

ISSN 2587-6821 (print)
ISSN 2686-9918 (online)



РМЖ.
МЕДИЦИНСКОЕ
ОБОЗРЕНИЕ
Russian Medical Inquiry

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

ТЕМА НОМЕРА
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
MAIN TOPIC
GASTROENTEROLOGY

И.В. Лаптева, М.М. Федорин, К.И. Нестерова, М.А. Ливзан, С.И. Мозговой

**Возможности терапии эзофагопротектором в ведении
больного ГЭРБ с внепищеводными проявлениями**

2022



Репринт

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-237-243

Возможности терапии эзофагопротектором в ведении больного ГЭРБ с внепищеводными проявлениями

И.В. Лаптева¹, М.М. Федорин², К.И. Нестерова², М.А. Ливзан², С.И. Мозговой²¹БУЗОО «ГБ № 3», Омск, Россия²ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. Ассоциированные с гастроэзофагеальным рефлюксом внепищеводные симптомы встречаются у каждого третьего пациента с ГЭРБ. Актуальными в курации больных ГЭРБ с внепищеводными симптомами остаются не только трудности диагностики, но и вопросы назначения эффективной терапии, позволяющей в наиболее быстрые сроки купировать симптомы. В статье систематизированы данные о распространенности и характере внепищеводных симптомов ГЭРБ, а также об эффективности и безопасности терапии эзофагопротектором больных ГЭРБ с внепищеводными проявлениями. Обеспечить механическую защиту слизистой оболочки гортани и пищевода за счет повышения интенсивности восстановления ее молекулярно-клеточной структуры и нормализации барьерной функции, а также купировать симптомы у больных с внепищеводными проявлениями ГЭРБ можно путем назначения эзофагопротектора. Его действие реализуется благодаря способности обволакивать и защищать область ротоглотки и пищевода от повреждающего действия кислого или желчного рефлюкса, гидратации слизистой оболочки и прямому заживляющему действию, что обеспечивает более быстрое и полное восстановление структуры эпителия пищевода и гортани.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, внепищеводные симптомы, ларингофарингеальный рефлюкс, эзофагопротектор, гиалуроновая кислота, хондроитина сульфат.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Лаптева И.В., Федорин М.М., Нестерова К.И. и др. Возможности терапии эзофагопротектором в ведении больного ГЭРБ с внепищеводными проявлениями. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(5):237–243. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-237-243.

Therapy with esophageal protector in the management of GERD with extraesophageal symptoms

I.V. Lapteva¹, M.M. Fedorin², K.I. Nesterova², M.A. Livzan², S.I. Mozgovoy²¹City Hospital No. 3, Omsk, Russian Federation²Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common reasons for referral to a physician. Gastroesophageal reflux-associated extraesophageal symptoms occur in every third patient with GERD. Diagnostic difficulties and the prescription of effective treatment to rapid resolve GERD extraesophageal symptoms are still important issues when managing these patients. This paper summarizes data on the prevalence and pattern of GERD extraesophageal symptoms, as well as the efficacy and safety of therapies for GERD with extraesophageal symptoms with esophageal protector. The esophageal protector mechanically protects the laryngeal and esophageal mucosa, improving the recovery of its molecular cellular structure and normalizing barrier function, and reduces extraesophageal symptoms of GERD. The action of the esophageal protector is realized via its ability to envelop and protect the oropharynx and esophagus from the harmful effects of acid or biliary reflux, hydrate mucosa, and provide direct healing action. This results in a more rapid and complete recovery of the esophageal and laryngeal epithelium.

KEYWORDS: gastroesophageal reflux disease, extraesophageal symptoms, laryngopharyngeal reflux, esophageal protector, hyaluronic acid, chondroitin sulfate.

FOR CITATION: Lapteva I.V., Fedorin M.M., Nesterova K.I. et al. Therapy with esophageal protector in the management of GERD with extraesophageal symptoms. Russian Medical Inquiry. 2022;6(5):237–243 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-237-243.

ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из наиболее часто встречаемых патологий в практике терапевта и гастроэнтеролога. По разным данным, показатель распространенности заболевания в мире варьирует от 8,8% до 33,1% и продолжает расти [1, 2].

ГЭРБ определяется как хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и, в ряде случаев, дуоденального содержимого, что приводит к появлению клинических сим-

птомов, ухудшающих качество жизни пациентов, к повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных — цилиндрической метаплазии [3, 4]. Одним из актуальных вопросов представляется курация пациентов с ГЭРБ, имеющих внепищеводные (атипичные) симптомы заболевания: кардиальные, легочные, оториноларингологические и стоматологические [4]. Согласно Монреальской классификации симптомов ГЭРБ внепищеводные проявления ГЭРБ подразделяются на две группы: к первой группе относят симптомы, связь которых с ГЭРБ основана на убедительных клинических доказательствах (хронический кашель, связанный с рефлюксом, хронический ларингит, бронхиальная астма и эрозии эмали зубов), ко второй группе относят проявления, связь которых с ГЭРБ лишь предполагается (фарингит, синусит, легочный фиброз, средний отит) [4]. И если сегодня механизмы формирования и методы купирования пищеводных симптомов, к которым относят изжогу, отрыжку, срыгивание и одинофагию, широко известны и не вызывают особых затруднений у клиницистов, то поиск подходов к ведению пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ сохраняет свою актуальность [3, 4].

