, Torrado-Santiago S, Gisbert JP. The influence of CYP2C19 Genetic polymorphism on the Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Proton Pump Inhibitor-Containing *Helicobacter pylori* treatment. *Curr Drug Metab.* 2012;13(9):1303-1312.
  22. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Новый взгляд на проблему гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014;5(5):4-9 [Evsyutina YuV, Trukhmanov AS. A new look at the problem of gastroesophageal reflux disease, refractory to the treatment with proton pump inhibitors. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii.* 2014;5(5):4-9 (In Russ.)].
  23. Lee YC, Lin JT, Wang HP, et al. Influence of cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism and dosage of rabeprazole on accuracy of proton-pump inhibitor testing in Chinese patients with gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(8):1286-1292.
  24. Oestreich JH, Best LG, Dobesh PP. Prevalence of CYP2C19 variant alleles and pharmacodynamic variability of aspirin and clopidogrel in Native Americans. *Am Heart J.* 2014;167(3):413-418.
  25. Isomoto H, Inoue K, Kohno S. Interleukin-8 levels in esophageal mucosa and long-term clinical outcome of patients with reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:410-411.
  26. Евсютина Ю.В. Клинико-морфологические характеристики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.01.04 – внутренние болезни. Москва; 2015 [Evsyutina YuV. *Kliniko-morfologicheskie kharakteristiki gastroezofageal'noy reflyuksnoy bolezni, refrakternoy k lecheniyu ingibitorami protonnoy pompy* [Clinico-morphological characteristics of gastroesophageal reflux disease, refractory to treatment with proton pump inhibitors]. Author's abstract. dis. ... cand. med. sciences. 14.01.04 – internal diseases. Moscow; 2015 (In Russ.)].
  27. Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and nonacid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy. A multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut.* 2006 ;55:1398-1402. doi: 10.1136/gut.2005.087668
  28. Kunsch S, Neesse A, Linhart T, Nell C, Gress TM, Ellenrieder V. Prospective evaluation of duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease patients refractory to proton pump inhibitor therapy. *Digestion.* 2012;86(4):315-322.
  29. Tavakkoli A, Sayed BA, Talley NJ, Moshiree B. Acid and non-acid reflux in patients refractory to proton pump inhibitor therapy: is gastroparesis a factor? *World J Gastroenterol.* 2013;19(37):6193-6198.
  30. Kudara N, Chiba T, Orii S, Suzuki K. Gastric emptying of patients with persistent reflux symptoms and erosive esophagitis under PPI therapy. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16:654.
  31. Mirbagheri SA, Sadeghi A, Amouie M, et al. Pyloric injection of botulinum toxin for the treatment of refractory GERD accompanied with gastroparesis: a preliminary report. *Dig Dis Sci.* 2008;53(10):2621-2626.
  32. Yang L, Lu X, Nossa CW, Francois F, Peek RM, Pei Z. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology.* 2009;137:588-597.
  33. Calatayud S, Garcia-Zaragoza E, Hernandez C, Quintana E, Felipe V, Esplugues JV, et al. Downregulation of nNOS and synthesis of PGs associated with endotoxin-induced delay in gastric emptying. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;283:G1360-G1367.
  34. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2010;27(2):13-19 [Ivashkin VT, Trukhmanov AS. Evolution of ideas about the role of disorders of the motor function of the esophagus in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii.* 2010;27(2):13-19 (In Russ.)].
  35. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Роль и место антацидов в современных алгоритмах терапии кислотозависимых заболеваний. *Фарматека.* 2013;(2):66-72 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. The role and place of antacids in modern algorithms for the therapy of acid-dependent diseases. *Farmateka.* 2013;(2):66-72 (In Russ.)].
  36. Humphries TJ, Galmiche JP, Avasthy N. Rabeprazole is as effective as omeprazole in normalising esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:A2587. Abstract.
  37. Pace F, Pallotta S, Casalini S, Porro GB. A review of rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *Ther Clin Risk Manag.* 2007 Jun;3(3):363-379.
  38. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Недостаточный ответ на терапию ингибиторами протонного насоса: причины и тактика ведения пациентов. *Терапевтический архив.* 2015;87(2):85-89 [Evsyutina YuV, Trukhmanov AS. Inadequate response to proton pump inhibitor therapy: causes and tactics of patient management. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2015;87(2):85-89 (In Russ.)].
  39. Пасечников В.Д. Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2004;(3):32-39 [Pasechnikov VD. Keys to choosing the optimal proton pump inhibitor for the treatment of acid-dependent diseases. *Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii.* 2004;(3):32-39 (In Russ.)].
  40. 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 Jun 15;17(12):1507-1514.
