

# Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике терапевта поликлиники: terra incognita

Е.И. Вовк, Ю.В. Седякина, М.М. Шамуилова, А.В. Носова, С.С. Курджиева, А.Л. Верткин

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия  
✉knorring@mail.ru

## Аннотация

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь относится к числу наиболее частых нозологических форм в гастроэнтерологии. Лекция освещает вопросы патогенеза заболевания, рассматривает диагностические и лечебные подходы, дает алгоритмы ведения пациентов и дифференцированного применения лекарственных средств.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит, пищевод Барретта, ингибиторы протонной помпы, альгинат, прокинетики.

**Для цитирования:** Вовк Е.И., Седякина Ю.В., Шамуилова М.М. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике терапевта поликлиники: terra incognita. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 9–26. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200317

Editorial

## Gastroesophageal reflux disease in the practice of the therapist of the polyclinic: terra incognita

Elena I. Vovk, Iuliia V. Sediakina, Marina M. Shamuilova, Anna V. Nosova, Svetlana S. Kurdgieva, Arkadii L. Vertkin

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia  
✉knorring@mail.ru

## Abstract

Gastroesophageal reflux disease is one of the most common nosological forms in gastroenterology. The lecture sheds light on the pathogenesis of the disease, examines diagnostic and therapeutic approaches, gives algorithms for patient management and the differentiated use of drugs.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, reflux-esophagitis, Barrett's esophagus, proton pump inhibitors, alginate, prokinetics.

**For citation:** Vovk E.I., Sediakina I.V., Shamuilova M.M. et al. Gastroesophageal reflux disease in the practice of the therapist of the polyclinic: terra incognita. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 9–26. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200317

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений.

По определению Всемирной гастроэнтерологической организации (2015 г.), ГЭРБ – это комплекс беспокоящих симптомов: изжога, боль за грудиной, регургитация/отрыжка, возникающих в результате ретроградного заброса содержимого желудка в пищевод, ротоглотку и/или дыхательные пути [1].

ГЭРБ приводит к рефлюкс-эзофагиту с опасными для жизни осложнениями:

- язвам и рубцовому стенозу пищевода, пищеводу Барретта (ПБ), раку пищевода;
- развитию внепищеводных осложнений вследствие частого попадания рефлюктата в полость рта, гортань, нижние дыхательные пути и легкие.

Таким образом, симптомы и осложнения ГЭРБ нарушают ежедневную деятельность, работоспособность, сон и качество жизни, приводят к развитию угрожающих осложнений.

## Симптомы

Важнейший симптом ГЭРБ – изжога после еды, в положении лежа, ночью и при натуживании – беспокоит более 80% пациентов. Второй по частоте симптом – отрыжка, которая встречается почти у 50% пациентов с ГЭРБ. Как пра-

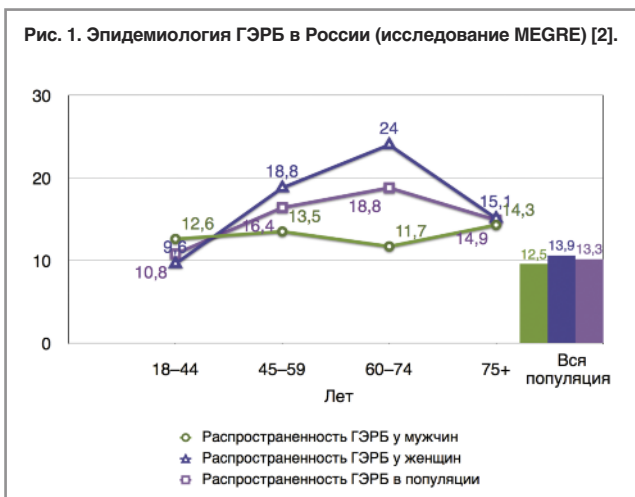
вило, отрыжка сопровождается срыгиванием и усиливается после еды, приема газированных напитков, при физическом напряжении и положении тела, способствующем регургитации содержимого желудка. Регургитация пищи или кислоты из желудка в глотку и ротовую полость после еды, употребление жирной, острой или кислой пищи, чаще вечером и при горизонтальном положении тела или наклоне, а также физической нагрузке, приводящей к повышению внутрибрюшного давления, является специфичным симптомом ГЭРБ. Боль за грудиной/вдоль пищевода во время/после еды, в положении лежа беспокоит почти 20% пациентов с ГЭРБ. Она может иррадиировать в межлопаточную область, нижнюю челюсть, левую половину грудной клетки и таким образом имитировать коронарогенную боль (табл. 1).

Сочетание протяженной вдоль пищевода боли с затруднением глотания необходимо расценивать как признак стенозирования дистального отдела пищевода. Стойкая дисфагия при одновременном уменьшении выраженности изжоги может свидетельствовать о формировании стеноза пищевода.

У пациентов с ГЭРБ также нередки характерные «стоматологические» жалобы: гиперсаливация, жжение языка и щек, нарушение вкусовых ощущений, поражение зубной

**Таблица 1. Характерные признаки боли за грудиной, ассоциированной с ГЭРБ**

- Сочетание с изжогой и/или дисфагией
- Жгучий характер
- Локализация за грудиной
- Отсутствие иррадиации
- Связь с приемом пищи, перееданием, погрешностями в диете
- Возникновение в положении лежа, при наклонах и натуживании и уменьшение/исчезновение после приема противокислотных препаратов



эмали, дурной запах изо рта. Со временем у пациентов с ГЭРБ развиваются симптомы, ассоциированные с «внепищеводными» осложнениями со стороны полости рта, глотки и дыхательных путей: хронический кашель, охриплость голоса и дисфония вследствие образования гранулем/полипов на голосовых связках, боли и ощущение комка в горле и шее, хроническая заложенность носа и избыточное образование слизи в задних отделах глотки, пароксизмальные ночные апноэ. Симптомы ГЭРБ могут иметь различную выраженность (от умеренно выраженных до тяжелых) и частоту (частые беспокоят более 2 раз в неделю). Важным доказательством связи указанных симптомов с ГЭРБ служит их нивелирование после употребления щелочных продуктов, соды, минеральной воды («щелочной тест»), приема невсасывающихся антацидов и других противокислотных препаратов.

### Эпидемиология

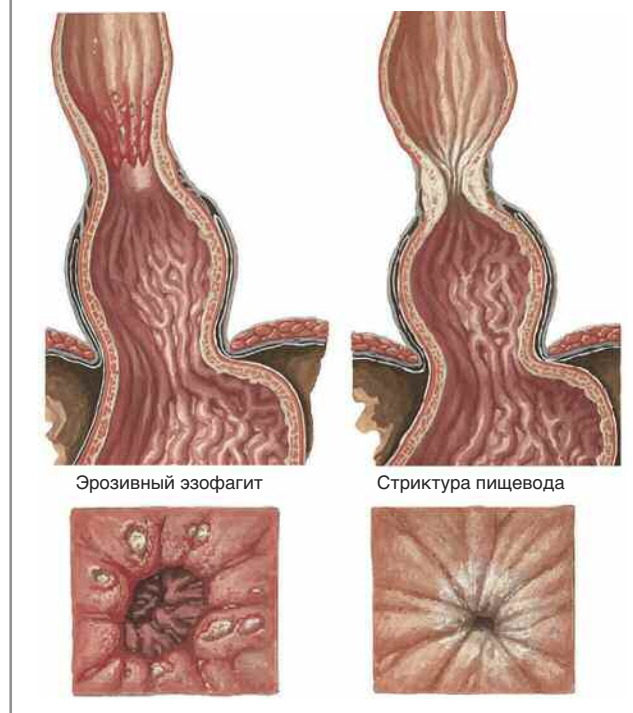
В России распространенность ГЭРБ среди взрослого населения достигает 40%, и у 45–80% из них при обследовании обнаруживают эзофагит. Частота встречаемости отдельных симптомов ГЭРБ, особенно изжоги, значительно выше, чем число верифицированных случаев ГЭРБ с поражением пищевода.

По данным Е.С. Ставраки (2006 г.), при анкетировании 13 612 респондентов из 11 городов России выяснилось, что изжогу эпизодически испытывают более 60% мужчин и женщин, а часто или постоянно – более 16%, а рефлюкс-эзофагит при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявляется только у 12–16% пациентов поликлиники. По данным популяционного исследования распространенности ГЭРБ в России (MEGRE), важнейшей причиной этого является низкая обращаемость пациентов с симптомами ГЭРБ за медицинской помощью [2]. В исследовании MEGRE также выявлены значительные возрастные и половые различия в частоте встречаемости ГЭРБ в России. Самой высокой частота встречаемости ГЭРБ оказалась у женщин в возрасте 60–74 лет. ГЭРБ выявлена у 24% женщин этой возрастной группы, по какой-либо причине пришедших в поликлинику (рис. 1).

### Этиология и патогенез

В условиях физиологической нормы кислотность в просвете пищевода колеблется в пределах 5,5–7,0 pH. Периодически pH в пищеводе снижается, поскольку происходит физиологический рефлюкс содержимого желудка в пищевод. У здорового человека суммарная длительность физиологического рефлюкса в пищевод не должна превышать 5% времени суток. Восстановление нейтрального pH в пищеводе после рефлюкса происходит под ощелачивающим воздействием слюны вследствие активации глотательных движений и активной секреции слизи эпителиальными железами. Все эти механизмы объединяют в понятие «пищеводный

**Рис. 2. Наиболее частые поражения пищевода при ГЭРБ: эрозивный эзофагит; стриктура пищевода (схема).**



клиренс» – важнейший фактор, препятствующий поражению слизистой оболочки (СО) пищевода при физиологическом или патологическом рефлюксе. Активная секреция слюны служит «преэпителиальным» фактором клиренса пищевода. Основным «эпителиальным» фактором клиренса выступает секреция бикарбоната на поверхности клеток эпителия, зависящая от внутриклеточной pH (в норме 7,3–7,4). Повреждение эпителия начинается, когда ионы водорода и изолецитин желчи преодолевают преэпителиальный защитный слой и активную бикарбонатную секрецию. «Постэпителиальным» эффективным защитным механизмом от агрессии является простагландинзависимое кровоснабжение СО, обеспечивающее усиленную секрецию защитной слизи и активную клеточную регенерацию неороговевающего многослойного плоского эпителия СО пищевода в ответ на длительное раздражение СО гастродуоденальным содержимым. Повреждение СО пищевода происходит при:

- 1) недостаточной эффективности клиренса пищевода, что приводит к уменьшению резистентности СО к воздействию раздражающих компонентов пищи, желудочного и дуоденального сока;
- 2) увеличении суммарного за сутки времени контакта пищевода с раздражающим гастродуоденальным содержимым. В обоих случаях преимущественно в дистальном отделе пищевода развивается поражение СО различной тяжести и глубины (рис. 2) с развитием катарального, эрозивного или язвенного эзофагита. В исходе тяжелого воспаления при рубцевании глубоких язв образуются стриктуры пищевода, и у части больных развиваются дистрофия и толстокишечная метаплазия неороговевающего многослойного плоского эпителия – ПБ.

### Основные причины

1. Несостоятельность нижнего пищеводного сфинктера (НПС), приводящая к недостаточности запирающего механизма кардии желудка. Поскольку давление в желудке выше, чем в пищеводе, рефлюкс желудочного содержимого в пищевод должен происходить часто. Однако благодаря тону НПС он возникает редко и на короткое время (менее 5 мин). Рефлюкс в пищевод считают патологическим, если



**Таблица 2. Факторы, уменьшающие тонус НПС**

**Прием лекарств:** мята, М-холинолитики, нитраты, трициклические антидепрессанты, фенотиазины, опиаты, НПВП, антагонисты Ca<sup>2+</sup>, миотропные спазмолитики, теофиллин

**Избыточная масса тела и ожирение:** одновременно – фактор риска для частой при ГЭРБ фоновой патологии (метаболический синдром, СД 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, апноэ во сне)

**Питание и стиль жизни:** переедание в целом, поздний ужин, жирная пища, газированные напитки, злоупотребление кофе, курение, злоупотребление алкоголем

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, СД – сахарный диабет.

