

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: новые подходы к оптимизации фармакотерапии

Д.Н. Андреев✉, ORCID: 0000-0002-4007-7112, dna-mit8@mail.ru

А.В. Заборовский, ORCID: 0000-0002-7923-9916, azabor@mail.ru

Е.Г. Лобанова, ORCID: 0000-0002-5815-2942, e.g.lobanova@mail.ru

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются базисными лекарственными средствами при индукции и поддержании ремиссии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Применение ИПП в большинстве случаев оказывается высокоэффективным в заживлении эрозивных повреждений слизистой пищевода, а также в купировании симптоматики заболевания. Однако по данной литературе частота случаев клинической неэффективности ИПП, выражающейся частичным или полным сохранением имеющихся симптомов на фоне приема стандартных доз ИПП, составляет от 10 до 40%. Оптимизация терапии ГЭРБ у пациентов, рефрактерных к терапии ИПП, является трудной задачей. В большинстве случаев экспертами предлагаются увеличение дозы/кратности приема ИПП, переход на прием CYP2C19-независимых ИПП (рабепразол, эзомепразол, декслансопразол), добавление эзофагопротектора или прокинетики к терапии. Вместе с тем у ряда пациентов эти рекомендации имеют ограниченный эффект, что открывает перспективы поиска новых решений, связанных с оптимизацией терапии ГЭРБ. На настоящий момент появляется все больше данных о релевантности роли нарушения цитопротективных и барьерных свойств слизистой оболочки пищевода в генезе ГЭРБ и формировании рефрактерности. Межклеточные контакты обеспечивают целостность барьерной функции слизистой оболочки пищевода в целях ее протекции от различных экзогенных внутрипросветных веществ, обладающих детергентными свойствами. Кислотно-пептическая атака у пациентов с ГЭРБ приводит к альтерации экспрессии ряда белков плотных контактов эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода. Последнее приводит к повышению проницаемости слизистой, что способствует проникновению ионов водорода и других веществ в подслизистый слой, где они стимулируют терминалы нервных волокон, играя роль в индукции и персистенции симптоматики заболевания. Вышеперечисленные данные актуализировали изучение эффективности цитопротективных препаратов, тропных к ЖКТ, в рамках комплексной терапии ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс, лечение, фармакотерапия, рефрактерность, ингибиторы протонной помпы, прокинетики, рабамипид

Для цитирования: Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Лобанова Е.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: новые подходы к оптимизации фармакотерапии. *Медицинский совет*. 2021;(5):30–37. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-30-37.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gastroesophageal reflux disease: new approaches to optimizing pharmacotherapy

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

Andrew V. Zaborovsky, ORCID: 0000-0002-7923-9916, azabor@mail.ru

Elena G. Lobanova, ORCID: 0000-0002-5815-2942, e.g.lobanova@mail.ru

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are baseline drugs for induction and maintenance of remission in gastroesophageal reflux disease (GERD). PPIs have proven to be highly effective in healing esophageal mucosal lesions and relieving the symptoms of the disease in most cases. However, according to the literature data, the incidence rate of clinical ineffectiveness of PPIs in the form of partial or complete persistence of current symptoms during administration of standard doses of PPIs ranges from 10 to 40%. Optimization of GERD therapy in PPI refractory patients is a significant challenge. In most cases, experts advise to increase a dose / dosage frequency of PPIs, switch to CYP2C19-independent PPIs (rabeprazole, esomeprazole, dexlansoprazole), add an esophagoprotective or promotility agents to therapy. At the same time, these recommendations have a limited effect in some patients, which opens up opportunities for looking for new solutions related to the optimization of GERD therapy. Today there is growing evidence of the relevance of the role of disruption of the cytoprotective and barrier properties of the esophageal mucosa in the genesis of GERD and the formation of refractoriness. Intercellular contacts ensure the integrity of the barrier function of the esophageal mucosa to protect it from various exogenous intraluminal substances with detergent properties. Acid-peptic attack in patients with GERD leads to alteration of the expression of some tight junction proteins in epithelial cells of the esophageal mucosa. The latter leads to increased mucosal permeability, which facilitates the penetration of hydrogen ions and other substances into the submucosal layer, where they stimulate the terminals of nerve fibers playing a role in the induction and persistence of the symptoms of the disease. The above evidence brought

up to date the effectiveness study of the cytoprotective drugs with tropism to the gastrointestinal tract, as part of the combination therapy of GERD.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, reflux, treatment, pharmacotherapy, refractoriness, proton pump inhibitors, prokinetics, rebamipide

For citation: Andreev D.N., Zaborovsky A.V., Lobanova E.G. Gastroesophageal reflux disease: new approaches to optimizing pharmacotherapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):30–37. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-30-37.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из самых распространенных причин обращения за медицинской помощью на уровне первичного звена здравоохранения во многих странах [1–3]. Согласно современному определению, ГЭРБ – это 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, повреждающего слизистую оболочку дистального отдела пищевода, а также индуцирующего клиническую симптоматику заболевания (изжога и регургитация) [4, 5]. Сегодня выделяют два основных фенотипа ГЭРБ: эрозивный рефлюкс-эзофагит, выявляемый примерно у 30% пациентов, и неэрозивную рефлюксную болезнь, частота которой составляет около 70% случаев [6]. ГЭРБ может проявляться внепищеводными симптомами и симптомокомплексами (табл. 1), а также провоцировать обострения или ухудшать клиническое течение ряда других заболеваний, включая бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких, а также синдром обструктивного апноэ сна [7–10]. Выраженная полиморфность клинических проявлений ГЭРБ, а также характерное хроническое течение оказывают негативное влияние на качество жизни больных [11, 12]. Важно отметить, что ГЭРБ является доказанным фактором риска пищевода Барретта (предраковое состояние) и аденокарциномы пищевода [13, 14]. Согласно недавнему метаанализу L.H. Eusebi et al. (2021), обобщившему результаты 44 исследований, частота гистологически верифицированного пищевода Барретта у пациентов с ГЭРБ составляет 7,2% (95% ДИ: 5,4–9,3) [14].

