

Оценка клинической эффективности терапии у пациентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни после фенотипирования на основании суточной рН-импедансометрии

И.В. Маев¹, М.А. Овсепян¹, Д.Н. Андреев^{1✉}, dna-mit8@mail.ru, Е.В. Баркалова¹, Р.И. Шабуров^{1,2}, Л.А. Тарарина¹

¹ Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будайская, д. 2

Резюме

Введение. Причиной неэффективности ингибиторов протонной помпы (ИПП) у пациентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) могут являться функциональные заболевания пищевода, диагностика которых требует рН-импедансометрии.

Цель. Оценить клиническую эффективность терапии у пациентов с симптомами ГЭРБ после фенотипирования на основании суточной рН-импедансометрии.

Материалы и методы. В рамках проспективного исследования наблюдался 61 пациент с симптомами ГЭРБ. На основании Лионского консенсуса 2.0 и Римских критериев IV пациенты были разделены на фенотипы: неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ), гиперчувствительный пищевод (ГП), функциональная изжога (ФИ). Выраженность симптомов оценивалась по 5-балльной шкале Лайкерта. Пациентам с НЭРБ назначался ИПП (омепразол 20 мг 2 р/сут), с ГП – ИПП (омепразол 20 мг 2 р/сут) и селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС) (циталопрам 20 мг/сут), с ФИ – трициклический антидепрессант (ТЦА) (¼ таблетки amitриптилина на ночь). Длительность терапии во всех группах составляла 4 нед.

Результаты. Выраженность изжоги у пациентов с НЭРБ, ГП и ФИ до лечения в среднем составила 3,23 (95% ДИ 3,02–3,43) балла по шкале Лайкерта (сильная). На фоне проводимой терапии в группе пациентов с НЭРБ средний балл снизился с 3,48 (95% ДИ 3,23–3,74) до 0,77 (95% ДИ 0,53–1,01), в группе ГП с 2,92 (95% ДИ 2,41–3,42) до 0,83 (95% ДИ 0,30–1,36), а в группе ФИ с 2,86 (95% ДИ 2,41–3,30) до 0,86 (95% ДИ 0,41–1,30). У пациентов с НЭРБ терапия была эффективна в 85% случаев. Назначение ИПП + СИОЗС и ТЦА у пациентов с ГП и ФИ было эффективным в 83 и 79% соответственно.

Заключение. Дифференцированный подход к лечению у пациентов с симптомом изжоги на основании фенотипирования по данным суточной рН-импедансометрии позволяет оптимизировать терапию и повысить ее эффективность.

Ключевые слова: функциональные заболевания пищевода, неэрозивная рефлюксная болезнь, гиперчувствительный пищевод, функциональная изжога, лечение

Для цитирования: Маев ИВ, Овсепян МА, Андреев ДН, Баркалова ЕВ, Шабуров РИ, Тарарина ЛА. Оценка клинической эффективности терапии у пациентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни после фенотипирования на основании суточной рН-импедансометрии. *Медицинский совет.* 2024;18(15):22–29. <https://doi.org/10.21518/ms2024-406>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluating the clinical efficacy of therapies in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease after phenotyping based on 24-h pH-impedance monitoring

Igor V. Maev¹, Mariia A. Ovsepiyan¹, Dmitry N. Andreev^{1✉}, dna-mit8@mail.ru, Elena V. Barkalova¹, Rafik I. Shaburov^{1,2}, Larisa A. Tararina¹

¹ Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Central Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 2, Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia.

Abstract

Introduction. The inefficiency of proton pump inhibitors (PPIs) in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD) may be caused by functional esophageal diseases, which should be diagnosed by using pH-impedance monitoring.

Aim. To evaluate the clinical efficacy of therapies in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease after phenotyping based on 24-h pH-impedance monitoring.

Materials and methods. A total of 61 patients with GERD symptoms were observed in a prospective study. The patients were categorized into 3 phenotypes based on the Lyon Consensus 2.0 and Rome criteria IV: nonerosive reflux disease (NERD), hypersensitive esophagus (HSE), functional heartburn (FH). The 5-point Likert scale was used to measure the severity of symptoms. NERD patients received PPI (omeprazole 20 mg twice daily), HSE patients received PPI (omeprazole 20 mg twice daily)

and a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) (citalopram 20 mg daily), FH patients received tricyclic antidepressant (TCA) (amitriptyline ¼ tablet at the bedtime). The entire length of treatment in all groups was 4 weeks.

Results. The severity of heartburn in patients with NERD, HSE and FH before treatment averaged 3.23 (95% CI 3.02–3.43) points on the Likert scale (strong). Due to therapy, the average score in the NERD group decreased from 3.48 (95% CI 3.23–3.74) to 0.77 (95% CI 0.53–1.01), in the HSE group from 2.92 (95% CI 2.41–3.42) to 0.83 (95% CI 0.30–1.36), and in the FH group from 2.86 (95% CI 2.41–3.30) to 0.86 (95% CI 0.41–1.30). The efficacy of therapy in NERD patients was 85%. The efficacy of PPI + SSRI and TCA in patients with HSE and FH was 83% and 79%, respectively.