**Таблица 3. Факторы риска ГЭРБ**

- Факторы риска ГЭРБ
- Стресс
- Работа, связанная с наклонным положением туловища и натуживанием
- Абдоминальное ожирение
- Беременность
- Курение
- Артериальная гипертензия
- Хронический панкреатит
- Факторы питания (жирная и острая пища, шоколад, кофе, цитрусовые и кислые фруктовые соки, алкоголь, зеленый чай)
- Прием препаратов, повышающих концентрацию дофамина в периферических тканях (фенамина, первитина, прочих производных фенилэтиламина)
- Терапия холинолитиками, спазмолитиками, НПВП, препаратами теофиллина, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, препаратами мяты

общее число эпизодов рефлюкса в течение суток более 50 или общее время внутрипищеводного pH<4 в течение суток составляет свыше 4 ч.

У здоровых людей давление в зоне НПС составляет 20,8±3 мм рт. ст., а у больных ГЭРБ – 8,9±2,3 мм рт. ст.

Гипотонию НПС часто вызывают потенциально модифицируемые факторы образа жизни (табл. 2).

**2. Анатомические дефекты пищевода, желудка и диафрагмы.**

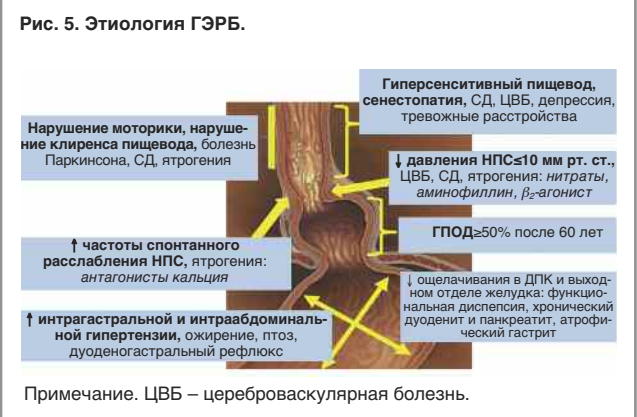
Угол, под которым пищевод переходит в большую кривизну желудка (угол Гиса), служит важным элементом запирающего механизма кардии. Чем меньше угол Гиса, тем лучше функционирует этот механизм. Воздушный пузырь желудка и нормальное давление внутри желудка прижимают складки СО к правой стенке пищевода, предотвращая забрасывание содержимого желудка в пищевод (клапан Губарева). При грыжах пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) дистопия желудка в грудную полость приводит к исчезновению угла Гиса и нарушению запирающего механизма кардии. ГПОД являются причиной ГЭРБ у 90% пациентов с изжогой >50 лет (рис. 4).

**3. Патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) вследствие дискоординации моторики кардиального и антрального отделов желудка:** преобладающие частые расслабления НПС, замедленное опорожнение желудка вследствие высокого интрагастрального давления.

**4. ГЭР при физическом напряжении или повышении интраабдоминального давления, в том числе при беременности.**

**5. Токсичный для эпителия рефлюктат – самостоятельный фактор патогенеза ГЭРБ.**

В состав содержимого желудка входят соляная кислота и пепсин, агрессивно действующие на СО пищевода. Однако



более тяжелое повреждающее действие оказывает «щелочной» рефлюкс содержимым двенадцатиперстной кишки (ДПК), который принято называть дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом. Такой рефлюктат, содержащий желчь, изолецитин и панкреатический сок, часто обнаруживают у пациентов с осложненным течением ГЭРБ.

**6. Снижение резистентности СО пищевода у пациентов с лучевой болезнью на фоне химиотерапии или генетических аномалий.**

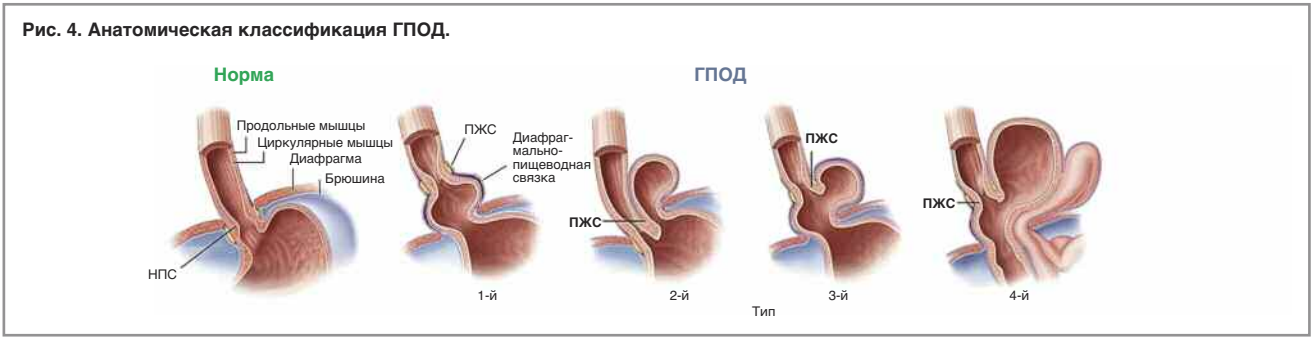
Таким образом, ГЭРБ – многофакторное, сенсорно-моторное заболевание, при котором нарушается вся совокупность нормальных антирефлюксных механизмов (рис. 5).

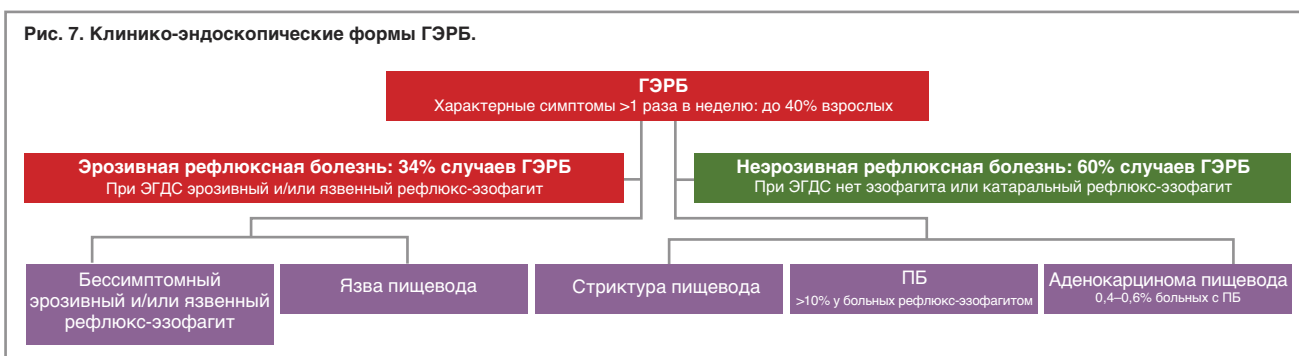
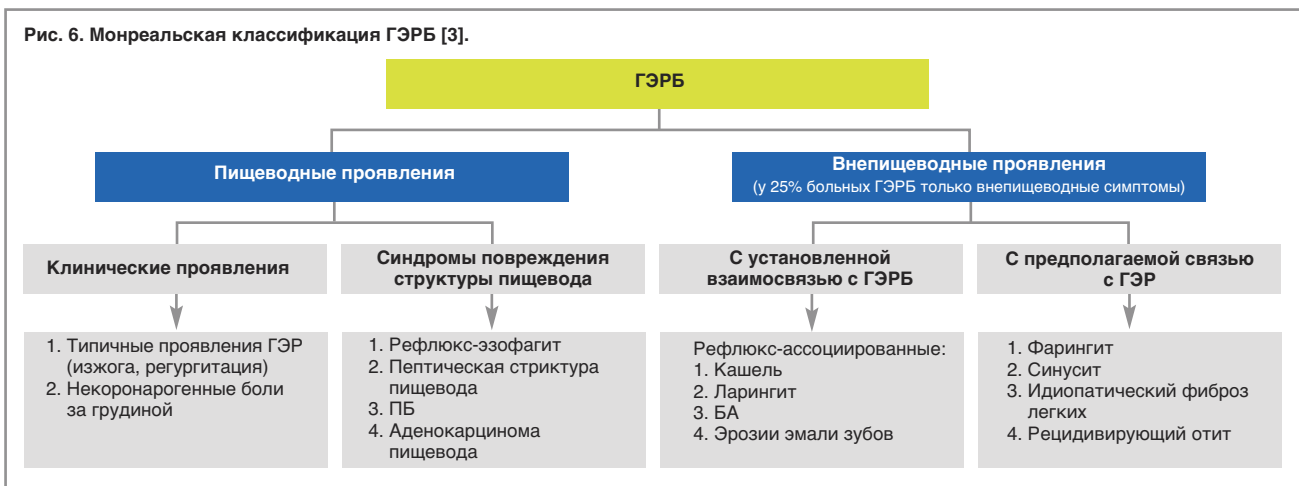
Очевидно, что предикторами развития ГЭРБ также служат состояния:

- 1) уменьшающие тонус НПС;
- 2) увеличивающие давление и тонус в брюшной полости и просвете желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- 3) нарушения пищеварения, ассоциированные с дуоденальным стазом и замедлением эвакуации из желудка (табл. 3).

**Диагностика и классификация**

Начиная с 2006 г. в клинической практике широко применяется Монреальская классификация, которая позволяет врачу любой специальности на основании доступных клинических данных структурировать клинические проявления и тяжесть ГЭРБ [3]. В Монреальской классификации





впервые введено понятие типичных пищеводных и внепищеводных проявлений гастроэзофагеального рефлюкса и симптомов, вероятно, ассоциированных с ГЭРБ, которые требуют верификации перед началом лечения. Целью внедрения практики более строгого анализа проявлений ГЭРБ считается, с одной стороны, их широкое распространение, индивидуальная вариабельность, с другой – высокий риск канцерогенеза и внепищеводных осложнений, которые требуют верификации до начала доступной противокислотной терапии (рис. 6).

В рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации (2015 г.) этот подход еще более развит [1]. К **типичным** симптомам ГЭРБ, которые могут стать основой для клинического диагноза и начала противокислотной терапии, относятся:

- изжога (дневная/ночная);
- регургитация (дневная/ночная);
- слюнотечение (гиперсаливация).

К нетипичным симптомам ГЭРБ, которые необходимо связать с гастроэзофагеальным рефлюксом, если наступает улучшение на фоне лечения ингибиторами протонной помпы (ИПП), относятся:

- тошнота, отрыжка;
- замедленное пищеварение;
- раннее насыщение;
- эпигастральная боль;
- метеоризм;
- рвота.

Внепищеводные симптомы ГЭРБ включают:

- прекардиальную боль в груди;
- респираторные симптомы;
- ЛОР-симптомы;
- раннее пробуждение, бессонницу, кошмары.

#### Эндоскопическая диагностика

Изменения структуры пищевода при ГЭРБ оценивают при ЭГДС. Во время стандартной ЭГДС определяют форму ГЭРБ (эрозивная, неэрозивная) и степень тяжести реф-

люкс-эзофагита, выявляют пищеводные осложнения: язвы, стриктуры, ПБ, кольца Шацкого, опухоли пищевода. В зависимости от наличия повреждений пищевода выделяют следующие клинико-эндоскопические формы ГЭРБ:

- эрозивная рефлюксная болезнь (34% случаев ГЭРБ) с развитием эрозивного и/или язвенного рефлюкс-эзофагита с последующим формированием стриктур дистальной части пищевода;
- неэрозивная рефлюксная болезнь – НЭРБ (60% случаев ГЭРБ) без признаков эзофагита и/или катаральный рефлюкс-эзофагит;
- ПБ – цилиндроклеточную метаплазию многослойного плоского эпителия дистальной части пищевода с высокой вероятностью бластоматозной трансформации [1, 4, 5].

В России частота ГЭРБ с эрозивно-язвенными поражениями СО пищевода составляет около 5%, с катаральными изменениями – до 24%. В Москве при амбулаторном обследовании из 1010 обратившихся за ЭГДС рефлюкс-эзофагит зафиксирован в 4,7% случаев (Л.П. Дзюба, 2002). В Красноярске в 2002 г. при ретроспективном анализе рефлюкс-эзофагит диагностирован в 7% от 6847 проведенных эндоскопий [6].

Тяжесть нарушений структуры пищевода оценивают с помощью Лос-Анджелесской классификации (1994, 2002 гг.).

