



# Особенности терапии ГЭРБ у пациентов с ожирением

Н.В. Бакулина, С.В. Тихонов✉, А.Ю. Ефремова, В.В. Мирцхулава

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

Эпидемиологические, эндоскопические и патофизиологические исследования подтверждают взаимосвязь между ожирением и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). При ожирении данное заболевание характеризуется более тяжелым течением, имеет клинические и патофизиологические особенности. При лечении ГЭРБ необходимо использовать индивидуализированный комплексный подход, который заключается в комбинированном применении диетотерапии, изменении образа жизни и в лекарственной терапии. Основой фармакотерапии ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы, положительно влияющие на качество жизни и отдаленный прогноз. При этом фармакодинамические и фармакокинетические особенности обуславливают преимущество молекулы рабепразола у пациентов с ожирением, включая минимальный риск межлекарственных взаимодействий.

**Ключевые слова:** ГЭРБ, ожирение, ингибиторы протонной помпы, рабепразол

**Для цитирования:** Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Ефремова А.Ю., Мирцхулава В.В. Особенности терапии ГЭРБ у пациентов с ожирением. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):361–367. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202289

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

# Features of GERD therapy in obese patients: A review

Natalia V. Bakulina, Sergey V. Tikhonov✉, Anastasia Yu. Efremova, Vakhtang V. Mirtskhulava

Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

Epidemiological, endoscopic and pathophysiological studies confirm the relationship between obesity and gastroesophageal reflux disease (GERD) and is characterized by a more severe course, has clinical and pathophysiological features. In the treatment of GERD, it is necessary to use an individualized integrated approach, which consists in the combined use of diet therapy, lifestyle changes and drug therapy. The basis of pharmacotherapy for GERD are proton-pump inhibitors that positively affect the quality of life and long-term prognosis. At the same time, pharmacodynamic and pharmacokinetic features determine the advantage of the rabeprazole molecule in obese patients, including the minimal risk of drug-drug interactions.

**Keywords:** GERD, obesity, proton-pump inhibitors, rabeprazole

**For citation:** Bakulina NV, Tikhonov SV, Efremova AYU, Mirtskhulava VV. Features of GERD therapy in obese patients: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):361–367. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202289

## Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) по распространенности занимает лидирующую позицию среди заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. За последние 20 лет в мире отмечен устойчивый рост распространенности рефлюксной болезни. По результатам мета-анализа 2020 г., у 13,98% населения земного шара выявляется ГЭРБ (95% доверительный интервал 12,47–15,56) [2]. Распространенность рефлюксной болезни имеет существенные региональные различия. Наиболее часто данное заболевание диагностируется у жителей Саудовской Аравии (45,4%), наиболее редко – в Китае (4,2%). В странах Западной Европы ГЭРБ страдает 8,8–33,1% популяции, в Российской Федерации – 11,3–23,6% [3, 4]. Одним из основных факторов риска возникновения и неблагоприятного течения ГЭРБ признается ожирение [5]. У таких пациентов риск ГЭРБ, включая такие осложнения, как эрозивный эзофагит (ЭЭ), пищевода Барретта и аденокарцинома, увеличивается более чем на 50% [6].

Ожирение – пандемия XXI в. Во всем мире им страдают около 650 млн человек, при этом заболеваемость увеличи-

вается [7]. С 1975 по 2014 г. распространенность ожирения выросла в 3 раза. Прогнозируется, что к 2025 г. данным заболеванием будет страдать каждый пятый житель Земли [8]. Результаты отечественного популяционного исследования ЭССЕ-РФ демонстрируют высокую распространенность избыточного веса (индекс массы тела – ИМТ $\geq$ 25 кг/м<sup>2</sup>) и ожирения (ИМТ $\geq$ 30 кг/м<sup>2</sup>) в РФ – 60 и 29,7% популяции соответственно [9].

Лечение ГЭРБ многокомпонентно и включает в себя диету, изменение образа жизни, фармакологическое и в некоторых ситуациях хирургическое лечение [10, 11]. В соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями препаратами 1-й линии у пациентов с ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Они значимо превосходят по эффективности другие варианты кислотосупрессивной терапии и имеют благоприятный профиль безопасности [11]. Несмотря на значимые преимущества перед другими классами препаратов, в медицинском сообществе обсуждается проблема неудовлетворительной эффективности ИПП. Беспокоящие клинические симптомы или повреждение

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Тихонов Сергей Викторович** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: sergeyvt2702@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5720-3528

**Бакулина Наталья Валерьевна** – д-р мед. наук, зав. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-4075-4096

**Ефремова Анастасия Юрьевна** – студентка 5 курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

**Мирцхулава Вахтанг Вахтангович** – студент 5 курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

✉ **Sergey V. Tikhonov** – Cand. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: sergeyvt2702@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5720-3528

**Natalia V. Bakulina** – D. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. ORCID: 0000-0003-4075-4096

**Anastasia Yu. Efremova** – Student, Mechnikov North-Western State Medical University

**Vakhtang V. Mirtskhulava** – Student, Mechnikov North-Western State Medical University

дистального отдела пищевода может сохраняться у 20–40% пациентов с ГЭРБ на фоне лечения [12]. Под рефрактерной ГЭРБ понимают персистенцию симптомов на фоне двойных доз ИПП не менее 12 нед. Рефрактерное течение отмечается чаще при неэрозивной ГЭРБ – до 40–50% пациентов, чем при ЭЭ – до 6–15% [13].

Причины рефрактерного течения ГЭРБ многообразны: с пациентами связаны недостаточная приверженность терапии, включая несоблюдение времени и кратности приема ИПП, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, генетический полиморфизм изоферментов цитохрома P450 – CYP2C19 и CYP3A4, отвечающих за метаболизм ИПП, ожирение и другие факторы.