Conclusion. A differentiated approach to the treatment of patients with heartburn symptoms based on phenotyping using 24-h impedance-pH findings can help optimize the therapy and improve its efficiency.

For citation: Maev IV, Ovsepiyan MA, Andreev DN, Barkalova EV, Shaburov RI, Tararina LA. Evaluating the clinical efficacy of therapies in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease after phenotyping based on 24-h pH-impedance monitoring. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(15):22–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-406>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на широкое применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) в лечении пациентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в клинической практике увеличивается число рефрактерных случаев, когда стандартная антисекреторная терапия оказывается неэффективной [1–4]. Вместе с тем достоверно известно, что общая популяция пациентов с симптомами ГЭРБ составляет гетерогенную группу с различными патофизиологическими механизмами возникновения изжоги, в связи с чем ИПП в ряде случаев могут не иметь точек приложения [5, 6]. Действительно, у 20–42% пациентов с изжогой отмечается неэффективность антисекреторной терапии, что может быть обусловлено в том числе наличием гиперчувствительного пищевода (ГП) и функциональной изжоги (ФИ) [7].

Пациенты с симптомами ГЭРБ в настоящее время рассматриваются как неоднородная популяция, которая включает в себя следующий спектр заболеваний (фенотипов): эрозивный эзофагит (ЭЭ) и неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ), ГП, ФИ или перекрест этих состояний.

Принадлежность пациента с симптомами ГЭРБ к тому или иному фенотипу определяется на основании данных эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и суточной рН-импедансометрии [8–10].

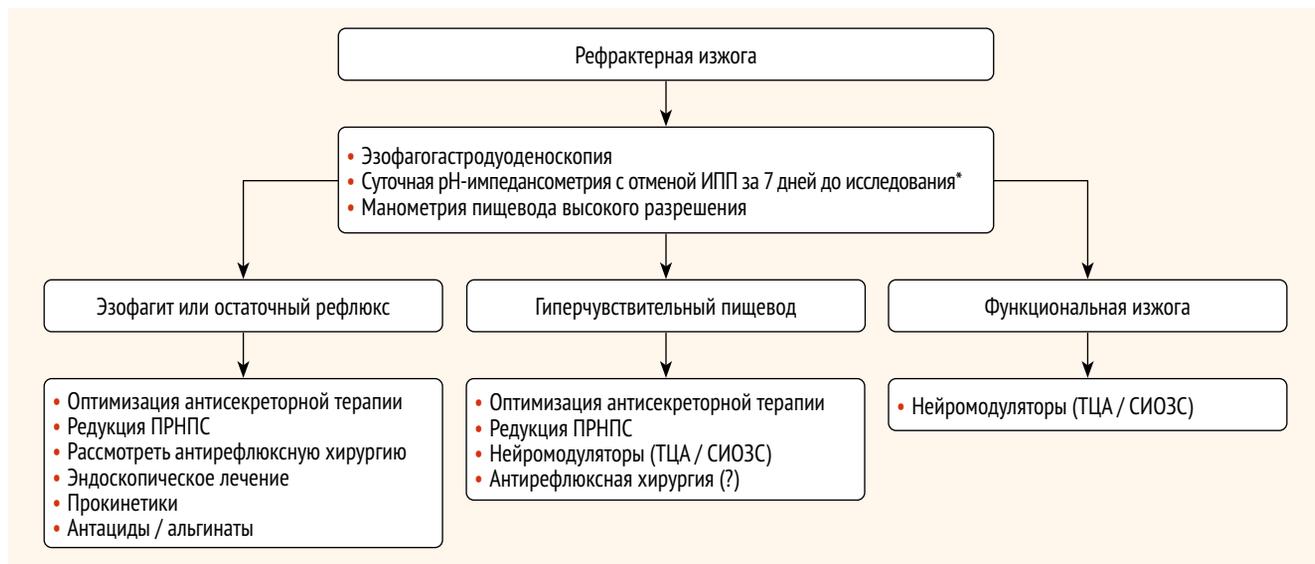
Согласно современным консенсусным документам, подходы к терапии пациентов с симптомами ГЭРБ различаются в зависимости от фенотипа и в ряде случаев требуют помимо ИПП назначения психотропных препаратов (рис. 1) [2, 5, 7, 11–13].

В российской популяции частота встречаемости фенотипов пациентов с симптомами ГЭРБ не известна. Нами было принято решение определить частоту НЭРБ, ГП и ФИ среди пациентов с симптомами ГЭРБ в смешанной популяции Москвы и Московской области до назначения традиционных схем лечения. Наряду с этим предпринята попытка оптимизировать терапию на основании принадлежности пациентов к тому или иному фенотипу с последующей оценкой эффективности такого подхода.