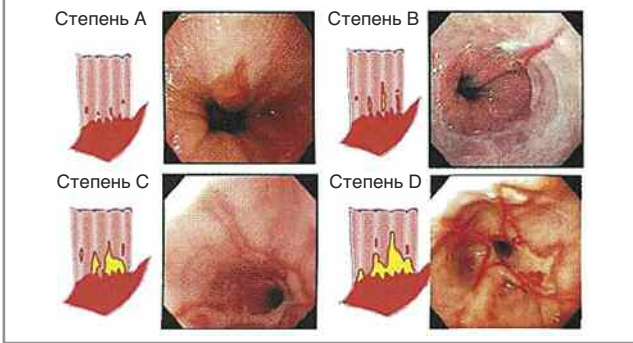
Выделяют 4 степени тяжести рефлюкс-эзофагита:

- А: 1 и более повреждений СО пищевода длиной менее 5 мм, в пределах 1 складки СО;
- В: более 1 повреждения СО пищевода длиной более 5 мм, не сливаются, каждое в пределах 1 складки;
- С: более 1 повреждения СО пищевода длиной более 5 мм, повреждения могут распространяться между 2 складками, но занимают менее 75% окружности пищевода;
- D: повреждения охватывают свыше 75% окружности пищевода.

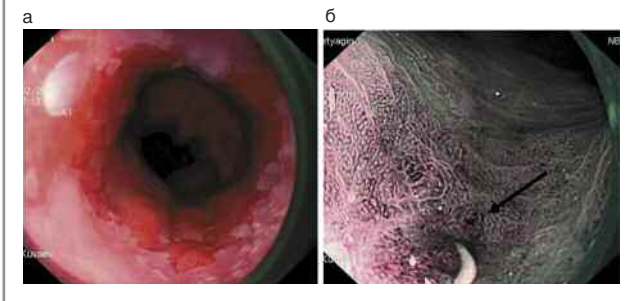
В специализированных отделениях доступны высокотехнологические методы ЭГДС:

- узкоспектральная эндоскопия высокого разрешения;
- увеличительная эндоскопия;

**Рис. 8. Лос-Анджелесская эндоскопическая классификация ГЭРБ [7].**



**Рис. 9. Узкоспектральная эндоскопия при ГЭРБ:** а – ПБ (диагностика в обычном световом спектре); б – узкоспектральная эндоскопия с оптическим увеличением изображения: более четкая визуализация сегмента метаплазии в нижней трети пищевода с нарушением микроархитектоники и сосудистого рисунка, участками кишечного эпителия и дисплазии (стрелка).



- аутофлуоресцентная эндоскопия;
- виртуальная цифровая спектроскопия.

При эндоскопии высокого разрешения и узкоспектральной эндоскопии на начальных этапах болезни можно выявить полнокровие, извитость и избыточное количество капилляров СО нижней трети пищевода (рис. 9, 10).

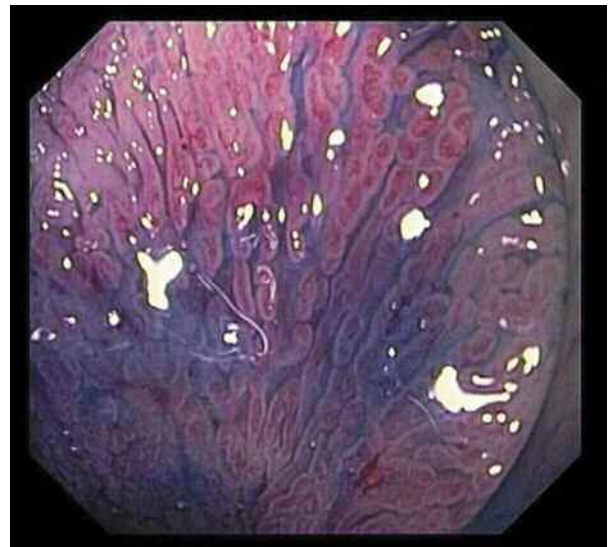
Для выявления очагов дисплазии эпителия при ЭГДС проводят прямую хромоэндоскопию. Во время исследования на СО пищевода наносят раствор метиленового синего. Нормальную СО и доброкачественные новообразования – полипы и стриктуры – метиленовый синий не окрашивает, а злокачественные новообразования окрашивает в яркий синий цвет. Также в темный синий цвет краситель окрашивает язвы и линейные эрозии пищевода (рис. 11).

**Специализированные методы исследования**

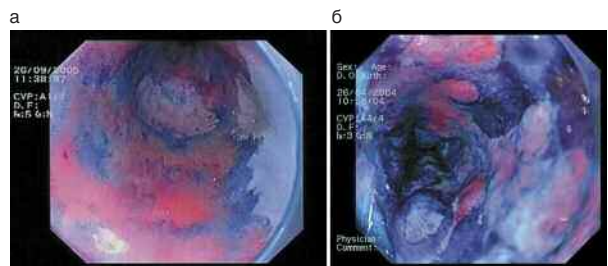
К специализированным методам при ГЭРБ относят исследования, позволяющие выявить или уточнить индивидуальные параметры ГЭР:

- 24-часовую внутрипищеводную и желудочную рН-метрию (интраэзофагеальная рН-метрия). Позволяет определить количество и длительность эпизодов с рН<4,0 (эпизоды рефлюкса более 5 мин), оценить динамику рН в пищеводе в зависимости от приема пищи, положения тела.
- Внутрипищеводную манометрию высокого разрешения (эзофагоманометрия). Позволяет выявить изменение тонуса НПС, моторную функцию пищевода (перистальтика тела, давление покоя и расслабление нижнего и верхнего пищеводных сфинктеров). Манометрия пищевода не имеет значения для диагностики ГЭРБ, но рекомендуется для предоперационного обследования: убедительность рекомендаций по GRADE – 1С [8].
- Сцинтиграфию пищевода – метод функциональной визуализации для оценки эзофагеального клиренса с радиоактивным изотопом технеция. Задержка принятого изотопа в пищеводе более чем на 10 мин указывает на

**Рис. 10. Увеличительная эндоскопия (115-кратное оптическое увеличение) сегмента цилиндроэктолической метаплазии в нижней трети пищевода. Тип рисунка «продольных гребней» соответствует кишечному эпителию, характерному для ПБ.**



**Рис. 11. Хромоэндоскопия:** а – очаги КМ после окрашивания 0,5% раствором метиленового синего имеют вид пятен синего цвета на фоне розового эпителия желудочного типа, который не поглощает краситель; б – ложноположительные результаты хромоэндоскопии, краситель метиленовый синий адсорбируется в области линейных эрозий и язв.



замедление эзофагеального клиренса. Достоинства данного метода включают неинвазивность и возможность выявления рефлюкса до развития эзофагита.

- 24-часовую импедансометрию пищевода – позволяет мониторировать перистальтику пищевода, определять ретроградную перистальтику и рефлюксы различного происхождения (кислые, щелочные, газовые).

Амбулаторное мониторирование пищевода является исследованием, позволяющим оценить связь рефлюкса с клиническими проявлениями. Амбулаторное (суточное и более длительное) мониторирование пищевода рефлюкса показано перед эндоскопическим или хирургическим лечением пациентов с неэрозивной ГЭРБ, рефрактерных к лечению ИПП, а также в ситуациях, когда диагностика ГЭРБ вызывает затруднения: убедительность рекомендаций по GRADE – 1С. Амбулаторное мониторирование пищевода рефлюкса не требуется при коротком или длинном сегменте ПБ для установления диагноза ГЭРБ: убедительность рекомендаций по GRADE – 1В [8].

Интегрально, при обследовании в специализированной клинике, диагноз ГЭРБ считается верифицированным при получении убедительных доказательств существования патологического рефлюкса (рис. 12).

**Лучевая диагностика**

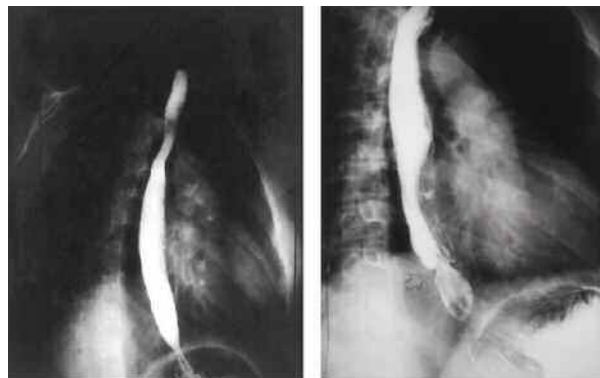
Полипозитивная рентгенография пищевода и желудка с барием – метод первого выбора для диагностики ГЭРБ (рис. 13). В целом рентгенография пищевода при ГЭРБ показана:

Рис. 12. Доказательное обследование при ГЭРБ (Лионский консенсус) [9].

	Эндоскопия	pH-метрия, pH-импедансометрия	Манометрия высокого разрешения
Решающие доказательства патологического рефлюкса	Эзофагит степени С или D** Длинный сегмент ПБ Пептические стриктуры	АЕТ > 6%	<b>Время закисления пищевода АЕТ &gt; 6%</b> (процент времени с pH < 4 в пищеводе на 5 см выше НПС)
Ненадежные, нерешающие доказательства	Эзофагит степени А или В**	АЕТ 4–6% Число рефлюксов 40–80	
Вспомогательные, поддерживающие доказательства*	Гистопатология Электронная микроскопия Низкий импеданс СО	Подтвержденная связь симпто- мов с рефлюксами Число рефлюксов > 80 Низкий MNBI Низкий PSPWI	Гипотензивный НПС Хиатальная грыжа Ослабленная перистальтика пищевода
Доказательства против патологического рефлюкса		АЕТ < 4% Число рефлюксов < 40%	

Примечание. АЕТ – acid exposure time; \*факторы, повышающие уверенность в наличии патологического рефлюкса, когда доказательства его наличия или отсутствия ненадежны; \*\*Лос-Анджелесская классификация.

Рис. 13. Фиксированная ГПОД, II стадия, рефлюкс-эзофагит (Н.В. Бакулина, 2017).



Здоровый пищевод и пище-  
водно-кардиальный переход

Стриктура пищевода

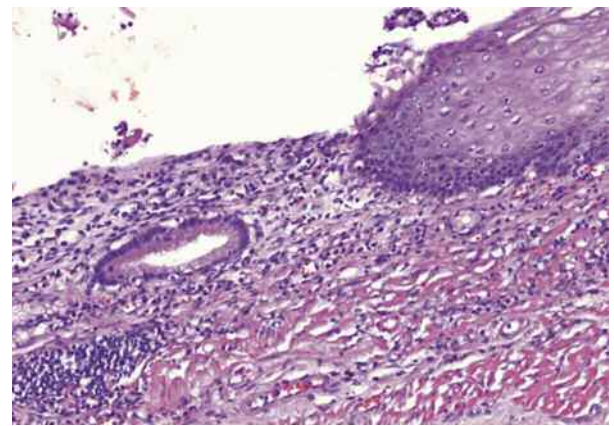


- на ранних стадиях для выявления рефлюкс-эзофагита при НЭРБ;
- на поздних стадиях ГЭРБ для выявления осложнений ГЭРБ, сопровождающихся глубокими органическими изменениями пищевода (пептическая язва, стриктура и др.);
- при появлении дисфагии или одинофагии.

#### Патологическая анатомия

При НЭРБ отсутствие визуальных изменений СО дистальной части пищевода отнюдь не означает ее полного здоровья. При морфологическом исследовании простого (ка-

Рис. 14. Эрозивный рефлюкс-эзофагит.



тарального неэрозивного) рефлюкс-эзофагита, который является анатомическим субстратом НЭРБ, фиксируют дистрофические изменения кератиноцитов и межклеточный отек многослойного плоского неороговевающего эпителия. При катаральном эзофагите пласт неороговевающего многослойного эпителия может иметь обычную толщину. Часто выявляют его атрофию, а также участки гиперплазии, в частности базального слоя, занимающего до 10–15% толщины эпителиального пласта.

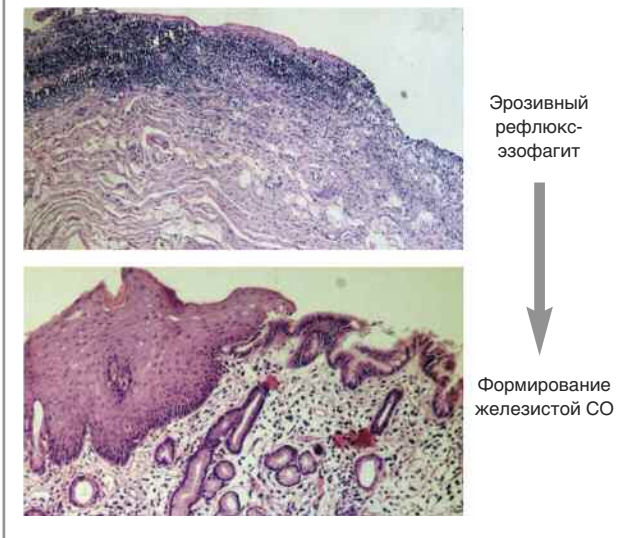
Патологическая анатомия эрозивной формы ГЭРБ включает 4 основные формы:

- 1) эрозивный (язвенный) рефлюкс-эзофагит;
- 2) язвенный рефлюкс-эзофагит с кровотечением, перфорацией;
- 3) стриктура пищевода;
- 4) железистая (цилиндрическая)/кишечная метаплазия – КМ (ПБ), аденокарцинома.