Рефрактерность к ИПП может быть обусловлена патогенетическими особенностями ГЭРБ – повышенным количеством преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, постпрандиальным кислотным карманом, смешанными гастроэзофагеальными рефлюксами (ГЭР). Нередкой причиной низкой эффективности ИПП является наличие альтернативного диагноза: эозинофильного эзофагита, инфекционного эзофагита, ахалазии кардии, синдрома Золлингера–Эллисона, гиперчувствительного пищевода и функциональной изжоги [14]. Ожирение – одна из наиболее частых модифицируемых причин рефрактерного течения ГЭРБ, обуславливающая снижение эффективности терапии.

### ГЭРБ. Клиническая картина, патофизиологические механизмы

Согласно Монреальскому консенсусу 2006 г. ГЭРБ – заболевание, развивающееся, когда рефлюкс желудочного содержимого в пищевод вызывает беспокоящие симптомы (изжогу, регургитацию и др.) и/или повреждение слизистой оболочки [15]. В соответствии с Монреальским консенсусом выделяют пищеводные и внепищеводные проявления ГЭРБ. К 1-й группе относятся типичный рефлюксный синдром (изжога, регургитация), коронарные боли в грудной клетке, синдромы повреждения пищевода – эзофагит, стриктура, пищевод Барретта, аденокарцинома. Хронический кашель, ларингит, бронхиальная астма, эрозии зубной эмали, синусит, фарингит, средний отит, идиопатический фиброз легких могут являться потенциальными внепищеводными проявлениями рефлюксной болезни [15].

ГЭРБ – кислотозависимое заболевание, основным патогенетическим механизмом которого является нарушение двигательной функции верхних отделов ЖКТ (антродуоденальная дискоординация, повышение интрагастрального давления, снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера – НПС и повышенное количество его транзитных расслаблений, изменение моторики пищевода). Преходящие расслабления представляют собой эпизоды снижения замыкательной функции НПС продолжительностью 10–15 с, не связанные с актом глотания, что провоцирует патологическое поступление содержимого желудка в пищевод [1].

В норме рН в нижней трети пищевода доминирующую часть времени находится на уровне 6–7, при ГЭР снижается до значений менее 4. Повреждению слизистой оболочки также способствуют изменение компонентного состава муцинов слизи, повышенная эпителиальная проницаемость, нарушенная перистальтика пищевода [16–18].

Таким образом, в основе развития ГЭРБ лежит нарушение равновесия между факторами агрессии и защиты, что приводит к развитию жалоб и повреждению слизистой оболочки пищевода (рис. 1).

### ГЭРБ у пациентов с ожирением

Как описывалось выше, ГЭРБ у пациентов с ожирением встречается чаще, характеризуется более тяжелым течением, имеет клинические и патофизиологические особенности [18]. Согласно проведенному исследованию наиболее

**Рис 1. Роль факторов агрессии и защиты в патофизиологии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.**



распространенными симптомами, по поводу которых пациенты с избыточной массой тела и ожирением обращаются за гастроэнтерологической помощью, являются изжога и регургитация, а наиболее частый выявляемый диагноз – «ГЭРБ» (68% пациентов) [19].

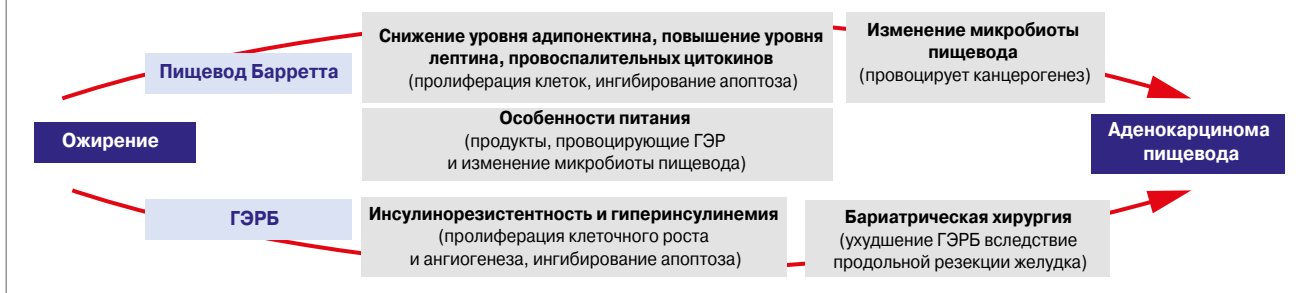
В серии публикаций демонстрируется более тяжелое течение ГЭРБ у пациентов с патологическим накоплением жировой ткани. В исследовании Н. El-Serag и соавт. выявлена прямая корреляционная связь между величиной ИМТ и частотой изжоги, регургитации [20]. В работе И.В. Маева и соавт. 2021 г. установлено, что выраженность клинических проявлений ГЭРБ возрастает прямо пропорционально не только ИМТ, но и окружности талии [5]. ЭЭ выявляется у 12,5% пациентов с нормальной массой тела и у 26,9% с ожирением [20]. Ожирение также ассоциировано с повышенным риском пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода, при этом риски максимальны именно при абдоминальном фенотипе заболевания [21].

Более тяжелое течение ГЭРБ при ожирении обуславливается вовлечением ряда патофизиологических механизмов:

- повышением интрагастрального давления, замедлением скорости антродуоденального перехода, уменьшением давления НПС и увеличением количества его транзитных расслаблений на фоне потребления избыточного количества пищи, в особенности жиров;
- увеличением внутрибрюшного и интрагастрального давления при абдоминальном ожирении, обуславливающего нарастание желудочно-пищеводного градиента;
- хроническим разобщением зон давления ножек диафрагмы и НПС на вдохе;
- грыжей пищеводного отверстия диафрагмы;
- гиперсекрецией соляной кислоты;
- смешанными ГЭР, содержащими в составе не только соляную кислоту, но и ферменты поджелудочной железы и желчные кислоты;
- проксимальными (высокими) рефлюксами;
- провоспалительной активностью жировой ткани;
- гиперинсулинемией [18, 22–24].

