



# Современные аспекты диагностики и лечения рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В.В. Цуканов ✉, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Россия, г. Красноярск

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** проанализировать современные данные по диагностике и лечению рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

**Основные положения.** Рефрактерную ГЭРБ диагностируют при недостаточном ответе на прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) 2 раза в сутки в течение 8 недель и наличии патологического гастроэзофагеального рефлюкса. Среди возможных механизмов, лежащих в основе рефрактерных к терапии ИПП симптомов, характерных для ГЭРБ, можно назвать сохранение патологического рефлюкса, гиперчувствительность пищевода к рефлюксу, связь симптомов с другими заболеваниями и функциональный характер симптомов. Для диагностики рефрактерной ГЭРБ проводят тщательный анализ симптомов, эзофагогастроскопию с морфологическим исследованием, pH-импедансометрию и манометрию пищевода. Лечение включает модификацию диеты и образа жизни для снижения массы тела у больных с ожирением, оптимизацию назначения ИПП, применение других препаратов и, по показаниям, хирургических методов.

**Заключение.** Диагностика причин снижения эффективности ИПП у пациентов с ГЭРБ является сложным процессом, который требует применения современных эндоскопических методов с выполнением морфологического исследования пищевода, pH-импедансометрии и манометрии высокого разрешения для определения характера рефлюкса, связи рефлюкса с симптомами ГЭРБ и дифференциальной диагностики различных синдромов ГЭРБ. Выбор терапии пациентов с рефрактерной ГЭРБ определяется результатами обследования и заключительным диагнозом.

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

**Вклад авторов:** Цуканов В.В. — разработка дизайна статьи, проверка критически важного содержания, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Васютин А.В. — написание текста статьи; Тонких Ю.Л. — поиск и анализ литературных данных.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные аспекты диагностики и лечения рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Доктор.Ру. 2022; 21(6): 35–40. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-35-40

## Modern Aspects of Diagnosis and Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease

V.V. Tsukanov ✉, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh

Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre “Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science”; 3-g Partisan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022



## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To analyze current data on the diagnosis and treatment of refractory gastroesophageal reflux disease (GERD).

**Key points.** Refractory GERD is diagnosed when there is insufficient response to proton pump inhibitors (PPIs) twice daily for 8 weeks with the presence of pathological gastroesophageal reflux. Possible mechanisms underlying PPI-refractory symptoms characteristic of GERD include persistence of pathological reflux, esophageal hypersensitivity to reflux, association of symptoms with other diseases, and functional nature of symptoms. To diagnose refractory GERD, a thorough analysis of symptoms, esophagogastroscopy with morphological examination, pH-impedancemetry and esophageal manometry are performed. Treatment includes dietary and lifestyle modifications to reduce body weight in obese patients, optimization of PPI prescribing, use of other drugs, and, if indicated, surgery.

**Conclusion.** Diagnosing the reasons for the decrease in the effectiveness of PPIs in patients with GERD is a complex process that requires the use of modern endoscopic methods with the performance of a morphological study of the esophagus, pH-impedance testing and high-resolution manometry to determine the nature of reflux, the relationship of reflux with symptoms of GERD and the differential diagnosis of various GERD syndromes. The choice of therapy for patients with refractory GERD is determined by the results of the examination and the final diagnosis.

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

**Contributions:** Tsukanov, V.V. — article design, review of critically important material, text editing, approval of the manuscript for publication; Vasyutin, A.V. — text of the article; Tonkikh, Yu.L. — search and analysis of literature data.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Modern Aspects of Diagnosis and Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. Doctor.Ru. 2022; 21(6): 35–40. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-35-40

✉ Цуканов Владислав Владимирович / Tsukanov, V.V. — E-mail: gastro@imprn.ru

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — одно из наиболее частых заболеваний ЖКТ. В современном метаанализе L.H. Eusebi и соавт., включавшем 102 исследования и 464 984 человека, суммарная распространенность еженедельной изжоги в различных регионах мира составила 13,3% с колебаниями от 10 до 20% [1]. Аналогичная частота еженедельных симптомов ГЭРБ обнаружена в российском мультицентровом исследовании, включавшим 7812 человек [2], и в работах, выполненных в различных регионах Сибири [3, 4]. Лечение этой патологии обычно основано на применении ингибиторов протонной помпы (ИПП) и альгинатов в качестве дополнительной терапии.