Наряду с дистрофическими некротическими изменениями эпителия в СО при эрозивной ГЭРБ в толще эпителия и субэпителиальном слое выявляют очаговые (как правило, периваскулярные), а местами диффузные лимфоцитарные инфильтраты и скопления нейтрофильных лейкоцитов как проявления воспалительного процесса различных стадий и степеней активности (рис. 14, 15).

Сосудисто-стромальные сосочки и собственная пластинка также содержат воспалительную лейкоцитарную инфильтрацию различной интенсивности. Одновременно во всех слоях СО отмечаются нарушения микроциркуляции с

Рис. 15. Формирование ПБ при ГЭРБ (О.В. Зайратьянц, 2019).



гиперемией сосудов. Воспалительные, некротические или гиперпластические изменения могут распространяться и на пищеводные железы. В дне персистирующих язв и эрозий в СО пищевода отмечается разрастание рыхлой, а местами плотной волокнистой соединительной ткани (склероз). Выявление при гистологическом исследовании желудочной метаплазии многослойного плоского неороговевающего эпителия – появление цилиндрического (железистого) эпителия с железами кардиального или фундального (желудочного) типа не увеличивает риск развития аденокарциномы пищевода. При обнаружении КМ с появлением «специализированного» железистого эпителия кишечного типа с бокаловидными клетками (хотя бы одной такой клетки в пределах биоптата) необходимо диагностировать ПБ (см. рис. 15).

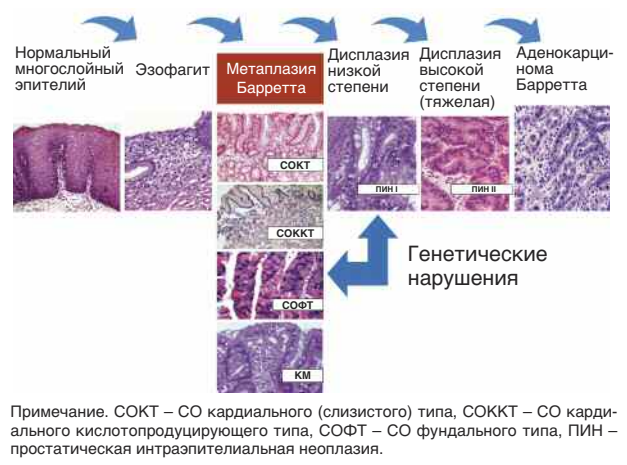
**Осложнения**

ПБ – осложнение ГЭРБ, основной фактор риска аденокарциномы пищевода (рис. 16). Риск развития аденокарциномы при ПБ в настоящее время составляет около 0,3–0,5% [10]. Примерно в 95% случаев аденокарциному пищевода диагностируют у больных с ПБ. Поэтому основную роль в профилактике и ранней диагностике аденокарциномы играют выявление и эффективное лечение ПБ.

ПБ – КМ эпителия СО дистальной части пищевода вследствие замещения плоского неороговевающего эпителия, разрушенного под длительным воздействием рефлюктата, «специализированным» цилиндрическим железистым эпителием. Изменения выявляются на протяжении ≥1 см выше пищеводно-желудочного соединения (ПЖС). КМ, выявленная при эндоскопии (например, при хромоэндоскопии) должна быть подтверждена при гистологическом исследовании биоптатов.

Патогномичных клинических симптомов ПБ нет. Прогрессирование ПБ прямо зависит от длительности заболевания и характера рефлюктата – примесь желчи суще-

Рис. 17. Каскад патогенеза аденокарциномы Барретта (О.В. Зайратьянц, 2019).



Примечание. СОКТ – СО кардиального (слизистого) типа, СОККТ – СО кардиального кислотопродукующего типа, СОФТ – СО фундального типа, ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия.

ственно увеличивает повреждающее действие гастродуоденального рефлюкса. При одновременной экспозиции соляной кислоты, желчных кислот и изолецитина в эпителии СО пищевода угнетается апоптоз и увеличивается активность протеинкиназ, инициирующих митогенную активность и пролиферацию клеток эпителия на пораженных участках пищевода.

С другой стороны, скорость развития каскада патогенеза аденокарциномы при ПБ генетически опосредована и также зависит от фенотипа пациента – образа жизни, привычек и других индивидуальных особенностей пациента. Показано, что риск развития аденокарциномы при ПБ выше у мужчин старше 50 лет с яркими симптомами ГЭРБ (рис. 17). К дополнительным факторам, увеличивающим риск аденокарциномы, относят:

- европеоидную расу;
- ГПОД;
- абдоминальное ожирение;
- курение;
- семейный анамнез ГЭРБ [10].

Напротив, риск развития аденокарциномы пищевода снижают:

- хеликобактерная инфекция;
- применение ИПП, НПВП и статинов [10].

Для врача-терапевта и гастроэнтеролога естественно считать, что диагностика аденокарциномы и дисплазии эпителия различных степеней, как и выявление КМ, относятся к презумпции морфолога. Однако при небольшой площади поражения принципиальное значение для успешной диагностики приобретает соблюдение стандартов Надлежащей клинической практики при ЭГДС и заборе биоптатов. Получение информативного материала при биопсии у пациентов с ПБ осложнено целым рядом индивидуальных особенностей заболевания:

1) мозаичностью цилиндроклеточной метаплазии СО пищевода (рис. 19);

Рис. 16. Место ПБ среди возможных источников развития аденокарцином пищевода (О.В. Зайратьянц, 2019).

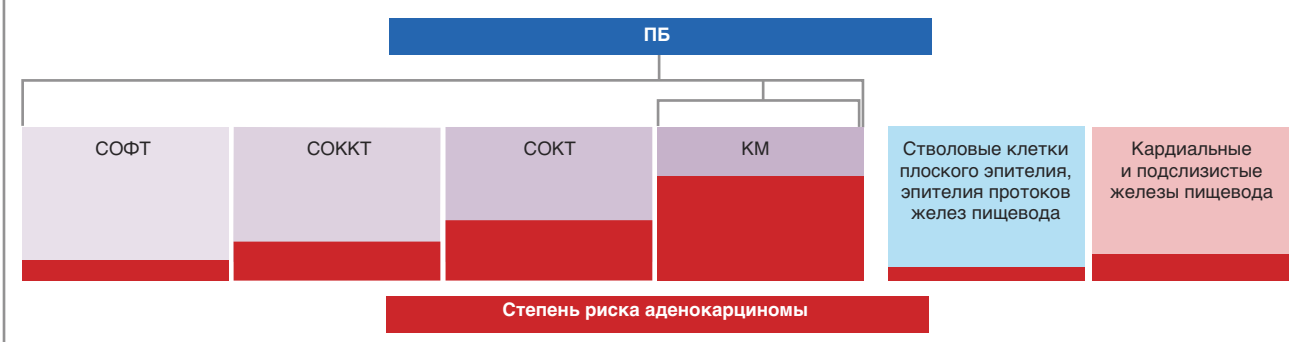
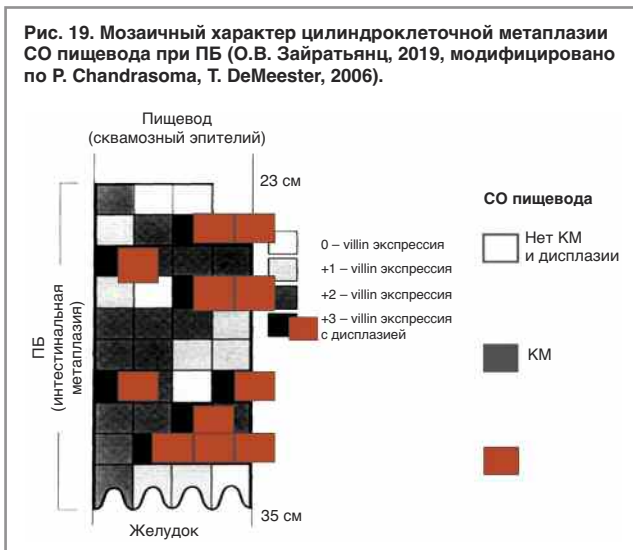


Рис. 18. Сравнительная эпидемиология аденокарциномы пищевода [11].



Рис. 19. Мозаичный характер цилиндроклеточной метаплазии СО пищевода при ПБ (О.В. Зайратьянц, 2019, модифицировано по Р. Chandrasoma, Т. DeMeester, 2006).



2) вариабельностью расположения Z-линии по отношению к ПЖС.

По данным О.В. Зайратьянца и соавт. (2011 г.), совпадение Z-линии (граница плоского и цилиндрического эпителия) с ПЖС, что всегда расценивалось как норма, встречается не более чем у 1/3 пациентов, не имевших диагноза ГЭРБ [12]. Исследуя 1127 аутопсий, авторы пришли к выводу, что в 71,5% Z-линия проксимальнее ПЖС. Другими словами, у этих больных имел место бессимптомный патологический рефлюкс в пищевод, вследствие чего плоский эпителий пищевода замещен на железистый, а в 4,3% уже была КМ. В 1,2% у больных со сниженной секреторной функцией желудка (рН=0) железистый эпителий распространялся на кардиальную часть желудка.

Для исключения ложноотрицательных результатов биопсии при ЭГДС необходимо описывать эндоскопическую картину и места забора материала для морфологического исследования в соответствии с Пражскими критериями диагностики ПБ (рис. 20). Кроме того, в соответствии с Сизлским протоколом забор биопсийного материала должен производиться через каждые 1–2 см и дополнительно из подозрительных участков СО (рис. 21).

ПБ необходимо исключать у любого больного с длительно текущей ГЭРБ, поскольку после развития КМ противокислотная терапия и антирефлюксные хирургические вмешательства не приводят к уменьшению риска аденокарциномы. Суммарный онкологический риск в каждом случае выявления ПБ необходимо оценивать индивидуально по совокупности данных: наличию предикторов, данных эн-

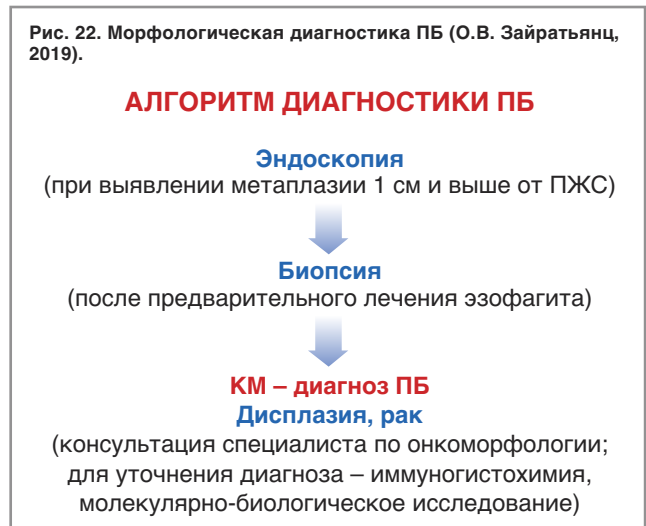
Рис. 20. Пражские критерии диагностики ПБ [13].



Рис. 21. Сизлский протокол (2000 г.) взятия биопсий при КМ и ПБ (О.В. Зайратьянц, 2019).



Рис. 22. Морфологическая диагностика ПБ (О.В. Зайратьянц, 2019).



доскопии, гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-биологического исследований (рис. 22).

**Внепищеводные осложнения**

Нередко пациенты обращаются за медицинской помощью и начинают систематическую терапию, когда развиваются нарушающие качество жизни внепищеводные осложнения ГЭРБ (табл. 4). Более того, почти у 25% пациентов с ГЭРБ внепищеводные симптомы образуют ядро жалоб.