Цель – оценить клиническую эффективность терапии у пациентов с симптомами ГЭРБ после фенотипирования на основании суточной рН-импедансометрии.

● **Рисунок 1.** Алгоритм лечения пациентов с рефрактерной изжогой [3]

● **Figure 1.** Algorithm for the treatment of patients with refractory heartburn [3]



Примечание. ИПП – ингибитор протонной помпы; ПРНПС – переходящее расслабление нижнего пищевода сфинктера; ТЦА – трициклический антидепрессант; СИОЗС – селективный ингибитор обратного захвата серотонина.

* У пациентов с документально подтвержденной ГЭРБ в анамнезе (эрозивный эзофагит класса В, С, D по Лос-Анджелесской классификации, пептическая стриктура, пищевод Барретта или экспозиция кислоты в пищеводе >6% по данным суточной рН-импедансометрии) рН-импедансометрия должна быть выполнена на фоне приема ИПП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России на базе ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» в рамках проспективного наблюдательного исследования был обследован и находился под наблюдением 61 пациент с симптомами ГЭРБ.

Фенотипирование пациентов с симптомами ГЭРБ осуществлялось на основании данных ЭГДС, а также суточного рН-импеданс-мониторинга в соответствии с Лионским консенсусом 2.0 2023 г. и Римскими критериями IV пересмотра 2016 г. [8, 14]. Так, при ЭГДС у всех пациентов, включенных в исследование, отсутствовали изменения слизистой оболочки пищевода или определялся ЭЭ класс А по Лос-Анджелесской классификации. По данным суточной рН-импедансометрии критериями принадлежности пациентов с симптомами ГЭРБ к НЭРБ, ГП и ФИ являются экспозиции кислоты в пищеводе за сутки и связь симптомов с рефлюксами [8]. Экспозиция кислоты в пищеводе более 6% свидетельствует о наличии НЭРБ [8]. Напротив, при физиологических значениях экспозиции кислоты в пищеводе (менее 4%) можно говорить о наличии ГП и ФИ. При этом ГП характеризуется положительной связью симптомов с рефлюксами, в то время как при ФИ связь симптомов с рефлюксами отсутствует [8]. Наконец, диагноз ГП и ФИ считается убедительным при появлении симптомов не менее чем за 6 мес. до постановки диагноза с частотой не менее 2 раз в нед. последние 3 мес. [14].

Оценка выраженности симптомов проводилась до и после лечения. Для определения степени выраженности изжоги использовалась шкала Лайкерта (табл. 1).

Со всеми пациентами были проведены образовательные беседы с объяснением механизмов возникновения изжоги в зависимости от фенотипа и даны рекомендации по оптимизации образа жизни. Выбор фармакотерапии определялся принадлежностью к тому или иному фенотипу. Пациентам с НЭРБ назначались ИПП (омепразол 20 мг 2 раза в сут. за 30 мин. до еды) [15]. Согласно современным рекомендациям, подходы к терапии пациентов с ГП и ФИ предусматривают назначение психотропных

● **Таблица 1.** Шкала оценки выраженности симптомов (по Лайкерту)

● **Table 1.** The symptom severity scale (Likert)

Баллы	Выраженность симптомов	Описание симптома
0	Отсутствует	Отсутствует
1	Слабая	Если не акцентировать внимание, то изжогу могу не замечать
2	Умеренная	Изжогу замечаю, но она не нарушает повседневную активность и сон
3	Сильная	Изжога значительно нарушает повседневную активность и сон
4	Очень сильная	Невозможность осуществлять привычную деятельность. Сон полностью нарушен

препаратов [2, 5, 7, 11–13]. В связи с этим ведение пациентов данных подгрупп осуществлялось как гастроэнтерологом, так и психотерапевтом. Консультация психотерапевта проводилась на основании письменного согласия пациента. После консультации психиатра у пациентов с ГП и ФИ была диагностирована соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы и рекомендовано скорректировать терапию с добавлением ТЦА или СИОЗС. Согласно литературным данным среди нейромодуляторов у пациентов с ГП наиболее эффективны СИОЗС [16, 17]. У пациентов с ФИ применяются как ТЦА, так и СИОЗС [18, 19]. Решение о том, какой нейромодулятор лучше использовать, зависит от сопутствующих заболеваний пациента и данных анамнеза. Среди СИОЗС наиболее селективным действием обладает циталопрам. Препарат характеризуется хорошей переносимостью, минимальным количеством побочных эффектов, самым низким риском лекарственных взаимодействий и отсутствием синдрома отмены [20]. Кроме того, это единственный препарат, действие которого изучалось у пациентов с ГП [21]. Наряду с этим известно, что среди ТЦА амитриптилин в малых дозах оказывает седативное и противотревожное действие, что особенно важно для пациентов с ФИ, которых зачастую беспокоят бессонница и тревога, что оказывает существенное влияние на восприятие симптомов [13]. Таким образом, по результатам междисциплинарного консилиума гастроэнтеролога и психиатра пациентам с ГП был рекомендован прием 20 мг циталопрама в сут. в сочетании с омепразолом 20 мг 2 раза в сут. за 30 мин. до еды. Назначение ИПП в подгруппе ГП было обусловлено положительной связью симптомов с физиологическими кислыми рефлюксами, что подтверждалось данными суточной рН-импедансометрии. В подгруппе ФИ пациентам назначалась ¼ таблетки амитриптилина на ночь. Длительность терапии во всех группах составляла 4 нед.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом №11-21 от 16.12.2021. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции. Все препараты назначались в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению.

