

УДК 616.329 /33-008-039.73

РЕФРАКТЕРНАЯ ФОРМА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ: ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ

REFRACTORY FORM OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: EVOLUTION OF CONCEPTS

Давыдкин И.Л.
Осадчук А.М.
Гриценко Т.А.
Куртов И.В.

Davydkin IL
Osadchuk AM
Gritsenko TA
Kurtov IV

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Samara State
Medical University

Цель обзора — на современном научном уровне осветить проблему рефрактерной к ингибиторам протонной помпы (ИПП) формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (РФГЭРБ).

Показано, что ИПП остаются стандартной и наиболее эффективной терапией ГЭРБ. Пациенты, у которых симптомы ГЭРБ рефрактерны к ИПП, должны быть дополнительно обследованы для исключения других заболеваний. При этом возможно применение различных вариантов лечения: медикаментозного, эндоскопического или хирургического. Ответ на терапию ИПП может быть полным (без симптомов), частичным или отсутствовать. У больных с полным ответом на лечение ИПП другое лечение не предусматривается. В настоящее время активно разрабатываются новые методы терапии РФГЭРБ. Пациенты с частичным ответом могут нуждаться в эндоскопическом или хирургическом вмешательстве.

Ключевые слова. Рефрактерная к ингибиторам протонной помпы гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диагностика, лечение.

Aim of the review - to illuminate the problem of proton pump inhibitor (PPI)-refractory form of gastroesophageal reflux disease (RFGED) at a modern scientific level.

It is shown that PPI remain the standard and the most effective therapy for GERD. Patients, whose GERD symptoms are refractory to PPI, should be further examined to exclude other diseases. It is possible to use different treatment options: medication, endoscopic or surgical treatment. The response to IPP therapy can be complete (no symptoms), partial or absent. In patients with complete response to treatment with PPI no other therapy is provided. Currently, new methods of RFGED treatment are being actively developed. Patients with partial response may require endoscopic or surgical intervention.

Keywords: proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease, diagnosis, treatment.

■ ВВЕДЕНИЕ

Распространенность еженедельных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в России варьирует от 6,4% до 23,6%, в среднем она составляет 14,5%, что сравнимо с данными по распространенности еженедельных симптомов ГЭРБ в западных странах [1]. До 40% пациентов с симптомами ГЭРБ рефрактерны к стандартной (1 раз в сутки) терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП). При этом увеличение дозы ИПП в 2 раза часто не приводит к улучшению симптомов ГЭРБ у больных, рефрактерных к лечению стандартной дозой препарата.

В настоящее время под рефрактерной формой ГЭРБ (РФГЭРБ) понимают такую форму заболевания, при которой определяется уменьшение симптомов менее чем на 50% в течение по крайней мере 12 недель приема двойных доз ИПП. При этом резидуальные симптомы должны снижать качество жизни и соотноситься с гастроэзофагеальным рефлюксом [2].

■ ЦЕЛЬ ОБЗОРА

На современном научном уровне осветить проблему рефрактерной к ИПП формы ГЭРБ.

■ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕФРАКТЕРНОСТИ ГЭРБ К ИПП

Причины, связанные с рефлюксом:

- персистенция кислотного рефлюкса, обусловленная неправильной подборкой дозы препарата, низким комплаенсом, неверно выбранными сроками приема препарата, патологической секрецией соляной кислоты, быстрым метаболизмом ИПП, гиперсекреторным статусом, значительными анатомическими дефектами (например, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы);
- персистенция некислотного желудочного или дуоденального рефлюкса;
- стойкие нарушения целостности слизистой пищевода;
- гиперчувствительность к физиологическому рефлюксу, слабокислому рефлюксу или газовому рефлюксу.

Рефрактерная изжога и режим применения ИПП.

ИПП следует принимать за 30 минут до еды, чтобы обеспечить максимальное подавление соляной кислоты. Нередко больные неправильно применяют ИПП, что может быть связано с отсутствием надлежащего врачебного инструктажа. Показано, что только 46% пациентов с ГЭРБ должным образом принимают ИПП. 39% больных из числа неправильно принимающих ИПП осуществляют их прием перед сном, а 4% — в режиме «по требованию». Тем не менее не существует прямых доказательств того, что применение ИПП за 30 минут перед едой может улучшить симптомы ГЭРБ, у которых определяется рефрактерность симптомов заболевания при отсутствии правильного приема.