В большинстве случаев ИПП эффективны для облегчения симптомов ГЭРБ [5]. Однако у значительного количества пациентов отсутствует адекватный ответ на терапию ИПП [6]. Это состояние определяется как «рефрактерная ГЭРБ» и представляет собой серьезную проблему для здоровья [7], поскольку влияет на качество жизни больных и потребление ресурсов здравоохранения [8].

В последнее время опубликованы несколько клинических рекомендаций, посвященных этой проблеме. В частности, в 2021 г. вышел Консенсус, разработанный совместно Европейским (European Society of Neurogastroenterology and Motility, ESNM) и Американским (American Neurogastroenterology and Motility Society, ANMS) обществами нейрогастроэнтерологии и моторики<sup>1</sup>. Рефрактерной ГЭРБ также уделяется внимание в рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology, ACG), опубликованных в 2022 г.<sup>2</sup>

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕФРАКТЕРНОЙ К ИНГИБИТОРАМ ПРОТОННОЙ ПМПЫ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

На данный момент нет общепризнанного определения ГЭРБ, рефрактерной к лечению ИПП [9]. R. Yadlapati и K. DeLay описывают рефрактерную ГЭРБ как наличие патологических симптомов, приносящих беспокойство пациенту, при назначении ИПП 2 раза в сутки в течение 8 недель в случае документированного патологического гастроэзофагеального рефлюкса [10]. Другие авторы считают рефрактерной ГЭРБ сохранение симптомов после 12 недель приема двойной дозы ИПП [11]. В Консенсусе ESNM и ANMS рефрактерными названы симптомы ГЭРБ, частично или полностью сохраняющиеся при приеме стабильной дозы ИПП 2 раза в сутки в течение периода лечения не менее 8 недель у пациентов с предшествующими объективными признаками ГЭРБ<sup>3</sup>.

Термины «полный ответ», «частичный ответ» и «отсутствие ответа» были произвольно и плохо определены, а продолжительность симптомов и дозировка ИПП различались в разных исследованиях [12]. Кроме того, ИПП по-разному действуют на разные симптомы. На изжогу они влияют чаще, чем на регургитацию или внепищеводные симптомы. Таким образом, клинически полезно разделять рефрактерную изжогу, регургитацию и внепищеводные симптомы, когда речь идет о характеристике рефрактерных пациентов.

### ПАТОФИЗИОЛОГИЯ РЕФРАКТЕРНОЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

В Консенсусе ACG выделены 5 возможных механизмов, лежащих в основе рефрактерных к терапии ИПП симптомов, предположительно связанных с ГЭРБ<sup>4</sup>:

- 1) сохранение патологического рефлюкса, несмотря на терапию ИПП;
- 2) гиперчувствительность к рефлюксу — состояние, при котором ИПП нормализуют воздействие кислоты на пищевод, но «физиологические» эпизоды рефлюкса (кислого или некислого) продолжают вызывать симптомы ГЭРБ;
- 3) симптомы не связаны с ГЭРБ, а вызваны другими заболеваниями пищевода (например, эозинофильным эзофагитом и ахалазией кардии);
- 4) симптомы не связаны с ГЭРБ, а вызваны неэзофагеальными патологиями (например, гастропарезом, руминацией и сердечно-сосудистыми заболеваниями);
- 5) симптомы носят функциональный характер (т. е. не связаны с ГЭРБ или другими идентифицируемыми гистопатологическими, подвижными или структурными аномалиями).