Статистическая обработка проводилась с помощью специализированного программного обеспечения MedCalc 22.021 (Бельгия) для 64-битных систем в среде Microsoft Windows 11 (США). Данные представлены в виде средней, медианы и 95% доверительного интервала (ДИ). Проверка статистических гипотез осуществлялась с помощью U-критерия Манна – Уитни и критерия Вилкоксона. Полученные результаты расценивались как достоверные при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста всех обследованных лиц составила 45,0 года (95% ДИ 41,0–51,6) (табл. 2). Группы пациентов с симптомами ГЭРБ достоверно не различались по полу ($p = 1,0000$).

Частота встречаемости фенотипов пациентов с симптомами ГЭРБ составила: НЭРБ – 57%, ГП – 20%, ФИ – 23%. Согласно полученным данным выраженность изжоги

- **Таблица 2.** Распределение пациентов по возрасту и полу в группах
- **Table 2.** Age-gender distribution of patients in the groups

Группа	Абсолютное число, n	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Возраст (медиана, 95% ДИ), лет
НЭРБ	35	14 (40)	21 (60)	53,0 (45,5–58,0)
ГП	12	8 (67)	4 (33)	36,5 (31,1–41,8)
ФИ	14	7 (50)	7 (50)	37,0 (31,9–44,0)

Примечание. НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь; ГП – гиперчувствительный пищевод; ФИ – функциональная изжога; n – количество пациентов.

среди общего пула пациентов с НЭРБ, ГП и ФИ до начала лечения в среднем составила 3,23 (95% ДИ 3,02–3,43) балла по шкале Лайкерта (сильная). На фоне проводимой терапии во всех группах пациентов было отмечено достоверное снижение выраженности симптомов до 0–1 (отсутствует / слабая) (рис. 2). В группе пациентов с НЭРБ средний балл снизился с 3,48 (95% ДИ 3,23–3,74) до 0,77 (95% ДИ 0,53–1,01), в группе ГП – с 2,92 (95% ДИ 2,41–3,42) до 0,83 (95% ДИ 0,30–1,36), а в группе ФИ – с 2,86 (95% ДИ 2,41–3,30) до 0,86 (95% ДИ 0,41–1,30).

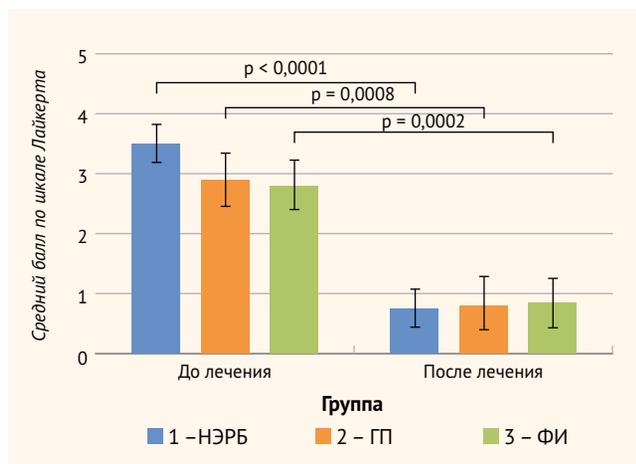
Нами проводилась клиническая оценка степени купирования изжоги на фоне лечения. Терапия считалась эффективной в случае полного купирования изжоги или снижения ее выраженности на 50% и более от исходного уровня по шкале Лайкерта. По результатам исследования у пациентов с НЭРБ терапия была эффективна в 85% случаев. Назначение ИПП + СИОЗС и ТЦА у пациентов с ГП и ФИ было эффективным в 83 и 79% соответственно (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным среди 61 пациента с симптомами ГЭРБ рефлюксная болезнь была причиной изжоги у 35 пациентов. ГЭРБ не имели 26 пациентов, что подтверждалось данными суточной рН-импедансометрии.