Известно, что жировая ткань является метаболически активной и продуцирует разные адипокины, включая вещества с выраженной провоспалительной активностью, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкины-1, 6, 7, 8, 15, висфатин и др. [25]. Данные вещества поддерживают хроническое субклиническое воспаление в организме пациента с ожирением, которое также может затрагивать слизистую дистального отдела пищевода и сопровождаться стимуляцией клеточной пролиферации и ангиогенеза, торможением клеточного апоптоза. Значимую роль в стимуляции клеточной пролиферации и ангиогенеза играют инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [24, 26]. На рис. 2 [27] представлены основные патогенетические механизмы, которые способствуют прогрессированию и развитию наиболее серьезного осложнения ГЭРБ – аденокарциномы пищевода у пациентов с ожирением.

**Рис. 2. Значимые патогенетические механизмы, способствующие прогрессированию ГЭРБ и развитию аденокарциномы пищевода у пациентов с ожирением [27].**



**Рис. 3. Фенотипы пациентов в зависимости от разных аллелей генов изофермента CYP2C19 [33–35].**



### Терапия ГЭРБ

При лечении ГЭРБ необходимо использовать индивидуализированный комплексный подход, определяемый фенотипом заболеваний и особенностями пациента, включая ожирение. Терапия рефлюксной болезни направлена на уменьшение количества и продолжительности гастроэзофагеальных забросов, снижение повреждающих свойств рефлюксата, нормализацию клиренса и тканевой резистентности пищевода. У пациентов с неэрозивной ГЭРБ основная цель лечения – купирование симптоматики, при ЭЭ – купирование симптоматики, заживление поврежденной слизистой и предотвращение осложнений [10, 11].

Комплексность подхода у пациентов с ГЭРБ заключается в комбинированном применении диетотерапии, изменении образа жизни и в лекарственной терапии. При осложнениях, таких как пептическая стриктура, пищевод Барретта с дисплазией эпителия, частые аспирационные пневмонии, у пациентов могут быть востребованы разные варианты эндоскопических и хирургических вмешательств [10]. Основой фармакотерапии ГЭРБ являются ИПП, положительно влияющие на качество жизни и отдаленный прогноз [11].

Применяют также адьювантную терапию: антациды, альгинаты, эзофагопротекторы, урсодезоксихолевую кислоту, прокинетики и другие средства. Антациды нейтрализуют соляную кислоту в просвете желудка, альгинаты создают барьер (плот) ниже НПС, препятствующий ГЭР, эзофагопротекторы формируют защитный слой на слизистой отдела пищевода, урсодезоксихолевая кислота снижает повреждающий потенциал смешанного рефлюксата, прокинетики увеличивают скорость антроподоудельного перехода [10, 28]. Адьювантные препараты не оказывают влияния на течение ГЭРБ и могут применяться в режиме монотерапии при редкой и нетяжелой симптоматике, а также в качестве элемента комплексного лечения – в комбинации с ИПП [10]. В ряде клинических ситуаций адьювантная терапия оправдана у пациентов с определенным фенотипом ГЭРБ. Так, согласно современным рекомендациям прокинетики при ГЭРБ можно использовать только при сопутствующих нарушениях моторики желудка [11].

Механизм действия ИПП заключается в ингибировании Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФ-азы (натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы) париетальных клеток, что уменьшает секрецию соляной кислоты в просвет желудка. Снижение внутрижелудочной кислотности способствует поддержанию pH в нижней трети пищевода на уровне более 4, что способствует редукции симптоматики и эпителизации поврежденной слизистой пищевода при ГЭРБ [29].

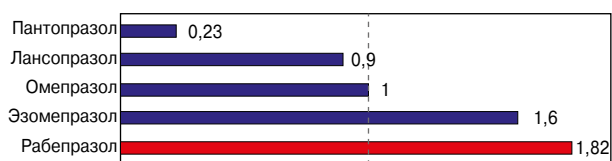
При неэрозивной ГЭРБ и ЭЭ степени А по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации используют стандартные дозы ИПП на протяжении 4 нед. При ЭЭ степени В, С, D по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации, осложненных формах ГЭРБ назначают ИПП в двойных дозах (или стандартную для рабепразола) на срок не менее 8 нед. После инициального лечения необходим курс поддерживающей терапии в течение 16–24 нед, учитывая риски рецидива и необходимость достижения гистологической ремиссии [10]. Эффективность терапии зависит от скорости метаболизма ИПП ферментами печени, которая определяется полиморфизмом генов, кодирующих CYP2C19 – изоформу фермента системы цитохрома P450 [30].

В зависимости от генетического полиморфизма и скорости метаболизма ИПП выделяют 4 фенотипа: ультрабыстрые, быстрые, нормальные, медленные [31]. Встречаемость фенотипов варьирует в широких пределах в зависимости от региона, этнической принадлежности популяции. В исследовании, изучавшем площадь под фармакокинетической кривой (Area under the curve – AUC, показатель, отражающий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение наблюдения), установлено, что у медленных метаболизаторов AUC ИПП может быть в 5–12 раз выше в сравнении с быстрыми [32].