Настоящая публикация подготовлена с целью систематизации данных о распространенности и характере внепищеводных симптомов ГЭРБ, а также об эффективности и безопасности терапии эзофагопротектором больных ГЭРБ с внепищеводными проявлениями.

Внепищеводные проявления ГЭРБ: встречаемость, механизмы развития и клинические симптомы

Высокая распространенность атипичных симптомов ГЭРБ установлена в многоцентровом проспективном исследовании с участием 6215 больных ГЭРБ. Согласно полученным данным внепищеводные проявления встречаются у каждого третьего пациента с ГЭРБ и возникают чаще у лиц с эрозивным эзофагитом (34,9%), чем у больных неэрозивной рефлюксной болезнью (30,5%) [5]. Кроме того, наличие и выраженность внепищеводных симптомов ГЭРБ могут быть ассоциированы с длительностью течения заболевания [5]. Наиболее часто встречающимся атипичным проявлением является боль в груди, не связанная с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (14–20% случаев). Распространенность ларингеальных симптомов достигает 10% случаев ГЭРБ [6, 7].

В норме нижний пищеводный сфинктер предотвращает поступление желудочного содержимого в полость пищевода, а верхний пищеводный сфинктер защищает от гастроэзофагофарингеального рефлюкса [8]. Основные защитные гликопротеины, муцины, поступают в пищевод со слюной и секретируются собственными железами пищевода, что позволяет нейтрализовать агрессивный желудочный рефлюкрат в случае его поступления в просвет пищевода. Формирование атипичных симптомов ГЭРБ связывают с двумя основными механизмами. Во-первых, внепищеводные симптомы ГЭРБ, прежде всего ларингофарингеальные, возникают в связи с ларингофарингеальным рефлюксом (ЛФР) — аспирацией содержимого желудка и повреждением слизистой оболочки верхних

дыхательных путей (гортань, горло, носоглотка, пазухи, среднее ухо). Респираторный эпителий менее устойчив к агрессивным молекулам желудочного рефлюктата, чем эпителий пищевода, и даже незначительный ЛФР может вызвать ларингеальный мукозит, сохраняющийся до нескольких недель. Аспирация желудочного рефлюктата наиболее часто происходит в ночное время, когда пищеводные сфинктеры расслаблены [9]. Таким образом, аспирация кислого или желчного желудочного содержимого способствует прямому повреждению эпителия гортани, трахеи, бронхов и легочной ткани, что создает условия для формирования хронического воспаления и раздражения нервных окончаний в зоне повреждения рефлюктатом [10]. Во-вторых, формирование внепищеводных симптомов может быть связано с общей иннервацией пищевода, органов дыхательной и сердечно-сосудистой системы вагусом с участием вагусной рефлекторной дуги [10]. Воздействие соляной кислоты и, при дуоденогастральном рефлюксе, желчных солей стимулирует выброс эпителиоцитами провоспалительных цитокинов: интерлейкинов-1, -6, -8, -10 и фактора некроза опухоли α , привлекая Т-клетки и нейтрофилы в поврежденную ткань. Провоспалительные цитокины усугубляют повреждение эпителиоцитов и стимулируют выработку мезенхимальными и эндотелиальными клетками еще большего количества медиаторов воспаления с формированием порочного круга [11, 12]. Кроме того, деструкция комплексов апикального соединения, снижение продукции белков плотных контактов наряду с расширением межклеточных промежутков у пациентов с ГЭРБ становятся дополнительными факторами, усиливающими раздражение присутствующих в стенке пищевода афферентных нервных волокон [11, 13].

Поступление кислого желудочного содержимого в ротовую полость приводит к снижению pH слюны, создавая условия для очаговой деминерализации эмали зубов с образованием кариеса, эрозий эмали и дентина, а также к нарушению состава оральной микробиоты [9, 10]. Наиболее распространенными стоматологическими поражениями при ГЭРБ являются поражения мягких тканей (афтозный стоматит, изменение формы и чувствительности сосочков языка, чувство жжения языка), некариозные поражения твердых тканей зубов (эрозии эмали) и кариес [14].

Симптоматика поражения органов дыхания при ГЭРБ может включать утреннее нарушение голоса, кашель после еды и по утрам, усиливающийся при смене положения тела, сухость в горле, ощущение инородного тела или кома в горле, ощущение стекания выделений по задней стенке горла, боль в горле, неприятный запах изо рта, удушье, одышку с ночными обострениями [15]. Заболевание часто осложняется воспалением верхних и нижних дыхательных путей (фарингит, ларингит, синусит, бронхит, идиопатический легочный фиброз, аспирационная пневмония), экссудативным отитом, астматическими симптомами, возникающими преимущественно в ночное время [6]. У каждого десятого больного может быть выявлена охриплость и/или першение в горле [5, 7].

По нашим наблюдениям, такое состояние вызвано изменениями в области верхнего отдела гортани — от входа до вестибулярных складок, наличием вязкой, практически неотхаркиваемой слизи в грушевидных карманах и межчерпаловидном пространстве, а также «налипанием» вяз-

кого субстрата на голосовых складках, связанным с ЛФР, что вызывает у пациентов постоянное желание «прочистить горло».