Низкий комплаенс. В течение 1 месяца правильный режим приема ИПП соблюдается 55%, а через 6 месяцев терапии ИПП — лишь 30% больных с ГЭРБ соответственно [3]. На соблюдение режима приема ИПП оказывает влияние наличие или отсутствие симптомов, тяжесть симптомов, а также личные предпочтения больного. Так, пациенты с ГЭРБ придерживаются данных врачом инструкций по приему препаратов ИПП при наличии симптомов заболевания. Определенную роль в формировании комплаенса играют личные предпочтения больного, знания о заболевании, свойства предписанного препарата (вкус, консистенция), наличие побочных эффектов, количество принимаемых в день таблеток, сопутствующая терапия, возраст, особенности характера, социально-экономический статус, особенности системы здравоохранения. Комплаенс необходимо оценивать у всех лиц с ГЭРБ, не отвечающих на терапию ИПП. К сожалению, не все пациенты с низким комплаенсом признают факт нарушения режима приема назначенных препаратов. При этом врач обязан показать необходимость ежедневного приема ИПП для купирования симптомов ГЭРБ.

Функциональная изжога (ФИ). ФИ может являться причиной рефрактерности изжоги к терапии ИПП. Показано, что 58% больных, у которых неэффективна терапия ИПП в дозе 2 раза в день, страдают ФИ [4]. Римский консенсус IV (2016) свидетельствует о том, что у 70% лиц с изжогой определяется нормальная эндоскопическая картина слизистой оболочки пищевода.

При этом у 50% пациентов с изжогой и нормальной эндоскопической картиной слизистой оболочки, не отвечающих на лечение ИПП, и у 25% больных чувствительных к терапии ИПП диагностируется ФИ [5].

Диагностические критерии ФИ:

- жжение за грудиной или боль;
- нет облегчения симптомов, несмотря на оптимальную дозу ИПП;
- отсутствие данных за ГЭРБ или эозинофильный эзофагит;
- нет данных за ахалазию кардии, атонию пищевода, диффузный эзофагеальный спазм, гиперсократимость пищевода, спазм нижнего пищеводного сфинктера (НПС) [5].

Для диагностики ФИ необходимо появление симптомов в течение 2 или более дней в неделю, негативно влияющих на качество жизни не менее 3 последних месяцев при назначении двойной дозы ИПП перед едой. При этом начало клинических проявлений должно констатироваться не менее чем за 6 месяцев перед постановкой диагноза.

Отсутствие эффекта от применения ИПП и отсутствие связи симптомов с рефлюксом будет подтверждать наличие ФИ.

Показано, что у лиц с ФИ наблюдается повышенная чувствительность пищевода к химическим, механическим и электрическим стимулам. В других случаях патогенез ФИ может быть обусловлен центральными механизмами [6].

Рефлюксная гиперчувствительность (РГ).

РГ сопровождается изжогой или болью в груди, не имеющими взаимосвязи с патологическим рефлюксом или эндоскопическими признаками ГЭРБ, но появляющимися в ответ на физиологический рефлюкс.

В Римском консенсусе IV показано, что у 36% пациентов с предположительным диагнозом неэрозивной формы ГЭРБ определяется рефлюксная чувствительность, у 24% — ФИ и только у 40% верифицируется истинная неэрозивная форма ГЭРБ [5].

Диагностические критерии РГ (должны включать все нижеперечисленные признаки) [5]:

- наличие ретростернальных симптомов изжоги и боли;
- нормальная эндоскопическая картина пищевода и отсутствие морфологических данных, подтверждающих наличие эозинофильного пищевода;
- отсутствие двигательных расстройств пищевода (ахалазия, атония пищевода, диффузный эзофагеальный спазм, гиперсократимость пищевода, спазм НПС);
- появление симптомов в ответ на физиологический рефлюкс, подтверждаемый рН-метрией или импедансометрией (положительный эффект ИПП не исключает диагноза).

Соответствие критериям РГ должно быть в течение последних 3 месяцев с началом клинических проявлений по крайней мере 6 месяцев перед постановкой диагноза. Для диагноза РГ требуется появление беспокоящих симптомов не менее 2 раз в неделю.