Медленные метаболизаторы характеризуются генотипами \*2/\*2, \*3/\*3, \*2/\*3 и низкой скоростью метаболизма ИПП, что обуславливает увеличение AUC и усиление антисекреторного действия. В европейских странах частота медленных метаболизаторов составляет 2–5%, в азиатских – 13–23%, в РФ – около 10% [33, 34]. Носители одного из вариантных аллелей – \*1/\*2, \*2/\*17, \*1/\*3, \*3/\*17 – являются промежуточными, или нормальными, метаболизаторами и составляют примерно 30% популяции. Наиболее распространены (43% населения) быстрые метаболизаторы, с генотипом \*1/\*1. Ультрабыстрые встречаются примерно у 17% населения и имеют генотипы CYP2C19 \*1/\*17 и \*17/\*17. Оба этих фенотипа характеризуются быстрым метаболизмом ИПП, что приводит к уменьшению AUC и снижению клинической эффективности. Фенотипы быстрого и ультрабыстрого метаболизма ИПП являются фактором риска рефрактерной ГЭРБ – отношение шансов (ОШ) 1,66 (95% доверительный интервал 1,023–2,659) [35]. Фенотипы пациентов в зависимости от разных аллелей генов изофермента CYP2C19 представлены на рис. 3.

Примечательно, что увеличение дозировок большинства ИПП, метаболизирующихся преимущественно CYP2C19, не приводит к увеличению антисекреторного эффекта и повышению клинической эффективности терапии у бы-

**Рис. 4. Выраженность кислотосупрессии различных ИПП относительно омепразола, средний уровень интрагастрального pH которого принимали за единицу [38].**



стрых метаболитов [33, 36]. По сравнению с другими ИПП (омепразолом, эзомепразолом, лансопризолом) молекула рабеппризола преимущественно метаболизируется не через систему цитохрома, то есть имеет неэнзиматический путь метаболизма и обладает более стабильным фармакокинетическим профилем, не зависящим от генетических особенностей пациента [37]. По данным метаанализа 57 исследований, ИПП распределили относительно омепразола по выраженности кислотосупрессии (уровень среднего интрагастрального pH на фоне приема). По сравнению с омепразолом, средний уровень интрагастрального pH которого принимали за единицу, рабеппризол продемонстрировал наибольшую эффективность – 1,82; значения данного показателя для пантопризола, лансопризола, эзомеппризола составили 0,23, 0,9 и 1,6 соответственно (рис. 4) [38].

Данные С. Кю и соавт. показывают, что у медленных и быстрых метаболитов величина AUC наиболее значимо различается для препаратов первого поколения – омеппризола, пантопризола, лансопризола (в 6,3, 6,0 и 4,3 раза соответственно), тогда как для рабеппризола только в 1,9 раза, что объясняется меньшим вкладом CYP2C19 в метаболизм данной молекулы [39]. Неэнзиматический путь метаболизма рабеппризола определяет еще одно его достоинство – меньший риск лекарственных взаимодействий, что дает возможность использовать его у коморбидных больных, в частности у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом [40]. Есть данные об отсутствии клинически значимого взаимодействия рабеппризола с варфарином, клопидогрелом, тиклопидином, диазепамом и фенитоином по сравнению с другими ИПП [41].

В одном из исследований у здоровых добровольцев сравнивали влияние ИПП (20 мг омеппризола, 20 мг рабеппризола и плацебо) на антитромбоцитарную активность клопидогрела. Оценку проводили методом фосфорилирования, стимулированного вазодилаторами фосфопротеина. Антитромбоцитарные эффекты и кинетику выведения клопидогрела оценивали на 7-й день комбинированной терапии. Установлено, что рабеппризол и плацебо не оказывали влияния на антиагрегантную активность клопидогрела в отличие от молекулы омеппризола [42].

### Особенности терапии ГЭРБ у пациентов с ожирением

Для пациентов с коморбидностью ГЭРБ и ожирения нужно использовать комплексный терапевтический подход, в котором значимую роль играют диетотерапия, изменение образа жизни и коррекция веса. Пациентам необходимо избегать переизбытка, провоцирующих повышение интрагастрального давления и нарастание желудочно-пищеводного градиента. Основные приемы пищи должны быть полноценными, при этом следует избегать перекусов. После еды не рекомендуется занимать горизонтальное положение, а последний прием пищи должен быть не позже, чем за 2 ч до сна [10]. Физическая активность является важным компонентом коррекции веса и должна быть представлена аэробной физической активностью высокой (150 мин в неделю) или умеренной (300 мин в неделю) интенсивности, что эквивалентно тратам в 1800–2500 ккал [43, 44]. Для снижения массы тела при ожирении необходимо использовать диету с ограничением калорийности рациона до

**Таблица 1. Влияние особенностей питания на развитие ГЭРБ**

Особенность питания	ОШ развития ГЭРБ
Перекусывание перед сном	5,08
Пропуск завтрака	2,7
Быстрая еда	4,06
Привычка переизбытка	2,85
Интервал менее 3 ч между ужином и сном	7,56
Употребление очень горячей пищи	1,81
Вегетарианская диета	0,34
Отказ от мяса	0,84
Потребление большого количества жиров	7,56

1200–1500 ккал/сут для женщин и 1500–1800 ккал/сут для мужчин – важно создать энергетический дефицит относительно привычной для пациента калорийности рациона на 30%, или 500–1000 ккал/сут [43, 44].

