

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-93-100>

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

ЦУКАНОВ В.В.*, ВАСЮТИН А.В., ТОНКИХ Ю.Л.

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН), обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (НИИ МПС), г. Красноярск, Россия

Резюме

Выполнен обзор литературы, посвященный современным представлениям о диагностике и лечении рефрактерной к ингибиторам протонной помпы (ИПП) гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). К рефрактерной ГЭРБ относят недостаточный ответ на назначение два раза в сутки ИПП в течение 8 недель терапии при наличии патологического гастроэзофагеального рефлюкса. У лиц с рефрактерной ГЭРБ часто наблюдается некий рефлюкс в пищевод и отсутствие связи симптомов с эпизодами рефлюкса. В развитых странах частота рефрактерной ГЭРБ составляет 30-40% от общего количества пациентов, получающих ИПП. Для диагностики рефрактерной ГЭРБ применяют внимательный анализ симптомов, эзофагогастроскопию с морфологическим исследованием и рН-импедансометрию, позволяющую установить связь симптомов с эпизодами рефлюкса. Важным вопросом является дифференциальная диагностика функциональной изжоги, гиперчувствительности пищевода к рефлюксу и неэрозивной рефлюксной болезни. По результатам рН-импедансометрии для функциональной изжоги характерно нормальное время с рН ниже 4 в пищеводе и отсутствие

связи эпизодов рефлюкса с симптомами ГЭРБ. Гиперчувствительность пищевода к рефлюксу диагностируется при нормальной кислотной экспозиции в пищеводе и наличии связи эпизодов рефлюкса с симптомами ГЭРБ. Для верификации диагноза неэрозивной рефлюксной болезни достаточно регистрации патологической кислотной экспозиции в пищеводе (общее время с рН в пищеводе ниже 4 больше 6%). Лечение включает модификацию диеты и образа жизни для снижения веса у больных с ожирением, оптимизацию назначения ИПП, при необходимости применение альгината, прокинетиков, баклофена и других препаратов. Хирургические методы лечения при наличии показаний и квалифицированного обследования широко применяются и дают хорошие результаты.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диагностика, лечение, ингибиторы протонной помпы.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные аспекты ведения пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(2): 93-100. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-93-100>

*Корреспонденцию адресовать:

Цуканов Владислав Владимирович, 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3-з, e-mail: gastro@imprn.ru
© Цуканов В.В. и др.

REVIEW ARTICLE

CURRENT MANAGEMENT OF PROTON PUMP INHIBITOR-REFRACTORY GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

VLADISLAV V. TSUKANOV**, ALEXANDER V. VASYUTIN, YULIA L. TONKIKH

Research Institute for Medical Problems in the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

English ►

Abstract

Here we review current concepts in diagnosis and treatment of proton pump inhibitor (PPI)-refractory gastroesophageal reflux disease (PPI-GERD) which includes an insufficient response to daily PPI 8-week therapy in combination with pathological gastroesophageal reflux. Patients with PPI-GERD frequently suffer from non-acidic and asymptomatic gastroesophageal reflux. In developed countries, PPI-GERD accounts for 30-40% of all patients receiving PPIs. Diagnosis of PPI-GERD is performed by means of clinical anamnesis, esophagogastrosopy and impedance-pH monitoring. PPI-GERD needs to be differentiated with functional heartburn, reflux hypersensitivity and nonerosive reflux disease. Functional heartburn is characterised by reference time with a esophageal pH < 4 and the absence of a link between reflux

episodes and GERD symptoms. Reflux hypersensitivity is diagnosed with normal esophageal acid exposure and association of reflux episodes with symptoms of GERD. Nonerosive reflux disease can be diagnosed solely by evaluating pathological acid exposure (pH < 4 for > 6% of the time). Treatment of PPI-GERD includes diet and lifestyle modification to reduce weight in obese patients, optimization of PPI use, and administration of alginate, prokinetics, baclofen and other drugs. Surgical treatment is also widely used and provide good results.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, diagnosis, treatment, proton pump inhibitors.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project

For citation:

Vladislav V. Tsukanov, Alexander V. Vasyutin, Yulia L. Tonkikh. Current management of proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(2): 93-100. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-93-100>

****Corresponding author:**

Dr. Vladislav V. Tsukanov, 3G, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation, e-mail: gastro@impr.ru
© Vladislav V. Tsukanov et al.