Поскольку механизмы появления симптомов при РГ обусловлены повышенной чувствительностью пи-

шевода к воздействию кислоты и больные клинически похожи на пациентов с ФИ тем, что неоптимально реагируют на терапию ИПП, данное патологическое состояние приобрело нозологическую самостоятельность. Существует изменчивость симптомов в пределах этой группы больных, что затрудняет дифференциальный диагноз между РГи ГЭРБ, при которой патологический рефлюкс подвергается широкой вариабельности. Возникновение симптомов у больных с РГ связано с висцеральной гиперчувствительностью. При этом триггерный фактор (химический или механический), вызывающий клинические симптомы у пациентов с РГ, определяется при мониторинговании рефлюксов. Существуют данные о роли повышенной чувствительности рецепторов, реагирующих на воздействие кислоты (TRPV1), нейрогенном воспалении, связанном с повышенной экспрессией субстанцией Р и нейрокина 1-рецептора в патогенезе РГ [7].

Резидуальный кислотный рефлюкс. Резидуальный кислотный рефлюкс часто регистрируется у лиц с постоянной изжогой, несмотря на однократный или двукратный прием ИПП. В различных исследованиях показано, что назначение стандартной дозы ИПП не является эффективным в купировании симптомов ГЭРБ у 31,4-40% пациентов, а двойная доза ИПП – у 4-11% лиц. При этом отсутствие эффективности терапии симптомов ГЭРБ подтверждалось верификацией патологического рефлюкса [4].

Слабокислый или щелочной рефлюкс. Исследования с участием пищеводной многоканальной импедансометрии определили, что слабокислый или щелочной рефлюкс может явиться причиной устойчивых симптомов ГЭРБ, несмотря на лечение ИПП. Патогенез данных симптомов недостаточно изучен. В настоящее время предлагаются два объяснения механизма возникновения клинических симптомов ГЭРБ, обусловленных слабокислым или щелочным рефлюксом: перерастяжение пищевода, повышенный объем рефлюктата и гиперчувствительность к слабокислому рефлюктату [8]. В настоящее время нет никаких доказательств того, что слабокислый рефлюкс чаще ассоциируется с увеличением объема рефлюктата по сравнению с кислотным рефлюксом.

Желчный рефлюкс. Необходимо различать желчный рефлюкс и некилотный рефлюкс. Показано, что рефлюкс желчи составляет 10-15% от некилотных рефлюксов. Одновременное использование билиметрии и импедансометрии не показали корреляции между щелочными и некилотными рефлюксами. В большинстве случаев рефлюкс желчи происходит одновременно с кислотными рефлюксами. Таким образом, воздействие кислоты, а не желчи представляется доминирующим фактором, ответственным за симптомы ГЭРБ [9]. С другой стороны, экспериментальные данные подтверждают роль желчных кислот при билиарном рефлюксе как фактора, участвующего в формировании рефрактерной к лечению ИПП изжоги. Показано, что нахождение пепсина и солей желчных кислот в некилотных рефлюктатах способны обуславливать повышенную проницаемость слизистой оболочки пищевода, приводить к расшире-

нию межклеточных пространств и обеспечивать формирование рефрактерной к лечению ИПП изжоги [10].

Ночной кислотный прорыв (НКП). Показано, что у 70% пациентов, принимающих ИПП 2 раза в день, определяется снижение рН в просвете желудка менее 4 в течение более 60 минут, особенно в ночное время. НКП был первоначально предложен в качестве одной из основных причин РФГЭРБ. Тем не менее дальнейшие исследования опровергли эту точку зрения. Установлено, что только у 36% пациентов рефрактерная изжога связана с НКП [11].

Различия метаболизма ИПП. ИПП метаболизируются через систему цитохрома печени (в частности CYP2C изофермента). Считается, что полиморфизм генов цитохрома печени, ответственных за метаболизм ИПП, могут влиять на их эффективность. У пациентов с быстрым метаболизмом ИПП определяется снижение функции подавления выработки кислоты.

Различия в биодоступности. Показано, что, несмотря на различия в биодоступности, ИПП обладают эквивалентной эффективностью [12].

Лекарственная резистентность – чрезвычайно редкое состояние, связанное с мутацией в гене протонного насоса, описанное в 1995 году [13]. Считается, что данная аномалия является малозначимой в связи с редкостью указанного состояния.