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РЕФРАКТЕРНОЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Существуют работы, в которых показано, что до 40% пациентов, получающих ИПП, жалуются на стойкие симптомы изжоги и регургитации, и это отрицательно сказывается на качестве жизни [10, 12]. Систематический обзор 2010 г. свидетельствует, что стойкие симптомы ГЭРБ присутствовали у 32% пациентов, участвовавших в рандомизированных исследованиях терапии ГЭРБ на базе учреждений первичной медико-санитарной помощи [12].

Большое исследование американских авторов, опубликованное в 2020 г., включало 71 812 человек, 30,9% из которых имели еженедельные симптомы ГЭРБ. Среди 3229 больных, ежедневно принимавших ИПП, у 54,1% сохранялись персистирующие симптомы ГЭРБ. С рефрактерной ГЭРБ были ассоциированы женский пол, латиноамериканское происхождение, наличие синдрома раздраженного кишечника или болезни Крона [13].

### СИМПТОМЫ И ДИАГНОСТИКА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Оценка ГЭРБ должна начинаться с тщательного сбора анамнеза и физического осмотра. Это позволит клиницисту определить вероятность того, что ГЭРБ вызывает неприятные симптомы, и может дать ключ к пониманию причин рефрактерности симптомов.

#### Эндоскопия

Диагностическая эндоскопия рекомендуется после прекращения приема ИПП в течение 2–4 недель у пациентов без ответа классических симптомов ГЭРБ на 8-недельное эмпирическое лечение ИПП<sup>5</sup>. Важными результатами эндоскопии могут быть отсутствие изменений в пищеводе, наличие типичных синдромов ГЭРБ (эзофагита, пищевода Барретта), определение вероятного эозинофильного эзофагита.

<sup>1</sup> Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrilas P.J. et al. ESNM/ANMS consensus paper: diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 2021; 33(4): e14075. DOI: 10.1111/nmo.14075

<sup>2</sup> Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B. et al. ACG Clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2022; 117(1): 27–56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538

<sup>3</sup> Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrilas P.J. et al. ESNM/ANMS consensus paper...

<sup>4</sup> Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B. et al. ACG Clinical guideline...

<sup>5</sup> Там же.

Эозинофильный эзофагит наблюдался у 1–8% пациентов с рефрактерной ГЭРБ [14]. Временное прекращение приема ИПП перед эндоскопией у этих больных способно выявить гистологические признаки эозинофильного эзофагита, которые могут отсутствовать во время приема ИПП. Кроме того, у пациентов с рефрактерной ГЭРБ низка вероятность обнаружения рефлюкс-эзофагита, если ИПП не отменить до эндоскопии [5].

### рН-импедансометрия

Британское общество гастроэнтерологов в рекомендациях, опубликованных в 2019 г., утверждает, что рН-импедансометрия необходима для определения связи рефлюкса с изжогой или регургитацией; для регистрации ассоциации грудной боли и респираторных синдромов с рефлюксом; у лиц, не отвечающих на прием ИПП 2 раза в сутки, или пациентов, готовящихся к антирефлюксному хирургическому вмешательству<sup>6</sup>.

ACG в рекомендациях 2022 г. предлагает проводить рН-импеданс-мониторинг пищевода у больных с рефрактерными симптомами ГЭРБ вне лечения ИПП, если диагноз ГЭРБ не был установлен предыдущим исследованием рН-мониторинга. ACG полагает, что у пациентов с рефрактерными симптомами ГЭРБ импеданс-рН-мониторинг пищевода следует осуществлять на фоне приема ИПП, если у них ранее был установлен диагноз ГЭРБ (условная рекомендация, низкий уровень доказательности)<sup>7</sup>.

В Лионском Консенсусе приводятся данные, позволяющие оценить наличие патологического гастроэзофагеального рефлюкса. К объективным показателям наличия этой патологии относятся выраженный эзофагит, длинный сегмент пищевода Барретта, пептическая стриктура пищевода и общее время рН в пищеводе ниже 4 более 6%.