КОРРЕКЦИЯ ВНЕПИЩЕВОДНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГЭРБ: ЧТО ИЗВЕСТНО И ЧТО НОВОГО

С целью купирования внепищеводных симптомов ГЭРБ, помимо модификации образа жизни, включая поднятие головного конца кровати, отказ от курения и коррекцию рациона питания (уменьшение потребления жиров, шоколада, алкоголя, цитрусовых, томатов, кофе и чая, избегание больших порций и прием пищи не позднее чем за 3 ч до сна), больным рекомендуется прием препаратов первого выбора — ингибиторов протонной помпы (ИПП) [16]. Известно, что эффективность контроля изжоги и других пищеводных симптомов ГЭРБ и скорость заживляющего действия на слизистую оболочку пищевода у ИПП выше, чем у иных групп препаратов [17, 18]. В то же время лишь 80% больных ГЭРБ, получающих монотерапию ИПП, отмечают снижение выраженности клинических симптомов заболевания, в 10–40% случаев наблюдается неполный ответ на прием стандартной дозы ИПП [19].

Эффективность применения монотерапии ИПП в лечении внепищеводных проявлений ГЭРБ остается предметом дискуссий. В литературе представлены исследования, указывающие на невысокую эффективность применения монотерапии ИПП для лечения хронического кашля, ассоциированного с рефлюксом [20]. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) с участием 40 пациентов с хроническим кашлем, связанным с ГЭРБ, не установлено различий в улучшении качества жизни и купировании кашля между приемом плацебо и приемом 40 мг эзомепразола дважды в день в течение 12 нед. [21]. В исследовании с участием 30 таких пациентов установлено снижение выраженности симптомов астмы, улучшение пиковой скорости выдоха после 3-месячной непрерывной кислотосупрессивной терапии омепразолом [22]. С другой стороны, в систематическом обзоре рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включившем 6 исследований с применением ИПП у пациентов с рефлюкс-ассоциированной астмой, не обнаружено значимого влияния на функции внешнего дыхания и контроль симптомов астмы [23]. В метаанализе исследований с участием больных рефлюкс-ассоциированной астмой показано статистически значимое повышение пиковой скорости выдоха на фоне приема ИПП, однако существенного уменьшения выраженности симптомов астмы не установлено [24]. Метаанализ 13 РКИ с участием 831 пациента, страдающего ЛФР, продемонстрировал более выраженное клиническое улучшение в ответ на терапию ИПП дважды в день в течение 3–6 мес. по сравнению с плацебо, однако частота ответа на лечение при этом существенно не различалась [25]. Еще один метаанализ 8 контролируемых исследований, включивший 344 пациента с ЛФР, продемонстрировал отсутствие значимых клинических улучшений у больных при назначении терапии ИПП в сравнении с плацебо [26].

Терапия стоматологических поражений при ГЭРБ может включать в себя прием антацидов сразу после появления изжоги или ощущения кислотного рефлюкса в ротоглотке, полоскание рта ополаскивателем с нейтральным pH, отказ от чистки зубов сразу после эпизодов рефлюкса, применение фторсодержащего геля сразу после рефлюк-

са, стимуляцию слюноотделения с помощью жевательной резинки без сахара [27]. Исследования, посвященные влиянию кислотосупрессивной терапии на стоматологические поражения, ассоциированные с ГЭРБ, в настоящее время отсутствуют.

Пациентам с внепищеводными симптомами ГЭРБ, которые не отвечают на длительную терапию ИПП, может быть рекомендовано хирургическое вмешательство, в том числе лапароскопическая фундопликация по Ниссену [3, 28]. В мировой литературе представлены исследования, демонстрирующие лишь ограниченную эффективность оперативных вмешательств с целью купирования внепищеводных симптомов ГЭРБ. Так, хирургическое лечение ГЭРБ может быть эффективным лишь у отдельных пациентов, преимущественно со слабощелочным рефлюксом [29]. Ретроспективное когортное исследование с участием 115 больных, результаты которого были опубликованы в 2017 г., продемонстрировало меньшую эффективность хирургических вмешательств у пациентов с внепищеводными симптомами ГЭРБ, чем у больных с типичными симптомами. Кроме того, эффективность контроля симптомов после хирургического вмешательства коррелировала с выраженностью ответа на терапию ИПП [30]. В другом исследовании авторы заявили об отсутствии выраженного эффекта в отношении симптомов ЛФР после проведения хирургической фундопликации по Ниссену [31]. В то же время отдельные публикации демонстрируют положительное влияние хирургического вмешательства на внепищеводные симптомы. Так, в исследовании с участием 299 человек, страдающих хроническим кашлем, ассоциированным с ГЭРБ, описано положительное влияние оперативного лечения на внепищеводные проявления заболевания, особенно у лиц с тяжелыми симптомами [32]. В другом исследовании после оперативного вмешательства установлено улучшение течения бронхиальной астмы, связанной с ГЭРБ: снизились частота и тяжесть приступов, уменьшилась потребность в препаратах [23]. Таким образом, эффективность оперативного вмешательства с целью купирования стойких внепищеводных симптомов ГЭРБ остается дискуссионной.

