



Эффективность эзофагопротекции в комплексном лечении эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: систематический обзор и метаанализ контролируемых исследований

Д.С. Бордин¹⁻³, Д.Н. Андреев^{✉1}, И.В. Маев¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

Аннотация

Цель. Обобщить данные об эффективности применения эзофагопротектора, состоящего из фиксированного комплекса гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата, растворенных в биоадгезивном носителе (полоксамер 407), в комплексной терапии пациентов с эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Материалы и методы. Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane и Российский индекс научного цитирования на базе Научной электронной библиотеки. Включались релевантные оригинальные исследования контролируемого дизайна с применением фиксированного комплекса гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата в качестве эзофагопротектора на популяции пациентов с эрозивной формой ГЭРБ.

Результаты. В итоговый анализ включено 3 исследования с участием 181 пациента с эрозивной формой ГЭРБ. Все работы выполнены по единообразному дизайну с оценкой основных конечных точек (полная эпителизация эрозий пищевода и полное разрешение изжоги) через 28 дней от начала терапии. Метаанализ 3 контролируемых исследований продемонстрировал, что комбинированная терапия с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП) и эзофагопротектора достоверно эффективнее монотерапии ИПП для полной эпителизации эрозий пищевода на 28-е сутки лечения (относительный риск 1,267, 95% доверительный интервал 1,082–1,483, $p=0,003$; $I^2=21,19\%$), однако не различается относительно полного купирования изжоги на 28-е сутки лечения (относительный риск 1,638, 95% доверительный интервал 0,660–4,067, $p=0,287$; $I^2=92,59\%$).

Заключение. Комбинированная терапия с применением ИПП и Альфазокса достоверно эффективнее монотерапии ИПП для эпителизации эрозий пищевода у пациентов с эрозивной формой ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит, эрозии, эзофагопротекция, эзофагопротектор, хондроитин сульфат, гиалуроновая кислота

Для цитирования: Бордин Д.С., Андреев Д.Н., Маев И.В. Эффективность эзофагопротекции в комплексном лечении эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: систематический обзор и метаанализ контролируемых исследований. Терапевтический архив. 2022;94(12): . DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202011

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of esophagus protection in complex treatment of erosive gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials

Dmitry S. Bordin¹⁻³, Dmitry N. Andreev^{✉1}, Igor V. Maev¹

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³Tver State Medical University, Tver, Russia;

Abstract

Objective. To review the data about the efficacy of esophagus protective agent based on the fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin sulfate dissolved in the bioadhesive carrier (poloxamer 407) in the complex therapy of patients with erosive gastroesophageal reflux disease (GERD).

Materials and methods. A search in MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, and Russian Science Citation Index of Scientific Electronic Library electronic databases was performed. Relevant original controlled studies of a fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin sulfate as an esophagus protective agent in a population of patients with erosive GERD were included.

Results. The final analysis included three studies that enrolled 181 patients with erosive GERD. All the studies had a uniform design with the assessment of the primary endpoints (complete epithelialization of esophageal erosions and complete resolution of heartburn) 28 days after the start of therapy. Meta-analysis of the three controlled trials has demonstrated that combination therapy with proton pump inhibitors (PPIs) and esophagus protective agents is significantly more effective than PPI monotherapy for complete epithelialization of esophageal erosions at 28 days of treatment (relative risk 1.267, 95% confidence interval 1.082-1.483, $p=0.003$; $I^2=21.19\%$), but did not differ for complete resolution of heartburn on the day 28 of treatment (relative risk 1.638, 95% confidence interval 0.660-4.067, $p=0.287$; $I^2=92.59\%$).

Conclusion. Combined therapy with PPI and Alfasoxx is significantly more effective than PPI monotherapy for the epithelialization of esophageal erosions in patients with erosive GERD.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, reflux esophagitis, erosions, esophagus protection, esophagus protecting agent, chondroitin sulfate, hyaluronic acid

For citation: Bordin DS, Andreev DN, Maev IV. Efficacy of esophagus protection in complex treatment of erosive gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(12): . DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202011

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. переловтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

✉ Dmitry N. Andreev. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Введение