Во время рН-импедансометрии рекомендуется также определять индекс симптомов, который описывает долю симптомов, связанных с эпизодами рефлюкса. Индекс симптомов выше 50% обосновывает ассоциацию симптомов и рефлюкса.

Другим важным показателем является вероятность ассоциации симптомов, которая подтверждает, что связь между симптомом и эпизодами рефлюкса не случайна. Значение выше 95% указывает на объективность связи<sup>8</sup>.

Сейчас принято считать, что рефлюкс нечасто является причиной рефрактерных симптомов ГЭРБ, что свидетельствует о целесообразности индивидуального подхода с использованием импеданс-рН-мониторинга для выбора правильной тактики лечения [15, 16].

Важна и дифференциальная диагностика функциональной изжоги, гиперчувствительности пищевода к рефлюксу и неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ). Следует подчеркнуть, что во всех случаях пациентов беспокоят симптомы ГЭРБ (прежде всего изжога), а при 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%; *рис. 1*) [17].

### Пищеводная манометрия

Одной из главных задач при обследовании больных с рефрактерной ГЭРБ является исключение ахалазии при помощи манометрии высокого разрешения. В исследованиях пациентов с рефрактерной ГЭРБ у 1–3% обнаруживается ахалазия при проведении манометрии [16, 18]. Больные с аперистальтикой пищевода выявляются примерно при 3% манометрических тестов, проводимых для оценки ГЭРБ [18].

### ЛЕЧЕНИЕ РЕФРАКТЕРНОЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Больным с ГЭРБ показаны модификация диеты и образа жизни для снижения массы тела и подъем головного конца кровати [19]. Дыхательная гимнастика способствует тренировке диафрагмы и может улучшать клиническое течение ГЭРБ [20].

Оптимизация терапии ИПП включает в себя проверку соблюдения режима лечения, подтверждение того, что ИПП принимается за 30–60 минут до первого приема пищи при ежедневном приеме и перед утренним и вечерним приемом пищи при приеме дважды в день [21].

Анализ данных рандомизированных исследований показал, что прием ИПП 2 раза в день превосходит терапию двойной дозой ИПП 1 раз в день в поддержании рН желудка выше 4 в течение 24-часового мониторинга [22].

**Рис. 1. Алгоритм дифференциальной диагностики функциональной изжоги, неэрозивной рефлюксной болезни и гиперчувствительности к рефлюксу [17]**  
 Fig. 1. Algorithm of differential diagnostics of functional heartburn, NERD and reflux hypersensitivity [17]



<sup>6</sup> Trudgill N.J., Sifrim D., Sweis R., Fullard M. et al. British Society of Gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring. *Gut*. 2019; 68(10): 1731–50. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318115

<sup>7</sup> Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B. et al. ACG Clinical guideline...

<sup>8</sup> Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Zerbib F. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018; 67(7): 1351–62. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314722

В рандомизированных клинических испытаниях авторы определяли pH у больных, получавших ИПП один раз в день. В одном исследовании пациенты с хорошим контролем симптомов ежедневно принимали ИПП в течение 84% дней, а участники с плохим контролем симптомов — только 55% дней [23], аналогичные результаты получены и в других работах [24]. В недавнем рандомизированном многоцентровом исследовании ветеранов с изжогой, рефрактерной к лечению ИПП, у 42 (11,5%) из 366 участников наблюдалось уменьшение выраженности симптомов ГЭРБ на  $\geq 50\%$  при оптимизированном применении омепразола, принимаемого за 30 минут до завтрака и ужина [16]. Другое исследование пациентов с НЭРБ и типичными симптомами ГЭРБ, несмотря на использование ИПП, показало, что 35% участников реагировали на ежедневный прием эзомепразола при правильном дозировании [25]. В одной из работ сравнивали эффекты оптимизации ежедневного приема омепразола и произвольного дозирования и зафиксировали облегчение симптомов и улучшение показателей качества жизни при ГЭРБ у тех, кто проходил обучение правильному ежедневному дозированию ИПП [26]. Некоторые исследования продемонстрировали, что удвоение дозы ИПП или прием 2 раза в день может помочь при стойких типичных симптомах ГЭРБ, равно как и переход на другой ИПП [27, 28]. Независимо от дозы у небольшого, но клинически значимого числа пациентов будет наблюдаться снижение выраженности симптомов при простом и недорогом вмешательстве по оптимизации терапии ИПП.