Причинами рефрактерности к монотерапии ИПП могут быть повышение частоты спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, недостаточная приверженность приему ИПП, наличие дуоденогастрального рефлюкса, а также снижение резистентности слизистой оболочки пищевода [33]. Кроме того, соляная кислота обладает не самым высоким повреждающим потенциалом. Более выраженное деструктивное действие на эпителий пищевода оказывает желудочный рефлюкват с неконъюгированными желчными кислотами при кислотном pH. Отмечено, что симптомы у больных с ЛФР в большей степени обусловлены персистенцией слабокислых и слабощелочных, нежели кислых, высоких рефлюксов [34, 35]. Таким образом, наличие сопутствующего дуоденогастрального рефлюкса значимо повышает риск развития не только пищевода Барретта, дисплазии и неоплазии эпителия пищевода, но и внепищеводных симптомов ГЭРБ [36, 37].

Более быстрое достижение клинической ремиссии внепищеводных симптомов ГЭРБ может быть получено при назначении дополнительных препаратов к терапии ИПП [38, 39]. Так, альгинаты позволяют нейтрализовать «кислотный карман» при грыже пищеводного отверстия

диафрагмы, а прокинетики помогают восстановить моторику верхних отделов пищеварительного тракта [39–41].

К прорывам в лечении рефлюкс-эзофагита следует отнести и появление нового класса средств терапии ГЭРБ [33]. Группа эзофагопротекторов относится к принципиально новому классу препаратов, доступному клиницистам в лечении ГЭРБ, и сегодня представлена медицинским изделием Альфазокс [33]. Оно состоит из смеси низкомолекулярной гиалуроновой кислоты и низкомолекулярного хондроитина сульфата, растворенных в биоадгезивном носителе (полоксамер 407). Вместе компоненты образуют макромолекулярный комплекс, который способствует более быстрому восстановлению слизистой оболочки пищевода, выступая в роли механического барьера, равномерно обволакивая стенку пищевода и препятствуя контакту с повреждающими молекулами рефлюктата [33, 42, 43]. Первый компонент, низкомолекулярная гиалуроновая кислота, является многофункциональным высокомолекулярным гликозаминогликаном, который присутствует в большинстве внеклеточных матриц. Гидрофильные и гидродинамические свойства гиалуроновой кислоты обуславливают ее участие в репарации, регенерации, морфогенезе и ряде иных физиологических молекулярно-клеточных процессов, протекающих в слизистой оболочке. Кроме того, гиалуроновая кислота стимулирует рост кровеносных сосудов за счет увеличения скорости пролиферации и миграции клеток эндотелия [44, 45]. Описана способность гиалуроновой кислоты стимулировать продукцию белков плотных контактов и, следовательно, восстанавливать барьерную функцию эпителия слизистой оболочки пищевода [46]. Второй компонент Альфазокса, хондроитина сульфат, является естественным гликозаминогликаном, который входит в состав внеклеточного матрикса тканей хряща, кожи, кровеносных сосудов, связок и сухожилий [47]. Хондроитина сульфат участвует в процессах пролиферации, дифференциации и миграции клеток, морфогенезе тканей, органогенезе [48]. Описаны иммуномодулирующие, противовоспалительные, антиоксидантные свойства хондроитина сульфата, а также его способность избирательно связываться с биоактивными молекулами, например пепсином, и снижать его пептическую активность [47, 49]. Третий компонент, биоадгезивный носитель Полоксамер 407, играет роль носителя, который используется для фиксации активных веществ на слизистой оболочке пищевода. Полоксамер 407 обеспечивает пролонгированное действие компонентов медицинского изделия [50].

Клиническая эффективность эзофагопротектора в лечении ГЭРБ была изучена в серии клинических проспективных плацебо-контролируемых исследований [51–53]. Показана его высокая эффективность в снижении выраженности «классических» симптомов ГЭРБ, в том числе неэрозивной формы, и повышении интенсивности восстановления слизистой оболочки пищевода.

Ранее авторами настоящей публикации выполнено открытое рандомизированное проспективное исследование с участием 60 пациентов, страдающих эрозивным эзофагитом (степени С, D по Лос-Анджелесской классификации) [54, 55]. Было продемонстрировано более эффективное купирование симптомов ГЭРБ, а также определена тенденция к более выраженному улучшению качества жизни пациентов при применении комбинированной терапии ИПП и эзофагопротектором в сравнении с монотерапией ИПП. Через 4 нед. от начала лечения у больных, получавших