Согласно обобщенной дефиниции, предлагаемой в современных российских и зарубежных клинических рекомендациях, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это заболевание пищевода, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны, приводящим к спонтанным и регулярно повторяющимся ретроградным забросам в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, патогенез которого носит мультифакторный характер [1, 2]. Данное заболевание является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью на уровне первичного звена здравоохранения во многих странах, что обусловлено чрезвычайно высокой распространенностью ГЭРБ в мировой популяции [3, 4]. Согласно последнему глобальному метаанализу, обобщившему результаты 102 исследований, распространенность ГЭРБ варьирует от 12,9% в странах Азии до 19,5% в странах Северной Америки. Россия относится к странам с высокой частотой ГЭРБ [3]. Последние эпидемиологические исследования показывают, что распространенность данного заболевания в популяциях крупных городов варьирует от 23,6 до 34,2% [5, 6].

В настоящее время принято выделять два основных фенотипа ГЭРБ: неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ), составляющую 70% случаев, а также эрозивный рефлюкс-эзофагит, на долю которого в структуре ГЭРБ приходится около 30% [3]. Эрозивная форма ГЭРБ развивается, когда избыточный рефлюкс кислоты и пепсина приводит к некрозу суперфициальных слоев слизистой оболочки пищевода, вызывая эрозии [3, 7]. Актуальность изучения данного фенотипа ГЭРБ определяется повышенным риском развития осложнений данного заболевания, включая стриктуры пищевода, кровотечения, а также пищевод Барретта [3, 8–11]. Недавние исследования с применением рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения показывают, что при эрозивной форме ГЭРБ количество кислых рефлюксов и ацидификация пищевода более выражены, а также чаще регистрируются структурно-функциональные альтерации пищевода-желудочного перехода в сравнении с НЭРБ [12, 13]. Для достижения эндоскопической ремиссии пациенты с эрозивным рефлюкс-эзофагитом требуют более эффективной и продолжительной кислотосупрессивной терапии [1, 2, 8]. В большинстве случаев тактика использования ингибиторов протонной помпы (ИПП) приводит к эпителизации эрозий пищевода, однако случаи эндоскопической рефрактерности могут достигать 15% [14]. Значительная доля таких случаев обусловлена тем, что ИПП способны снизить агрессивное воздействие компонентов рефлюкса, но не оказывают влияния на механизмы защиты слизистой оболочки пищевода. [15, 16]. Помимо этого ИПП не способны снижать частоту спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера и других моторных нарушений, ассоциированных с ГЭРБ [3].

Таким образом, учитывая высокую распространенность заболевания в популяции, достаточно большой пул

пациентов остается в группе риска осложненного течения ГЭРБ, что требует поиска возможностей оптимизации лечения эрозивной формы заболевания. В этом направлении перспективным выглядит использование нового класса – эзофагопротекторов, который представлен медицинским изделием Альфазокс, состоящим из фиксированного комплекса гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата, растворенных в биоадгезивном носителе (полоксамер 407) [15–17]. Альфазокс обволакивает слизистую оболочку пищевода, выступает в качестве механического барьера в отношении детергентных компонентов рефлюктата (соляная кислота, пепсин и компоненты желчи), а также способствует восстановлению барьерной функции и улучшению эпителиальной защиты [17]. Эффективность комбинированной терапии ИПП и Альфазокси продемонстрирована в ряде ранних независимых исследований на популяциях пациентов с НЭРБ [18–20].

Основной целью настоящего систематического обзора и метаанализа является обобщение данных об эффективности применения эзофагопротектора Альфазокс в комплексной терапии пациентов с эрозивной формой ГЭРБ.

Материалы и методы

Поиск исследований

Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane и РИНЦ на базе Научной электронной библиотеки. Для «серого» поиска использовалась поисковая система Google (Google.com). В вышеперечисленных базах нами анализировались заголовки и абстракты (аннотации). Анализу подлежали работы, опубликованные в период с января 2000 по декабрь 2022 г. Для поиска в MEDLINE/PubMed использовалась следующая комбинация ключевых слов: hyaluronic[Title/Abstract] OR chondroitin[Title/Abstract] AND gerd[Title/Abstract], а также их ближайшие по смыслу аналоги. Поиск в базе данных РИНЦ проводился по следующим запросам с учетом морфологии: «Альфазокс», «эзофагопротектор», «эзофагопротекция».