Некоторые исследования показывают, что дополнительные назначения альгината совместно с ИПП могут улучшать контроль над симптомами у больных с рефрактерной ГЭРБ [29]. Российский опыт подтверждает эту точку зрения [30, 31]

В пятилетнем проспективном исследовании мы показали, что комбинация ИПП с препаратом урсодезоксихолевой кислоты обладает более высокой эффективностью, чем монотерапия ИПП, при лечении эзофагита и пищевода Барретта [32]. Предположительно данный эффект достигается за счет протективного влияния урсодезоксихолевой кислоты на эпителий пищевода, она защищает его от агрессивного действия дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. Для этой же цели возможно применение препарата, содержащего гиалуроновую кислоту и хондроитина сульфат, эффективность которого продемонстрирована в отечественном плацебо-контролируемом исследовании у больных НЭРБ [33] и верифицирована в других российских работах [34].

Для снижения гиперчувствительности пищевода рационально назначать нейромодуляторы, среди которых выделяются трициклические антидепрессанты [35]. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации детально описывают этапность диагностических и лечебных процедур у больных с ГЭРБ и находятся в контексте вышеизложенных взглядов<sup>9</sup>.

В настоящее время для лечения больных с рефрактерной ГЭРБ широко используются хирургические методы. Лапароскопическая фундопликация нередко позволяет получить лучшие результаты, чем терапевтические методы [16, 36]. В последние годы в США активно применяется

Рис. 2. Подход к ведению пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [15]

Fig. 2. Management of patients with refractory gastroesophageal reflux disease [15]



для лечения ГЭРБ магнитная сфинктерная аугментация [37]. На рисунке 2 приведен современный алгоритм ведения пациентов с рефрактерной ГЭРБ [15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Диагностика причин снижения эффективности ингибиторов протонной помпы у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) является сложным процессом, который требует применения современных эндоскопических методов с выполнением морфологического исследования пищевода, pH-импедансометрии и манометрии высокого разрешения для определения характера рефлюкса, связи рефлюкса с симптомами ГЭРБ и дифференциальной диагностики различных синдромов ГЭРБ. Выбор терапии пациентов с рефрактерной ГЭРБ определяется результатами обследования и заключительным диагнозом.