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) проявляется классическими симптомами в виде изжоги и/или регургитации [1]. Типичными клиническими формами ГЭРБ являются эзофагит, неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) и пищевод Барретта [2]. ГЭРБ характеризуется высокой распространенностью, которая колеблется в развитых странах от 18% до 28% [3], и значительным снижением качества жизни пациентов [4]. Расходы на лечение пациентов с этой патологией в США ежегодно составляют 9–10 миллиардов долларов [5]. В последние годы установлено, что около 30% больных с заболеваниями пищевода не полно-

стью отвечают на терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП) [6], которые являются самой эффективной группой препаратов для лечения ГЭРБ [7].

Определение ГЭРБ, рефрактерной к ингибиторам протонной помпы

Рефрактерная к ИПП ГЭРБ определяется наличием патологических симптомов, приносящих беспокойство пациенту, при назначении ИПП 2 раза в сутки в течение 8 недель в случае документированного патологического гастроэзофагеального рефлюкса [8]. Следует заметить, что предыдущее определение предусматривало неответ симптомов ГЭРБ на применение ИПП в течение 12 недель [9].

Распространенность рефрактерной ГЭРБ

Ряд исследований утверждает, что неполный ответ на ИПП регистрируется у одной трети пациентов с ГЭРБ [10, 11]. По данным наблюдения 71 812 человек установлено, что 30,9% лиц имели еженедельные симптомы ГЭРБ. Среди 3 229 больных, ежедневно принимавших ИПП, 54,1% лиц отмечали персистирующие симптомы ГЭРБ. С рефрактерной ГЭРБ были ассоциированы женский пол, латиноамериканское происхождение, наличие синдрома раздраженного кишечника или болезни Крона [12].

Патофизиология рефрактерной ГЭРБ

Развитие рефрактерной ГЭРБ может быть связано с недостаточным комплаенсом и ошибками в назначении ИПП, преобладанием слабокислого рефлюкса ($\text{pH} > 4,0$), персистирующей регургитацией значительных объемов не кислого рефлюксата и гиперчувствительностью пищевода [13]. Дополнительными факторами, влияющими на развитие рефрактерной ГЭРБ, могут быть снижение функции нижнего пищеводного сфинктера, ухудшение клиренса пищевода, нарушение резистентности эпителия в пищеводе, ухудшение моторной функции желудка, образование «кислотного кармана» в гастро-эзофагальном соединении [14].

Явление кислотного кармана было впервые описано в 2001 г. J. Fletcher et al. В соответствии с определением этих авторов, кислотный карман является постпрандиальным феноменом и заключается в образовании слоя вновь секретированной кислоты в верхней части пи-

щечевого химуса в непосредственной близости от нижнего пищеводного сфинктера [15]. В более современных работах было показано, что образование кислотного кармана может быть ключевым фактором, определяющим границу между пациентами с ГЭРБ и здоровыми лицами [16]. Сейчас принято считать, что кислотный карман имеет важное клиническое значение как резервуар кислоты для гастроэзофагального рефлюкса, обуславливающего ацидификацию слизистой нижней трети пищевода в постпрандиальный период. Персистирование кислотного кармана может приводить к недостаточной эффективности ИПП [17].

Полиморфизм в системе CYP2C19 может влиять на метаболизм ИПП и обуславливать снижение их эффективности у быстрых метаболизаторов [18]. Следует подчеркнуть, что различные клинические варианты ГЭРБ имеют значительную амплитуду ответа на лечение. Наибольшая эффективность применения ИПП наблюдается у больных эзофагитом. Хороший ответ на кислотосупрессивные препараты отмечают только у 60% пациентов с НЭРБ и у 25% лиц с хроническим кашлем (**рисунок 1**) [19].

Следует учитывать, что патогенез ГЭРБ у лиц пожилого возраста имеет выраженные особенности, заключающиеся в преобладании нарушений моторики и в меньшем значении кислотного рефлюкса, что может детерминировать рефрактерность патологии пищевода к ИПП [7]. Основные причины развития рефрактерной ГЭРБ указаны на **рисунке 2** [20].



Рисунок 1.

Эффективность ИПП при лечении различных клинических вариантов ГЭРБ [19].

Figure 1.

The efficiency of PPIs in treatment of different clinical GERD variants [19].