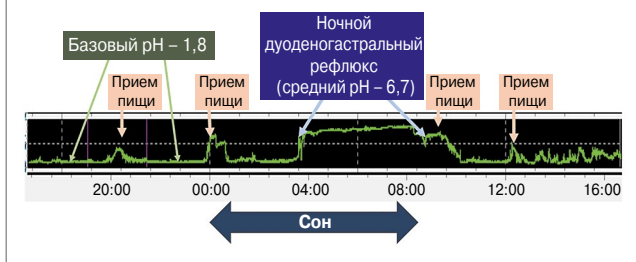
Компонентный состав диеты должен быть сбалансирован по макронутриентам и быть комфортным для пациента. Гармоничными в этом отношении признаются средиземноморский или скандинавский стереотипы питания, Гарвардская тарелка здорового питания [45]. При ГЭРБ важно исключить продукты-триггеры, провоцирующие появление симптомов. В исследовании, изучавшем рацион питания, выявлено, что пациенты с ГЭРБ чаще употребляют безалкогольные напитки (ОШ 2,01), чай (ОШ 2,63), реже жареную пищу, пищу с высоким содержанием жиров (ОШ 1,52–1,77), цитрусовые (ОШ 0,59) и алкоголь (ОШ 0,41). Продуктами-триггерами являются томаты, цитрусовые фрукты и соки из них, алкоголь, в особенности вино (имеют повышенную кислотность), газированные напитки (вызывают растяжение желудка и транзиторную релаксацию НПС), мята, кофе, жирная и жареная пища (снижают тонус НПС, замедляют опорожнение желудка) [46]. Систематический анализ М. Zhang и соавт. включил 72 статьи и оценил влияние особенностей питания на развитие ГЭРБ (табл. 1) [47].

Снижение массы тела у пациентов с ожирением является эффективным методом терапии ГЭРБ. Установлено, что снижение веса на 4 кг приводит к достоверному уменьшению симптоматики у 75% больных [48]. По данным другого исследования, снижение веса на 13 кг ассоциировано с уменьшением симптомов рефлюкса у 85% больных, клинической ремиссией заболевания у 37% [49]. Изменение образа жизни и коррекция пищевого поведения, приводящие к снижению веса, более эффективно влияли на моторику верхних отделов ЖКТ и симптомы регургитации, чем 6-месячная терапия ИПП [50].

ИПП являются базисными препаратами у пациентов с ГЭРБ и ожирением, однако ожирение – фактор риска снижения эффективности кислотосупрессивной терапии. В работе С.С. Кардашевой установлена прямая зависимость между скоростью купирования изжоги и массой тела на фоне приема ИПП. В среднем при нормальном ИМТ изжога проходила через 4,3 дня терапии, при избыточной массе тела – через 4,9, а при ожирении – через 7,3 [51].

Снижение эффективности ИПП при ожирении объясняется рядом факторов. ИПП являются липофильными препаратами, что обуславливает уменьшение их плазменных концентраций у пациентов с ожирением [52]. При ГЭРБ и ожирении чаще определяется смешанный характер рефлюксата [53]. Исследование с суточной pH-импедансометрией пищевода продемонстрировало сохранение симптомов, связанных с некислыми ГЭР, у 37% пациентов на фоне терапии двойными дозировками ИПП [54]. В работе К. Iwakiri и соавт. установлено, что при незрозивной ГЭРБ на фоне двойных доз ИПП сохранение симптомов у 40% больных связано именно с некислыми рефлюксами, которые в 56% случаев были проксимальными [55].

**Рис. 5. Суточная желудочная рН-грамма пациентки 43 лет с ожирением II степени и ГЭРБ.**



Молекула рабепразола имеет потенциальные клинко-фармакологические преимущества при коморбидности ГЭРБ и ожирения. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивали заживление слизистой оболочки пищевода при ЭЭ на фоне терапии 20 мг/сут рабепразола и 20 мг/сут омепразола в группах пациентов с ИМТ <math>< 25 \text{ кг/м}^2</math> и ИМТ  $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ . У пациентов с избыточной массой тела и ожирением рабепразол значительно быстрее, чем омепразол, купировал основной симптом ГЭРБ – изжогу. Среднее время до первого дня облегчения изжоги при приеме рабепразола в дозе 20 мг составило  $2,6 \pm 0,3$  дня, а при приеме омепразола в дозе 20 мг –  $3,8 \pm 0,4$  дня [56] ( $p < 0,0001$ ). Преимущество молекулы рабепразола у пациентов с избыточной массой тела, ожирением и ГЭРБ может быть обусловлено несколькими факторами.

Данные относительно кислотности желудочного сока у пациентов с ожирением разнообразны. В работе Л.А. Звенигородской и соавт. установлено, что средний уровень рН в желудке при ожирении составлял  $2,3 \pm 0,14$ , что соответствовало

значениям рН у пациентов с нормальной массой тела [57]. В другом исследовании, напротив, получены данные о гипоацидности желудочного сока при морбидном ожирении: так, в течение суток у 17 (28%) пациентов с морбидным ожирением средний уровень рН в желудке колебался от 2,3 до 6,9 [58]. Анализируя результаты собственных клинических наблюдений, у пациентов с ожирением в течение суток часто отмечается не истинная гипоацидность, а повышение среднего суточного внутрижелудочного рН вследствие дуоденогастральных рефлюксов со слабощелочной реакцией, которые могут возникать на фоне нормоацидности или гиперацидности желудочного сока. На рис. 5 представлена суточная желудочная рН-грамма пациентки 43 лет с ожирением II степени (ИМТ –  $37,6 \text{ кг/м}^2$ ) и ГЭРБ. Базовый рН в дневное время находился на уровне 1,8, в ночное время выявлялся дуоденогастральный рефлюкс продолжительностью более 4 ч, на фоне которого рН в желудке составил 6,7.

Известно, что по сравнению с другими ИПП рабепразол активируется при более высоких значениях желудочного рН, что может обуславливать большую эффективность данного ИПП у пациентов с ожирением на фоне слабощелочных дуоденогастральных рефлюксов [59]. В ряде исследований продемонстрировано, что при ожирении отмечается большая продолжительность кислых, слабокислых и слабощелочных ГЭР [23, 28]. В данной ситуации максимальная кислотосупрессивная активность рабепразола по сравнению с другими ИПП может являться фактором, обуславливающим преимущества данной молекулы у пациентов с избыточным накоплением жировой ткани [39].