<sup>9</sup> Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(4): 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Eusebi L.H., Ratnakumar R., Yuan Y., Soleymani-Dodaran M. et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018; 67(3): 430–40. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313589
- Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В. и др. Результаты многоцентрового исследования «эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). *Терапевтический архив*. 2011; 83(1): 45–50. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasiliev Yu.V. et al. Results of a multicenter trial “Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia” (MEGRE). *Therapeutic Archive*. 2011; 83(1): 45–50. (in Russian)]
- Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В. и др. Синдром перекреста неисследованной диспепсии и изжоги в промышленном центре Восточной Сибири. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021; 31(4): 21–30. [Tsukanov V.V., Vasiutin A.V., Tonkikh Yu.L., Kasparov E.V. et al. Uninvestigated dyspepsia and heartburn overlap syndrome at industrial hub of Eastern Siberia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021; 31(4): 21–30. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-21-30
- Цуканов В.В., Хоменко О.В., Ржавичева О.С., Буторин Н.Н. и др. Распространенность *Helicobacter pylori* и ГЭРБ у монголоидов и европеоидов Восточной Сибири. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009; 19(3): 38–41. [Tsukanov V.V., Khomenko O.V., Rzhavicheva O.S., Butorin N.N. et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* and GERD in mongoloids and caucasians of Eastern Siberia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2009; 19(3): 38–41. (in Russian)]
- Gyawali C.P., Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2018; 154(2): 302–18. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.049
- Kahrilas P.J., Boeckstaens G., Smout A.J. Management of the patient with incomplete response to PPI therapy. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2013; 27(3): 401–14. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.06.005
- Dellon E.S., Shaheen N.J. Persistent reflux symptoms in the proton pump inhibitor era: the changing face of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2010; 139(1): 7–13.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.05.016
- Peery A.F., Crockett S.D., Murphy C.C., Lund J.L. et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018. *Gastroenterology*. 2019; 156(1): 254–72. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.063
- Rettura F., Bronzini F., Campigotto M., Lambiase C. et al. Refractory gastroesophageal reflux disease: a management update. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 765061. DOI: 10.3389/fmed.2021.765061
- Yadlapati R., DeLay K. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease. *Med. Clin. North Am*. 2019; 103(1): 15–27. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.08.002
- Sifrim D., Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut*. 2012; 61(9): 1340–54. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301897
- El-Serag H., Becher A., Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2010; 32(6): 720–37. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x
- Delshad S.D., Almario C.V., Chey W.D., Spiegel B.M.R. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and proton pump inhibitor-refractory symptoms. *Gastroenterology*. 2020; 158(5): 1250–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.014
- Anis K., Chandnani A., Ahmed M.U., Shaukat F. Retrospective analysis of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Cureus*. 2019; 11(7): e5252. DOI: 10.7759/cureus.5252
- Spechler S.J. Refractory gastroesophageal reflux disease and functional heartburn. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am*. 2020; 30(2): 343–59. DOI: 10.1016/j.giec.2019.12.003
- Spechler S.J., Hunter J.G., Jones K.M., Lee R. et al. Randomized trial of medical versus surgical treatment for refractory heartburn. *N. Engl. J. Med*. 2019; 381(16): 1513–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1811424.
- Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., Miwa H. et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1368–79. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.012
- Chan W.W., Haroian L.R., Gyawali C.P. Value of preoperative esophageal function studies before laparoscopic antireflux surgery. *Surg. Endosc*. 2011; 25(9): 2943–9. DOI: 10.1007/s00464-011-1646-9
- De Groot N.L., Burgerhart J.S., Van De Meeberg P.C., de Vries D.R. et al. Systematic review: the effects of conservative and surgical treatment for obesity on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2009; 30(11–12): 1091–102. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04146.x
- Eherer A.J., Netolitzky F., Högenauer C., Puschnig G. et al. Positive effect of abdominal breathing exercise on gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled study. *Am. J. Gastroenterol*. 2012; 107(3): 372–8. DOI: 10.1038/ajg.2011.420
- Hatlebakk J.G., Katz P.O., Kuo B., Castell D.O. Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40 mg daily. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 1998; 12(12): 1235–40. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1998.00426.x
- Graham D.Y., Tansel A. Interchangeable use of proton pump inhibitors based on relative potency. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2018; 16(6): 800–8.e7. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.09.033
- Dickman R., Boaz M., Aizic S., Beniasvili Z. et al. Comparison of clinical characteristics of patients with gastroesophageal reflux disease who failed proton pump inhibitor therapy versus those who fully responded. *J. Neurogastroenterol. Motil*. 2011; 17(4): 387–94. DOI: 10.5056/jnm.2011.17.4.387
- Irwin R.S., Curley F.J., French C.L. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1990; 141(3): 640–7. DOI: 10.1164/ajrccm/141.3.640
- Ribolsi M., Cicala M., Zentilin P., Neri M. et al. Prevalence and clinical characteristics of refractoriness to optimal proton pump inhibitor therapy in non-erosive reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2018; 48(10): 1074–81. DOI: 10.1111/apt.14986
- Waghray A., Waghray N., Perzynski A.T., Votruba M. et al. Optimal omeprazole dosing and symptom control: a randomized controlled trial (OSCAR Trial). *Dig. Dis. Sci*. 2019; 64(1): 158–66. DOI: 10.1007/s10620-018-5235-9
- Fass R., Sontag S.J., Traxler B., Sostek M. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2006; 4(1): 50–6. DOI: 10.1016/s1542-3565(05)00860-8
- Fass R., Murthy U., Hayden C.W., Malagon I.B. et al. Omeprazole 40 mg once a day is equally effective as lansoprazole 30 mg twice a day in symptom control of patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy—a prospective, randomized, multi-centre study. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2000; 14(12): 1595–603. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00882.x
- Manabe N., Haruma K., Ito M., Takahashi N. et al. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial. *Dis. Esophagus*. 2012; 25(5): 373–80. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01276.x
- Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Эффективность алгинат-антацидного препарата при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28(5): 46–58. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Efficacy of alginate-antacid medication in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018; 28(5): 46–58. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-46-58
- Онучина Е.В., Брикова С.И., Цуканов В.В. Использование препарата Гевискон для купирования симптоматики пищеводных, внепищеводных синдромов и функциональной диспепсии у больных ГЭРБ пожилого и старческого возраста. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010; 10: 80–6. [Onuchina E.V., Brikova S.I., Tsukanov V.V. The use of Gaviscon for the relief of symptoms of esophageal, extraesophageal