В 1892 г. Уильям Ослер первым описал приступы бронхиальной астмы (БА), при аспирации жидкого содержимого желудка в дыхательные пути и указал на роль стимуляции вагусных рецепторов дистальной части пищевода в развитии



Таблица 4. Внепищеводные симптомы ГЭРБ

**Орофарингеальный синдром:** воспаление носоглотки и подъязычной миндалины; развитие эрозий зубной эмали, кариеса, периодонтита; фарингита, ощущение кома в горле

**Оториноларингологический синдром:** ларингит, фарингит, синусит, ринит; язвы, гранулемы и полипы голосовых связок; средний отит, оталгии и осиплость голоса, дисфония

**Боли в грудной клетке,** не связанные с заболеваниями сердца: осложнение ГЭРБ, требующее проведения тщательного дифференциального диагноза с кардиальной болью

**Коронарогенные боли в грудной клетке:** рефлекторная стенокардия при рефлюксе

**Бронхопульмональный синдром:** приступы кашля, хронический рецидивирующий бронхит, бронхоэктазы, аспирационная пневмония, абсцессы легкого, неаллергическая БА

бронхоспазма. В течение последних десятилетий получены многочисленные доказательства взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)/БА и ГЭРБ (рис. 23).

Согласно данным Монреальского глобального консенсуса (2006 г.) персистирующие кашель, ларингит, БА, эрозии зубной эмали могут быть с высокой вероятностью ассоциированы с ГЭРБ. Связь этих симптомов с ГЭРБ тем более вероятна, если они возникают на фоне типичных симптомов рефлюкса, развиваются после переиздания, употребления алкоголя, в положении лежа, ночью или рано утром, а также если одышка усугубляется после приема теофиллина. В то же время связь с ГЭРБ таких состояний, как хронический фарингит, синусит, идиопатический фиброз легких, рецидивирующий отит, в настоящее время нельзя считать установленной.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра ГЭРБ принадлежит рубрике К.21 – ГЭР, а его пищеводные осложнения – рубрике К.22 – Другие болезни пищевода:

- K21.0 – ГЭР с эзофагитом (рефлюкс-эзофагит).
- K21.9 – ГЭР без эзофагита.
- K22.1 – Эрозия и язва пищевода:
  - без уточнения диагноза;
  - вызванная химическими веществами, лекарственными средствами и медикаментами, грибковая, пептическая;
  - язвенный эзофагит.
- K22.2 – Непроходимость пищевода:
  - перепонка пищевода (приобретенная);
  - компрессия пищевода;
  - сужение пищевода;
  - стеноз пищевода;
  - стриктура пищевода.
- K22.7 ПБ:
  - болезнь;
  - синдром.

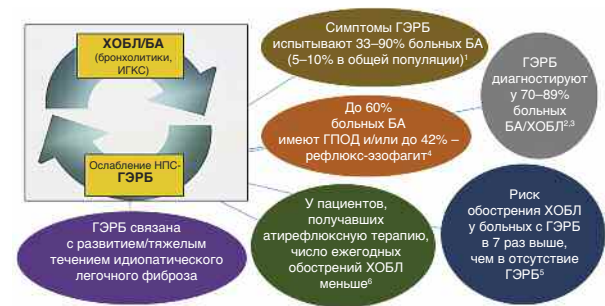
Важно помнить, что нарушения строения пищевода (ГПОД, короткий пищевод, недостаточность кардии) классифицируются под собственными кодами Международной классификации болезней 10-го пересмотра. В частности, ГПОД шифруется под кодом К44. – Диафрагмальная грыжа. В этих случаях при формулировке диагноза ГЭРБ указывают в рубрике осложнения или непосредственно после кода, шифрующего этиологию рефлюкс-эзофагита. Аденокарцинома пищевода шифруется кодами С15 – Злокачественное новообразование пищевода и, как любое злокачественное новообразование, в клиническом диагнозе всегда расценивается как основное заболевание (рис. 18).

**Медицинская помощь пациентам**

Согласно Монреальскому консенсусу диагноз ГЭРБ может быть установлен при выявлении как минимум 1 из 3 критериев [3]:

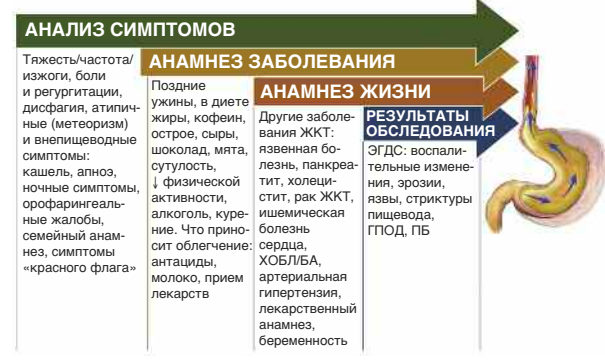
- только на основании выявления типичных симптомов;
- при инструментальном подтверждении рефлюкса содержимого желудка в пищевод: при рентгенографии,

Рис. 23. Взаимосвязи ХОБЛ/БА и ГЭРБ.



Примечание. ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды. <sup>1</sup>T. DeMeester (1990 г.). <sup>2</sup>J. Parsons, J. Mastrorade (2010 г.). <sup>3</sup>A. Lee (2015 г.). <sup>4</sup>Ю.В. Васильев (2005 г.). <sup>5</sup>T. Sakae (2013 г.). <sup>6</sup>I. Rascon-Aguilar (2006 г.)

Рис. 24. Первичное обследование пациента с вероятной ГЭРБ.



мониторировании pH пищевода, пищеводной манометрии при наличии типичных/атипичных симптомов или осложнений;

- при выявлении изменений со стороны СО пищевода, в том числе – у пациентов без характерных для ГЭРБ симптомов (при ЭГДС, гистологическое или электронно-микроскопическое исследование биоптата СО пищевода).

Таким образом, необходимые данные для вероятного диагноза ГЭРБ могут быть доступны врачу любой специальности (рис. 24).

Изжога – главный и высокодостоверный критерий диагностики ГЭРБ (чувствительность – 87%, специфичность – до 75%). Необходимо установить характер и частоту возникновения изжоги, боли в грудной клетке, регургитации и внепищеводных симптомов: 1 раз в месяц, 1 или более раз в течение недели либо несколько раз в день. У пациентов старшего возраста, несмотря на кажущуюся типичность жалоб, необходимо исключить стенокардию. На коронарный генез жалоб указывают их связь с физической, эмоциональной или климатической нагрузкой, уменьшение жалоб при приеме нитратов или β-адреноблокаторов, наличие анамнеза ишемической болезни сердца. В свете дифференциального диагноза каждому пациенту с изжогой и ретро-стеральной болью необходимо задать ряд вопросов (или предложить заполнить аналогичную анкету), помогающих структурировать симптомы и выявить факторы высокого риска ГЭРБ (табл. 5).

Для оценки тяжести течения ГЭРБ целесообразно предложить опросник GIS (табл. 6).

Пациенты, у которых при первичном опросе и физикальном исследовании выявлены симптомы, часто встречающиеся при злокачественных новообразованиях («тревожные» симптомы, «красные флаги»), должны быть срочно госпитализированы для проведения онкопоиска или не менее срочно обследованы в амбулаторных условиях (табл. 7) [1, 4].

**Таблица 5. Вопросы врача пациенту с подозрением на ГЭРБ**

- Когда появилась боль или изжога?
- Является ли боль/изжога постоянной или прерывистой?
- Беспокоит ли боль/изжога ночью и в положении лежа?
- Носит ли боль/изжога «голодный» характер и как меняется при приеме пищи?
- Какие еще жалобы, ассоциированные с глотанием, вас беспокоят?
- Беспокоит ли тошнота или рвота, каким содержимым?
- Какова ваша масса тела?
- Есть ли у вас заболевания легких?
- Болели ли ваши родители язвенной болезнью?
- Обращались ли вы за помощью к гастроэнтерологу?
- Проводили ли вам ранее ЭГДС?
- Наблюдаетесь ли вы у кардиолога, и был ли у вас инфаркт миокарда?
- Как часто вы принимаете ацетилсалициловую кислоту (Аспирин, Аспирин Кардио) и другие (какие) обезболивающие средства, теофиллин?
- Курите ли вы?
- Сколько кофе и чая (какого) употребляете в сутки?
- Что применяете, чтобы уменьшить выраженность симптомов?
- Пробовали ли вы принимать антациды и другие противокислотные средства?

Согласно консенсусу клинических рекомендаций пациентам молодого возраста с типичными жалобами и не имеющим тревожных симптомов при первичном обращении к терапевту нет необходимости срочно назначать ЭГДС. Таким больным необходимо установить предположительный диагноз ГЭРБ и на 7 дней назначить пробную терапию ИПП в стандартной дозировке (рис. 25).

При отсутствии эффекта от 7-дневной терапии ИПП пациент должен быть направлен к гастроэнтерологу. Такой алгоритм для «первичного» пациента с ГЭРБ сегодня поддерживается большинством профессиональных ассоциаций гастроэнтерологов, поскольку:

- 1) избавляет пациента от повторных, не показанных и затратных исследований;
- 2) позволяет в самом начале лечения избежать ошибок (неэффективности или рефрактерности к противокислотной терапии); табл. 8.

Однако тест с ИПП нельзя рассматривать как универсальный для выявления пациентов с ГЭРБ, поскольку он может оказаться положительным при любой патологии, ассоциированной с гиперацидностью, хроническом панкреатите и злокачественных новообразованиях желудка [16].



Также предложен «альгинатный тест» (Д.С. Бордин и соавт., 2010), обладающий высокой чувствительностью (96,7%) и специфичностью (87,7%), который значительно сокращает время диагностического поиска, уменьшает затраты на диагностику ГЭРБ. Пациенту предлагается прием 20 мл суспензии Гевискона при выраженной изжоге, и быстрое устранение симптома дает основание врачу поставить этот диагноз. Сохранение или неполное купирование изжоги является поводом для углубленного инструментального обследования больного.

Таким образом, «первичному» пациенту с изжогой при отсутствии положительной динамики типичных симптомов ГЭРБ после 7 дней терапии ИПП (что само по себе свидетельствует о тяжелом эзофагите), пациенту с высоким риском осложнений ГЭРБ или наличием симптомов «красного флага» ЭГДС должна быть обязательно проведена [1, 4, 8].

**Лечение пациентов**

Цели лечения варьируют в зависимости от тяжести течения и наличия осложнений ГЭРБ [1, 4]:

- устранение симптомов, борьба с рефлюксом, улучшение качества жизни;
- при эрозивном/язвенном эзофагите – заживление эрозий и предупреждение осложнений;
- у пациентов с ПБ основной целью является профилактика прогрессирования КМ и развития дисплазии;
- диагностика и направленное лечение внепищеводных осложнений.

**Таблица 6. Шкала GIS – шкала оценки тяжести течения ГЭРБ [14]**

	На прошлой неделе...	Ежедневно	Часто	Иногда	Никогда
1	Как часто вы испытывали следующие симптомы: а) боль в грудной клетке или за грудиной б) жжение в грудной клетке или за грудиной в) регургитацию или кислый вкус во рту г) боль или жжение в верхней части живота д) боль в горле или осиплость голоса, связанные с рефлюксом?				
2	Как часто изжога или другие симптомы рефлюкса нарушали ваш сон?				
3	Как часто из-за симптомов рефлюкса вам приходилось отказываться от любимой еды или напитков?				
4	Как часто из-за симптомов рефлюкса ваша деятельность была недостаточно продуктивной?				
5	Как часто вам приходится принимать лекарства (например, Алмагель, Маалокс и др.) кроме тех, которые назначены врачом?				

**Таблица 7. «Красные флаги» у пациента с вероятной ГЭРБ**

- Торпидная изжога и регургитация >3 мес с сильной/ночной изжогой
- Симптомы сохраняются после 2 нед лечения ИПП
- Впервые возникшая изжога или регургитация в возрасте 45–55 лет
- Дисфагия или одинофагия
- Симптомы или признаки желудочно-кишечных кровотечений: кровавая рвота и мелена, железодефицитная анемия
- Симптомы или признаки ларингита: охриплость, одышка, кашель, удушье
- Необъяснимая потеря массы тела
- Упорная тошнота, рвота и/или диарея
- Кардиальные симптомы: боль в груди, иррадиация в плечо, руку, шею или челюсть, нехватка дыхания, потливость
- Симптомы у беременных женщин или кормящих матерей

Таблица 8. Качество и убедительность клинических рекомендаций по первичной диагностике и лечению пациента с вероятной ГЭРБ [8]

	Рекомендации	GRADE
1	Предположительный диагноз ГЭРБ может быть установлен на основании типичных симптомов изжоги и регургитации. В таких случаях рекомендуется эмпирическое лечение ИПП	1B
2	Пациенты с некардиальной болью в груди и подозреваемой ГЭРБ должны пройти диагностическое обследование перед лечением	2B
	Кардиальная причина боли в грудной клетке должна быть исключена перед началом гастроэнтерологического исследования	1C
3	Рентгеноконтрастное исследование не следует выполнять для диагностики ГЭРБ	1A
4	Верхняя эндоскопия (ЭГДС) не является необходимой при наличии типичных симптомов ГЭРБ. Эндоскопия рекомендуется при наличии симптомов тревоги и для скрининга пациентов с высоким риском осложнений. Повторная эндоскопия не показана пациентам без ПБ при отсутствии новой симптоматики	1B
5	В повседневной практике не рекомендуется биопсия дистальных отделов пищевода для целенаправленной диагностики ГЭРБ	1B
6	Скрининг инфекции <i>Helicobacter pylori</i> не рекомендуется при ГЭРБ. Эрадикация этой инфекции не требуется в рутинной практике в качестве составной части антирефлюксной терапии	1C

Рис. 26. Коррекция образа жизни пациента с ГЭРБ.