Критерии отбора исследований

Критерии включения в систематический обзор и метаанализ: релевантные оригинальные исследования в периодических рецензируемых изданиях на русском или английском языке; исследования с применением фиксированного комплекса гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата (Альфазокс); контролируемый дизайн исследований; исследования на популяции пациентов с эрозивной формой ГЭРБ. В случае обнаружения дублирования результатов между двумя публикациями (из разных или одной электронной базы данных) в финальный анализ отбиралась одна.

Экстракция данных

Два исследователя (Б.Д.С. и А.Д.Н.) независимо друг от друга занимались экстракцией данных, используя стандартизированные формы. Анализировались год публикации,

Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. общей врачебной практики и семейной медицины ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ». ORCID: 0000-0003-2815-3992

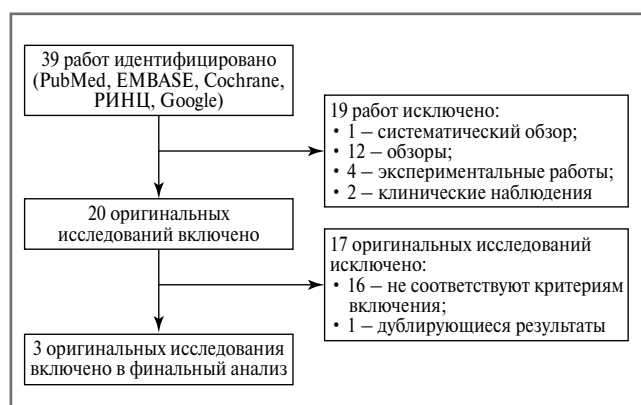
Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», засл. врач РФ, засл. деят. науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Dmitry S. Bordin. ORCID: 0000-0003-2815-3992

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Таблица 1. Характеристика отобранных исследований**Table 1. Characteristics of selected studies**

Исследование, год	Страна	Дизайн	Популяция, n
Березина О.И. и соавт. 2021 [21]	Россия	Рандомизированное сравнительное	40
Матошина И.В. и соавт. 2021 [22]	Россия	Рандомизированное сравнительное	60
Бакулина Н.В. и соавт. 2022 [23]	Россия	Рандомизированное сравнительное	81

**Рис. 1. CONSORT-диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований.****Fig. 1. CONSORT diagram of the study selection strategy in detail.**

страна, дизайн исследования, исследуемая популяция пациентов с эрозивной формой ГЭРБ. Любые разногласия разрешались консенсусом.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 20.118 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 11 (США). Результаты представлены в относительном риске (ОР) и 95% доверительном интервале (ДИ) эпителизации эрозий и разрешения изжоги между сравниваемыми группами. Гетерогенность между различными работами оценивалась при помощи Cochrane's Q критерия и I² критерия. При результатах $p < 0,05$ и $I^2 > 50$ констатировалось наличие значимой гетерогенности. Вероятность наличия публикационной ошибки оценивалась расчете корреляционного теста Бегга-Мазумдара и теста регрессии Эггера.

Результаты

Поиск исследований

Поиск по электронным базам данных выявил 39 опубликованных работ для последующего анализа. Из них 19 исследований исключено, так как не они не являлись оригинальными работами (1 – систематический обзор; 12 – обзоры; 4 – экспериментальные работы; 2 – клинические наблюдения). Отобранные 20 работ детально анализировались на соответствие критериям включения, после чего 17 исследований исключено (рис. 1). В итоге оставшиеся 3 оригинальных исследования, отвечающих критериям, включены в настоящий систематический обзор и метаанализ.

Обобщенный анализ исследований

В итоговый анализ включено 3 исследования (табл. 1) [21–23], выполненных в России, с участием 181 пациента с эрозивной формой ГЭРБ, средний возраст популяции со-

ставил 45,3 (95% ДИ 40,0–50,6) года. Все работы выполнены по единообразному дизайну с оценкой основных конечных точек (полная эпителизация эрозий и полное разрешение изжоги) через 28 дней от начала терапии.

В рандомизированном исследовании О.И. Березиной и соавт. (2021 г.) с участием 40 пациентов в группе, принимавшей ИПП (пантопразол) и Альфазокс, отмечена достоверно более выраженная тенденция к ускоренному купированию симптоматики заболевания (изжога, отрыжка и дисфагия). При этом к 28-му дню наблюдения комбинированная терапия позволяла добиться 100% показателя эпителизации эрозий пищевода, тогда как в группе, получавшей монотерапию, эрозии сохранялись у 25% пациентов [21].