В настоящее время в РФ зарегистрировано 17 торговых наименований рабепразола [60]. Существенным преимуществом дженерических препаратов является их меньшая стоимость

по сравнению с оригинальным (брендовым) препаратом, однако они не всегда демонстрируют схожую терапевтическую эффективность. В соответствии с законодательством РФ для регистрации воспроизведенного лекарственного препарата должна быть доказана его фармацевтическая и фармакокинетическая эквивалентность уже зарегистрированному оригинальному, или референтному, дженерическому, препарату. При этом доказательство терапевтической эквивалентности не является обязательным [61].

Разо® – воспроизведенный (дженерический) лекарственный препарат рабепразола, выпускаемый по критериям надлежащей производственной практики. Клиническая эквивалентность препарата Разо® (Д-р Редди'с) референтному лекарственному средству подтверждается его включением в «Оранжевую книгу» Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США. Для Разо® доказана не только биоэквивалентность, но и терапевтическая эквивалентность референтному препарату, эффективность у разных категорий пациентов, включая пациентов с ожирением [62, 63].

Одной из задач отечественного исследования GERBERA было оценить клинический ответ на терапию препаратом Разо® в дозе 20 мг 1 раз в сутки в зависимости от величины ИМТ. Его применение характеризовалось высокой эффективностью: через 2 и 4 нед процент пациентов, ответивших на терапию в группе больных с нормальной и избыточной массой тела и ожирением, достоверно не различался. Данный факт указывает, что препарат Разо® нивелирует негативное влияние ожирения на эффективность терапии ИПП [63].

## Заключение

Лионский консенсус 2018 г. определяет ГЭРБ как комплексное заболевание с мультифакторным патогенезом и разнообразной симптоматикой, при котором упрощенные диагностические алгоритмы и однозначные классификации неэффективны [64]. ГЭРБ у пациентов с ожирением имеет определенные клинические и патогенетические особенности: характеризуется более тяжелой симптоматикой и выраженным повреждением слизистой дистального отдела пищевода, нередко присутствием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, более частыми и продолжительными кислотными и смешанными ГЭР [18].

Несмотря на вышеописанные особенности, стандартная терапия ИПП актуальна у пациентов с ожирением, при этом фармакодинамические и фармакокинетические особенности обуславливают преимущество молекулы рабепразола у пациентов с ожирением, включая минимальный риск межлекарственных взаимодействий. Из множества воспроизведенных препаратов важно выбрать надежные, доказавшие не только биоэквивалентность, но и терапевтическую эквивалентность в клинических ситуациях. Исследование GERBERA доказало клиническую эффективность Разо® при различных клинических вариантах ГЭРБ и у пациентов с ожирением [63].

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work,

drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *РЖГК*. 2010;20(2):13-9 [Ivashkin VT, Trukhmanov AS. Evolution of concept of esophageal motor disturbances in pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *RZHGGK*. 2010;20(2):13-9 (in Russian)].
- Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, et al. 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
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, 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
- Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» («МЭГРЕ»). *Терапевтический архив*. 2011;83(1):45-50 [Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, et al. Results of a multicenter trial "Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia" (MEGRE). *Terapevticheskii arkhiv*. 2011;83(1):45-50 (in Russian)].
- Маев И.В., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., и др. Клинико-эндоскопические характеристики ГЭРБ у пациентов с ожирением. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(4):12-20 [Mayev IV, Bakulin IG, Bakulina NV, et al. Clinical and Endoscopic Characteristics of GERD in Obese Patients. *Effective pharmacotherapy*. 2021;17(4):12-20 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-4-12-20
- Gastroenterologic Issues in the Obese Patient, An Issue of Gastroenterology Clinics. Ed. Johnson DA. *Elsevier Health Sciences*. 2010;169(1).
- Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):954-62 [Andreev DN, Kucheryavyy YA. Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(8):954-62 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200983
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016;387(10026):1377-96. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30054-X
- Концевая А.В., Шальнова С.А., Драпкина А.М. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):224-32 [Kontsevaia AV, Shalnova SA, Drapkina OM. ESSERF study: epidemiology and public health promotion. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):224-32 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2987
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, 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 Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, et al. 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
- Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, et al. Drugs for improving esophageal mucosa defense: where are we now and where are we going? *Ann Gastroenterol*. 2017;30(6):585-91. DOI:10.20524/aog.2017.0187
- Mermelstein J, Mermelstein AC, Chait MM. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin Exper Gastroenterol*. 2018;11:119-34. DOI:10.2147/CEG.S121056
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Румянцев Д.Е. Современные достижения в диагностике и лечении рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):4-12 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Rumyantseva DE. Modern achievements in the diagnosis and treatment of the refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(8):4-12 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh20189084-12
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. 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
- Трухманов А.С., Ивашкина Н.Ю. Клиническое значение нарушений двигательной функции пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):127-34 [Trukhmanov AS, Ivashkina NY. The clinical significance of disorders of the motor function of the esophagus, stomach and duodenum. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(8):127-34 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.08.000390
- Niv Y, Fass R. The role of mucin in GERD and its complications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(1):55-9. DOI:10.1038/nrgastro.2011.211
- Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ожирение: кто виноват и что делать? *Медицинский алфавит*. 2017;3(27):5-10 [Simanenkov VI, Tikhonov SV, Lishchuk NB. Gastroesophageal reflux disease and obesity: who is to blame and what to do? *Medical Alphabet*. 2017;3(27):5-10 (in Russian)].
- Тихонов С.В., Бакулина Н.В., Симаненков В.И. Пациенты с избыточным весом и ожирением на приеме у гастроэнтеролога. *Медицинский алфавит*. 2022;12:7-11 [Tikhonov SV, Bakulina NV, Simanenkov VI. Overweight and obese patients on gastroenterological visit. *Medical Alphabet*. 2022;12:7-11 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2022-12-7-11
- El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1243-50.
- Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005;143(3):199-211. DOI:10.1111/j.1572-0241.2005.41703.x