Рис. 27. Препараты для лечения ГЭРБ.



У всех указанных категорий пациентов с ГЭРБ важнейшим условием эффективного лечения считается коррекция образа жизни (рис. 26).

При обострении ГЭРБ назначают дробное питание + стол №4 и вплоть до эпителизации дефектов – стол №1 по Певзнеру. В период ремиссии какая-либо специальная диета для пациентов с ГЭРБ отсутствует, хотя и имеется целый ряд принципиальных ограничений в режиме питания и составе рациона.

В целом при ГЭРБ необходимо:

- прекращение или ограничение приема алкоголя и газированных напитков;
- исключение острой, очень горячей или холодной пищи;
- ограничение по объему принимаемой пищи (регулярный прием пищи малыми порциями 3–4 раза в день);
- исключение еды всухомятку, приема большого количества жидкости во время еды, приема пищи на ночь (менее чем за 2 ч до сна), «перекусов» перед сном и ночью, приема пищи лежа, положения лежа после еды;
- отказ или ограничение жирной пищи и продуктов, вызывающих газообразование: майонеза, кофе, шоколада, зеленого лука и чеснока, мяты, томатов, цитрусовых, кислых фруктовых соков и др.;
- включение в рацион продуктов, обладающих низкой кислотностью или щелочным рН: нежирной сметаны, молока, творога, паровых омлетов, отварного мяса, рыбы, птицы, белого хлеба и пр.

Для лечения ГЭРБ применяют системные (ИПП и H<sub>2</sub>-блокаторы) и действующие местно (невсасывающиеся и всасывающиеся антациды), альгинаты противокислотные препараты и дополнительные (адьювантные) средства: прокинетики, препараты висмута, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), ребамипид и нейротропные средства (рис. 27).

### Противокислотные препараты Ингибиторы протонной помпы

Ядром фармакотерапии ГЭРБ являются ИПП (ингибиторы H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазы). ИПП надежно блокируют секрецию HCl в теле желудка, уменьшая повреждающее действие кислого желудочного содержимого на СО пищевода при ГЭР. Обеспечивая выраженное и продолжительное подавление базальной и стимулированной желудочной секреции, в 90–96% случаев препараты приводят к заживлению пораженных участков пищевода после 6–8 нед лечения [1, 4]. ИПП применяют для проведения основной (не менее 4–8 нед) и поддерживающей терапии (6–12 мес). Критерий эффективности лечения – стойкое устранение симптомов.

Основным условием эффективного лечения ИПП является длительный прием препарата в дозировке, необходимой для достижения оптимального для заживления поврежденных уровня рН в желудке (табл. 9).

Важно помнить, что у любого из препаратов ИПП способность к подавлению кислотной продукции зависит от суточной дозы препарата, что особенно важно в начале лечения (табл. 10). С другой стороны, увеличение разовой/суточной дозы ИПП с целью достижения большей эффективности также нецелесообразно, поскольку не приводит к увеличению биодоступности, но может стать причиной неблагоприятных побочных эффектов, особенно при комбинированной терапии у коморбидных больных.

При ГЭРБ целевой уровень рН, а значит, и суточная доза ИПП определяются клинико-эндоскопической формой и тяжестью эзофагита и наличием внепищеводных осложнений (табл. 11). При медленном заживлении эрозий или внепищеводных проявлениях ГЭРБ назначают удвоенную дозу ИПП и увеличивают продолжительность лечения (12 нед и более) [1, 4].

Кислотозависимые заболевания	Необходимый для излечения уровень pH в теле желудка
Желудочно-кишечное кровотечение	6
ГЭРБ с внепищеводными проявлениями	6
Антихеликобактерная терапия с применением антибиотиков	5
Эрозивная ГЭРБ	4
НПВП-гастропатия	4
Функциональная диспепсия	3
Поддерживающая терапия ГЭРБ	3

Препарат	Максимальная дозировка, разрешенная, мг	
	для однократного приема	существующие дозировки препарата в лекарственных формах
Омепразол	40	10, 20, 40
Лансопризол	30	15, 30
Пантопризол	40	40
Рабепразол	20	10, 20
Эзомепразол	40	20, 40

В настоящее время максимальные разовые дозы препаратов ИПП установлены, и в большинстве случаев эти же дозы достаточны для стартовой терапии ГЭРБ [18, 19]. ИПП в стандартных дозах являются рецептурными препаратами. Без рецепта продаются лекарственные формы с низким содержанием ИПП: омепразол 10 мг, рабепразол 10 мг (см. табл. 10).

При длительном приеме ИПП у 1/10–1/100 пациентов могут возникать жалобы на головную боль, боль в животе, запор, диарею, метеоризм и тошноту [20]. У пожилых может нарушиться всасывание витамина В<sub>12</sub>, железа, кальция, магния, что, в свою очередь, способно потенцировать остеопороз [21–25]. Имеются данные, что «защелачивание» верхних отделов ЖКТ при длительном приеме ИПП может стать причиной избыточного бактериального роста в тонкой кишке и как следствие – играть роль в развитии:

1) пневмоний, вызванных транслокацией условно-патогенной кишечной микрофлоры и псевдомембранозного колита у пожилых [26];

2) бактериального перитонита при циррозе печени [27].

Отдельной проблемой как с точки зрения эффективности, так и с точки зрения безопасности лечения остается выбор ИПП у коморбидных пациентов с ГЭРБ, получающих комбинированную лекарственную терапию различной направленности. Доказано, что уменьшение кислотности при приеме ИПП может нарушать pH-зависимый транспорт (биодоступность) и потребовать коррекции режима лечения дигоксина, некоторых противогрибковых (интраконазол, кетоконазол) и антиретровирусных препаратов [25].

В целом частота клинически значимых неблагоприятных эффектов ИПП невысока, и польза от назначения ИПП значительно превышает риски, ассоциированные с лече-

нием. Тем не менее при длительном назначении некоторых ИПП в рамках комбинированной фармакотерапии необходимо помнить о возможности неблагоприятных побочных эффектах, но не ИПП, а одновременно принимаемых препаратов, с которыми у ИПП возникает риск нежелательного фармакогенетического взаимодействия на уровне транспорта из ЖКТ или первичного метаболизма. Все ИПП подвергаются метаболизму системой микросомального окисления в печени CYP 450 (I фаза метаболизма в печени). При этом участие изоферментов CYP2C19, 3A4, 2D6 в метаболизме ИПП значительно различается. Метаболизм омепразола и эзомепразола происходит преимущественно при помощи CYP3A4, а лансопризола и пантопризола – при помощи CYP2C19. Рабепразол – единственный из препаратов этого класса, который в минимальной степени метаболизируется посредством изоферментов CYP2C19, 3A4, 2D6. 80% попавшего в плазму крови рабепразола метаболизируется неферментативно с образованием тиоэфира. Таким образом, биодоступность и противокислотное действие всех ИПП, кроме рабепразола, зависят от:

- 1) генетически заложенной активности CYP2C19/CYP3A4;
- 2) индукции их активности, приобретенной в течение жизни, в том числе под влиянием предшествовавшего приема ИПП или других препаратов, входящих в состав комбинированной терапии коморбидных заболеваний.

Кроме того, омепразол, эзомепразол и их метаболиты при длительном применении ингибируют необходимый для их собственного метаболизма CYP2C19, уменьшая собственный клиренс. В результате метаболизм поступающих в плазму омепразола/эзомепразола осуществляет только CYP3A4, что увеличивает биодоступность и затрудняет безопасное дозирование препаратов (табл. 12).

Омепразол и эзомепразол по аналогичному механизму способны увеличивать плазменную концентрацию лекарств, метаболизируемых CYP2C19 и CYP3A4: диазепам, циталопрам, имипрамина, кломипрамина, варфарина, дигоксина и др. (табл. 13).

ИПП также способны нарушать транспорт ряда препаратов из кишечника в гепатоцит и гепатоцита в системный кровоток посредством блокады транспортного гликопротеина-P (MDR1). С помощью такого механизма ИПП уменьшают, при одновременном применении снижают клиренс дигоксина, нифедипина, кетоконазола, амитриптилина [29, 30].

С другой стороны, при длительном применении целый ряд препаратов: амиодарон, азитромицин, антагонисты кальция, аторвастатин, кетоконазол, глюкокортикоиды, клопидогрел, кларитромицин, метронидазол, рифампицин, формотерол, салметерол, Сиалис, теofilлин, хинидин, пероральные контрацептивы, фентанил – индуцируют активность CYP3A4, и он начинает более активно метаболизировать ИПП, нивелируя их антисекреторное действие. Единственный ИПП, биодоступность которого не зависит от генетического полиморфизма CYP 450, – рабепразол, поэтому его клинический эффект и безопасность лечения предсказуемы. Хорошо зарекомендовал себя препарат Разо (Доктор Реддис, Индия), прошедший все необходимые испытания, доказавший фармакологическую эквивалентность оригинальному препарату и входящий в Orange book, США.

ГЭРБ, эрозивный эзофагит: А, В	ГЭРБ, эрозивный эзофагит: С, D	ГЭРБ, лечение после заживления 26–52 нед	НЭРБ	
Основной курс – 4 нед	Основной курс – 8 нед	При наличии осложнений	При неосложненном течении	Без указаний на наличие эрозивного эзофагита в анамнезе
Омепразол 40 мг или Рабепразол 20 мг или Лансопризол 60 мг 1 раз в сутки		Омепразол 20 мг или рабепразол 10 мг или лансопризол 30 мг 1 раз в сутки. Возможен прием «по требованию»		



**Таблица 12. Биодоступность ИПП и активность CYP2C19 [28].**

ИПП	Биодоступность ИПП изменяется при его повторном введении (торможение CYP2C19)	Биодоступность ИПП зависит от полиморфизма гена CYP2C19
Эзомепразол	Да++	Да
Омепразол	Да+	Да
Пантопразол	Нет	Да
Лансопразол	Нет	Да
Рабепразол	Нет	Нет

Важно помнить, что применение ИПП ограничено при беременности и у детей. ГЭРБ – основная причина изжоги в I триместре беременности (почти у 50% беременных). В большинстве случаев причина изжоги – гипотензия НПС вследствие увеличения давления в брюшной полости, замедления моторики и снижения тонуса ЖКТ на фоне вызванной беременностью гиперэстрогемии и прогестеронемии. Для уменьшения и коррекции изжоги в I триместре беременности целесообразно:

- принять меры к уменьшению внутрибрюшного давления: нормализация стула, снижение газообразования, употребление желчегонных растительных и кислоломочных продуктов;
- при упорной изжоге в качестве препаратов выбора применение невсасывающихся антацидов – Маалокс, Фосфалюгель;
- при неэффективности терапии антацидами применение омепразола или эзомепразола (при условии доминирования пользы от лечения над потенциальным риском эмбриотоксичности) в низких дозах – 10–20 мг/сут.

Эзомепразол также единственный из ИПП разрешен к применению у детей с 1 года жизни, а рабепразол – с 12 лет. Остальные ИПП к применению в детской практике не разрешены.

### Антациды

Антациды – симптоматические лекарственные средства, уменьшающие кислотность желудочного содержимого вследствие химической нейтрализации соляной кислоты в полости желудка и просвете пищевода.