- **Рисунок 2.** Выраженность изжоги у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью, гиперчувствительным пищеводом и функциональной изжогой до и после лечения

- **Figure 2.** Heartburn severity in patients with non-erosive reflux disease, hypersensitive esophagus and functional heartburn before and after treatment



НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь; ГП – гиперчувствительный пищевод; ФИ – функциональная изжога

Из них у 12 пациентов был диагностирован ГП, а у 14 – ФИ. Таким образом, 57% пациентов с симптомами ГЭРБ имели прямое показание к назначению ИПП, в то время как 43% требовали более тщательного подхода к терапии. Это согласуется с Римским консенсусом IV пересмотра, согласно которому клинический ответ на антисекреторную терапию не является достоверным критерием наличия рефлюкса, поскольку возникновение изжоги могут обуславливать другие механизмы, в том числе висцеральная гиперчувствительность [14].

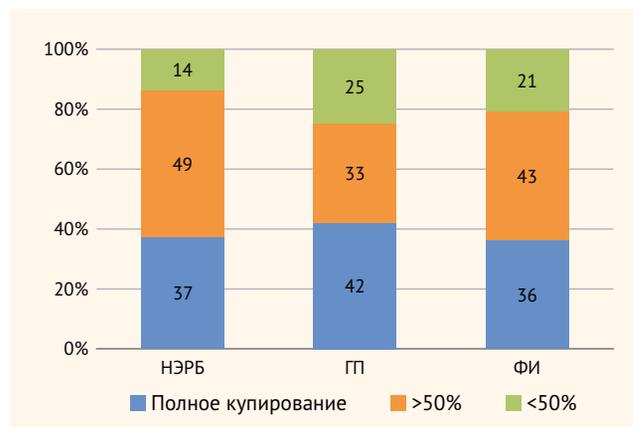
В зависимости от фенотипа подходы к терапии пациентов с симптомами ГЭРБ различаются [2, 5, 7, 11–13].

У большинства пациентов с нетяжелой ГЭРБ состояние обычно улучшается за счет оптимизации образа жизни (уменьшение стресса и снижение потребления продуктов-триггеров, диафрагмальное дыхание, отказ от курения и поздних приемов пищи, сон с возвышенным головным концом кровати при наличии ночных симптомов, снижение массы тела), терапии ИПП и использования дополнительных препаратов в случае необходимости [12, 15, 22, 23]. Согласно нашей работе, оптимизация образа жизни и стандартная терапия антисекреторными препаратами была эффективна более чем у 80% пациентов с НЭРБ, что согласуется с вышеуказанными данными.

Важным аспектом лечения любого функционального желудочно-кишечного расстройства является

- **Рисунок 3.** Степень купирования изжоги на фоне проводимой терапии у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью, гиперчувствительным пищеводом и функциональной изжогой

- **Рисунок 3.** Degrees of heartburn relief during therapy in patients with non-erosive reflux disease, hypersensitive esophagus and functional heartburn



НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь; ГП – гиперчувствительный пищевод; ФИ – функциональная изжога

объяснение пациенту взаимосвязей между головным мозгом и желудочно-кишечным трактом, а также потенциальных механизмов нарушения их регуляции, что зачастую требует междисциплинарного подхода к ведению таких пациентов с привлечением врача-психотерапевта. Обучение пациента вместе с оценкой симптомов должно быть частью каждого визита к врачу, особенно перед обсуждением вариантов лечения [24]. Наряду с этим при подтверждении функционального расстройства необходимо акцентировать внимание пациента на доброкачественном течении данного заболевания.

Поскольку у пациентов с ГП симптом изжоги зачастую обусловлен физиологическими кислыми рефлюксами, терапия первой линии включает все те же принципы, которые используются для лечения ГЭРБ. При этом роль коррекции диеты и образа жизни у пациентов с ГП остается неизвестной. Наряду с этим показана высокая эффективность H₂-блокаторов гистаминовых рецепторов и ИПП в купировании изжоги у таких пациентов [25].

У пациентов с ФИ антисекреторные препараты не входят точек приложения. Однако показано косвенное влияние на чувствительность пищевода при применении H₂-блокаторов гистаминовых рецепторов, которые могут служить висцеральными анальгетиками, модулируя пороги восприятия боли и, таким образом, способствуют уменьшению симптомов при ФИ [26].

В случае положительной связи симптомов пациента со стойкими некими или кислыми рефлюксами, а также при отсутствии эффекта от антисекреторной терапии у пациентов с ГП возможно рассмотрение хирургических методов антирефлюксного лечения [27, 28]. Однако согласно современным рекомендациям при ГП необходимо избегать рутинного применения хирургического лечения. Решение о фундопликации должно быть взвешенным, и рассматривать такой подход необходимо только у небольшого числа тщательно отобранных пациентов с ГП [25]. Это обусловлено небольшим количеством работ по оценке эффективности антирефлюксной хирургии у этой группы пациентов, что требует дополнительных исследований. В свою очередь у пациентов с ФИ хирургическое лечение не должно рассматриваться вообще, поскольку не имеет точек приложения и не оказывает влияния на купирование симптомов [29].