Текущие эпидемиологические данные свидетельствуют, что распространенность ГЭРБ варьирует от 8,8 до 33,1%, а заболеваемость имеет неуклонную

тенденцию к росту во всех регионах мира [15, 16]. Согласно последнему метаанализу J.S. Nirwan et al. (2020), обобщившему результаты 102 исследований, глобальная распространенность ГЭРБ составляет 13,98% (95% ДИ: 12,47–15,56) [17]. Таким образом, около 1,03 млрд чел. во всем мире страдают от этого заболевания (рис. 1). При этом наиболее высокая частота ГЭРБ отмечается в странах Северной Америки – 19,55% (95% ДИ: 15,60–3,83), а низкая – в странах Азии – 12,92% (95% ДИ: 10,51–15,53) [17]. Избыточная масса тела и ожирение являются ведущими независимыми факторами риска развития ГЭРБ, повышающими внутрибрюшное давление и способствующими развитию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [1]. Самая низкая распространенность ГЭРБ выявлена у лиц с ИМТ < 18,5 кг/м² – 6,64% (95% ДИ: 3,40–110,82), тогда как самая высокая распространенность регистрировалась у лиц с ИМТ ≥ 30,0 кг/м² – 22,63% (95% ДИ: 17,33–128,41) [17]. На популяционном уровне частота ГЭРБ выше у женщин (ОШ 1,18, 95% ДИ: 1,15–1,20), лиц в возрасте от 35 до 59 лет (ОШ 1,17, 95% ДИ: 1,11–1,24), городских жителей (ОШ 2,227, 95% ДИ: 2,04–2,43), а также у лиц, регулярно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты / ацетилсалициловую кислоту (ОШ 1,46, 95% ДИ: 1,33–1,60), газированные напитки (ОШ 1,29, 95% ДИ: 1,14–1,46) и кофе (ОШ 1,47, 95% ДИ: 1,36–1,59) [17]. В России распространенность ГЭРБ варьирует от 11,3 до 23,6% и имеет факторы риска, аналогичные с присущими мировой популяции [18, 19].

ЗНАЧЕНИЕ АНТИСЕКРЕТОРНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

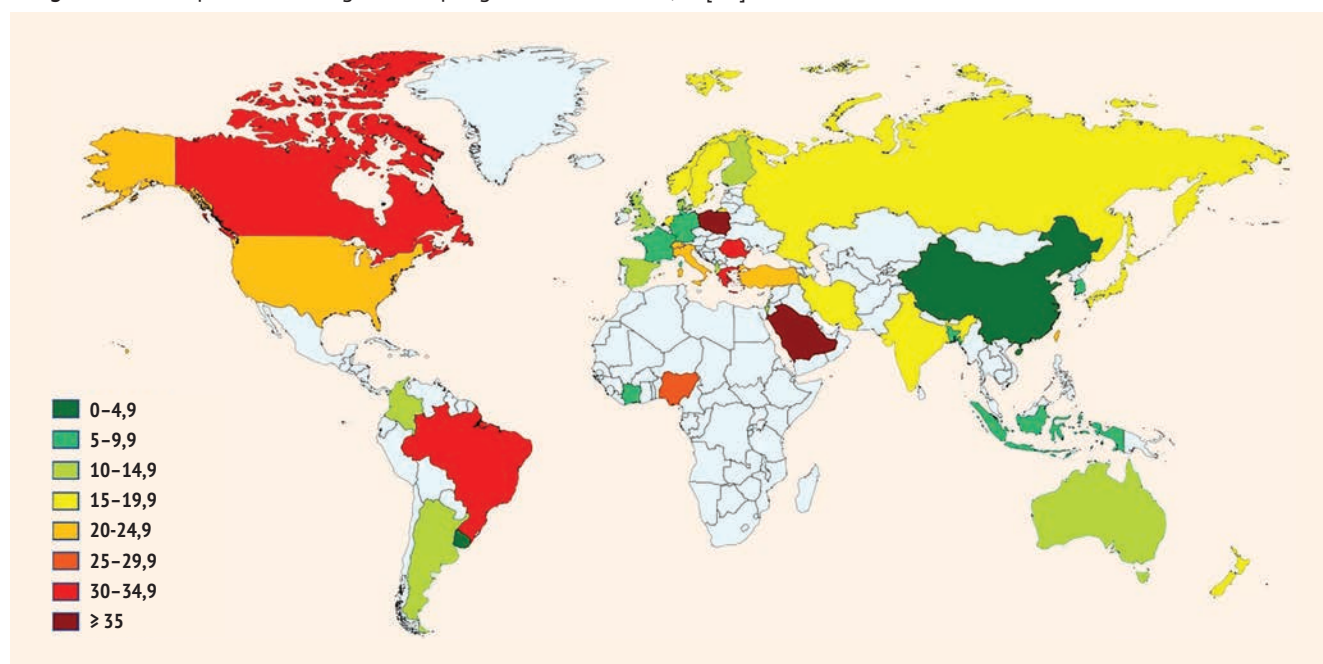
На сегодняшний день антисекреторная терапия с использованием ингибиторов протонной помпы (ИППП)

- **Таблица 1.** Клинические синдромы, ассоциированные с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (Монреаль, 2005) [7]
- **Table 1.** Clinical syndromes associated with gastroesophageal reflux disease (Montreal, 2005) [7]

Пищеводные (эзофагеальные) синдромы		Внепищеводные (экстраэзофагеальные) синдромы	
Проявляющиеся исключительно симптомами	С повреждением пищевода (осложнения ГЭРБ)	Установлена связь с ГЭРБ	Предполагается связь с ГЭРБ
1. Классический рефлюксный синдром. 2. Синдром боли в грудной клетке	1. Рефлюкс-эзофагит. 2. Стриктуры пищевода. 3. Пищевод Барретта. 4. Аденокарцинома пищевода	Рефлюксной природы: 1. Кашель. 2. Ларингит. 3. Бронхиальная астма. 4. Эрозии зубной эмали	1. Фарингит. 2. Синуситы. 3. Идиопатический фиброз легких. 4. Рецидивирующий средний отит

● **Рисунок 1.** Глобальная распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, % [17]