Замедленное заживление слизистой пищевода. Полное купирование изжоги при назначении ИПП происходит со скоростью 11,5% в неделю [14]. Таким образом, в большинстве случаев эндоскопическая ремиссия и купирование симптомов ГЭРБ достигаются в течение восьми недель. Заживление тяжелого эрозивного эзофагита может занимать большее время. На скорость заживления слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта может оказывать и коморбидная патология [15].

***H. pylori* и РФГЭРБ.** Считается, что у *H. pylori*-инфицированных лиц эффективность ИПП в плане лечения ГЭРБ несколько выше, чем у *H. pylori*-негативных пациентов. Однако данный механизм вряд ли может быть существенным [16].

Сопутствующая психопатология. Пациенты с низкой корреляцией симптомов ГЭРБ с явлениями кислотного рефлюкса проявляют более высокий уровень тревожности и депрессии по сравнению с пациентами, демонстрирующими тесную корреляцию между симптомами ГЭРБ и явлениями кислотного рефлюкса. Пациенты, не ответившие на терапию ИПП, с большей вероятностью имеют сопутствующую психопатологию, чем те, у которых эффективность симптомов ГЭРБ было эффективным [17].

«Кислотный карман». Появление концентрированного, высококислотного желудочного сока после приема пищи в желудочно-пищеводном переходе получило название «кислотный карман». Предполагалось, что «кислотный карман» может играть важную роль в развитии РФГЭРБ. Однако различий в уровне рН или положении «кислотного кармана» у больных, отвечающих на терапию ИПП, и рефрактерными к лечению ИПП не обнаруживается [18].

Прочие факторы. В формировании РФГЭРБ доказана роль гиперплазии нейроэндокринных клеток пищевода, секретирующих нейротензин [19], лекарственных средств (полихимиотерапия) [20], избыточной массы тела, снижения тонуса НПС, неэффективной перистальтики пищевода [21].

■ АЛГОРИТМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА ГЭРБ

В первую очередь при РФГЭРБ требуется определить степень приверженности пациента к назначенной терапии. Если наблюдается рефрактерность симптомов ГЭРБ к терапии ИПП, назначаемых за 30-60 минут до приема пищи два раза в день, то показано проведение верхней эндоскопии для исключения рефрактерной пептической язвы и эозинофильного эзофагита. Эзофагит при эндоскопии является высокоспецифичным признаком ГЭРБ. У 90% больных с РФГЭРБ определяется нормальная слизистая оболочка пищевода. Таким образом, ценность эндоскопического метода в диагностике РФГЭРБ является низкой. При этом пациенты с неэрозивной формой ГЭРБ, резистентные к ИПП, должны пройти дополнительные тесты, включая длительный мониторинг рН, импедансометрию, манометрию, определение кислотной функции желудка (рисунок 1). У пациентов с изжогой, рефрактерной к терапии ИПП, следует исключать гастропарез, функциональную изжогу, ахалазию кардии, наличие щелочных, малокислотных и ночных рефлюксов. Роль биопсии пищевода в диагностике РФГЭРБ противоречива, так как часто при РФГЭРБ отсутствуют какие-либо морфологические изменения слизистой пищевода. Определенная сложность существует и в отделении ФИ и РГ от неэрозивной формы ГЭРБ, так как экспозиция кислоты в пищеводе может изменяться [5].

Если пациент предъявляет жалобы на дисфагию и есть данные о сужении пищевода, целесообразно провести биопсию пищевода для диагностики эозинофильного эзофагита. Кроме того, морфологическое исследование позволяет верифицировать микроскопический воспалительный процесс и/или расширение межклеточных пространств, характерных для пептиче-

ского эзофагита. Структура слизистой может быть изменена, даже если при эндоскопическом исследовании патология не обнаруживается. При гистологическом исследовании воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода выявляются у 80% пациентов с симптомами РФГЭРБ, имеющих НПС.

При сохранении типичных или атипичных симптомов ГЭРБ в течение 4 недель на фоне терапии ИПП требуется проведение рН-мониторинга. Также мониторинг рН необходимо больным, у которых есть показания для хирургического антирефлюксного лечения, и у пациентов с сохраняющимися симптомами ГЭРБ, несмотря на проведенное хирургическое лечение. В настоящее время существует возможность дополнения рН-мониторинга билиметрией и орофарингеальной рН-метрией, однако значение данных методов диагностики РФГЭРБ продолжает изучаться (таблица 1).

■ АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕФРАКТЕРНОЙ ФОРМЫ ГЭРБ

Стартовая терапия ГЭРБ подразумевает назначение ИПП. Далее следует определиться с дозой и режимом приема препаратов. Дальнейшее ведение ГЭРБ зависит от ее чувствительности к проводимой терапии. Так, при полном купировании клинической симптоматики никакого другого лечения не показано.

При отсутствии должного ответа на лечение ИПП следует учитывать, что симптомы могут быть не связаны с ГЭРБ. Если есть частичный ответ на терапию ИПП, то дальнейшие подходы к ведению пациентов могут различаться. Так, если у больного имеется крупная скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (> 3 см), то ушивание грыжевого отверстия с антирефлюксной операцией является наиболее приемлемым вариантом лечения [22]. Если пациент с РФГЭРБ страдает ожирением, то предпочтительным подходом является шунтирование желудка. Эндоскопическое лечение наиболее показано пациентам с размером грыжи пищеводного отверстия диафрагмы диаметром менее 2 см.

Медикаментозное лечение ГЭРБ. Медикаментозная терапия ГЭРБ подразумевает определенный ступенчатый подход. Так, при недостаточной эффективности ИПП, принимаемых один раз в сутки, требуется удвоение дозы препаратов до двух раз. ИПП принимаются за 30-60 минут перед едой. Еще большее увеличение дозы ИПП не приводит к статистически значимому эффекту. Показано, что мужской пол и ожирение являются положительными предикторами в плане успешного лечения ГЭРБ ИПП. При отсутствии эффекта требуется выполнение импеданс-рН-метрии, позволяющей определиться с дальнейшим лечением.

В настоящее время разработаны ИПП (декслансопразол) с модифицированным высвобождением действующего вещества, что позволяет рекомендовать их прием вне связи с приемом пищи. Предположительно данный тип лекарственных средств способен оказать положительный эффект при РФГЭРБ, но их эффективность недостаточно изучена. В последних исследованиях показывается достоверно более высокая эффективность комбинированного препарата (янтарная

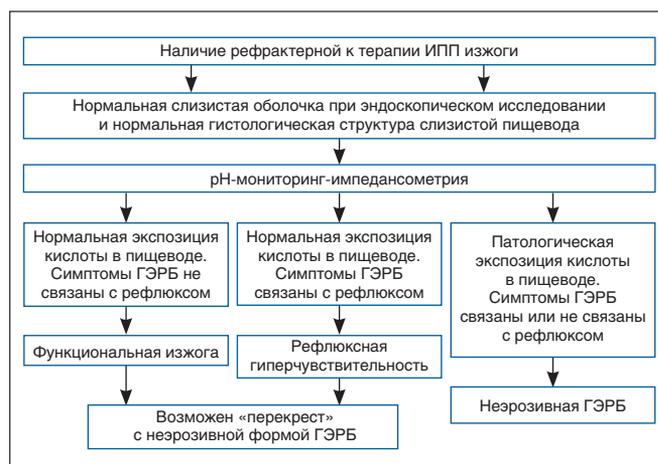


Рисунок 1. Диагностический алгоритм при изжоге у пациентов с отсутствием морфологических изменений слизистой оболочки пищевода.

Метод	Преимущества	Недостатки
Эндоскопия	Детальная визуализация слизистой оболочки пищевода. Точное определение патологических изменений и эрозий.	Низкая чувствительность и специфичность в плане верификации рефрактерности ГЭРБ к лечению ИПП. Метод является дорогостоящим и требующим седации.
pH-мониторирование	Простотой в эксплуатации. Малоинвазивный метод, позволяющий длительно мониторировать pH (24-96 часов) в амбулаторных условиях.	Может иметь до 30% ложноотрицательных результатов.
Импеданс-мониторинг	Простой в эксплуатации. Малоинвазивный, позволяющий осуществлять длительное мониторирование в амбулаторных условиях. Определяет кислотный, слабокислый, газовый и жидкий рефлюксы.	Неизвестно клиническое значение импеданс-мониторинга при рефрактерной ГЭРБ.
Билиметрия	Быстрое и простое обнаружение билирубина в качестве суррогатного маркера желчного рефлюкса. Приемлемая чувствительность и специфичность.	Малодоступен. Недостаточно хорошо определяет рефлюкс желчи в кислой среде.
Орофарингеальная pH-метрия	Позволяет достичь более быстрых результатов по сравнению с традиционной суточной pH-метрией. Достаточно часто применяется у лиц экстраэзофагеальным рефлюксом.	Неизвестна степень клинического значения у больных с экстраэзофагеальным рефлюксом.