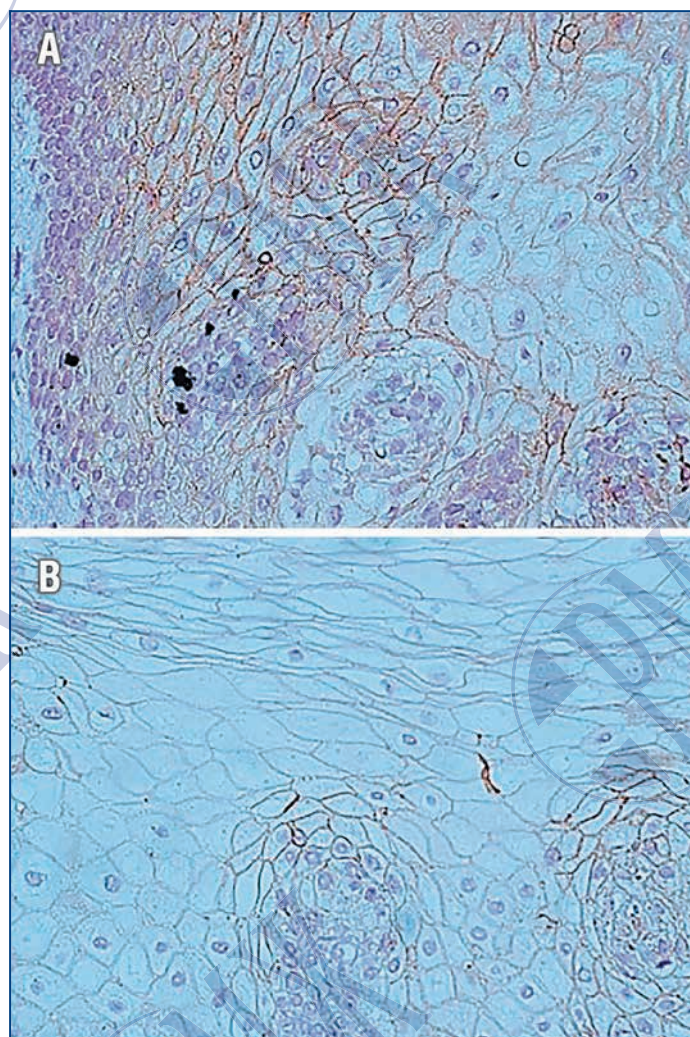


Рисунок. Результаты иммуногистохимического окрашивания биоптатов слизистой оболочки пищевода пациентов, принимавших ИПП и Альфазокс (А), и пациентов, получавших монотерапию ИПП (В). ×300

Определяется различной выраженности иммуногистохимическая реакция в области индекс-меток (коричневая мембранная метка), свидетельствующая об экспрессии белка клаудина-1

Figure. Immunohistochemical staining of esophageal mucosa samples collected from patients who received PPIs and Alphazox (A) or PPIs alone (B). ×300

IHC reaction of different intensity in the area of reporter labels (a brown membrane label) indicates claudin-1 expression

комбинированную терапию, была отмечена более выраженная редукция макроскопических признаков эрозивного эзофагита. В основной группе у 3 (10%) пациентов была достигнута эндоскопическая ремиссия, а у 27 (90%) зафиксировано уменьшение тяжести рефлюкс-эзофагита до степени А–В. В то же время в группе больных, принимавших ИПП, случаев эндоскопической ремиссии не зафиксировано, а уменьшение тяжести рефлюкс-эзофагита до степени А–В описано у 24 (80%) человек. Согласно данным гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов назначение комбинированной терапии позволило достичь более выраженной редукции гистологических изменений эзофагита, существенно повысить экспрессию белков плотных контактов (клаудина-1, -4) слизистой оболочки пищевода и снизить экспрессию маркера клеточной пролиферации Ki-67 [54, 55]. Выявленность экспрессии клаудина-1 после лечения представлена на рисунке.

Эффективность применения гиалуроновой кислоты в комплексе с хондроитина сульфатом, растворенных в биополимерном носителе, в лечении больных с внепищеводными симптомами ГЭРБ продемонстрирована J. Chmielecka-Rutkowska et al. из Лодзинского медицинского университета в исследовании с участием пациентов с установленным ЛФР. Прием эзофагопротектора в течение 14 дней позволил значительно снизить выраженность симптомов ЛФР, способствовал существенному уменьшению или устранению морфологических изменений в гортани [56]. Эффективность применения эзофагопротектора с целью купирования ларингофарингеальных симптомов и редукции морфологических изменений слизистой оболочки пищевода и гортани у пациентов с ГЭРБ также была продемонстрирована в серии клинических наблюдений [6].

В целом использование эзофагопротектора в сочетании с ИПП позволяет достигать клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии у пациентов с ГЭРБ чаще и в более краткие сроки, а также эффективно купирует внепищеводные симптомы ГЭРБ у пациентов с ЛФР. Действие Альфазокса реализуется благодаря его способности обволакивать и защищать область ротоглотки и пищевода от повреждающего действия кислого или желчного рефлюкса, гидратации слизистой оболочки и прямому заживляющему действию, что обеспечивает более быстрое и полное восстановление структуры эпителия пищевода и гортани [54–56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сегодня в вопросах курации больных ГЭРБ с внепищеводными симптомами предметом обсуждения остаются не только трудности диагностики, но и вопросы подбора эффективной терапии, позволяющей в наиболее короткие сроки купировать внепищеводные симптомы ГЭРБ и достигать стойкой ремиссии. Применение эзофагопротектора у таких больных может обеспечить механическую защиту слизистой оболочки гортани и пищевода за счет повышения интенсивности восстановления ее молекулярно-клеточной структуры и нормализации барьерной функции, что также будет способствовать купированию симптомов и повышению качества жизни больных с внепищеводными проявлениями ГЭРБ.

Литература / References

- Chatila A.T., Nguyen M.T.T., Krill T. et al. Natural history, pathophysiology and evaluation of gastroesophageal reflux disease. *Dis Mon.* 2020;66(1):100848. DOI: 10.1016/j.disamonth.2019.02.001.
- El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2014;63(6):871–880. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
- 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. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. 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 Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
- Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–1920; quiz 1943. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
- Jaspersen D., Kulig M., Labenz J. et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(12):1515–1520. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01606.x.
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Юренев Г.Л. и др. Ларингофарингеальный рефлюкс. М.: Рекламное агентство «Ре Медиа»; 2022. [Maev I.V., Andreev D.N., Yurenev G.L. et al. Laryngopharyngeal reflux. M.: Re Media Advertising Agency; 2022 (in Russ.).]