● **Figure 1.** Global prevalence of gastroesophageal reflux disease, % [17]



является золотым стандартом фармакотерапии ГЭРБ, что отражено в ряде последних согласительных документов и рекомендаций (Американская коллегия гастроэнтерологов, 2013; Японское общество гастроэнтерологов, 2015; Всемирная организация гастроэнтерологов, 2017; Российская гастроэнтерологическая ассоциация, 2020) [4, 20–22]. Применение ИПП в большинстве случаев оказывается высокоэффективным в заживлении эрозивных повреждений пищевода, а также купировании симптоматики заболевания [1, 4, 23, 24]. При этом главным успехом внедрения ИПП в клиническую практику в рамках лечения ГЭРБ стала достоверная возможность редукции кумулятивного риска развития неопластических изменений у пациентов на стадии пищевода Барретта при длительном применении этих препаратов [24, 25]. Недавний метаанализ Y. Chen et al. (2021), обобщивший результаты 12 исследований (155 769 пациентов), продемонстрировал, что применение ИПП ассоциировано со значительным снижением риска прогрессирования пищевода Барретта до дисплазии высокой степени / аденокарциномы пищевода (ОШ 0,47, 95% ДИ: 0,32–0,71) [26].

Одной из важных проблем фармакотерапии ГЭРБ на современном этапе развития медицины остается клиническая и/или эндоскопическая рефрактерность к ИПП [27, 28]. Согласно определению Российской гастроэнтерологической ассоциации (2020), термин «рефрактерная ГЭРБ» используется в случае неполного заживления слизистой оболочки пищевода и/или сохранения типичных симптомов ГЭРБ после проведения полного курса лечения (4–8 нед.) стандартной дозой ИПП (1 р/сут) [4]. В литературе общая частота случаев клинической неэффективности лечения больных ГЭРБ, выражающейся частичным или полным сохранением имеющихся симптомов на фоне приема стандартных доз ИПП, варьируется и составляет

от 10 до 40% [27, 28]. В систематическом обзоре H. El-Serag et al. (2010) было показано, что в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) в среднем у 28–32% пациентов остаются клинические признаки ГЭРБ, несмотря на проведенную терапию [29]. Более того, при анализе данных наблюдательных исследований этот показатель возрастает до 45% [29]. Достаточно убедительными являются результаты одного из метаанализов, обобщившего результаты 17 РКИ, в котором было показано, что применение ИПП приводило к разрешению симптоматики неэрозивной формы ГЭРБ лишь у 51,4% пациентов (95% ДИ: 0,433–0,595, $p = 0,0001$) [30]. Согласно современным литературным данным, причины рефрактерности ГЭРБ к ИПП крайне гетерогенны и включают в себя [28, 31, 32]:

- низкий комплаенс пациента;
- учащение спонтанных релаксаций НПС;
- недостаточный антисекреторный эффект ИПП (быстрый метаболизм препаратов, обусловленный полиморфизмом CYP2C19);
- грыжу пищеводного отверстия диафрагмы;
- гипотензию нижнего пищеводного сфинктера;
- нарушения эзофагеальной моторики;
- нарушение барьерной функции слизистой оболочки пищевода.

Таким образом, определение причины рефрактерности требует комплексного обследования пациента [28, 33]. На сегодняшний день основными инструментальными методами верификации рефрактерной ГЭРБ являются эндоскопия с проведением биопсии, 24-часовая рН-импедансометрия, а также манометрия пищевода высокого разрешения [28, 33–35].

Оптимизация фармакотерапии ГЭРБ у пациентов, рефрактерных к терапии ИПП, является трудной задачей

в рутинной клинической практике. В большинстве случаев экспертами предлагаются увеличение дозы/кратности приема ИПП, переход на СYP2C19-независимые ИПП (рабепразол, эзомепразол, декслансопразол), добавление эзофагопротектора или прокинетики к терапии [36–40]. Недавний метаанализ L. Xi et al. (2021), обобщивший результаты 14 исследований (1 437 пациентов), продемонстрировал, что добавление прокинетики к ИПП способствует более выраженному регрессу симптоматики заболевания в сравнении с монотерапией ИПП (ОШ 1,185, 95% ДИ: 1,042–1,348, $p = 0,010$) [41]. Вместе с тем у ряда пациентов эти рекомендации имеют ограниченный эффект, что открывает перспективы поиска новых решений, связанных с оптимизацией терапии ГЭРБ.

ПОВЫШЕННАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ СЛИЗИСТОЙ В ГЕНЕЗЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

На настоящий момент появляется все больше данных о релевантности роли нарушения цитопротективных и барьерных свойств слизистой оболочки пищевода в генезе ГЭРБ и формировании рефрактерности [37, 42]. Межклеточные контакты обеспечивают целостность барьерной функции слизистой оболочки пищевода в целях ее протекции от различных экзогенных внутрипросветных веществ, обладающих детергентными свойствами [43, 44]. Метаанализ полногеномных ассоциативных исследований, опубликованный в 2017 г., идентифицировал 30 локусов предрасположенности к ГЭРБ, большинство из которых ответственны за транслокацию ионов и эпителиальную проницаемость, связанную с межклеточными контактами [45]. Кислотно-пептическая атака у пациентов с ГЭРБ приводит к альтерации экспрессии ряда белков плотных контактов эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода [46–48]. Последнее приводит к повышению проницае-

мости слизистой, что способствует проникновению ионов водорода и других веществ (включая пепсин и другие компоненты желчи при дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе) в подслизистый слой пищевода, где они стимулируют терминали нервных волокон, играя роль в индукции и персистировании симптоматики заболевания [37, 42]. Действительно, повышенная эпителиальная проницаемость при ГЭРБ была выявлена в ряде работ, опубликованных к настоящему времени (табл. 2) [46, 47, 49–52].

ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Вышеперечисленные данные актуализировали изучение эффективности цитопротективных препаратов, тропных к ЖКТ, в рамках комплексной терапии ГЭРБ, включая ребамипид [53, 54]. Основным механизмом действия ребамипида являются регуляция синтеза эндогенных простагландинов и опосредованное увеличение скорости заживления эрозивно-язвенных дефектов слизистой [55–57]. Помимо этого, препарат обеспечивает нейтрализацию перекисного окисления липидов, нормализует уровень медиаторов воспаления, способствует улучшению кровоснабжения слизистой, поддерживает эпителиальный барьер путем репарации плотных контактов клеток [55, 57].