Основой терапии ГП и ФИ являются нейромодуляторы: ТЦА и СИОЗС, что обусловлено необходимостью снижения гиперчувствительности пищевода и коррекции сопутствующих психологических нарушений, таких как депрессия, тревога, эмоциональная лабильность [13, 19, 30]. Важно отметить, что СИОЗС обладают только 5-гидрокситриптаминовой активностью и, следовательно, имеют меньше побочных эффектов по сравнению с ТЦА. Кроме того, отмечается лучшая переносимость этого класса препаратов по сравнению с ТЦА. Начальная и максимальная доза СИОЗС при функциональных расстройствах пищевода различается в зависимости от препарата: флуоксетин 10–80 мг/день, пароксетин 10–60 мг/день, циталопрам 10–40 мг/день и сертралин 25–200 мг/сут соответственно [25].

Необходимо отметить, что работ, оценивающих эффективность нейромодуляторов у пациентов с ГП, практически нет. Единственным препаратом, который был исследован у пациентов с ГП, является циталопрам, представитель группы СИОЗС. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 75 пациентов с ГП проводилась оценка циталопрама в дозе 20 мг по сравнению плацебо в купировании симптома изжоги. В конце периода наблюдения, который длился 6 мес., сохранение симптома изжоги отмечалось у 38,5% пациентов, получавших циталопрам, и у 66,7% пациентов, получавших плацебо ($p = 0,021$). Таким образом была показана эффективность циталопрама у пациентов с ГП [21].

Решение о том, какой нейромодулятор лучше использовать при ФИ, зависит от сопутствующих заболеваний пациента и данных анамнеза [19]. В связи с этим эксперты ряда консенсусных документов рекомендуют эмпирически применять любой доступный препарат из вышеуказанных групп в стандартной дозировке [2, 13]. В нашей работе у пациентов с подтвержденным диагнозом ГП или ФИ терапия ТЦА и СИОЗС была эффективна в 80% случаев, что подтверждает обоснованность такого подхода.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к пациентам с изжогой. Назначение антисекреторных препаратов показано преимущественно пациентам с НЭРБ и части пациентам с ГП при наличии связи симптомов с физиологическими кислыми рефлюксами. Антисекреторные препараты при ФИ не имеют точек приложения. Без проведения полного спектра диагностики пациенты с ФИ зачастую попадают в категорию рефрактерной ГЭРБ и длительно могут получать неэффективную терапию, в связи с чем следует избегать рутинного назначения ИПП пациентам с изжогой без предварительного тщательного обследования.

Вместе с тем даже такое таргетирование терапии в зависимости от фенотипизации не обладает потенциалом к абсолютному купированию симптомов у каждой категории пациентов. На настоящий момент появляется все больше данных о релевантности роли нарушения цитопротективных и барьерных свойств слизистой оболочки пищевода в генезе НЭРБ и формировании рефрактерности [31]. 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, включая ребагипид (Ребагит) [31].

Основными механизмами действия ребамипида являются регуляция синтеза эндогенных простагландинов и опосредованное увеличение скорости заживления эрозивно-язвенных дефектов слизистой [31]. Помимо этого, препарат обеспечивает нейтрализацию перекисного окисления липидов, нормализует уровень медиаторов воспаления, способствует улучшению кровоснабжения слизистой, поддерживает эпителиальный барьер путем репарации плотных контактов клеток [31]. 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 [32]. Клинические исследования эффективности ребамипида в рамках комплексной терапии ГЭРБ в настоящее время немногочисленны, однако демонстрируют положительное влияние включения данного препарата в комплексную терапию пациентов с ГЭРБ [9]. В проспективном рандомизированном исследовании N. Yoshida et al. в 2010 г. 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. Так, у 52,4% пациентов, принимавших лансопризол, наблюдались рецидивы симптомов ГЭРБ, тогда как в группе комбинированной терапии этот показатель составил 20% ($p < 0,05$) [33]. В крупном мультицентровом исследовании S.J. Hong et al. в 2016 г. с участием 501 пациента с ГЭРБ было продемонстрировано, что

комбинация эзомепразола и ребамипида оказалась более эффективной при купировании симптоматики заболелания, нежели монотерапия эзомепразолом по данным специальных опросников. 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 $-6,8 \pm 5,9$, $p = 0,009$) [34]. Исходя из вышеперечисленных результатов, вполне обоснованно назначать пациентам с истинной НЭРБ комбинированную терапию ИПП + ребамипид для потенцирования клинического эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, суточная рН-импедансометрия рассматривается как неотъемлемая часть диагностического алгоритма пациентов с симптомами ГЭРБ, поскольку является единственным методом, который позволяет дифференцировать пациентов на НЭРБ, ГП и ФИ. Это обуславливает необходимость более широкого внедрения данной методики в рутинной клинической практике, поскольку более точная диагностика пациентов с симптомами ГЭРБ способствует целевому назначению препаратов и повышает эффективность терапии.