- Locke G.R. 3rd, Talley N.J., Fett S.L. et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 1997;112(5):1448–1456. DOI: 10.1016/s0016-5085(97)70025-8.
- Broers C., Tack J., Pauwels A. Review article: gastro-oesophageal reflux disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(2):176–191. DOI: 10.1111/apt.14416.
- Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope.* 2001;111(8):1313–1317. DOI: 10.1097/00005537-200108000-00001.
- Ates F., Vaezi M.F. Approach to the patient with presumed extraesophageal GERD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(3):415–431. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.06.009.
- Blevins C.H., Iyer P.G., Vela M.F., Katzka D.A. The esophageal epithelial barrier in health and disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(5):608–617. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.035.
- Rieder F., Biancani P., Harnett K. et al. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;298(5):G571–G581. DOI: 10.1152/ajpgi.00454.2009.
- Tobey N.A., Hosseini S.S., Argote C.M. et al. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(1):13–22. DOI: 10.1046/j.1572-0241.2003.04018.x.
- Durazzo M., Lupi G., Cicerchia F. et al. Extra-esophageal presentation of gastroesophageal reflux disease: 2020 Update. *J Clin Med.* 2020;9(8):2559. DOI: 10.3390/jcm9082559.
- Irwin R.S., French C.L., Chang A.B. et al. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2018;153(1):196–209. DOI: 10.1016/j.chest.2017.10.016.
- Zhang Z., Bao Y.Y., Zhou S.H. Pump proton and laryngeal H⁺/K⁺ ATPases. *Int J Gen Med.* 2020;13:1509–1514. DOI: 10.2147/IJGM.S284952.
- Алексеев С.А., Багдасарян А.А., Бакулин И.Г. и др. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. М.: Видокс; 2019. [Alekseenko S.A., Bagdasaryan A.A., Bakulin I.G. et al. Brief Algorithms for Studying Patients in Standard Health Care Practice. M.: Vidoks; 2019 (in Russ.).]
- Shin J.M., Cho Y.M., Sachs G. Chemistry of covalent inhibition of the gastric (H⁺, K⁺)-ATPase by proton pump inhibitors. *J Am Chem Soc.* 2004;126(25):7800–7811. DOI: 10.1021/ja049607w.
- Zhang J.X., Ji M.Y., Song J. et al. Proton pump inhibitor for non-erosive reflux disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(45):8408–8419. DOI: 10.3748/wjg.v19.i45.8408.
- Chang A.B., Lasserion T.J., Kiljander T.O. et al. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ.* 2006;332(7532):11–17. DOI: 10.1136/bmj.38677.559005.55.
- Shaheen N.J., Crockett S.D., Bright S.D. et al. Randomised clinical trial: high-dose acid suppression for chronic cough – a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(2):225–234. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04511.x.
- Harding S.M., Richter J.E., Guzzo M.R. et al. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med.* 1996;100(4):395–405. DOI: 10.1016/S0002-9343(97)89514-9.
- Gibson P.G., Henry R.L., Coughlan J.L. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD001496. DOI: 10.1002/14651858.CD001496.
- Chan W.W., Chiou E., Obstein K.L. et al. The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2011;171(7):620–629. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.116.
- Wei C. A meta-analysis for the role of proton pump inhibitor therapy in patients with laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(11):3795–3801. DOI: 10.1007/s00405-016-4142-y.
- Qadeer M.A., Phillips C.O., Lopez A.R. et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(11):2646–2654. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00844.x.
- Marshall T.A. Dietary assessment and counseling for dental erosion. *J Am Dent Assoc.* 2018;149(2):148–152. DOI: 10.1016/j.adaj.2017.11.006.
- Kahrilas P.J., Altman K.W., Chang A.B. et al. Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux in Adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;150(6):1341–1360. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1458.
- Sidwa F., Moore A.L., Alligood E., Fischella P.M. Surgical treatment of extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *World J Surg.* 2017;41(10):2566–2571. DOI: 10.1007/s00268-017-4058-8.
- Krill J.T., Naik R.D., Higginbotham T. et al. Association between response to acid-suppression therapy and efficacy of antireflux surgery in patients with extraesophageal reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(5):675–681. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.10.031.
- Klaus A., Swain J.M., Hinder R.A. Laparoscopic antireflux surgery for supraesophageal complications of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med.* 2001;111 Suppl 8A:202S–206S. DOI: 10.1016/s0002-9343(01)00831-2.
- Lugaresi M., Aramini B., Daddi N. et al. Effectiveness of antireflux surgery for the cure of chronic cough associated with gastroesophageal reflux disease. *World J Surg.* 2015;39(1):208–215. DOI: 10.1007/s00268-014-2769-7.
- 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. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.00038. [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 Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000387.
- Sifrim D., Fornari F. Esophageal impedance-pH monitoring. *Dig Liver Dis.* 2008;40(3):161–166. DOI: 10.1016/j.dld.2007.10.023.
- Lee J.S., Jung A.R., Park J.M. et al. Comparison of characteristics according to reflux type in patients with laryngopharyngeal reflux. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2018;11(2):141–145. DOI: 10.21053/ceo.2017.00577.