Рисунок 2.

Причины рефрактерных симптомов ГЭРБ [20].

Figure 2.

Causes of PPI-GERD [20].



Диагностика рефрактерной ГЭРБ

Важное значение для диагностики имеет анализ симптомов. Определение изжоги является достаточно сложным. У многих пациентов требуется внимательная дифференциальная диагностика изжоги с эпигастральным жжением, болью в горле и ишемической болезнью сердца [21]. Пациенты с регургитацией отвечают на ИПП значительно реже, чем лица с изжогой. Лица с перекрестом ГЭРБ с диспепсией и синдромом раздраженного кишечника являются более резистентными к лечению ИПП в сравнении с лицами, у которых нет синдрома перекреста [22]. Следует привести определение функциональной изжоги, которое содержится в Римских критериях IV: это ощущение ретростернального жжения, которое рефрактерно к оптимальной антисекреторной терапии

при отсутствии доказательства патологического гастроэзофагеального рефлюкса, гистологических изменений в слизистой оболочке пищевода и значительных нарушений моторики [23]. Необходимо учитывать высокую частоту внепищеводных синдромов у пожилых больных ГЭРБ. Диагностика этих проявлений описана в одной из наших работ [24].

Ведущее значение для определения связи симптомов с рефлюксом в настоящее время имеет комбинация эндоскопии и рН-импедансометрии [25]. В Лионском консенсусе приводятся данные, позволяющие оценить наличие патологического гастроэзофагеального рефлюкса. К объективным показателям этой патологии относится диагностика выраженного эзофагита, длинного сегмента пищевода Барретта, пептическая стриктура пищевода и общее время рН в пищеводе ниже 4,0 более 6% (рисунок 3).

Во время рН-импедансометрии рекомендуется также определять индекс симптомов (symptom index – SI), который описывает долю симптомов, связанных с эпизодами рефлюкса. SI выше 50% обосновывает ассоциацию симптомов и рефлюкса. Другим важным показателем является вероятность ассоциации симптомов (symptom association probability – SAP), который обосновывает неслучайность связи между симптомом и эпизодами рефлюкса. SAP выше 95% указывает на объективность связи [26]. Британское общество гастроэнтерологов

Рисунок 3.

Интерпретация результатов исследований пищевода у больных ГЭРБ [26].

Figure 3.

Examination of the esophagus in patients with GERD [26].

	Эндоскопия	рН или рН-импеданс
Убедительные доказательства патологич. рефлюкса	Эзофагит C и D степени по LA Длинный сегмент пищ. Барретта Пептическая стриктура пищевода	Время кислотной экспозиции (ВКЭ) >6%
Пограничные или неубедительные доказательства	Эзофагит A и B степени по LA	ВКЭ 4-6% 40-80 эпизодов рефлюкса
Добавочные или поддерживающие доказательства	Гистология (оценка) Электронная микроскопия (расшир. межкл. пространства) Низкий импеданс слизистой	Ассоциация рефлюкс-симптомов >80 эпизодов рефлюкса Низкий MNBI Низкий PSPWI
Доказательства против патологич. рефлюкса		ВКЭ <4% <40 эпизодов рефлюкса

Примечания: MNBI – средний ночной базовый импеданс; PSPWI – пострефлюксная перистальтическая волна, вызванная глотанием; LA – Лос-Анджелесская классификация.

MNBI – mean nocturnal baseline impedance; PSPWI – post-reflux swallow-induced peristaltic wave index; LA – Los Angeles Classification.

в рекомендациях, опубликованных в 2019 г., показало, что рН-импедансометрия необходима для определения связи рефлюкса с изжогой или регургитацией (раздел 2.9); для регистрации ассоциации грудной боли и респираторных синдромов с рефлюксом (раздел 2.10) у лиц, не отвечающих на прием ИПП 2 раза в сутки, или пациентов, готовящихся к антирефлюксной хирургии (раздел 2.12) [27]. Следует обратить особое внимание на необходимость выполнения этих рекомендаций для отечественных хирургов, которые в большинстве случаев принимают решение об оперативном лечении ГЭРБ без применения рН-импедансометрии. Российская гастроэнтерологическая ассоциация поддерживает вышеприведенный подход, заключающийся в применении изучения клинической симптоматики, эндоскопии и рН-импедансометрии для диагностики рефрактерной ГЭРБ [28].