Современные антациды обладают необходимыми свойствами для немедленной коррекции симптомов рефлюкс-эзофагита: быстро купируют изжогу, боль и отрыжку. Невсасывающиеся антациды способны защищать СО пищевода от непосредственного контакта с желчными кислотами и лизолецитином при рефлюксе дуоденальным содержимым. Кислотонейтрализующая активность невысока, а длительность эффекта всасывающихся антацидов не превышает 1,5–2 ч. У невсасывающихся антацидов, содержащих суспензию алюминиево-магневых солей (Маалокс, Алмагель, Гастал), буферная емкость и кислотонейтрализующая активность значительно выше, а длительность эффекта достигает 2,5–4 ч. Некоторые из невсасывающихся антацидов (сукральфат, Фосфалюгель) не обладают высокой кислотонейтрализующей активностью, однако оказывают выраженное обволакивающее действие. Все антациды – это безрецептурные препараты. Однако их применение также может быть сопряжено с развитием побочных эффектов. Растворимые (всасывающиеся) антациды (гидрокарбонат натрия, карбонат кальция и магния) приводят к рикошетной стимуляции кислотообразования и могут стать причиной системного алкалоза, в связи с чем их применение должно быть ограничено кратковременной коррекцией изжоги. Препараты, содержащие соли алюминия и висмута при длительном применении в больших дозах, могут проявлять нейротоксичность.

Особое место занимают препараты, содержащие комбинацию быстродействующего всасывающегося антацида

**Таблица 13. Фармакокинетический профиль лекарственного взаимодействия ИПП [29]**

Препарат	Омепразол	Эзомепразол	Пантопразол	Рабепразол
<b>CYP2C19</b>				
Диазепам	↑	↑	↔	↔
Фенитоин	↑	↑	↔	↔
Ворикоказол	↑	↑	?	?
Варфарин (R-варфарин)	↑ Контроль МНО	↑ Контроль МНО	↔ Контроль МНО	↔
Цизаприд	↑	↑	?	?
Напроксен	↔	↔	↔	↔
Клопидогрел	↓	↓	↓	↓
Нелфинавир	↓	↓	↔	↔
<b>CYP3A4</b>				
Кларитромицин	↑	↑	↔	↑
Ворикоказол	↑	↑	?	↔
Циклоспорин	↔	?	↔	↔
Хинидин	↔	↔	↔	↔
Эстрадиол	↔	↔	↔	↔
Атазанавир	↓	↓	↔	↔
Нелфинавир	↓	↓	↔	↔
<b>P-гликопротеин</b>				
Дигоксин	↑↑	↑↑	↔	↑

Примечание. ↑ – увеличение плазменной концентрации, ↓ – уменьшение плазменной концентрации, ↔ – значимого взаимодействия нет, ? – нет данных, МНО – международное нормализованное отношение.

(обычно – карбонатов кальция и натрия) с солями альгиновой кислоты (Гевискон) [31]. Помимо кислотонейтрализующего потенциала альгинат при взаимодействии с желудочным соком образует «пенистый плотик», механически преграждающий путь рефлюксу содержимого из желудка в пищевод. Создавая защитный барьер между желудком и пищеводом, альгинаты значительно уменьшают количество рефлюксов и суммарную длительность низкого рН в пищеводе и могут рассматриваться как средства патогенетической направленности (рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, 2017) [4, 31, 32]. Альгинат принимают по 10 мл 3–4 раза в день через 30–40 мин после еды и 1 раз на ночь вплоть до стойкого купирования симптомов ГЭРБ, а далее – в режиме «по требованию».

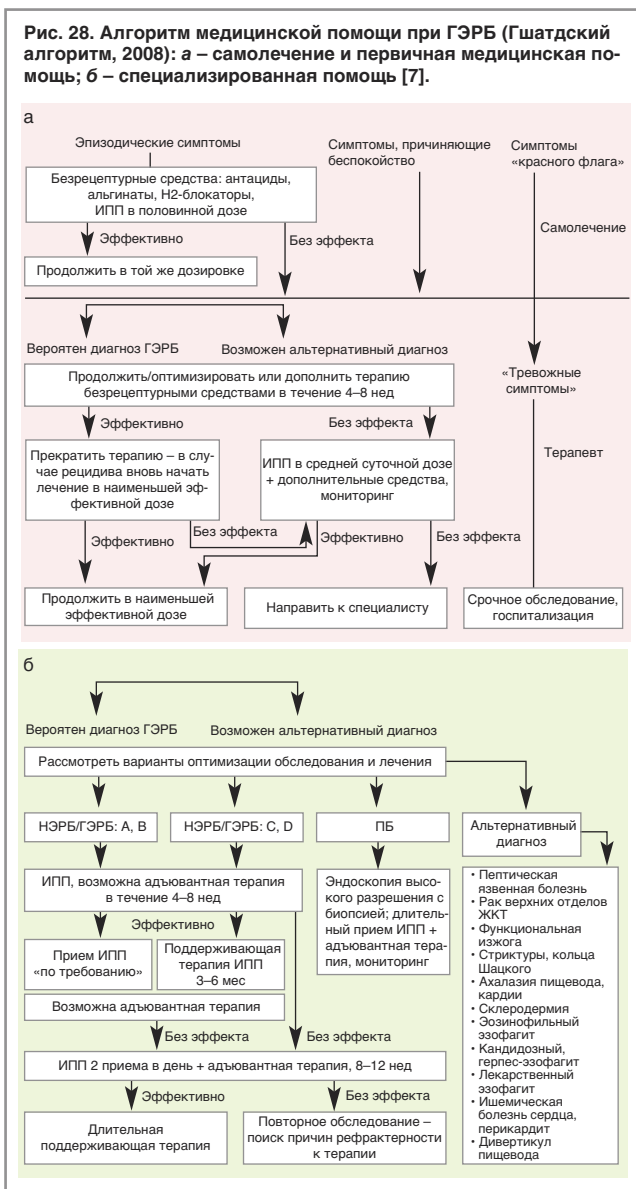
Показана клиническая целесообразность комбинации ИПП и альгинатсодержащих антацидов при инициальной терапии ГЭРБ для достижения быстрого клинического эффекта у больных эндоскопически негативной формой ГЭРБ, что позволяет обеспечить полное купирование симптомов и отсутствие изжоги у достоверно большего числа пациентов [33].

### Прокинетики

Прокинетики (домперидон, тримедат, итоприд) увеличивают тонус НПС, ускоряют эвакуацию из желудка, улучшают координацию антрально-дуоденальной моторики. Прокинетики применяют в комплексной терапии ГЭРБ совместно с ИПП.

Домперидон – антагонист периферических дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов. Не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому практически лишен побочных действий, характерных для метоклопрамида. Домперидон назначают по 10 мг 3 раза в день за 30 мин до еды и 1 раз на ночь. Длительность применения домперидона у пациентов с ишемической болезнью сердца не должна превышать 7 дней, в течение которых такой пациент должен находиться под врачебным контролем.





пепт) и специализированная медицинская помощь (гастроэнтеролог); рис. 28.

Однако уже в 2013 г. Всемирная гастроэнтерологическая организация предложила в эту трехуровневую программу включить и фармацевтическое консультирование. Всемирная гастроэнтерологическая организация выпустила Глобальные практические рекомендации для оказания медицинской помощи пациентам с распространенными гастроэнтерологическими симптомами, такими как изжога, запор, метеоризм и абдоминальная боль/дискомфорт (WGO Global Guidelines Common GI symptoms, 2013). В глобальных практических рекомендациях «Ведение частых желудочно-кишечных симптомов в общей популяции» для оказания адекватной и экономически обоснованной медицинской помощи «первичному» пациенту с указанными симптомами предложен так называемый каскадный принцип [4], который включает 4 уровня организации лечения: самолечение, фармацевтическое консультирование, амбулаторную медицинскую помощь (врач общей практики/терапевт), специализированную медицинскую помощь (гастроэнтеролог, хирург, онколог). На каждом уровне каскада лечения терапевтические цели остаются прежними, но меняются методы лечения и обеспечивающие их ресурсы:

- выявление симптомов «красного флага»;
- мультитаргетное воздействие;
- коррекция стиля жизни и питания;
- в общей практике минимизация применения лекарств на основе национальных регистров и протоколов с ориентацией на доступные для пациента средства;
- в практике специализированной помощи ориентация лекарственной терапии на «золотой стандарт» клинических рекомендаций.

В Глобальных рекомендациях также уточнен алгоритм медицинской помощи «первичному» пациенту с изжогой и пациенту с уже установленным диагнозом ГЭРБ (рис. 29).

**Примечание**

**Причины неэффективного лечения ГЭРБ**

Данные клинических исследований свидетельствуют о высокой частоте рецидивов эрозивного рефлюкс-эзофагита в течение года после успешно проведенного курсового лечения с достигнутой клинико-эндоскопической ремиссией. У подавляющего большинства больных возврат к исходной стадии эзофагита развивается уже через 6 мес после окончания лечения. Нередко низкую эффективность к проводимой терапии ИПП – потенциальную рефрактерность – выявляют уже в первые недели лечения.

Рефрактерное течение ГЭРБ означает отсутствие или неполный ответ пациентов с ГЭРБ на лечение ИПП в стандарт-

Итоприд – антагонист периферических дофаминовых рецепторов и блокатор ацетилхолинэстеразы. Увеличивает тонус НПС, ускоряет опорожнение желудка и восстанавливает антродуоденальную координацию. Кроме того, препарат стимулирует как перистальтику, так и сегментарные сокращения кишечника. Суточная доза итоприда – 150 мг: по 50 мг 3 раза в сутки, внутрь, за 20–30 мин до еды.

Тримебутин – агонист периферических  $\mu$ -к-,  $\delta$ -опиоидных рецепторов ЖКТ. Обладает особым балансирующим влиянием на моторику ЖКТ, увеличивает тонус НПС, ускоряет опорожнение желудка и восстанавливает антродуоденальную координацию, уменьшает висцеральную гиперчувствительность. Является препаратом первого выбора при функциональных заболеваниях ЖКТ. Суточная доза тримебутина 600 мг по 200 мг 3 раза в день или по 300 мг 2 раза в день в комбинации с ИПП.

При сочетании ГЭРБ с дуоденогастральным рефлюксом и рефлюкс-гастритом показано назначение УДХК.

Отвечая на рост социальной значимости и экономических затрат на лечение ГЭРБ, Европейское общество гастроэнтерологов в 2008 г. предложило новый европейский алгоритм организации медицинской помощи пациентам с ГЭРБ. Новый алгоритм, в отличие от предыдущих рекомендаций, с целью увеличения эффективности лечения и одновременно оптимизации ресурсов здравоохранения предложил выделить 3 уровня оказания помощи пациентам с ГЭРБ: самолечение, первичная медицинская помощь (тера-



ной дозе на протяжении 8 нед. В целом доля ГЭРБ, рефрактерной к консервативному лечению, достигает 40% всех случаев ГЭРБ. Необходимость в повторных приемах антацидов в течение дня возникает у 29–50% пациентов с ГЭРБ. Среди причин рефрактерного течения ГЭРБ лидирует низкая приверженность терапии ИПП. По данным опросов 42,1% всех больных ГЭРБ в режиме монотерапии самостоятельно начинают прием препаратов дополнительного действия (антациды, прокинетики, H<sub>2</sub>-блокаторы), способных нивелировать симптомы, но неэффективных в достижении стойкой ремиссии [34]. Определенную роль в развитии рефрактерности к лечению играет недостаточная эффективность первых поколений ИПП вследствие лекарственного взаимодействия при комбинированной фармакотерапии. У пациентов с ожирением основной причиной рефрактерности ГЭРБ являются частые ночные рефлюксы, а также недиагностированная недостаточность кардии и ГПОД.

Возможности преодоления резистентности к терапии пациентов с ГЭРБ:

- немедикаментозная коррекция: соблюдение общего режима и диеты;
- правильный прием препаратов ИПП: строго за 30 мин до завтрака (ИПП наиболее эффективны в период активации париетальных клеток пищи);
- комбинированное лечение пациентов с рефрактерной НЭРБ: при сохранении симптомов на фоне однократного приема ИПП рекомендуется дополнительно назначать антациды и альгинаты [33];
- при лечении пациентов с рефрактерным эрозивным рефлюкс-эзофагитом целесообразно перейти на ИПП последних поколений, например рабепразол;
- ИПП последних поколений принимать дважды в сутки;
- при «ночном кислотном прорыве» дополнительно к терапии ИПП на ночь назначать невсасывающиеся антациды [35].