Аналогичные результаты показаны в рандомизированном исследовании И.В. Матошиной и соавт. (2021 г.) на популяции 60 пациентов с эрозивной формой ГЭРБ (стадия рефлюкс-эзофагита C/D). Показано, что к 4-й неделе у 10% пациентов, получавших комбинацию ИПП (пантопразол) и Альфазокса, достигнута эндоскопическая ремиссия, а у 90% – отмечено уменьшение стадии рефлюкс-эзофагита до стадии A/B, тогда как в группе монотерапии ИПП случаев эндоскопической ремиссии не зафиксировано, а уменьшение стадии рефлюкс-эзофагита описано лишь у 80% больных. Анализ морфологии слизистой оболочки пищевода и уровня экспрессии клаудина-1 до и после лечения показал, что в группе, получавшей комбинированную терапию с применением ИПП и Альфазокса, более часто наступала гистологическая ремиссия с увеличением индекса метки клаудина-1, что говорит о тенденции к восстановлению барьерной функции эпителия пищевода [22].

Рандомизированное сравнительное исследование Н.В. Бакулиной и соавт. (2022 г.) также показало эффективность комбинации ИПП (пантопразол) и Альфазокса на популяции пациентов с эрозивной формой ГЭРБ ($n=81$). Так, через 4 нед лечения по результатам контрольной ЭГДС полное заживление эрозий слизистой оболочки пищевода наблюдалось у 95,1% пациентов группы комбинированной терапии и у 82,1% пациентов контрольной группы. Помимо этого после лечения в группе, получавшей ИПП и Альфазокс, отмечалась значимо меньшая частота возникновения ($p < 0,01$) и выраженности изжоги ($p < 0,01$) [25].

Метаанализ эффективности

Полная эпителизация эрозий на 28-е сутки. Метаанализ 3 контролируемых исследований продемонстрировал, что комбинированная терапия с применением ИПП (пантопразола) и Альфазокса достоверно эффективнее монотерапии ИПП (пантопразола) в рамках полной эпителизации эрозий пищевода к 28 суткам лечения (ОР 1,267, 95% ДИ 1,082–1,483, $p=0,003$); **рис. 2.** Значимой гетерогенности между результатами исследований не выявлено ($p=0,2812$; $I^2=21,19\%$), поэтому при результирующем анализе использовалась модель фиксированных эффектов.

Вероятность наличия публикационной ошибки исключена по результатам теста Бегга-Мазумдара (Kendall's tau b 1,000; $p=0,1172$) и теста регрессии Эггера ($p=0,1032$).

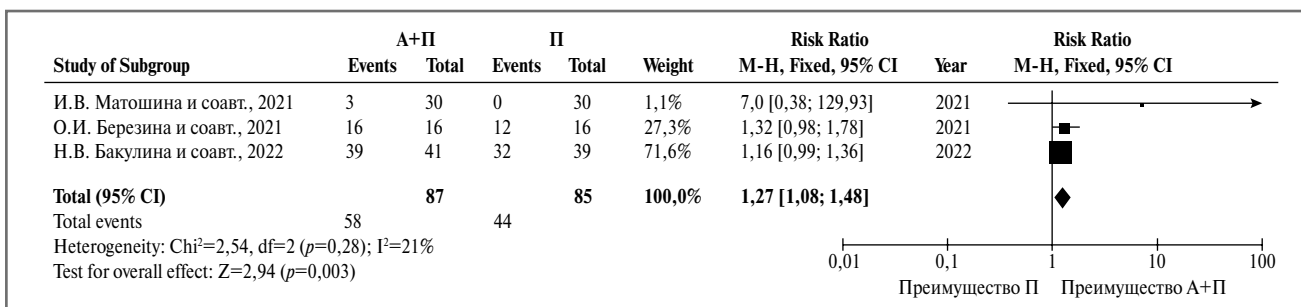


Рис. 2. Эффективность комбинированной терапии с применением ИПП и Альфазокса (А+П) в сравнении с монотерапией ИПП (П) в полной эпителизации эрозий пищевода к 28 суткам лечения.

Fig. 2. Efficacy of combination therapy with proton pump inhibitors (pantoprazol) and Alfazox versus monotherapy of proton pump inhibitors (pantoprazol) in total esophageal erosion epithelialization by 28 days of treatment.