В сравнительном экспериментальном исследовании с применением ребамипида на модельных животных с ГЭРБ было продемонстрировано его синергическое действие с ИПП в рамках восстановления защитного баланса слизистой оболочки пищевода, что выражалось в увеличении экспрессии белков клаудина-3 и клаудина-4 в группе животных, получавших комбинацию ИПП с ребамипидом [58]. Клинические исследования эффективности ребамипида в рамках комплексной терапии ГЭРБ в настоящее время немногочисленны, однако демонстрируют положи-

● **Таблица 2.** Повышенная эпителиальная проницаемость при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

● **Table 2.** Increased epithelial permeability in gastroesophageal reflux disease

Исследование, год	Методика изучения биопсий слизистой	Результат
N.A. Tobey et al., 1996 [49]	Трансмиссионная электронная микроскопия	Диаметр межклеточных пространств был значительно больше в образцах от пациентов ГЭРБ в сравнении с группой контроля
R. Caviglia et al., 2007 [50]	Трансмиссионная электронная микроскопия	У всех пациентов с НЭРБ средний диаметр межклеточных пространств в дистальном и проксимальном отделе пищевода был 2–3 раза больше по сравнению с контрольной группой
B. Jovov et al., 2011 [51]	Вестерн-блот и иммуногистохимический анализ	У пациентов с ГЭРБ отмечается повышенная парацеллюлярная проницаемость эпителия, связанная с деградацией E-кадгерина
K. Mönkemüller et al., 2012 [46]	Гистопатологическое исследование; анализ экспрессии генов белков плотных контактов	У пациентов с подтвержденной ГЭРБ наблюдались достоверные изменения в виде расширения межклеточных промежутков слизистой оболочки пищевода по сравнению с контрольной группой
E.V. Björkman et al., 2013 [52]	Вестерн-блот и иммуногистохимический анализ	У пациентов с ГЭРБ были значительно снижены уровни клаудина-1 и клаудина-4
P.W. Weijenborg et al., 2014 [47]	Исследование трансэпителиального сопротивления и трансэпителиальной проницаемости	Целостность слизистой оболочки была значительно нарушена у пациентов с эзофагитом, что демонстрировалось более высокой трансэпителиальной проницаемостью и более низким внеклеточным импедансом

тельное влияние включения данного препарата в комплексную терапию пациентов с ГЭРБ [53, 54]. В проспективном рандомизированном исследовании N. Yoshida et al. (2010) было показано, что совместное применение лансопризола и ребамипида способствовало более выраженному снижению частоты рецидивов ГЭРБ в течение 12-месячного периода наблюдения в сравнении с монотерапией лансопризолом [59]. Так, у 52,4% пациентов, принимавших лансопризол, наблюдались рецидивы симптомов ГЭРБ, тогда как в группе комбинированной терапии этот показатель составил 20% ($p < 0,05$) [59]. В крупном мультицентровом исследовании S.J. Hong et al. (2016) с участием 501 пациента с ГЭРБ было продемонстрировано, что комбинация эзомепразола и ребамипида оказалась более эффективной при купировании симптоматики заболевания, нежели монотерапия эзомепразолом по данным специальных опросников [60]. Среднее уменьшение общего количества симптомов через 4 нед. лечения составило $-18,1 \pm 13,8$ балла в группе комбинированной терапии и $-15,1 \pm 11,9$ балла в группе монотерапии ($p = 0,011$). По сравнению с исходным уровнем отмечался более выраженный регресс симптоматики ГЭРБ в группе комбинированной терапии по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию ($-8,4 \pm 6,6$ против $-6,8 \pm 5,9$, $p = 0,009$) [60].

В мультидисциплинарном национальном консенсусе, посвященном синдрому повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике (2021), подчеркивается, что расширение клеточных пространств эпителия пищевода и повышение его проницаемости являются одним из важных звеньев патогенеза ГЭРБ. В то же время использование ребамипида в терапии ГЭРБ открывает новые перспективы в лечении этого заболевания ввиду

наличия у данного препарата уникального механизма действия, направленного на устранение основных звеньев патогенеза заболевания, включая синдром повышенной эпителиальной проницаемости [61]. Ребамипид включен в последние клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ (2020), где указывается возможность комбинированной терапии (ИПП и ребамипид) [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на настоящий момент появляется все больше данных о релевантности роли нарушения цитопротективных и барьерных свойств слизистой оболочки пищевода в генезе ГЭРБ и формировании рефрактерности. Межклеточные контакты обеспечивают целостность барьерной функции слизистой оболочки пищевода в целях ее протекции от различных экзогенных внутрипросветных веществ, обладающих детергентными свойствами. Кислотно-пептическая атака у пациентов с ГЭРБ приводит к альтерации экспрессии ряда белков плотных контактов эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода. Последнее приводит к повышению проницаемости слизистой, что способствует проникновению ионов водорода и других веществ в подслизистый слой, где они стимулируют терминали нервных волокон, играя роль в индукции и персистенции симптоматики заболевания. Вышеперечисленные данные актуализировали изучение эффективности цитопротективных препаратов, тропных к ЖКТ, в рамках комплексной терапии ГЭРБ, включая ребамипид.