Важным вопросом является дифференциальная диагностика функциональной изжоги, гиперчувствительности пищевода к рефлюксу и НЭРБ. Следует подчеркнуть, что во всех случаях пациентов беспокоят симптомы ГЭРБ (прежде всего изжога), а на эндоскопическом исследовании пищевода с биопсией не определяются патологические изменения (эрозии, язвы, метаплазия, стриктуры). По результатам рН-импедансометрии для функциональной изжоги характерно нормальное время с рН ниже 4 в пищеводе и отсутствие связи эпизодов рефлюкса с симптомами ГЭРБ. Гиперчувствительность пищевода к рефлюксу диагностируется при нормальной кислотной экспозиции в пищеводе и наличии связи эпизодов рефлюкса с симптомами ГЭРБ. Для верификации диагноза НЭРБ достаточно регистрации патологической кислотной экспозиции в пищеводе (общее время с рН в пищеводе ниже 4 больше 6%; **рисунок 4**) [23].

Лечение рефрактерной ГЭРБ

Больным с ГЭРБ показаны модификация диеты и образа жизни для снижения веса и подъем головного конца кровати [29]. Дыхательная гимнастика способствует тренировке диафрагмы и может улучшать клиническое течение ГЭРБ [30].

Первой ступенью ведения больных с рефрактерной ГЭРБ является оптимизация назначения ИПП, которая включает применение препарата 2 раза в день и подбор эффективного антисекреторного препарата [31]. Некоторые ис-



Рисунок 4.

Алгоритм дифференциальной диагностики функциональной изжоги, НЭРБ и гиперчувствительности к рефлюксу [23].

Figure 4.

Algorithm for the differential diagnosis of functional heartburn, nonerosive reflux disease and reflux hypersensitivity [23].

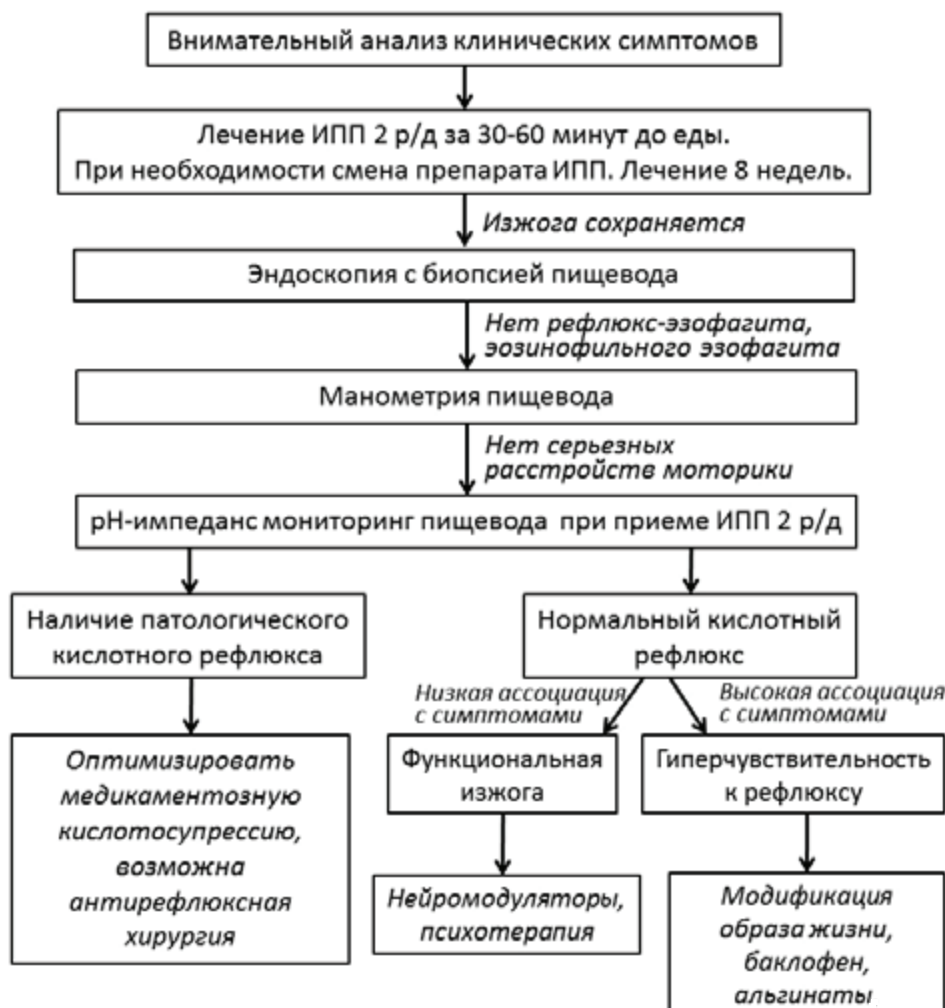
следования показывают, что дополнительные назначения альгината совместно с ИПП могут улучшать контроль над симптомами у больных с рефрактерной ГЭРБ [32]. Прокинетики рационально применять для лечения рефрактерной ГЭРБ с целью увеличения давления нижнего пищеводного сфинктера, повышения клиренса пищевода и стимулирования опорожнения желудка [33]. Высказывается мнение, что определенной активностью по уменьшению количества релаксаций нижнего пищеводного сфинктера у пациентов с рефрактерной ГЭРБ обладает баклофен [34]. В пятилетнем проспективном исследовании мы показали, что комбинация ИПП с препаратом урсодезоксихолевой кислоты обладает более высокой эффективностью, чем монотерапия ИПП для лечения эзофагита и пищевода Барретта [35]. Предположительно данный эффект достигается за счет протективного действия урсодезоксихолевой кислоты на эпителий пищевода от агрессивного действия дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. Для этой же цели возможно применение альфазокса, препарата, содержащего гиалуроновую кислоту и хондроитина сульфат, эффективность которого была продемонстрирована в плацебо-контролируемых исследованиях у больных НЭРБ [36]. Для снижения гиперчувствительности пищевода рационально назна-