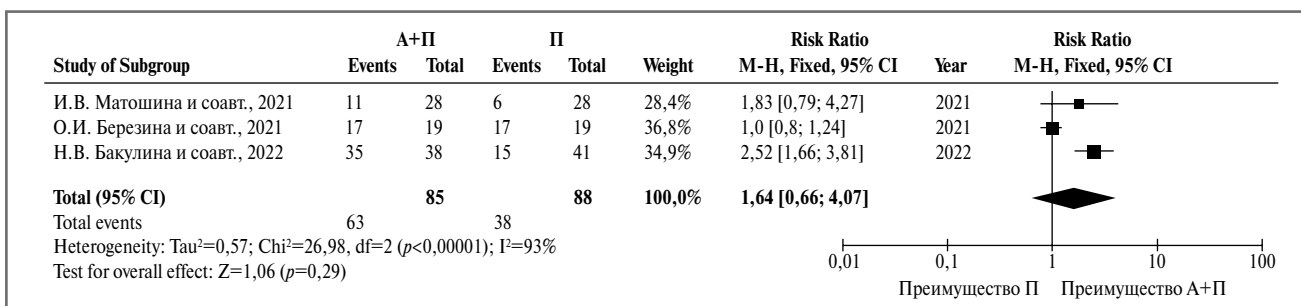


Рис. 3. Эффективность комбинированной терапии с применением ИПП и Альфазокса (А+П) в сравнении с монотерапией ИПП (П) в полного разрешения изжоги к 28 суткам лечения.

Fig. 3. Efficacy of combination therapy with proton pump inhibitors (pantoprazol) and Alfazox versus monotherapy of proton pump inhibitors (pantoprazol) until complete treatment of heartburn by 28 days.

Полное разрешение изжоги к 28 суткам. Метаанализ 3 контролируемых исследований продемонстрировал, что комбинированная терапия с применением ИПП и Альфазокса не различается с монотерапией ИПП относительно полного купирования изжоги к 28 суткам лечения (ОР 1,638, 95% ДИ 0,660–4,067, $p=0,287$); **рис. 3.** Выявлена значимая гетерогенность между результатами исследований ($p<0,0001$; $I^2=92,59\%$), поэтому при результирующем анализе использовалась модель случайного эффекта.

Вероятность наличия публикационной ошибки исключена по результатам теста Бегга-Мазумдара (Kendall's tau b 0,3333; $p=0,6015$) и теста регрессии Эггера ($p=0,4988$).

Обсуждение

Эрозивный рефлюкс-эзофагит является одним из основных фенотипов ГЭРБ, который без адекватной терапии мультиплицирует риски осложненного течения заболевания, включая развитие стриктур пищевода, кровотечений, а также пищевода Барретта [3, 8–11, 24]. ИПП в большинстве случаев эффективно индуцируют эпителизацию эрозий пищевода, однако случаи эндоскопической рефрактерности могут достигать 15% [14]. Это обусловлено ограниченным фармакологическим эффектом ИПП, заключающимся исключительно в снижении продукции соляной кислоты в желудке и уменьшении ее агрессивного воздействия на пищевод [14, 25–27]. В этой связи, наряду с кислотосупрессией, повышение защитных свойств слизистого барьера пищевода рассматривается в качестве важного направления в лечении ГЭРБ [1].

Эзофагопротекторы – это новая фармакологическая группа, представителем которой является биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина

Таблица 2. Альфазокс: действующие вещества [15]

Table 2. Alfazox: active ingredients [15]

Вещество	Функция
Гиалуроновая кислота	Репарация слизистой; противовоспалительное действие; индукция экспрессии белков плотных контактов ZO-1
Хондроитин сульфат	Противовоспалительное и антиоксидантное действие; инактивация пепсина
Полоксамер 407	Пролонгация высвобождения других веществ; биоадгезия к слизистой

сульфата (Альфазокс), созданная для защиты слизистой оболочки пищевода [15–17]. Альфазокс обволакивает слизистую оболочку пищевода и выступает в качестве механического барьера в отношении детергентных компонентов рефлюктата (соляная кислота и компоненты желчи), способствуя репарации слизистой и регрессу воспалительных явлений, характерных для эрозивной формы ГЭРБ (табл. 2) [17].