Таблица 1. Сравнительная характеристика методов, используемых для диагностики ГЭРБ.

кислота+омепразол) в лечении ГЭРБ по сравнению с изолированным назначением омепразола. Доказывается, что комбинация янтарной кислоты и омепразола позволяет поддерживать внутрижелудочный pH на более высоком уровне по сравнению с изолированным приемом омепразола [23]. Еще одним способом терапии РФГЭРБ является переход на другой ИПП. Данный вид терапии является достаточно распространенным и экономически эффективным подходом для терапии пациентов, не отвечающих на лечение ИПП в дозе один раз в день. Эзомепразол является альтернативным методом лечения РФГЭРБ у тех пациентов, у которых не удалось достичь контроля симптомов при применении других ИПП.

Существуют данные, свидетельствующие о способности H₂-гистаминовых блокаторов контролировать ночные симптомы ГЭРБ, что позволяет их рекомендовать в ряде случаев (при «ночном прорыве») как дополнение к утреннему приему ИПП. Недостатком приема H₂-гистаминовых блокаторов является их способность вызывать толерантность через месяц после начала лечения. Если при pH-импедансометрии определяются слабокислые рефлюксы, то в лечении РФГЭРБ могут рекомендоваться модуляторы боли и средства, влияющие на транзитное расслабление НПС. В предотвращении транзитного расслабления НПС могут использоваться антагонисты рецептора холецистокинина (локсиглумид и декслоксиглумид), но их эффективность достоверно не изучена. Определенные надежды на эффективную терапию ГЭРБ связывались с калий-конкурентными кислотными блокаторами (сорлапразан, линапразан, ревапразан). Данные препараты имеют тот же конечный механизм, что и ИПП. Тем не менее они не имеют разрешения к применению на территории России, Европы и США.

Сочетание ИПП и прокинетиков может частично улучшить качество жизни пациентов. Но применение прокинетиков не оказывает существенного влияния на клиническую и эндоскопическую картину пациентов с ГЭРБ. Кроме того, существуют опасения, связанные с побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы при применении прокинетиков.

Баклофен (агонист ГАМК-В-рецепторов) оказывает существенный эффект на подавление кислотного и некислотного рефлюкса и связанной с ними изжоги. Однако, поскольку препарат проникает через гематоэнцефалический барьер, возможные побочные эффекты со стороны центральной нервной системы ставят под сомнение его рутинное использование [24].

Ребамипид (производное хинолинов) индуцирует продукцию простагландинов, оказывающих противовоспалительное действие. В части случаев применение ребамипида в терапии РФГЭРБ оказывает положительный лечебный эффект [25].