### Хирургическое лечение осложнений ГЭРБ

При небольших стриктурах пищевода (менее 0,5 см) применяют рассечение стриктуры с помощью эндоскопического ножа с последующей поддерживающей терапией ИПП. При тяжелой рубцовой стриктуре с диаметром просвета более 0,5 см выполняют эндоскопическую баллонную дилатацию с последующей поддерживающей терапией ИПП. По данным Российского научного центра хирургии РАМН, показаниями к хирургическому лечению ГЭРБ и пептической стриктуры служат:

- кровотечение;
- неэффективность консервативной терапии (при безуспешных многократных и частых курсах терапевтического лечения и отсутствии перерывов в фармакотерапии между ними);
- формирование язв пищевода на фоне рефлюкс-эзофагита, когда медикаментозное лечение безуспешно;
- сочетание рефлюкс-эзофагита с ГПОД и заболеваниями органов брюшной полости (в частности, с язвенной болезнью желудка и ДПК, хроническим калькулезным холециститом) при неэффективности терапевтического лечения;
- ранний рецидив (менее 6 мес) рефлюкс-эзофагита и стриктуры после неоднократных курсов бужирования;
- подозрение на рак в стриктуре, когда при тщательном обследовании больного невозможно полностью исключить диагноз опухоли;
- ГЭРБ с внепищеводными проявлениями (ХОБЛ, БА, охриплость голоса, кашлем, аспирационной пневмонией).

Пациентам с ПБ показано активное диспансерное наблюдение с ЭГДС каждые 6 мес. Диагностика ПБ основана на данных эндоскопического и морфологического исследования биоптата СО пищевода. Методом выбора при ПБ и от-

сутствии дисплазии является эндоскопическая аргон-плазменная коагуляция с последующей длительной терапией ИПП. При выявлении дисплазии необходимо назначить ИПП в высоких суточных дозах (рабепразол в дозировке 40–60 мг/сут) под тщательным эндоскопическим и морфологическим контролем через 3 и 6 мес и ежегодно. На фоне терапии ИПП возможна положительная динамика морфологических данных: регрессия дисплазии эпителия, исчезновение признаков КМ плоского эпителия в пищеводе, стабилизация процесса. При сохранении дисплазии низкой степени рекомендован постоянный прием ИПП в высоких дозах с морфологическим контролем. При дисплазии высокой степени необходимо назначить ИПП в высоких дозах и направить пациента в онкологическое учреждение для решения вопроса об эндоскопическом или хирургическом лечении [4, 11].

### Заключение

ГЭРБ – чрезвычайно распространенное патологическое состояние, существенно ухудшающее качество жизни пациента независимо от формы заболевания. Частота встречаемости ГЭРБ коррелирует с распространенностью главного фактора риска развития ГЭРБ – увеличением индекса массы тела. Одновременно с увеличением распространенности заболевания возрастает частота регистрации случаев аденокарциномы пищевода, которая замыкает цепь морфологических изменений СО пищевода при ГЭРБ. В среднем у 9–12% населения есть те или иные признаки ГЭРБ. По данным эпидемиологических исследований, частота регистрации данной нозологической формы среди населения возрастает примерно на 1% в год. Прогрессирование НЭРБ в эрозивную форму может достигать 30% в течение года. У 22% больных в течение года нарастает степень тяжести эрозивного эзофагита. При этом в 13% случаев эрозивный эзофагит прогрессирует в ПБ – предшественник аденокарциномы пищевода. Любая клинико-морфологическая форма ГЭРБ способна привести к внепищеводным осложнениям или прогрессировать в аденокарциному пищевода. ГЭРБ – гастроэнтерологическая патология, при которой задачи терапевта включают раннюю диагностику, немедикаментозную и медикаментозную коррекцию симптомов с обязательным применением ИПП, а также предотвращение осложнений и восстановление работоспособности пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

### Литература/References

1. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P et al. WGO Global Guidelines. GERD. World Gastroenterology Organisation, 2015.
2. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология ГЭРБ в России» (МЭГРЕ): первые итоги. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009; 6: 4–12.  
[Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. et al. Mnogotsentrovoye issledovanie "Epidemiologia GERB v Rossii" (MEGRE): pervye itogi. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2009; 6: 4–12 (in Russian).]
3. Vakili NB, van Zanten SV, Kahrilas P et al, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1900–20; quiz 1943.
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27 (4): 75–95.  
[Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2017; 27 (4): 75–95 (in Russian).]
5. Dent J, Becher A, Sung J et al. Systematic review: patterns of reflux-induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large-scale surveys. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 863–73.e3.

6. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Щечкина М.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – болезнь XXI века. Лечащий врач. 2004; 4.  
[Maev I.V., Vyuchnova E.S., Shchekina M.I. Gastroezofageal'naiya refluksnaia bolezn' – bolezn' XXI veka. Lechashchii vrach. 2004; 4 (in Russian).]
7. Маев И.В., Самсонов А.А., Белый П.А., Лебедева Е.Г. ГЭРБ – лидер кислотозависимой патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Прил. Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2012; 1: 18–24.  
[Maev I.V., Samsonov A.A., Belyi P.A., Lebedeva E.G. GERB – lider kislotozavisimoi patologii verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta. Pril. Consilium Medicum. Gastroenterology. 2012; 1: 18–24 (in Russian).]
8. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2013; 108: 308–28; quiz 329.
9. Guwall CP, Kahrlas PJ, Savarino E et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. Gut. 2018.
10. Зайратьянц О.В., Кононов А.В. Пищевод Барретта. Клинические рекомендации Российского общества патологоанатомов. 2016. <http://www.patolog.ru>  
[Zairat'iants O.V., Kononov A.V. Pishchevod Barreta. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva patologoanatomov. 2016. <http://www.patolog.ru> (in Russian).]
11. Rubinstein JH, Scheiman JM, Whiteman D et al. Am J Gastroenterol 2011; 106 (2): 254–60.
12. Зайратьянц О.В., Маев И.В., Смольяникова В.А., Мовтаева П.Р. Патологическая анатомия пищевода Барретта. Арх. пат. 2011; 73 (3): 21–6.  
[Zairat'iants O.V., Maev I.V., Smol'iannikova V.A., Movtaeva P.R. Patologicheskaia anatomia pishchevoda Barretta. Arkh. pat. 2011; 73 (3): 21–6 (in Russian).]
13. Sharma P, Dent J, Armstrong D et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. Gastroenterology 2006; 131 (5): 1392–9.
14. Dent J, Vakil N, Jones R et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. Gut 2010; 59: 714–21.
15. Бордин Д.С. Алгоритм ведения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Человек и лекарство. 2011; 2: 326–38.  
[Bordin D.S. Algoritm vedeniia bol'nykh gastroezofageal'noi refluksnoi bolezn'iu. Chelovek i lekarstvo. 2011; 2: 326–38 (in Russian).]
16. Bytzer P, Jones R, Vakil N et al. Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 1360.
17. Исаков В.А. Терапия кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонного насоса в вопросах и ответах. Consilium Medicum. 2006; 8 (7).  
[Isakov V.A. Terapiia kislotozavisimykh zabolevanii ingibitorami protonnogo nasosa v voprosakh i otvetakh. Consilium Medicum. 2006; 8 (7) (in Russian).]
18. Tytgat GN et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27: 249–56.
19. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Роль и место антацидов в современных алгоритмах терапии кислотозависимых заболеваний. Фарматека. Гастроэнтерология. Гепатология. 2013; 2 (255): 65–72.  
[Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Rol' i mesto antatsidov v sovremennykh algoritmakh terapii kislotozavisimykh zabolevanii. Farmateka. Gastroenterologiya. Gepatologiya. 2013; 2 (255): 65–72 (in Russian).]
20. Эл. ресурс: [www.grfs.rosminzdrav.ru](http://www.grfs.rosminzdrav.ru)  
[Available from: [www.grfs.rosminzdrav.ru](http://www.grfs.rosminzdrav.ru) (in Russian).]
21. Kapadia C. Cobalamin (Vitamin B12) deficiency: is it a problem for our aging population and is the problem compounded by drugs that inhibit gastric acid secretion? J Clin Gastroenterol 2000; 30: 4–6.
22. Sarzynski EI. Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study. Dig Dis Sci 2011; 56 (8): 2349–53; 5.
23. Epstein M et al. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. N Engl J Med 2006; 355 (17): 1834–6.
24. Lewis JR et al. Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy and Falls and Fractures in Elderly Women: A Prospective Cohort Study. J Bone Miner Res 2014.
25. Захарова Н.В. Подводные камни длительной кислотосупрессии ингибиторами протонной помпы. Лечащий врач. 2014; 8.  
[Zakharova N.V. Podvodnye kamni dlitel'noi kislotosupressii ingibitorami protonnoi pompy. Lechashchii vrach. 2014; 8 (in Russian).]
26. Fillion K et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. Gut 2014; 63 (4): 552–8.
27. Miura KI et al. Proton pump inhibitor use is associated with spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. Intern Med 2014; 53 (10): 1037–42.
28. Карева Е.Н. Рабепразол через призму «метаболизм – эффективность». РМЖ. 2016; 17: 1172–6.  
[Kareva E.N. Rabeprazol cherez prizmu "metabolizm – effektivnost". RMZh. 2016; 17: 1172–6 (in Russian).]
29. Эл. ресурс: [www.fda.gov/drug/safety/medwatch/safetyinformation](http://www.fda.gov/drug/safety/medwatch/safetyinformation).  
[Available from: [www.fda.gov/drug/safety/medwatch/safetyinformation](http://www.fda.gov/drug/safety/medwatch/safetyinformation) (in Russian).]
30. Pauli-Magnus C et al. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol 2001; 364: 551–7.
31. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Пахомова И.Г. Клинические перспективы использования препаратов на основе альгиновой кислоты в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009; 19 (2): 79–84.  
[Uspenskii Yu.P., Baryshnikova N.V., Pakhomova I.G. Klinicheskie perspektivy ispol'zovaniia preparatov na osnove alginovoi kisloty v lechenii gastroezofageal'noi refluksnoi boleznii. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2009; 19 (2): 79–84 (in Russian).]
32. Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Ткаченко Е.И. Первый в России опыт использования альгинатсодержащего препарата в лечении ГЭРБ. Лечащий врач. 2007; 8: 78–80.  
[Uspenskii Yu.P., Pakhomova I.G., Tkachenko E.I. Pervyi v Rossii opyt ispol'zovaniia alginatsoderzhashchego preparata v lechenii GERB. Lechashchii vrach. 2007; 8: 78–80 (in Russian).]
33. Бордин Д.С., Янова О.Б., Березина О.И., Трейман Е.В. Ингибиторы протонной помпы и альгинаты в первые дни лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: преимущества совместного приема. Врач. 2014; 10: 22–6.  
[Bordin D.S., Yanova O.B., Berezina O.I., Treiman E.V. Ingibitory protonnoi pompy i alginaty v pervye dni lecheniia gastroezofageal'noi refluksnoi boleznii: preimushchestva sovmestnogo priema. Vrach. 2014; 10: 22–6 (in Russian).]
34. Coping with common GI symptoms in the community: a global perspective on heartburn, constipation, bloating, and abdominal pain/discomfort. World Gastroenterology Organisation; 2013. <http://www.worldgastroenterology.org/>
35. Заметки с конференции «Пищевод 2014. Воспаление, повреждение, рак и их профилактика» Москва, 16 сентября 2014 г. [www.gastroscan.ru](http://www.gastroscan.ru)  
[Zametki s konferentsii "Pishchevod 2014. Vospalenie, povrezhdenie, rak i ikh profilaktika" Moskva, 16 sentiabria 2014 g. [www.gastroscan.ru](http://www.gastroscan.ru) (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Вовк Елена Ивановна** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-8973-1181

**Седякина Юлия Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

**Шамуилова Марина Мириновна** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

**Носова Анна Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: [nosova21@mail.ru](mailto:nosova21@mail.ru)

**Курджиева Светлана Сергеевна** – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

**Верткин Аркадий Львович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: [kafedrakt@mail.ru](mailto:kafedrakt@mail.ru); ORCID: 0000-0001-8975-8608

Ответственный за контакты с редакцией:

**Кнорринг Герман Юрьевич** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: [knorring@mail.ru](mailto:knorring@mail.ru)  
**German Iu. Knorring** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: [knorring@mail.ru](mailto:knorring@mail.ru)

**Elena I. Vovk** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-8973-1181

**Iuliia V. Sediakina** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Marina M. Shamuilova** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Anna V. Nosova** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: [nosova21@mail.ru](mailto:nosova21@mail.ru)

**Svetlana S. Kurdgieva** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Arkadii L. Vertkin** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: [kafedrakt@mail.ru](mailto:kafedrakt@mail.ru); ORCID: 0000-0001-8975-8608