22. Anggiansah R, Sweis R, Anggiansah A, et al. The effects of obesity on oesophageal function, acid exposure and the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(5):555-63. DOI:10.1111/apt.12208
23. Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лишук Н.Б. Гетерогенность ГЭРБ. Миф или реальность. *РМЖ.* 2016;17:1119-24 [Simanenkov VI, Tichonov SV, Lishchuk NB. Heterogeneity of gastroesophageal reflux disease. Myth or reality. *RMJ.* 2016;17:1119-24 (in Russian)].
24. Ryan AM, Duong M, Healy L, et al. Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: epidemiology, etiology and new targets. *Cancer Epidemiol.* 2011;35(4):309-19. DOI:10.1016/j.canep.2011.03.001
25. Вавилова Т.П., Плетень А.П., Михеев Р.К. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний. *Вопросы питания.* 2017;86(2):5-13 [Vavilova TP, Pleten' AP, Mikhееv RK Biological role of adipokines and their association with morbid conditions. *Problems of Nutrition.* 2017;86(2):5-13 (in Russian)].
26. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Лялюкова Е.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: особенности течения у лиц с метаболическим синдромом. *Медицинский совет.* 2014;13:10-12 [Livzan MA, Lapteva IV, Lyalyukova EA. Gastroesophageal reflux disease: features in patients with metabolic syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2014;13:10-12 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2014-13-10-13
27. Schlottmann F, Dreifuss NH, Patti MG. Obesity and esophageal cancer: GERD, Barrett's esophagus, and molecular carcinogenic pathways. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;14(6):425-33. DOI:10.1080/17474124.2020.1764348
28. Тихонов С.В., Симаненков В.И., Бакулина Н.В., и др. Мультитаргетная терапия у пациентов с ГЭРБ и ожирением. *Медицинский алфавит.* 2021;1(6):8-13 [Tikhonov SV, Simanenkov VI, Bakulina NV, et al. Multitarget therapy in patients with GERD and obesity. *Medical alphabet.* 2021;1(6):8-13 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2021-6-8-13
29. Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Яковенко А.В., и др. Ингибиторы протонной помпы: новые возможности индивидуального подбора терапии у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Лечащий врач.* 2012;6:18-20 [Yakovenko EP, Ivanov AN, Yakovenko AV, et al. Inhibitory proton pump: novye vozmozhnosti individual'nogo podbora terapii u bol'nykh gastroezofageal'noj refluksnoj bolezni'yu. *Lechashchij vrach.* 2012;6:18-20 (in Russian)].
30. Бакулина Н.В., Маев И.В., Вавилова И.В., и др. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от генетического полиморфизма CYP2C19, MDR1 и IL-1 $\beta$ . *Терапевтический архив.* 2019;91(8):34-40 [Bakulina NV, Maev IV, Vavilova IV, et al. Efficacy of *H. pylori* eradication depending on genetic polymorphism of CYP2C19, MDR1 and IL-1 $\beta$ . *Terapevticheskii arkhiv.* 2019;91(8):34-40 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.08.000380
31. Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(12):913-58. DOI:10.2165/00003088-200241120-00002
32. Klotz U, Schwab M, Treiber G. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2004;95(1):2-8. DOI:10.1111/j.1600-0773.2004.pt0950102.x
33. Заборовский А.В., Маев И.В., Андреев Д.Н., Тарарина Л.А. Плейотропные эффекты рабепразола и их роль в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(3):18-26 [Zaborovskiy AV, Maev IV, Andreyev DN, Tararina LA. Pleiotropic effects of rabeprazole at acid-related diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(3):18-26 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-3-18-26
34. Леонова М.В. Генетический полиморфизм CYP2C19 – предиктор клинической эффективности ингибиторов протонной помпы. *Лечебное дело.* 2015;4:30-9 [Leonova MV. CYP2C19 Polymorphism as a Predictor of Efficacy of Proton Pump Inhibitors. *Lechebnoe delo.* 2015;4:30-9 (in Russian)].
35. Ichikawa H, Sugimoto M, Sugimoto K, et al. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(4):716-26. DOI:10.1111/jgh.13233
36. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив.* 2017;89(8):5-12 [Maev IV, Andreyev DN. Molecular genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2017;89(8):5-12 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20178985-12
37. Sakai T, Aoyama N, Kita T, et al. CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. *Pharm Res.* 2001;18(6):721-7. DOI:10.1023/a:1011035007591
38. Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(1):19-31. DOI:10.1007/s00228-008-0576-5
39. Kuo CH, Lu CY, Shih HY, et al. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol.* 2014;20(43):16029-36. DOI:10.3748/wjg.v20.i43.16029
40. Zvyaga T, Chang SY, Chen C, et al. Evaluation of six proton pump inhibitors as inhibitors of various human cytochromes P450: focus on cytochrome P450 2C19. *Drug Metab Dispos.* 2012;40(9):1698-711. DOI:10.1124/dmd.112.045575
41. Marelli S, Pace F. Rabeprazole for the treatment of acid-related disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;6(4):423-35. DOI:10.1586/egh.12.18
42. Funck-Brentano C, Szymezak J, Steichen O, et al. Effects of rabeprazole on the antiplatelet effects and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy volunteers. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(12):661-71. DOI:10.1016/j.acvd.2013.09.002
43. Шлякто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О., и др. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). СПб, 2017 [Shlyakto V, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. Diagnostika, lechenie, profilaktika ozhireniya i associirovannykh s nim zabolevaniy (natsional'nye klinicheskie rekomendatsii). Saint Petersburg, 2017 (in Russian)].