У пациентов с рефрактерными к терапии ИПП симптомами ГЭРБ рекомендуется использовать трициклические антидепрессанты или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Данные препараты должны использоваться в дозах, не влияющих на настроение больного. В настоящее время на стадии клинических испытаний в терапии РФГЭРБ находятся препараты эпидермального фактора роста, колоний стимулирующего макрофагального фактора роста [26]. В качестве цитопротективного средства для лечения РФГЭРБ в дополнение к основной терапии ИПП рекомендуется назначение урсоедоксихолевой кислоты [20].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье показано, что ИПП остаются стандартной и наиболее эффективной терапией ГЭРБ. Пациенты, у которых симптомы ГЭРБ рефрактерны к ИПП, должны быть дополнительно обследованы для исключения других заболеваний. При этом возможно применение различных вариантов лечения: медикаментозного, эндоскопического или хирургического. Ответ на терапию ИПП может быть полным (без симптомов), частичным или отсутствовать. У больных с полным ответом на лечение ИПП другое лечение не предусматривается. В настоящее время активно разрабатываются новые методы терапии РФГЭРБ. Пациенты с частичным ответом могут нуждаться в эндоскопическом или хирургическом вмешательстве. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Старостин Б.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть I). Эпидемиология, факторы риска. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2014;1(2):2-14.
2. Starostin BD. Gastroesophageal reflux disease (Part 1). Epidemiology, risk factors. *Gastrojenterologija Sankt-Peterburga*. 2014;1(2):2-14. (In Russ.).
3. Sifrim D. Acid, weakly acidic and non-acid gastroesophageal reflux. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004(16):823-830. doi.org/10.1097/00042737-200409000-00002
4. Fass R, Gasiorowska A. Refractory GERD: what is it? *Curr Gastroenterol Rep*. 2008(10):252-257. doi.org/10.1007/s11894-008-0052-5
5. Sharma N, Agrawal A, Freeman J. et al. An analysis of persistent symptoms in acid-suppressed patients undergoing impedance-pH monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:521-524. doi.org/10.1016/j.cgh.2008.01.006
6. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP. et al. Esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2016(150):1368-1379. doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.012
7. Shapiro M, Green C, Bautista JM. et al. Functional heartburn patients demonstrate traits of functional bowel disorder but lack a uniform increase of chemoreceptor sensitivity to acid. *Am J Gastroenterol*. 2006(101):1084-1091. doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00525.x
8. Yoshida N, Kuroda M, Suzuki T. et al. Role of nociceptors/neuropeptides in the pathogenesis of visceral hypersensitivity of nonerosive reflux disease. *Dig. Dis. Sci*. 2012(58):2237-2243. doi.org/10.1007/s10620-012-2337-7
9. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut*. 2009(58):295-309. doi.org/10.1136/gut.2007.145581
10. Todd JA, Basu KK, de Caestecker JS. Normalization of oesophageal pH does not guarantee control of duodenogastroesophageal reflux in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:969-975. doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02406.x
11. Farre R, Van Malenstein MH, de Vos R, et al. Weakly acidic solutions containing pepsin and bile acids can increase significantly esophageal mucosa permeability (abstract). *Gastroenterology*. 2007;132(4 Suppl 2):S1897.
12. Peghini PL, Katz PO, Bracy NA. et al. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 1998(93):763-767. doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.221_a.x
13. Dammann HG, Fuchs W, Richter G. et al. Lansoprazole versus omeprazole: influence on meal-stimulated gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997(11):359-364. doi.org/10.1046/j.1365-2036.1997.157332000.x
14. Leite L, Lambrecht N, Sachs G. et al. Is omeprazole resistance due to mutations of cysteine 813 or 822 in the acid pump? (abstract). *Gastroenterology*. 1995;108:A147.
15. Chiba N., De Gara C.J., Wilkinson J.M. et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 1997(112):1798-1810. doi.org/10.1053/gast.1997.v112.pm9178669
16. Давыдкин И.Л. Осадчук А.М. Бородулина Е.А. Гриценко Т.А. Инfiltrативный туберкулез легких, язвенная болезнь и ВИЧ-инфекция (коморбидность и мультиморбидность заболеваний). *Наука и инновации в медицине*. 2016(1):19-24.
17. Davydkin IL, Osadchuk AM, Borodulina EA, Gritsenko TA. Infiltrative lung tuberculosis, peptic ulcer disease and HIV infection (comorbidity and multimorbidity of diseases). *Nauka i innovacii v medicine*. 2016(1):19-24.
18. Holtmann G, Cain C, Malfertheiner P. Gastric Helicobacter pylori infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with the proton pump inhibitor pantoprazole. *Gastroenterology*. 1999(117):11-16. doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70544-5
19. Mized I, Fass SS, Fass R. Review article: gastroesophageal reflux disease and psychological comorbidity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009(29):351-358. doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03883.x
20. Rohof WO, Bennink RJ, de Jonge H. et al. Increased proximal reflux in a hypersensitive esophagus might explain symptoms resistant to proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014(12):1647-1655. doi.org/10.1016/j.cgh.2013.10.026
21. Осадчук М.А., Осадчук А.М., Балашов Д.В., Кветной И.М. Рефрактерная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинико-эндоскопические, функциональные и морфофункциональные критерии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011(2):30-37.
22. Osadchuk MA, Osadchuk AM, Balashov DV, Kvetnoy IM. The refractory form of gastroesophageal reflux disease: clinical and endoscopic, functional and morphofunctional criteria. *Rossiiskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2011(2):30-37. (In Russ.).
23. Гриценко Т.А., Давыдкин И.Л., Осадчук А.М., Косталанова Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов, получающих полихимиотерапию: клинические, эндоскопические, морфологические и иммуногистохимические особенности. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;2(114):17-23.
24. Gritsenko TA, Davydkin IL, Osadchuk AM, Kostulanova JV. Gastroesophageal reflux disease in patients receiving chemotherapy: clinical, endoscopic, morphological and immunohistochemical features. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2015;2(114):17-23. (In Russ.).
25. Becker V. Positive predictors for gastroesophageal reflux disease and the therapeutic response to proton-pump inhibitors. *World J Gastroenterol*. 2014(20):4017-4024. doi.org/10.3748/wjg.v20.i14.4017
26. Хуболов А.М., Толстокоров А.С., Коваленко Ю.В. Результаты антирефлюксной хирургической коррекции грыж пищеводного отверстия диафрагмы у лиц пожилого и старческого возраста. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2016; 1(2): 167-171.
27. Khubolov AM, Tolstokorov AS, Kovalenko YuV. Results of antireflux surgical correction of hiatal hernias in elderly patients. *Aspirantskij vestnik Povolzh'ja*. 2016; 1(2): 167-171.
28. Chowder Y, Atarot T, Pratha VS. et al. The effect of once daily omeprazole and succinic acid (VECAM) vs. once daily omeprazole on 24-h intragastric pH. *Neurogastroenterol Motil*. 2012 (24):426-431. doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01884.
29. Vela MF, Tutuian R, Katz P.O. et al. Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003(17):243-251. doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01394.x
30. Adachi K, Furuta K, Miwa H. et al. A study on the efficacy of rebamipide for patients with proton pump inhibitor-refractory non-erosive reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2012(57):1609-1617. doi.org/10.1007/s10620-012-2087-6
31. Maradey-Romero C, Fass R. New and future drug development for gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2014(20):6-16. doi.org/10.5056/jnm.2014.20.1.6