Основной целью настоящего систематического обзора и метаанализа являлось обобщение данных об эффективности применения эзофагопротектора Альфазокс в комплексной терапии пациентов с эрозивной формой ГЭРБ. Метаанализ объединил результаты 3 контролируемых исследований и продемонстрировал, что комбинированная терапия с применением ИПП и Альфазокса достоверно эффективнее монотерапии ИПП для полной эпителизации

эрозий пищевода к 28 суткам лечения (ОР 1,267, 95% ДИ 1,082– 1,483, $p=0,003$). Эти данные подтверждают результаты экспериментальных исследований о снижении воздействия комплекса detergentных факторов, способствующих развитию эрозий слизистой оболочки, при биоадгезии хондоитина сульфата и гиалуроновой кислоты к эпителию пищевода [17]. Помимо этого, обволакивая и защищая поврежденную слизистую, Альфазокс создает благоприятные условия для интенсификации репаративных процессов. Вместе с тем достоверных данных о преимуществах добавления к ИПП Альфазокса в сравнении с монотерапией ИПП для полного купирования изжоги к 28 суткам лечения эрозивной формы ГЭРБ не показано. Стоит отметить, что данные о высокой эффективности применения комбинации ИПП и Альфазокса при купировании изжоги неоднократно показаны в исследованиях на популяциях пациентов с НЭРБ [28]. Данный факт, вероятно, свидетельствует о том, что в основе генеза изжоги при НЭРБ и эрозивной форме ГЭРБ могут лежать различные механизмы [29, 30].

В метаанализе имеется несколько недостатков. В частности, ограниченное количество исследований, которое проанализировано. Помимо этого все включенные исследования выполнены только в популяции одной страны – России. Несмотря на это, настоящая работа является первой попыткой систематизировать данные об эффективности применения эзофагопротектора, состоящего из фиксированного комплекса гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата, растворенных в биоадгезивном носителе, у пациентов с эрозивной формой ГЭРБ в рамках комплексной терапии.

Заключение

Таким образом, настоящий систематический обзор и метаанализ показали, что комбинированная терапия с применением ИПП и Альфазокса достоверно эффективнее монотерапии ИПП для эпителизации эрозий пищевода у пациентов с эрозивной формой ГЭРБ.

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

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

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

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

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

Список сокращений

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДИ – доверительный интервал
ИПП – ингибиторы протонной помпы

НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь
ОР – относительный риск
РИНЦ – Российский индекс научного цитирования

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70-97 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):27-56. DOI:10.14309/ajg.0000000000001538
- Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Maev IV, Busarova GA, Andreev DN. *Bolezni pishchevoda*. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
- Pandit S, Boktor M, Alexander JS, et al. Gastroesophageal reflux disease: A clinical overview for primary care physicians. *Pathophysiology*. 2018;25(1):1-11. DOI:10.1016/j.pathophys.2017.09.001
- Bor S, Lazebnik LB, Kitapcioglu G, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. *Dis Esophagus*. 2016;29(2):159-65. DOI:10.1111/dote.12310
- Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):48-56 [Bordin DS, Abdulkhakov RA, Osipenko MF, et al. Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(1):48-56 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.01.201322
- Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(3):275-85. DOI:10.1080/00365520510011579
- Azer SA, Reddivari AKR. Reflux Esophagitis. 2022 May 1. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- Sakaguchi M, Manabe N, Ueki N, et al. Factors associated with complicated erosive esophagitis: A Japanese multicenter, prospective, cross-sectional study. *World J Gastroenterol*. 2017;23(2):318-27. DOI:10.3748/wjg.v23.i2.318
- Takenouchi N, Hoshino S, Hoshikawa Y, et al. Risk of hemorrhage and stricture significantly increases in elderly patients with proton pump inhibitor (PPI)-resistant reflux esophagitis. *Esophagus*. 2020;17(1):87-91. DOI:10.1007/s10388-019-00702-y
- Ronkainen J, Talley NJ, Storskrubb T, et al. Erosive esophagitis is a risk factor for Barrett's esophagus: a community-based endoscopic follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(11):1946-52. DOI:10.1038/ajg.2011.326
- Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., и др. Показатели pH-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения у пациентов с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(4):23-35 [Maev IV, Barkalova EV, Ovsepyan MA, et al. Indicators of Esophageal pH-Impedance Monitoring and High-Resolution Manometry in Patients with