44. Российская ассоциация эндокринологов, Общество бариатрических хирургов. Клинические рекомендации. *Ожирение.* 2020 [Rossiyskaya assotsiatsiya endokrinologov, Obshestvo bariatricheskikh hirurogov. Klinicheskie rekomendatsii. *Ozhirenie.* 2020 (in Russian)].
45. Драпкина О.М., Карамнова Н.С., Концевая А.В., и др.; Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования. Методические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(5):2952 [Drapkina OM, Karamnova NS, Kontsevaya AV, et al; Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases (ROPNIZ). Alimentary-dependent risk factors for chronic non-communicable diseases and eating habits: dietary correction within the framework of preventive counseling. Methodological Guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(5):2952 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2952
46. Kubo A, Block G, Quesenberry CP Jr, et al. Dietary guideline adherence for gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:144. DOI:10.1186/1471-230X-14-144
47. Zhang M, Hou ZK, Huang ZB, et al. 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
48. Fraser-Moodie CA, Norton B, Gornall C, et al. Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34(4):337-40. DOI:10.1080/003655299750026326
49. Singh M, Lee J, Gupta N, 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.20729
50. Тихонов С.В., Симаненков В.И., Бакулина Н.В., и др. Коррекция пищевого поведения у пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2021;13(1):71-84 [Tikhonov SV, Simanenkov VI, Bakulina NV, et al. Correction of eating behavior in patients with erosive reflux esophagitis. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2021;13(1):71-84 (in Russian)]. DOI:10.17816/mechnikov63311
51. Кардашева С.С., Коньков М.Ю., Трушманов А.С., Ивашкин В.Т. Роль фактора избыточного веса в развитии симптомов, осложнения и лечения ГЭРБ. *РЖГК.* 2010;20(5; прил. 36):10 [Kardasheva SS, Kon'kov MYU, Trushmanov AS, Ivashkin VT. Rol' faktora izbytochnogo vesa v razvitiy simptomov, oslozhneniya i lecheniya GERB. *RZHGGK.* 2010;20(5; Suppl. 36):10 (in Russian)].
52. Kotlyar M, Carson SW. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1999;37(1):8-19.
53. Пасечников В.Д., Пасечников Д.В., Гогуев Р.К. Рефрактерность к проводимой терапии ГЭРБ: определение, распространенность, причины, алгоритм диагностики и ведение больных. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2011;2:27-36 [Pasechnikov VD, Pasechnikov DV, Goguyev RK. Treatment non-response in gastroesophageal reflux disease: assessment, prevalence, causes, algorithm of diagnostics and patient management. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2011;2:27-36 (in Russian)].
54. Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut.* 2006;55(10):1398-402. DOI:10.1136/gut.2005.087668
55. Iwakiri K, Kawami N, Sano H, et al. Acid and non-acid reflux in Japanese patients with non-erosive reflux disease with persistent reflux symptoms, despite taking a double-dose of proton pump inhibitor: a study using combined pH-impedance monitoring. *J Gastroenterol.* 2009;44(7):708-12. DOI:10.1007/s00535-009-0070-6
56. Pace F, Coudsy B, DeLemos B, et al. Does BMI affect the clinical efficacy of proton pump inhibitor therapy in GERD? The case for rabeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(10):845-51.
57. Звенигородская Л.А., Хомерики С.Г., Шинкин М.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ожирением: клинические, функциональные и морфологические особенности. *Доктор.Ру.* 2017;2(131):46-52 [Zvenigorodskaya LA, Homeriki SG, Shinkin MV. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni' u bol'nykh s ozhireniem: klinicheskie, funktsional'nye i morfologicheskie osobennosti. *Doktor.Ru.* 2017;2(131):46-52 (in Russian)].
58. Березницкий Я.С., Дука Р.В., Ярошенко Е.А. Определение функционального состояния желудка с помощью внутрижелудочной рН-метрии у пациентов с морбидным ожирением. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2018;3(69):101-4 [Bereznickey YaS, Duka RV, Yaroshenko EA. Determination of functional state of stomach with help of intra-vegetable pH-metry in patients with morbid obesity. *International research journal.* 2018;3(69):101-4 (in Russian)]. DOI:10.23670/IRJ.2018.69.006
59. Карева Е.Н. Рабепразол через призму «метаболизм – эффективность». *РМЖ.* 2016;17:1172-6 [Kareva EN. Rabeprazole through «metabolism – efficiency» prism. *RMJ.* 2016;17:1172-6 (in Russian)].
60. Государственный реестр лекарственных средств. Безопасность лекарственных препаратов. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 05.04.2023 [Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv. Bezopasnost' lekarstvennykh preparatov. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 05.04.2023 (in Russian)].
61. Федеральный закон от 12 апреля 2010 года N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [Federal'nyy zakon ot 12 aprelya 2010 goda N 61-FZ «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv» (in Russian)].
62. U.S. Food and Drug Administration. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/approved-drug-products-therapeutic-equivalence-evaluations-orange-book>. Accessed: 05.04.2023.
63. Цуканов В.В., Черепнин М.А., Васютин А.В., и др. Эффективность рабепразола (Разо\*) для лечения различных клинических вариантов ГЭРБ: результаты исследования GERBERA. *Медицинский Совет.* 2022;7:28-35 [Tsukanov VV, Cherepnin MA, Vasyutin AV, et al. Efficacy of rabeprazole (Razo\*) in the treatment of various clinical variants of GERD: results from the GERBERA study. *Meditsinskiy sovet=Medical Council.* 2022;7:28-35 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-7-28-35
64. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67(7):1351-62. DOI:10.1136/gutjnl-2017-314722

Статья поступила в редакцию /

The article received: 01.05.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

24.05.2023



OMNIDOCTOR.RU