36. Hopwood D., Bateson M.C., Milne G., Bouchier I.A. Effects of bile acids and hydrogen ion on the fine structure of oesophageal epithelium. *Gut*. 1981;22(4):306–311. DOI: 10.1136/gut.22.4.306.
37. Dixon M.F., Neville P.M., Mapstone N.P. et al. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? *Gut*. 2001;49(3):359–363. DOI: 10.1136/gut.49.3.359.
38. Ливзан М.А., Кононов А.В. Клинические и фармакоэкономические аспекты антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004;4:55–61. [Livzan M.A., Kononov A.V. Clinical and pharmaco-economic aspects of the antisecretory therapy of gastroesophageal refluxed disease. *Experimental and clinical gastroenterology journal*. 2004;4:55–60 (in Russ.).]
39. Kwiatek M.A., Roman S., Fareeduddin A. et al. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial 'acid pocket' in symptomatic GERD patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(1):59–66. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04678.x.
40. Lechien J.R., Bobin F., Muls V. et al. Gastroesophageal reflux in laryngopharyngeal reflux patients: Clinical features and therapeutic response. *Laryngoscope*. 2020;130(8):E479–E489. DOI: 10.1002/lary.28482.
41. Lechien J.R., Mouawad F., Barillari M.R. et al. Treatment of laryngopharyngeal reflux disease: A systematic review. *World J Clin Cases*. 2019;7(19):2995–3011. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i19.2995.
42. Матошина И.В., Ливзан М.А., Федорин М.М., Лаптева И.В. Клинически значимые стигмы выраженности ГЭРБ и диссоциация со степенью повреждения слизистой пищевода — обязательность эзофагопротекции? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;190(6):5–11. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-5-11. [Matoshina I.V., Livzan M.A., Fedorin M.M., Lapteva I.V. Clinically significant stigmas of the severity of GERD and dissociation with the degree of damage to the esophageal mucosa — the obligatory esophagoprotection? *Experimental and clinical gastroenterology journal*. 2021;190(6):5–11 (in Russ.).] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-5-11.
43. 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):585–591. DOI: 10.20524/aog.2017.0187.
44. Gaffney J., Matou-Nasri S., Grau-Olivares M., Slevin M. Therapeutic applications of hyaluronan. *Mol Biosyst*. 2010;6(3):437–443. DOI: 10.1039/b910552m.
45. Volpi N., Schiller J., Stern R., Soltés L. Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan. *Curr Med Chem*. 2009;16(14):1718–1745. DOI: 10.2174/092986709788186138.
46. Kim Y., Kessler S.P., Obery D.R. et al. Hyaluronan 35kDa treatment protects mice from *Citrobacter rodentium* infection and induces epithelial tight junction protein ZO-1 in vivo. *Matrix Biol*. 2017;62:28–39. DOI: 10.1016/j.matbio.2016.11.001.
47. Lauder R.M. Chondroitin sulphate: a complex molecule with potential impacts on a wide range of biological systems. *Complement Ther Med*. 2009;17(1):56–62. DOI: 10.1016/j.ctim.2008.08.004.
48. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology*. 2011;19(6):299–306. DOI: 10.1007/s10787-011-0098-0.
49. Du Souich P., Garcia A.G., Vergès J., Montell E. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. *J Cell Mol Med*. 2009;13(8A):1451–1463. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00826.x.
50. Devi D., Sandhya P., Hari B.N. et al. Poloxamer: A novel functional molecule for drug delivery and gene therapy. *J Pharm Sci Res*. 2013;5(8):159–165.
51. Матошина И.В., Федорин М.М., Ливзан М.А., Мозговой С.И. Резистентность слизистой оболочки пищевода у больных ГЭРБ: диалог клинициста и морфолога. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(4):34–39. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-4-34-39. [Matoshina I.V., Fedorin M.M., Livzan M.A., Mozgovoy S.I. Resistance of the Esophageal Mucosa in Patients with GERD: the Dialogue Between Clinician and Pathologist. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(4):34–39 (in Russ.).] DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-4-34-39.
52. 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(24):3272–3278. PMID: 24379055.
53. 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(5):631–642. DOI: 10.1111/apt.13914.
54. 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):366–372. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-366-372. [Matoshina I.V., Livzan M.A., Fedorin M.M., Lapteva I.V. Efficacy of combined therapy in patients with erosive gastroesophageal reflux disease. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(6):366–372 (in Russ.).] DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-366-372.
55. Матошина И.В., Мозговой С.И., Ливзан М.А., Федорин М.М. Новые возможности терапии эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: собственные данные. Современные проблемы науки и образования. 2021;5:86. DOI: 10.17513/spno.31128. [Matoshina I.V., Mozgovoy S.I., Livzan M.A., Fedorin M.M. New therapy options for erosive gastroesophageal reflux disease: own data. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2021;(5):86 (in Russ.).] DOI: 10.17513/spno.31128.
56. Chmielecka-Rutkowska J., Tomasiak B., Pietruszewska W. The role of oral formulation of hyaluronic acid and chondroitin sulphate for the treatment of the patients with laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Pol*. 2019;73(6):38–49. DOI: 10.5604/01.3001.0013.5776.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лаптева Ирина Вячеславовна — к.м.н., заведующая терапевтическим отделением № 1, руководитель гастроэнтерологического центра БУЗОО «ГБ № 3»; 644029, Россия, г. Омск, ул. Энергетиков, д. 19.