Поступила / Received 17.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 02.04.2021
Принята в печать / Accepted 05.04.2021

Список литературы

1. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. *Болезни пищевода*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 648 с. Режим доступа: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/01/NF0012672.pdf>.
2. Pandit S., Boktor M., Alexander J.S., Becker F., Morris J. Gastroesophageal Reflux Disease: A Clinical Overview for Primary Care Physicians. *Pathophysiology*. 2018;25(1):1–11. doi: 10.1016/j.pathophys.2017.09.001.
3. Ofman J.J. The Economic and Quality-of-Life Impact of Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(3 Suppl.):S8–S14. doi: 10.1016/s0002-9270(03)00010-8.
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Труханов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. 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.
5. Маев И.В., Юренев Г.Л., Вьючнова Е.С., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 80 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970446744.html>.
6. Savarino E., Marabotto E., Bodini G., Pellegatta G., Coppo C., Giambruno E. et al. Epidemiology and Natural History of Gastroesophageal Reflux Disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017;63(3):175–183. doi: 10.23736/S1121-421X.17.02383-2.
7. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900–1920. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
8. Havemann B.D., Henderson C.A., El-Serag H.B. The Association between Gastro-Oesophageal Reflux Disease and Asthma: A Systematic Review. *Gut*. 2007;56(12):1654–1664. doi: 10.1136/gut.2007.122465.
9. Huang C., Liu Y., Shi G. A Systematic Review with Meta-Analysis of Gastroesophageal Reflux Disease and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):2. doi: 10.1186/s12890-019-1027-z.
10. Wu Z.H., Yang X.P., Niu X., Xiao X.Y., Chen X. The Relationship between Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome and Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis. *Sleep Breath*. 2019;23(2):389–397. doi: 10.1007/s11325-018-1691-x.
11. Maleki I., Masoudzadeh A., Khalilian A., Daheshpour E. Quality of Life in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease in an Iranian Population. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2013;6(2):96–100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017503/>.
12. Gorczyca R., Pardak P., Pękala A., Filip R. Impact of Gastroesophageal Reflux Disease on the Quality of Life of Polish Patients. *World J Clin Cases*. 2019;7(12):1421–1429. doi: 10.12998/wjcc.v7.i12.1421.
13. Cook M.B., Corley D.A., Murray L.J., Liao L.M., Kamangar F., Ye W. et al. Gastroesophageal Reflux in Relation to Adenocarcinomas of the Esophagus: A Pooled Analysis from the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium (BEACON). *PLoS One*. 2014;9(7):e103508. doi: 10.1371/journal.pone.0103508.
14. Eusebi L.H., Ciota G.G., Zagari R.M., Ford A.C. Global Prevalence of Barrett's Esophagus and Esophageal Cancer in Individuals with Gastro-Oesophageal Reflux: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut*. 2021;70(3):456–463. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321365.
15. Chatila A.T., Nguyen M.T.T., Krill T., Roark R., Bilal M., Reep G. Natural History, Pathophysiology and Evaluation of Gastroesophageal Reflux Disease. *Dis Mon*. 2020;66(1):100848. doi: 10.1016/j.disamonth.2019.02.001.
16. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the Epidemiology of Gastro-Oesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Gut*. 2014;63(6):871–880. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.

17. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U., Conway B.R., Ghori M.U. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):5814. doi: 10.1038/s41598-020-62795-1.
18. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулжаков Р.А. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). *Терапевтический архив*. 2011;83(1):45–50. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/30789>.
19. Bor S., Lazebnik L.B., Kitapcioglu G., Manannikov I., Vasiliev Y. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease in Moscow. *Dis Esophagus*. 2016;29(2): 159–165. doi: 10.1111/dote.12310.
20. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–328; quiz 329. doi: 10.1038/ajg.2012.444.
21. Iwakiri K., Kinoshita Y., Habu Y., Oshima T., Manabe N., Fujiwara Y. et al. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Gastroesophageal Reflux Disease 2015. *J Gastroenterol*. 2016;51(8):751–767. doi: 10.1007/s00535-016-1227-8.
22. Hunt R., Armstrong D., Katelaris P., Afihene M., Bane A., Bhatia S. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(6):467–478. doi: 10.1097/MCG.0000000000000854.
23. Akiyama J., Kuribayashi S., Baeg M.K., de Bortoli N., Valitova E., Savarino E.V. et al. Current and Future Perspectives in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1434(1):70–83. doi: 10.1111/nyas.13850.
24. Ratcliffe E.G., Jankowski J.A. Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett Esophagus: An Overview of Evidence-Based Guidelines. *Pol Arch Intern Med*. 2019;129(7–8):516–525. doi: 10.20452/pamw.14828.
25. Kastelein F., Spaander M.C., Steyerberg E.W., Biermann K., Valkhoff V.E., Kuipers E.J., Bruno M.J. Proton Pump Inhibitors Reduce the Risk of Neoplastic Progression in Patients with Barrett's Esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(4):382–388. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.014.
26. Chen Y., Sun C., Wu Y., Chen X., Kailas S., Karadsheh Z. et al. Do Proton Pump Inhibitors Prevent Barrett's Esophagus Progression to High-Grade Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma? An Updated Meta-Analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021. doi: 10.1007/s00432-021-03544-3.
27. Roman S., Mion F. Refractory GERD, Beyond Proton Pump Inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;43:99–103. doi: 10.1016/j.coph.2018.09.001.
28. Spechler S.J. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Heartburn. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30(2):343–359. doi: 10.1016/j.giec.2019.12.003.
29. 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):720–737. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x.
30. Zhang J.X., Ji M.Y., Song J., Lei H.B., Qiu S., Wang 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.
31. 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.
32. Gujwani C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A.J.P.M. et al. Modern Diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351–1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
33. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):76–83. doi: 10.17116/terarkh201789276-83.
34. Маев И.В., Баркалова Е.В., Кучерявый Ю.А., Овсепян М.А., Андреев Д.Н., Мовтаева П.Р., Шабуров Р.И. Паттерны эзофагеальной ацидификации и нарушений моторики при заболеваниях пищевода. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(2):96–105. doi: 10.15690/vramn1211.
35. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. и др. Манометрия высокого разрешения и новая классификация нарушений моторики пищевода. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):93–100. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32780>.
36. Nabi Z., Karyampudi A., Reddy D.N. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *EMI Gastroenterol*. 2019;8(1):62–71. Available at: https://www.researchgate.net/publication/337951458_Refractory_Gastroesophageal_Reflux_Disease_Pathophysiology_Diagnosis_and_Management.
37. 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: 10.26442/00403660.2019.08.000387.
38. Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н., Казюлин А.Н., Дичева Д.Т. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. *Consilium Medicum*. 2014;16(8):5–8. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21994293>.
39. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицинский совет*. 2012;2(2):56–60. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17674002>.
40. Chapelle N., Ben Ghezala I., Barkun A., Bardou M. The Pharmacotherapeutic Management of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(2):219–227. doi: 10.1080/14656566.2020.1817385.
41. Xi L., Zhu J., Zhang H., Muktiali M., Li Y., Wu A. The Treatment Efficacy of Adding Prokinetics to PPIs for Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis. *Esophagus*. 2021;18(1):144–151. doi: 10.1007/s10388-020-00753-6.
42. Orlando L.A., Orlando R.C. Dilated Intercellular Spaces as a Marker of GERD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11(3):190–194. doi: 10.1007/s11894-009-0030-6.
43. Dellon E.S., Shaheen N.J. Persistent Reflux Symptoms in the Proton Pump Inhibitor Era: The Changing Face of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2010;139:7–13.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2010.05.016.
44. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*. 2020;5(5):87–95. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-87-95.
45. Bonfiglio F., Hysi P.G., Ek W., Karhunen V., Rivera N.V., Männikkö M. et al. A Meta-Analysis of Reflux Genome-Wide Association Studies in 6750 Northern Europeans from the General Population. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(2). doi: 10.1111/nmo.12923.
46. Mönkemüller K., Wex T., Kuester D., Fry L.C., Kandulski A., Kropf S. et al. Role of Tight Junction Proteins in Gastroesophageal Reflux Disease. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:128. doi: 10.1186/1471-230X-12-128.
47. Weijenborg P.W., Smout A.J., Verseijden C., van Veen H.A., Verheij J., de Jonge W.J., Bredenoord A.J. Hypersensitivity to Acid Is Associated with Impaired Esophageal Mucosal Integrity in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease with and without Esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307(3):G323–G329. doi: 10.1152/ajpgi.00345.2013.
48. Tan J.C., Cui W.X., Heng D., Lin L. ERK1/2 Participates in Regulating the Expression and Distribution of Tight Junction Proteins in the Process of Reflux Esophagitis. *J Dig Dis*. 2014;15(8):409–418. doi: 10.1111/1751-2980.12163.
49. Tobey N.A., Carson J.L., Alkiek R.A., Orlando R.C. Dilated Intercellular Spaces: A Morphological Feature of Acid Reflux – Damaged Human Esophageal Epithelium. *Gastroenterology*. 1996;111(5):1200–1205. doi: 10.1053/gast.1996.v111.pm8898633.
50. Caviglia R., Ribolsi M., Gentile M., Rabitti C., Emerenziani S., Guarino M.P. et al. Dilated Intercellular Spaces and Acid Reflux at the Distal and Proximal Oesophagus in Patients with Non-Erosive Gastro-Oesophageal Reflux Disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(5):629–636. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03237.x.
51. Jovov B., Que J., Tobey N.A., Djukic Z., Hogan B.L., Orlando R.C. Role of E-Cadherin in the Pathogenesis of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(6):1039–1047. doi: 10.1038/ajg.2011.102.
52. Björkman E.V., Edebo A., Oltean M., Casselbrant A. Esophageal Barrier Function and Tight Junction Expression in Healthy Subjects and Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: Functionality of Esophageal Mucosa Exposed to Bile Salt and Trypsin in Vitro. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(10):1118–1126. doi: 10.3109/00365521.2013.828772.
53. Андреев Д.Н., Маев И.В. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):97–104. doi: 10.26442/00403660.2020.12.00455.
54. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Гоник М.И. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):98–104. doi: 10.26442/00403660.2020.04.000568.
55. Андреев Д.Н., Кулиева А.К. Механизмы действия ребамипида: систематизация литературных данных. *Consilium Medicum*. 2020;22(8): 41–45. doi: 10.26442/20751753.2020.8.200373.
56. Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y., Watanabe T., Tominaga K., Sasaki E. et al. 15th Anniversary of Rebamipide: Looking Ahead to the New Mechanisms and New Applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(1 Suppl):S3–S11. doi: 10.1007/s10620-005-2800-9.
57. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: A Gastrointestinal Protective Drug with Pleiotropic Activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261–270. doi: 10.1586/egh.10.25.
58. Gweon T.G., Park J.H., Kim B.W., Choi Y.K., Kim J.S., Park S.M. et al. Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastro-Esophageal Reflux Disease. *Gut Liver*. 2018 Jan 15;12(1):46–50. doi: 10.5009/gnl17078.
59. Yoshida N., Kamada K., Tomatsuri N., Suzuki T., Takagi T., Ichikawa H., Yoshikawa T. Management of Recurrence of Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease: Synergistic Effect of Rebamipide with 15 mg Lansoprazole. *Dig Dis Sci*. 2010;55(12):339–3398. doi: 10.1007/s10620-010-1166-9.
60. Hong S.J., Park S.H., Moon J.S., Shin W.G., Kim J.G., Lee Y.C. et al. The Benefits of Combination Therapy with Esomeprazole and Rebamipide in Symptom Improvement in Reflux Esophagitis: An International Multicenter Study. *Gut Liver*. 2016;10(6):910–916. doi: 10.5009/gnl15537.
61. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеев С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2758.