- syndromes and functional dyspepsia in elderly and senile patients with GERD. Experimental and Clinical Gastroenterology Journal. 2010; (10): 80–6. (in Russian)]*
32. Цуканов В.В., Онучина Е.В., Каспаров Э.В., Васютин А.В. и др. Опыт длительной терапии пациентов с пищеводом Барретта. Фарматека. 2015; 2: 62–5. [Cukanov V.V., Onuchina E.V., Kasparov E.V., Vasjutin A.V. et al. Clinical experience with long-term treatment of patients with Barrett's esophagus. Farmateka. 2015; 2: 62–5. (in Russian)]
  33. Эмбутниекс Ю.В., Валитова Э.Р., Бордин Д.С. Новый подход к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: защита слизистой оболочки пищевода. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15(18): 16–22. [Embutniyek Y.V., Valitova E.R., Bordin D.S. The new approach to the treatment of gastroesophageal reflux disease: the protection of the esophageal mucosa. Effective Pharmacotherapy. 2019; 15(18): 16–22. (in Russian)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-18-16-22
  34. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. Терапевтический архив. 2019; 91(8): 4–11. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Shaburov R.I. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. Therapeutic Archive. 2019; 91(8): 4–11. (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000387
  35. Forcelini C.M., Tomiozzo J.C. Jr, Farré R., Van Oudenhove L. et al. Effect of nortriptyline on brain responses to painful esophageal acid infusion in patients with non-erosive reflux disease. Neurogastroenterol. Motil. 2014; 26(2): 187–95. DOI: 10.1111/nmo.12251
  36. Moore M., Afaneh C., Benhuri D., Antonacci C. et al. Gastroesophageal reflux disease: a review of surgical decision making. World J. Gastrointest. Surg. 2016; 8(1): 77–83. DOI: 10.4240/wjgs.v8.i1.77
  37. Buckley F.P., Bell R.C.W., Freeman K., Doggett S. et al. Favorable results from a prospective evaluation of 200 patients with large hiatal hernias undergoing LINX magnetic sphincter augmentation. Surg. Endosc. 2018; 32(4): 1762–8. DOI: 10.1007/s00464-017-5859-4 

Поступила / Received: 04.07.2022

Принята к публикации / Accepted: 09.09.2022

## Об авторах / About the authors

Цуканов Владислав Владимирович / Tsukanov, V.V. — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>. E-mail: [gastro@impn.ru](mailto:gastro@impn.ru)

Васютин Александр Викторович / Vasutin, A.V. — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>. E-mail: [alexander@kraslan.ru](mailto:alexander@kraslan.ru)

Тонких Юлия Леонгардовна / Tonkikh, Yu.L. — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>. E-mail: [tjulia@bk.ru](mailto:tjulia@bk.ru)