Федорин Максим Михайлович — ординатор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-0238-4664.

Нестерова Климентина Ивановна — д.м.н., доцент, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-9793-7179.

Ливзан Мария Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

Мозговой Сергей Игоревич — д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-6733-5572.

Контактная информация: Федорин Максим Михайлович, e-mail: mail.maxim.f@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 22.03.2022.

Поступила после рецензирования 14.04.2022.

Принята в печать 13.05.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Irina V. Lapteva — C. Sc. (Med.), Head of the Therapeutic Department No. 1, Head of the Gastroenterological Center, City Hospital No. 3; 19, Energetikov str., Omsk, 644029, Russian Federation.

Maksim M. Fedorin — resident of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0238-4664.

Klimentina I. Nesterova — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, professor of the Department of Otorhinolaryngology, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9793-7179.

Maria A. Livzan — Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Chancellor Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

Sergey I. Mozgovoy — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, professor of the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6733-5572.

Contact information: Maksim M. Fedorin, e-mail: mail.maxim.f@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 22.03.2022.

Revised 14.04.2022.

Accepted 13.05.2022.

Альфазокс

Раствор для приема внутрь
в пакетиках-саше по 10 мл

Гиалуроновая кислота
Хондроитина сульфат
Полоксамер 407






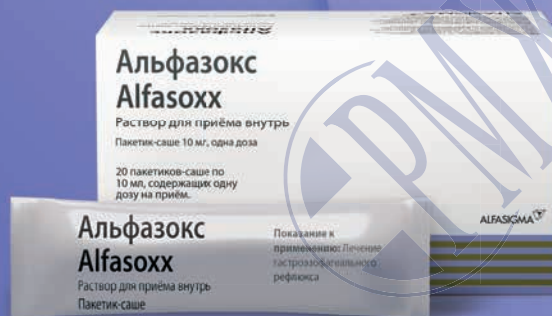
Защита там, где
это необходимо

SMART* - РЕШЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЭРБ**

Принципиально новый продукт для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, действие которого направлено на защиту и восстановление¹ слизистой пищевода

Способствует:

-  заживлению и восстановлению¹
-  снижению воспаления¹
-  устранению симптомов¹



1. КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АЛЬФАЗОКС. Раствор для приема внутрь.

Регистрационное удостоверение на медицинское изделие №РЭН 2017/5664 от 22 декабря 2020 года.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: «Афарм С.р.л.», Виа Рома, 26 – 28041 Арона (НО), Италия. СОСТАВ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ: Раствор для приема внутрь Альфазокс, Пакетики – саше 10 мл, в упаковке 20 пакетиков – саше. ОПИСАНИЕ

ИЗДЕЛИЯ: Медицинское изделие Альфазокс действует механически, обеспечивая быстрое устранение симптомов, обусловленных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) характеризуется такими симптомами как изжога, кислотный рефлюкс либо некислотный (смешанный, щелочной) рефлюкс, кашель и дисфония, которые могут быть связаны с наличием эрозивных дефектов слизистой оболочки желудка и пищевода. Наличие в составе Альфазокс компонента «Полоксамер 407», обладающего высокой способностью к биоадгезии, обеспечивает надежный контакт комплекса «гиалуроновая кислота – хондроитина сульфат» с поверхностью стенки пищевода, способствуя её защите от агрессивного воздействия соляной кислоты желудка. Хондроитина сульфат также способствует восстановлению слизистой оболочки пищевода и желудка. Альфазокс способствует снижению воспаления и заживлению эрозий слизистой при эзофагитах и гастродуоденитах. ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ: Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Не рекомендуется применять Альфазокс в случаях известной или подозреваемой повышенной чувствительности к любому его компоненту. Не рекомендуется применять Альфазокс беременным и кормящим женщинам, так как соответствующие исследования не проводились. УКАЗАНИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ: Нельзя превышать рекомендованную дозу. Если симптомы ГЭРБ сохраняются, или возникли нежелательные явления, необходимо обратиться к врачу. Нельзя применять после истечения срока годности, указанного на упаковке. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Ингредиенты: натрия гиалуронат, хондроитина сульфат натрия, ксилитол С, полоксамер 407, поливинилпирролидон, бензоат натрия, сорбат калия, ароматизатор, вода. ПРИМЕНЕНИЕ: Пакетики – саше: по 1 пакету (10 мл) после основных приемов пищи и перед сном или в соответствии с рекомендациями врача. ХРАНЕНИЕ: При температуре от +5 °С до +30 °С. Не замораживать. СРОК ГОДНОСТИ: 36 месяцев. СЛУЖБА ПОДДЕРЖКИ ПОКУПАТЕЛЕЙ: ООО «Альфасигма Рус» 125009 г. Москва, Тверская ул., 22/2 корп. 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1. Тел./факс: +7 (495) 225-3626, эл. адрес: info.ru@alfasigma.com

* SMART (англ.) – умное.

** ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Реклама