Рисунок 5.

Подход к ведению пациентов с изжогой, резистентной к терапии ИПП [25].

Figure 5.

Management of PPI-resistant heartburn [25].



чать нейромодуляторы, среди которых выделяются трициклические антидепрессанты [37]. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации детально описывают этапность диагностических и лечебных процедур у больных с ГЭРБ и находятся в контексте вышеизложенных взглядов [28].

В настоящее время для лечения больных с рефрактерной ГЭРБ широко применяются хи-

рургические методы лечения. Нередко позволяет получить более высокие результаты в сравнении с терапевтическими методами лапароскопическая фундопликация [38, 39]. В последние годы в США активно применяется для лечения ГЭРБ магнитная сфинктерная аугментация [40]. На **рисунке 5** содержится современный алгоритм ведения пациентов с рефрактерной ГЭРБ [25].

Литература / References:

- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900-1920. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>
- Буторин Н.Н., Бичурина Т.Б., Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Куклин Д.В., Тимошенко В.О., Штыгашева О.В., Маады А.С., Васютин А.В. Распространенность и клинические аспекты пищевода Барретта у населения Восточной Сибири. *Терапевтический архив.* 2013;85(1):62-65 [Butorin NN, Bichurina TB, Tsukanov VV, Kasparov EV, Kuklin DV, Timoshenko VO, Shtygasheva OV, Maady AS, Vasiutin AV. The prevalence and clinical aspects of Barrett's esophagus in the population of Eastern Siberia. *Therapeutic Archive.* 2013;85(1):62-65. (In Russ.)]
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2014;63(6):871-880. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304269>
- Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, Jensen ET, Shaheen NJ, Barritt AS, Lieber SR, Kochar B, Barnes EL, Fan YC, Pate V, Galanko J, Baron TH, Sandler RS. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology.* 2019;156(1):254-272. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063>
- Gyawali CP, Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology.* 2018;154(2):302-318. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.049>
- El-Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: per-

- sistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(6):720-737. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x>
7. Цуканов В.В., Онучина Е.В., Васютин А.В., Буторин Н.Н., Амелчугова О.С. Клинические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста: результаты 5-летнего проспективного исследования. *Терапевтический архив.* 2014;86(2):23-26 [Tsukanov VV, Onuchina EV, Vasyutin AV, Butorin NN, Amelchugova OS. Clinical aspects of gastroesophageal reflux disease in elderly patients: results of a 5-year prospective study. *Therapeutic Archive.* 2014;86(2):23-26. (In Russ.)]
 8. Yadlapati R, DeLay K. PPI Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Med Clin North Am.* 2019;103(1):15-27. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.08.002>
 9. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut.* 2012;61(9):1340-1354. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301897>
 10. Hershcovici T, Fass R. Step-by-step management of refractory gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus.* 2013;26(1):27-36. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2011.01322.x>
 11. Ates F, Francis DO, Vaezi MF. Refractory gastroesophageal reflux disease: advances and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;8(6):657-667. <https://doi.org/10.1586/17474124.2014.910454>
 12. Delshad SD, Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms. *Gastroenterology.* 2020;158(5):1250-1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.014>
 13. Gyawali CP, Roman S, Bredenoord AJ, Fox M, Keller J, Pandolfino JE, Sifrim D, Tatum R, Yadlapati R, Savarino E. Classification of esophageal motor findings in gastro-esophageal reflux disease: Conclusions from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(12):e13104. <https://doi.org/10.1111/nmo.13104>
 14. Scarpellini E, Ang D, Pauwels A, De Santis A, Vanuytsel T, Tack J. Management of refractory typical GERD symptoms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(5):281-294. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.50>
 15. Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KE. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology.* 2001;121(4):775-783. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.27997>
 16. Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, Boeckxstaens GE. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut.* 2010;59(4):441-451. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.178061>
 17. Rohof WO, Bennink RJ, Boeckxstaens GE. Proton pump inhibitors reduce the size and acidity of the acid pocket in the stomach. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(7):1101-1107. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.003>
 18. Naik RD, Evers L, Vaezi MF. Advances in the Diagnosis and Treatment of GERD: New Tricks for an Old Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2019;17(1):1-17. <https://doi.org/10.1007/s11938-019-00213-w>
 19. Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut.* 2014;63(7):1185-1193. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306393>
 20. Ates F, Francis DO, Vaezi MF. Refractory gastroesophageal reflux disease: advances and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;8(6):657-667. <https://doi.org/10.1586/17474124.2014.910454>
 21. Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR, Spiegel JR, Iannuzzi RA, Crawley JA, Hwang C, Sostek MB, Shaker R. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *Laryngoscope.* 2006;116(2):254-260. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000192173.00498.ba>
 22. Zerbib F, Belhocine K, Simon M, Capdepon M, Mion F, Bruley des Varannes S, Galmiche JP. Clinical, but not oesophageal pH-impedance, profiles predict response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 2012;61(4):501-506. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300798>
 23. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1368-1379. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.012>
 24. Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Онучина Е.В., Васютин А.В., Буторин Н.Н., Амелчугова О.С., Тонких Ю.Л. Частота и клинические аспекты внепищеводных синдромов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью пожилого возраста. *Терапевтический архив.* 2016;88(2):28-32. [Tsukanov VV, Kasparov EV, Onuchina EV, Vasyutin AV, Butorin NN, Amelchugova OS, Tonkikh YuL. The frequency and clinical aspects of extraesophageal syndromes in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Therapeutic Archive.* 2016;88(2):28-32. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/terarkh201688228-32>
 25. Spechler SJ. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Heartburn. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2020;30(2):343-359. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2019.12.003>
 26. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, Vaezi M, Sifrim D, Fox MR, Vela MF, Tutuian R, Tack J, Bredenoord AJ, Pandolfino J, Roman S. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67(7):1351-1362. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>
 27. Trudgill NJ, Sifrim D, Sweis R, Fullard M, Basu K, McCord M, Booth M, Hayman J, Boeckxstaens G, Johnston BT, Ager N, De Caestecker J. British Society of Gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring. *Gut.* 2019;68(10):1731-1750. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-318115>
 28. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., Кучерявый Ю.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(4):75-95 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Baranskaya YeK, Dronova OB, Zayrat'yants OV, Sayfutdinov RG, Sheptulin AA, Lapina TL, Pirogov SS, Kucheryavy Y., Storonova OA, Andreyev DN. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2017;27(4):75-95. (In Russ.)] <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95>
 29. De Groot NL, Burgerhart JS, Van De Meeberg PC, de Vries DR, Smout AJ, Siersema PD. Systematic review: the effects of conservative and surgical treatment for obesity on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(11-12):1091-1102. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04146.x>
 30. Eherer AJ, Netolitzky F, Högenauer C, Puschnig G, Hinterleitner TA, Scheidl S, Kraxner W, Krejs GJ, Hoffmann KM. Positive effect of abdominal breathing exercise on gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(3):372-378. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.420>
 31. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J*