References

1. Maev I.V., Busarova G.A., Andreev D.N. *Diseases of the Esophagus*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 648 p. (In Russ.) Available at: <https://medknigaziv.ru/wp-content/uploads/2019/01/NF0012672.pdf>.
2. Pandit S., Bektor M., Alexander J.S., Becker F., Morris J. Gastroesophageal Reflux Disease: A Clinical Overview for Primary Care Physicians. *Pathophysiology*. 2018;25(1):1–11. doi: 10.1016/j.pathophys.2017.09.001.
3. Ofman J.J. The Economic and Quality-of-Life Impact of Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(3 Suppl.): S8–S14. doi: 10.1016/s0002-9270(03)00010-8.
4. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayrat'yants O.V. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
5. Maev I.V., Yurenev G.L., V'yuchnova E.S., Andreev D.N., Dicheva D.T., Partsvania-Vinogradova E.V. *Gastroesophageal Reflux Disease*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 80 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970446744.html>.
6. Savarino E., Marabotto E., Bodini G., Pellegatta G., Coppo C., Giambruno E. et al. Epidemiology and Natural History of Gastroesophageal Reflux Disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017;63(3):175–183. doi: 10.23736/S1121-421X.1702383-2.
7. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900–1920. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
8. Havemann B.D., Henderson C.A., El-Serag H.B. The Association between Gastro-Oesophageal Reflux Disease and Asthma: A Systematic Review. *Gut*. 2007;56(12):1654–1664. doi: 10.1136/gut.2007.122465.
9. Huang C., Liu Y., Shi G. A Systematic Review with Meta-Analysis of Gastroesophageal Reflux Disease and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):2. doi: 10.1186/s12890-019-1027-z.
10. Wu Z.H., Yang X.P., Niu X., Xiao X.Y., Chen X. The Relationship between Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome and Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis. *Sleep Breath*. 2019;23(2):389–397. doi: 10.1007/s11325-018-1691-x.
11. Maleki I., Masoudzadeh A., Khalilian A., Daheshpour E. Quality of Life in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease in an Iranian Population. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2013;6(2):96–100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017503/>.
12. Gorczyca R., Pardak P., Pekala A., Filip R. Impact of Gastroesophageal Reflux Disease on the Quality of Life of Polish Patients. *World J Clin Cases*. 2019;7(12):1421–1429. doi: 10.12998/wjcc.v7i12.1421.
13. Cook M.B., Corley D.A., Murray L.J., Liao L.M., Kamangar F., Ye W. et al. Gastroesophageal Reflux in Relation to Adenocarcinomas of the Esophagus: A Pooled Analysis from the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium (BEACON). *PLoS One*. 2014;9(7):e103508. doi: 10.1371/journal.pone.0103508.
14. Eusebi L.H., Cirota G.G., Zagari R.M., Ford A.C. Global Prevalence of Barrett's Esophagus and Esophageal Cancer in Individuals with Gastro-Oesophageal Reflux: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut*. 2021;70(3):456–463. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321365.
15. Chatila A.T., Nguyen M.T.T., Krill T., Roark R., Bilal M., Reep G. Natural History, Pathophysiology and Evaluation of Gastroesophageal Reflux Disease. *Dis Mon*. 2020;66(1):100848. doi: 10.1016/j.disamonth.2019.02.001.
16. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the Epidemiology of Gastro-Oesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Gut*. 2014;63(6):871–880. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
17. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U., Conway B.R., Ghori M.U. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):5814. doi: 10.1038/s41598-020-62795-1.
18. Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasil'ev Yu.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A. et al. Results of a Multicenter Trial "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" (MEGRE). *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2011;83(1):45–50. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/30789>.
19. Bor S., Lazebnik L.B., Kitapcioglu G., Manannikof I., Vasiliev Y. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease in Moscow. *Dis Esophagus*. 2016;29(2):159–165. doi: 10.1111/dote.12310.
20. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–328; quiz 329. doi: 10.1038/ajg.2012.444.
21. Iwakiri K., Kinoshita Y., Habu Y., Oshima T., Manabe N., Fujiwara Y. et al. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Gastroesophageal Reflux Disease 2015. *J Gastroenterol*. 2016;51(8):751–767. doi: 10.1007/s00535-016-1227-8.
22. Hunt R., Armstrong D., Katelaris P., Afihene M., Bane A., Bhatia S. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(6):467–478. doi: 10.1097/MCG.0000000000000854.
23. Akiyama J., Kuribayashi S., Baeg M.K., de Bortoli N., Valitova E., Savarino E.V. et al. Current and Future Perspectives in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1434(1):70–83. doi: 10.1111/nyas.13850.
24. Ratcliffe E.G., Jankowski J.A. Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett Esophagus: An Overview of Evidence-Based Guidelines. *Pol Arch Intern Med*. 2019;129(7–8):516–525. doi: 10.20452/pamw.14828.
25. Kastelein F., Spaander M.C., Steyerberg E.W., Biermann K., Valkhoff V.E., Kuipers E.J., Bruno M.J. Proton Pump Inhibitors Reduce the Risk of Neoplastic Progression in Patients with Barrett's Esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(4):382–388. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.014.
26. Chen Y., Sun C., Wu Y., Chen X., Kailas S., Karadsheh Z. et al. Do Proton Pump Inhibitors Prevent Barrett's Esophagus Progression to High-Grade Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma? An Updated Meta-Analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021. doi: 10.1007/s00432-021-03544-3.
27. Roman S., Mion F. Refractory GERD, Beyond Proton Pump Inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;43:99–103. doi: 10.1016/j.coph.2018.09.001.
28. Spechler S.J. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Heartburn. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30(2):343–359. doi: 10.1016/j.giec.2019.12.003.
29. 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):720–737. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x.
30. Zhang J.X., Ji M.Y., Song J., Lei H.B., Qiu S., Wang 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.
31. 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.
32. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A.J.P.M. et al. Modern Diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351–1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
33. Maev I.V., Barkalova E.V., Ovsepyan M.A., Kucheryavyy Y.A., Andreev D.N. Possibilities of pH Impedance and High-Resolution Manometry in Managing Patients with Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(2):76–83. (In Russ.) doi: 10.17116/ter-arkh201789276-83.
34. Maev I.V., Barkalova E.V., Kucheryavyy Y.A., Ovsepyan M.A., Andreev D.N., Movtaeva P.R., Shaburov R.I. Patterns of Esophageal Acidification and Impairment of Esophageal Motility in Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett's Esophagus. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Vestnik of Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(2):96–105. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn1211.
35. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Kucheryavyy Y.A., Barkalova E.V. et al. High Resolution Manometry and New Classification of Esophageal Motility disorders. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;90(5):93–100. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32780>.
36. Nabi Z., Karyampudi A., Reddy D.N. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *EMI Gastroenterol*. 2019;8(1):62–71. Available at: https://www.researchgate.net/publication/337951458_Refractory_Gastroesophageal_Reflux_Disease_Pathophysiology_Diagnosis_and_Management.
37. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Y.A., Shaburov R.I. Current Advances in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: A Focus on Esophageal Protection. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(8):4–11. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.08.000387.
38. Maev I.V., Gulenchenko Yu.S., Andreev D.N., Kazulin A.N., Dicheva D.T. Duodenogastroesophageal Reflux: Clinical Significance and Approaches to Therapy. *Consilium Medicum*. 2014;16(8):5–8. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21994293>.
39. Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. Possibilities of Using Domperidone in the Complex Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2012;2(2):56–60. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17674002>.
40. Chapelle N., Ben Ghezala I., Barkun A., Bardou M. The Pharmacotherapeutic Management of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(2):219–227. doi: 10.1080/14656566.2020.1817385.
41. Xi L., Zhu J., Zhang H., Mukhtali M., Li Y., Wu A. The Treatment Efficacy of Adding Prokinetics to PPIs for Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis. *Esophagus*. 2021;18(1):144–151. doi: 10.1007/s10388-020-00753-6.
42. Orlando L.A., Orlando R.C. Dilated Intercellular Spaces as a Marker of GERD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11(3):190–194. doi: 10.1007/s11894-009-0030-6.
43. Dellon E.S., Shaheen N.J. Persistent Reflux Symptoms in the Proton Pump Inhibitor Era: The Changing Face of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2010;139:7–13.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2010.05.016.