Поступила / Received 27.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2024
Принята в печать / Accepted 12.09.2024

Список литературы / References

- Delshad SD, Almaro CV, Chey WD, Spiegel BMR. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1250–1261.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.014>.
- Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R, Kahrilas PJ, Roman S, Savarino E et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(4):e14075. <https://doi.org/10.1111/nmo.14075>.
- Rettura F, Bronzini F, Campigotto M, Lambiase C, Pancetti A, Berti G et al. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:765061. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.765061>.
- Davis TA, Gyawali CP. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: Diagnosis and Management. *J Neurogastroenterol Motil*. 2024;30(1):17–28. <https://doi.org/10.5056/jnm23145>.
- Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, De Bortoli N, Visaggi P, Furnari M et al. How safe are heartburn medications and who should use them?. *Expert Opin Drug Saf*. 2023;22(8):643–652. <https://doi.org/10.1080/14740338.2023.2238592>.
- Маев ИВ, Бусарова ГА, Андреев ДН. *Болезни пищевода*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 648 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448748.html>.
- Domingues G, Moraes-Filho JPP, Fass R. Refractory Heartburn: A Challenging Problem in Clinical Practice. *Dig Dis Sci*. 2018;63(3):577–582. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-4927-5>.
- Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, Katzka D, Pandolfino J, Savarino E et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2024;73(2):361–371. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330616>.
- Маев ИИ, Баркалова ЕВ, Овсепян МА, Кучерявый ЮА, Андреев ДН. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):76–83. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789276-83>.
- Маев ИВ, Баркалова ЕВ, Овсепян МА, Кучерявый ЮА, Андреев ДН. Possibilities of pH impedance and high-resolution manometry in managing patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):76–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789276-83>.
- Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Трухманов АС, Сторонова ОА, Кучерявый ЮА, Баркалова ЕВ 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>.
- Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Storonova OA, Kucheryavyy YA, Barkalova EV et al. High resolution manometry and new classification of esophageal motility disorders. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):93–100. (In Russ.) <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32780>.
- Маев ИВ, Дичева ДТ, Андреев ДН. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;(4):18–22. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/gastro_4_2012/podkholdy_k_individualizatsii_lecheniya_gastroezofagealnoy_reflyuksnoy_bolezni.html.
- Maev IV, Dicheva DT, Andreev DN. Approaches to the individualization of the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Effective Pharmacotherapy*. 2012;(4):18–22. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6449>.
- Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE, Chang K, Kahrilas PJ, Katz PO et al. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):984–994.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.025>.
- Fass R, Zerbib F, Gyawali CP. AGA Clinical Practice Update on Functional Heartburn: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2286–2293. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.034>.

14. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1368–1379. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.012>.
15. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Трухманов АС, Лапина ТЛ, Сторонова ОА, Зайратьянц ОВ и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Lapina TL, Storonova OA, Zayratyants OV 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.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
16. Broekgaert D, Fischler B, Sifrim D, Janssens J, Tack J. Influence of citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, on oesophageal hypersensitivity: a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(3):365–370. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02772.x>.
17. Ostovaneh MR, Saedi B, Hajifathalian K, Farrokhi-Khajeh-Pasha Y, Fotouhi A, Mirbagheri SS et al. Comparing omeprazole with fluoxetine for treatment of patients with heartburn and normal endoscopy who failed once daily proton pump inhibitors: double-blind placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(5):670–678. <https://doi.org/10.1111/nmo.12313>.
18. Dickman R, Maradey-Romero C, Fass R. The role of pain modulators in esophageal disorders - no pain no gain. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(5):603–610. <https://doi.org/10.1111/nmo.12359>.
19. Patel D, Fass R, Vaezi M. Untangling Nonerosive Reflux Disease From Functional Heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(7):1314–1326. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.057>.
20. Порошина ЕГ. *Антидепрессанты в практике терапевта*. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2019. 52 с. Режим доступа: <http://szgmu-psychiatry.ru/antidepressanty.pdf>.
21. Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, Karamanolis G, Vlachogiannakos J, Triantafyllou K et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1662–1667. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.179>.
22. Кучерявый ЮА, Андреев ДН. Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;(2):15–24. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rxbwvz>.
Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Prospects of acid-related diseases treatment. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii*. 2014;(2):15–24. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rxbwvz>.
23. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА, Шабуров РИ. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):4–11. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000387>.
Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Shaburov RI. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(8):4–11. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000387>.
24. Gabbard S, Vijayvargiya S. Functional heartburn: An underrecognized cause of PPI-refractory symptoms. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(12):799–806. <https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.19006>.
25. Yamasaki T, Fass R. Reflux Hypersensitivity: A New Functional Esophageal Disorder. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(4):495–503. <https://doi.org/10.5056/jnm17097>.
26. Rodriguez-Stanley S, Ciociola AA, Zubaidi S, Proskin HM, Miner PB Jr. A single dose of ranitidine 150 mg modulates oesophageal acid sensitivity in patients with functional heartburn. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(9):975–982. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02217.x>.
27. Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP. Prevalence, characteristics, and treatment outcomes of reflux hypersensitivity detected on pH-impedance monitoring. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(9):1382–1390. <https://doi.org/10.1111/nmo.12838>.
28. Broeders JA, Bredenoord AJ, Hazebroek EJ, Broeders IA, Gooszen HG, Smout AJ. Effects of anti-reflux surgery on weakly acidic reflux and belching. *Gut*. 2011;60(4):435–441. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.224824>.
29. Khajanchee YS, Hong D, Hansen PD, Swanström LL. Outcomes of antireflux surgery in patients with normal preoperative 24-hour pH test results. *Am J Surg*. 2004;187(5):599–603. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2004.01.010>.
30. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Волель БА, Корочанская НВ, Лялюкова ЕА, Мокшина МВ и др. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов и Научного Общества Гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;192(8):5–117. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117>.
Lazebnik LB, Golovanova EV, Volel BA, Korochanskaya NV, Lyalyukova EA, Mokshina MV et al. Functional gastrointestinal disorders. Overlap syndrome. Clinical guidelines. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;192(8):5–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117>.
31. Андреев ДН, Заборовский АВ, Лобанова ЕГ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: новые подходы к оптимизации фармакотерапии. *Медицинский совет*. 2021;(5):30–37. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-30-37>.
Andreev DN, Zaborovskiy AV, Lobanova EG. Gastroesophageal reflux disease: new approaches to optimizing pharmacotherapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(5):30–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-30-37>.
32. Gweon TG, Park JH, Kim BW, Choi YK, Kim JS, Park SM 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;12(1):46–50. <https://doi.org/10.5009/gnl17078>.
33. 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):3393–3398. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1166-9>.
34. Hong SJ, Park SH, Moon JS, Shin WG, Kim JG, Lee YC 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. <https://doi.org/10.5009/gnl15537>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.В. Маев, М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев, Е.В. Баркалова, Р.И. Шабуров, Л.А. Тарарина

Концепция и дизайн исследования – И.В. Маев, М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев, Е.В. Баркалова, Л.А. Тарарина

Написание текста – М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев

Сбор и обработка материала – М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев, Е.В. Баркалова

Обзор литературы – М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев

Анализ материала – М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев, Е.В. Баркалова, Л.А. Тарарина

Статистическая обработка – Д.Н. Андреев

Редактирование – М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев

Утверждение окончательного варианта статьи – И.В. Маев, М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев, Е.В. Баркалова, Р.И. Шабуров, Л.А. Тарарина

Contribution of authors:

Concept of the article – Igor V. Maev, Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev, Elena V. Barkalova, Rafik I. Shaburov, Larisa A. Tararina

Study concept and design – Igor V. Maev, Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev, Elena V. Barkalova, Larisa A. Tararina

Text development – Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev

Collection and processing of material – Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev, Elena V. Barkalova

Literature review – Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev

Material analysis – Igor V. Maev, Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev, Elena V. Barkalova, Larisa A. Tararina

Statistical processing – Dmitry N. Andreev

Editing – Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev

Approval of the final version of the article – Igor V. Maev, Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev, Elena V. Barkalova, Rafik I. Shaburov, Larisa A. Tararina

Информация об авторах:

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>; igormaev@rambler.ru

Овсепян Мария Александровна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4511-6704>; proped2022@gmail.com

Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>; dna-mit8@mail.ru

Баркалова Елена Вячеславовна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5882-9397>; maslovaalena@mail.ru

Шабуров Рафик Исхакович, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; главный врач, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будайская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9741-0150>; rafik1967@rambler.ru

Тарарина Лариса Анатольевна, старший преподаватель кафедры фармакологии, младший научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-8006-698X>; pharmacology@list.ru

Information about the authors:

Igor V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>; igormaev@rambler.ru

Mariia A. Ovsepiyan, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Researcher of the Laboratory of Functional Research Methods in Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4511-6704>; solnwhsko_@mail.ru

Dmitry N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Researcher, Laboratory of Functional Research Methods in Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>; dna-mit8@mail.ru

Elena V. Barkalova, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Head of the Laboratory of Functional Research Methods in Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5882-9397>; maslovaalena@mail.ru

Rafik I. Shaburov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Chief Medical Officer, Central Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 2, Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9741-0150>; rafik1967@rambler.ru

Larisa A. Tararina, Senior Lecturer of the Department of Pharmacology, Junior Researcher of the Laboratory of Functional Research Methods in Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8006-698X>; pharmacology@list.ru