- Gastroenterol.* 2013;108(3):308-328. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.444>
32. Manabe N, Haruma K, Ito M, Takahashi N, Takasugi H, Wada Y, Nakata H, Katoh T, Miyamoto M, Tanaka S. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with non-erosive reflux disease: a randomized clinical trial. *Dis Esophagus.* 2012;25(5):373-380. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2011.01276.x>
 33. Tack J, Zaninotto G. Therapeutic options in oesophageal dysphagia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(6):332-341. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.45>
 34. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut.* 2003;52(10):1397-1402. <https://doi.org/10.1136/gut.52.10.1397>
 35. Цуканов В.В., Онучина Е.В., Каспаров Э.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Опыт длительной терапии пациентов с пищеводом Барретта. *Фарматека.* 2015;(2):62-65 [Tsukanov VV, Onuchina EV, Kasparov EV, Vasyutin AV, Tonkikh JL. Experience with long-term treatment of patients with Barrett's esophagus. *Farmateka.* 2015;(2):62-65. (In Russ.)]
 36. Эмбутниекс Ю.В., Валитова Э.Р., Бордин Д.С. Новый подход к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: защита слизистой оболочки пищевода. *Эффективная фармакология.* 2019;15(18):16-22. [Embutniyeks YuV, Valitova ER, Bordin DS. The New Approach to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: the Protection of the Esophageal Mucosa. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2019;15(18):16-22. (In Russ.)] <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-18-16-22>
 37. Forcelini CM, Tomiozzo JC Jr, Farré R, Van Oudenhove L, Callegari-Jacques SM, Ribeiro M, Madalosso BH, Fornari F. Effect of nortriptyline on brain responses to painful esophageal acid infusion in patients with non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(2):187-195. DOI: 10.1111/nmo.12251
 38. Moore M, Afaneh C, Benhuri D, Antonacci C, Abelson J, Zarnegar R. Gastroesophageal reflux disease: A review of surgical decision making. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8(1):77-83. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v8.i1.77>
 39. Spechler SJ, Hunter JG, Jones KM, Lee R, Smith BR, Mashimo H, Sanchez VM, Dunbar KB, Pham TH, Murthy UK, Kim T, Jackson CS, Wallen JM, von Rosenvinge EC, Pearl JP, Laine L, Kim AW, Kaz AM, Tatum RP, Gellad ZF, Lagoo-Deenadayalan S, Rubenstein JH, Ghaferi AA, Lo WK, Fernando RS, Chan BS, Paski SC, Provenzale D, Castell DO, Lieberman D, Souza RF, Chey WD, Warren SR, Davis-Karim A, Melton SD, Genta RM, Serpi T, Biswas K, Huang GD. Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1513-1523. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811424>
 40. Buckley FP, Bell RCW, Freeman K, Doggett S, Heidrick R. Favorable results from a prospective evaluation of 200 patients with large hiatal hernias undergoing LINX magnetic sphincter augmentation. *Surg Endosc.* 2018;32(4):1762-1768. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5859-4>

Сведения об авторах

Цуканов Владислав Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3з).

Вклад в статью: разработка дизайна обзора, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации.
ORCID: 0000-0002-9980-2294.

Васютин Александр Викторович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3з).

Вклад в статью: участие в написании статьи.
ORCID: 0000-0002-6481-3196.

Тонких Юлия Леонгардовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3з).

Вклад в статью: литературный поиск.
ORCID: 0000-0001-7518-1895

Статья поступила: 27.04.2020г.

Принята в печать: 29.05.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Vladislav V. Tsukanov, MD, DSc, Professor, Head of the Unit for Digestive Diseases, Research Institute for Medical Problems in the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation (3G, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the review; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-9980-2294.

Dr. Aleksander V. Vasyutin, MD, PhD, Senior Researcher, Unit for Digestive Diseases, Research Institute for Medical Problems in the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation (3G, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-6481-3196.

Dr. Yulia L. Tonkikh, MD, PhD, Leading Researcher, Unit for Digestive Diseases, Research Institute for Medical Problems in the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation (3G, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: performed the literature analysis.
ORCID: 0000-0001-7518-1895

Received: 27.04.2020

Accepted: 29.05.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.