44. Andreev D.N., Dicheva D.T. A breach in the intestinal permeability as a factor of etiopathogenesis of functional gastrointestinal diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):87-95. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-87-95.
45. Bonfiglio F., Hysi P.G., Ek W., Karhunen V., Rivera N.V., Männikkö M. et al. A Meta-Analysis of Reflux Genome-Wide Association Studies in 6750 Northern Europeans from the General Population. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(2). doi: 10.1111/nmo.12923.
46. Mönkemüller K., Wex T., Kuester D., Fry L.C., Kandulski A., Kropf S. et al. Role of Tight Junction Proteins in Gastroesophageal Reflux Disease. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:128. doi: 10.1186/1471-230X-12-128.
47. Weijenborg P.W., Smout A.J., Versijden C., van Veen H.A., Verheij J., de Jonge W.J., Bredenoord A.J. Hypersensitivity to Acid Is Associated with Impaired Esophageal Mucosal Integrity in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease with and without Esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307(3):G323–G329. doi: 10.1152/ajpgi.00345.2013.
48. Tan J.C., Cui W.X., Heng D., Lin L. ERK1/2 Participates in Regulating the Expression and Distribution of Tight Junction Proteins in the Process of Reflux Esophagitis. *J Dig Dis*. 2014;15(8):409–418. doi: 10.1111/1751-2980.12163
49. Tobey N.A., Carson J.L., Alkiek R.A., Orlando R.C. Dilated Intercellular Spaces: A Morphological Feature of Acid Reflux – Damaged Human Esophageal Epithelium. *Gastroenterology*. 1996;111(5):1200–1205. doi: 10.1053/gast.1996.v111.pm8898633.
50. Caviglia R., Ribolsi M., Gentile M., Rabitti C., Emerenziani S., Guarino M.P. et al. Dilated Intercellular Spaces and Acid Reflux at the Distal and Proximal Oesophagus in Patients with Non-Erosive Gastro-Oesophageal Reflux Disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(5):629–636. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03237.x.
51. Jovov B., Que J., Tobey N.A., Djukic Z., Hogan B.L., Orlando R.C. Role of E-Cadherin in the Pathogenesis of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(6):1039–1047. doi: 10.1038/ajg.2011.102.
52. Björkman E.V., Edebo A., Oltean M., Casselbrant A. Esophageal Barrier Function and Tight Junction Expression in Healthy Subjects and Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: Functionality of Esophageal Mucosa Exposed to Bile Salt and Trypsin in Vitro. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(10):1118–1126. doi: 10.3109/00365521.2013.828772.
53. Andreev D.N., Maev I.V. Rebamipide: Evidence Base for Use in Gastroenterology. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(12):97–104. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.12.200455.
54. Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Gonik M.I. Rebamipide Using in Gastroesophageal Reflux Disease Treatment. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(4):98–104. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.04.000568.
55. Andreev D.N., Kulieva A.K. Mechanisms of Action of Rebamipide: Systematic Review. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):41–45. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2020.8.200373.
56. Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y., Watanabe T., Tominaga K., Sasaki E. et al. 15th Anniversary of Rebamipide: Looking Ahead to the New Mechanisms and New Applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(1 Suppl.):S3–S11. doi: 10.1007/s10620-005-2800-9.
57. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: A Gastrointestinal Protective Drug with Pleiotropic Activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261–270. doi: 10.1586/egh.10.25.
58. Gweon T.G., Park J.H., Kim B.W., Choi Y.K., Kim J.S., Park S.M. et al. Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastro-Esophageal Reflux Disease. *Gut Liver*. 2018 Jan 15;12(1):46–50. doi: 10.5009/gnl17078.
59. Yoshida N., Kamada K., Tomatsuri N., Suzuki T., Takagi T., Ichikawa H., Yoshikawa T. Management of Recurrence of Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease: Synergistic Effect of Rebamipide with 15 mg Lansoprazole. *Dig Dis Sci*. 2010;55(12):339–3398. doi: 10.1007/s10620-010-1166-9.
60. Hong S.J., Park S.H., Moon J.S., Shin W.G., Kim J.G., Lee Y.C. et al. The Benefits of Combination Therapy with Esomeprazole and Rebamipide in Symptom Improvement in Reflux Esophagitis: An International Multicenter Study. *Gut Liver*. 2016;10(6):910–916. doi: 10.5009/gnl15537.
61. Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S. et al. Syndrome of Increased Epithelial Permeability in Clinical Practice. Multidisciplinary National Consensus. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2021-2758.

Информация об авторах:

Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; dna-mit8@mail.ru

Заборовский Андрей Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; azabor@mail.ru

Лобанова Елена Георгиевна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e.g.lobanova@mail.ru

Information about the authors:

Dmitry N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; dna-mit8@mail.ru

Andrew V. Zaborovsky, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Pharmacology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; azabor@mail.ru

Elena G. Lobanova, Dr. Sci. (Med.), Professor Department of Pharmacology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; e.g.lobanova@mail.ru