Участие авторов:

Концепция и дизайн статьи: Осадчук А.М.

Написание текста: Давыдкин И.Л.

Сбор материала: Гриценко Т.А.

Редактирование: Куртов И.В.

Конфликт интересов отсутствует.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Давыдкин И.Л. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии СамГМУ.
E-mail: dagi2006@rambler.ru

Осадчук А.М. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии СамГМУ.
E-mail: maxlife2004@mail.ru

Гриценко Т.А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии СамГМУ, врач – гематолог первого гематологического отделения клиник СамГМУ.
E-mail: taras876@mail.ru

Куртов И.В. — к.м.н., заведующий первым гематологическим отделением клиник СамГМУ, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии СамГМУ.
E-mail: sam-med@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Davydkin IL — PhD, Professor, head of the Department of hospital therapy with courses of outpatient therapy and transfusiology, Samara State Medical University.
E-mail: dagi2006@rambler.ru

Osadchuk AM — PhD, professor of the Department of hospital therapy with courses of outpatient therapy and transfusiology, Samara State Medical University.
E-mail: maxlife2004@mail.ru

Gritsenko TA — PhD, associate professor of the Department of hospital therapy with courses of outpatient therapy and transfusiology of Samara State Medical University, hematologist of the 1st Hematology department of the Clinics of Samara State Medical University.
E-mail: taras876@mail.ru

Kurtov IV — PhD, head of the 1st Hematology department of the Clinics of Samara State Medical University, associate professor of the Department of hospital therapy with courses of outpatient therapy and transfusiology of Samara State Medical University.
E-mail: sam-med@mail.ru

Контактная информация

Осадчук Алексей Михайлович
Адрес: ул. Агибалова, 48, кв.157,
Самара, Россия, 443041.
E-mail: maxlife2004@mail.ru
Рабочий тел. + 7 (846) 241 95 23
Моб. тел. + 7 (927) 60 60 940

Contact information

Osadchuk Aleksey Mihajlovich
Address: ap.157, 48 Agibalova st.,
Samara, Russia, 443041.
E-mail: maxlife2004@mail.ru
Office phone + 7 (846) 241 95 23
Mob. phone + 7 (927) 60 60 940