- Various Forms of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(4):23-35 (in Russian). DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-4-23-35
13. Маев И.В., Баркалова Е.В., Кучерявый Ю.А., и др. Паттерны эзофагеальной ацидификации и нарушений моторики при заболеваниях пищевода. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(2):96-105 [Maev IV, Barkalova EV, Kucheryavyy YuA, et al. Patterns of Esophageal Acidification and Impairment of Esophageal Motility in Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett's Esophagus. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(2):96-105 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1211
14. Mermelstein J, Chait Mermelstein A, Chait MM. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:119-34. DOI:10.2147/CEG.S121056
15. 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 IV, Andreev DN, Kucheryavyy YA, Shaburov RI. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(8):4-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.08.000387
16. 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 [Embutnieks YuV, Valitova ER, Bordin DS. 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
17. Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, et al. Drugs for improving esophageal mucosa defense: where are we now and where are we going? *Ann Gastroenterol*. 2017;30(6):585-91. DOI:10.20524/aog.2017.0187
18. Palmieri B, Merighi A, Corbascio D, et al. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:3272-8.
19. Savarino V, Pace F, Scarpignato C, Esoxx Study Group. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease – efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:631-42. DOI: 10.1111/apt.13914. Epub 2017 Jan 24.
20. Chmielecka-Rutkowska J, Tomasik B, Pietruszewska W. Rola doustnego preparatukwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny w leczeniu pacjentów z refluksiem krtaniowo-gardłowym. *Otolaryngol Pol*. 2019;73(6):38-49. DOI: 10.5604/01.3001.0013.5776
21. Березина О.И., Валитова Э.Р., Быстровская Е.В., Бордин Д.С. Комбинированная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(16):32-9 [Berezina OI, Valitova ER, Bystrovskaya EV, Bordin DS. Combined Therapy of Gastroesophageal Reflux. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(16):32-9 (in Russian)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-16-32-9
22. Матошина И.В., Ливзан М.А., Федорин М.М., Лаптева И.В. Эффективность комбинированной терапии больных эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(6):366-72 [Matoshina I, Livzan MA, Fedorin MM, Lapteva IV. Efficacy of combined therapy in patients with erosive gastroesophageal reflux disease. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(6):366-72 [(in Russian)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-366-372.
23. Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Топалова Ю.Г., и др. Эзофагопротективная терапия у пациентов с эрозивным эзофагитом. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):985-91 [Bakulina NV, Tikhonov SV, Topalova YG, et al. Esophagoprotective therapy in patients with erosive esophagitis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(8):985-91 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.08.201828
24. Маев И.В., Андреев Д.Н., Овсепян М.А., Баркалова Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: факторы риска, современные возможности диагностики и оптимизации лечения. *Медицинский Совет*. 2022;7:16-26 [Maev IV, Andreev DN, Ovsepyan MA, Barkalova EV. Gastroesophageal reflux disease: risk factors, current possibilities of diagnosis and treatment optimization possibilities of diagnosis and treatment optimisation. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;7:16-26 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-7-16-26
25. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;(4):18-22 [Maev IV, Dicheva DT, Andreev DN. Approaches to individualization of treatment of gastroesophageal reflux disease. *Effective Pharmacotherapy*. 2012;(4):18-22 (in Russian)].
26. Blackshaw LA, Bordin DS, Brock C, et al. Pharmacologic treatments for esophageal disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1325:23-39. DOI:10.1111/nyas.12520
27. Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2014;2:76-81 [Bordin DS. The acid pocket as the pathogenic basis and therapeutic target in gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(2):76 81 (in Russian)].
28. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., и др. Эффективность эзофагопротектора в лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: систематический обзор. *Медицинский Совет*. 2022;(15):20-6 [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Lobanova E.G., Shefer D.I. Efficacy of an esophageal mucosal protectant in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(15):20-6. (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-15-20-26
29. Xu C, Niu X. Progress on the Mechanism of Visceral Hypersensitivity in Nonerosive Reflux Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2022;2022:4785077. DOI:10.1155/2022/4785077
30. Norita K, Asanuma K, Koike T, et al. Impaired Mucosal Integrity in Proximal Esophagus Is Involved in Development of Proton Pump Inhibitor-Refractory Nonerosive Reflux Disease. *Digestion*. 2021;102(3):404-14. DOI:10.1159/000508661

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.11.2022