  41. Aziz Q, Fass R, Gyawali Prakash C, et al. Esophageal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150:1368-1379.
  42. Шептулин А.А., Кайбышева В.О. Функциональная изжога и гиперчувствительность пищевода к рефлюксу (По материалам Римских критериев функциональных заболеваний пищевода IV пересмотра). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(2):13-18 [Sheptulin AA, Kaibysheva VO. Functional heartburn and hypersensitivity of the esophagus to reflux (Based on the Roman criteria for functional diseases of the esophagus IV revision). *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii.* 2017;27(2):13-18 (In Russ.)].
  43. Mermelstein J, Mermelstein AC, Chait MM. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin Exper Gastroenterol.* 2018;11:119-134.
  44. Blaser MJ, Theodore E. Woodward Award: Global Warming and the Human Stomach: Microecology Follows Macroecology. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2005;116:65-76.
  45. Ahmed N, Sechi LA. *Helicobacter pylori* and gastroduodenal pathology: New threats of the old friend. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2005;4:1.
  46. Nayoung Kim, Lee SW, Kim JI, et al. Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on the Development of Reflux Esophagitis and Gastroesophageal Reflux Symptoms: A Nationwide Multi-Center Prospective Study. *Gut Liver.* 2011 Dec;5(4):437-446.
  47. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori* – отчет согласительной конференции Маастрихт IV/Флоренция. *Вестник практического врача.* 2012; Спецвыпуск 1:6-22 [Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection – report of conciliation conference Maastriicht IV / Florence. *Vestnik Prakticheskogo Vracha.* 2012; Special Issue 1:6-22 (In Russ.)].
  48. Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease – where next? *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(2):79-94.
  49. Evsyutina YV, Trukhmanov AS, Ivashkin VT. Family case of achalasia cardia: Case report and review of literature. *World J Gastroenterol.* 2014;20(4):1114-1118.
  50. Voeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut.* 2014;63(7):1185-1193.
  51. Pohl D, Tutuian R. Reflux monitoring: pH-metry, Biletec and esophageal impedance measurements. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(3):299-331.

52. Mainie I, Tutuian R, Castell DO. Addition of a H2 receptor antagonist to PPI improves acid control and decreases nocturnal acid breakthrough. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(6):676-679.
53. Rackoff A, Agrawal A, Hila A, Mainie I, Tutuian R, Castell DO. Histamine-2 receptor antagonists at night improve gastroesophageal reflux disease symptoms for patients on proton pump inhibitor therapy. *Dis Esophagus.* 2005;18(6):370-373.
54. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2011;21(4):4-13 [Каубышева ВО, Трухманов АС, Ивашкин ВТ. Gastroesophageal reflux disease, resistant to therapy with proton pump inhibitors. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii.* 2011;21(4):4-13 (In Russ.)].
55. Ren LH, Chen WX, Qian LJ, Li S, Gu M, Shi RH. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(9):2412-2419.
56. Li S, Shi S, Chen F, Lin J. The effects of baclofen for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:307805.
57. Besancon M, Simon A, Sachs G, Shin JM. Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem.* 1997;272(36):22438-22446.
58. Sarosiek I, Olyae M, Majewski M, et al. Significant Increase of Esophageal Mucin Secretion in Patients with Reflux Esophagitis After Healing with Rabeprazole: Its Esophagoprotective Potential. *Dig Dis Sci.* 2009;54:2137-2142.
59. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:308.
60. Jafri SM, Arora G, Triadafilopoulos G. What is left of the endoscopic antireflux devices? *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;25:352.
61. Triadafilopoulos G, DiBlaise JK, Nostrant TT, et al. Long-term experience with the Stretta procedure for the treatment of GERD: 6 and 12 month follow-up of the US open label trial. Program and abstracts of Digestive Disease Week 2001; May 20-23, 2001; Atlanta, Georgia.
62. Utely DS, Kim MS, Vierra MA, et al. Augmentation of lower esophageal sphincter pressure and gastric yield pressure after radiofrequency energy delivery to the gastroesophageal junction: a porcine model. *Gastrointest Endosc.* 2000;52:81-86.
63. Mason RJ, Demeester TR, Schurr MO, et al. Per oral endoscopic Nissen fundoplication: the introduction of a new era. Program and abstracts of Digestive Disease Week 2001; May 20-23, 2001; Atlanta, Georgia. [ASGE Abstract #736].
64. Scarpellini E, Ang D, Pauwels A, De Santis A, Vanuytsel T, Tack J. Management of refractory typical GERD symptoms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(5):281-294.
65. Skubleny D, Switzer NJ, Dang J, et al. LINX<sup>®</sup> magnetic esophageal sphincter augmentation versus Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2017;31(8):3078-3084.

Поступила 18.04.2018