

**А.Е. Шкляев, В.М. Дударев\***

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевск, Россия



# ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ: ДИАГНОСТИКА, МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, БАЛЬНЕОТЕРАПИЯ

**A.E. Shklyayev, V.M. Dudarev\***

Izhevsk State Medical Academy, department of faculty therapy with endocrinology and hematology courses, Izhevsk, Russia

## Gastroesophageal Reflux Disease: Diagnosis, Medication, Balneotherapy

**Резюме**

В статье приведены современные взгляды на проблему гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Представлены данные о распространенности и факторах риска развития заболевания. Сделан акцент на особой роли слабокислых и слабощелочных рефлюксов в патогенезе ГЭРБ, которые, в сочетании с дисфункцией нижнего пищеводного сфинктера и нарушениями моторно-эвакуаторной функции желудка, являются важными факторами, определяющими недостаточную эффективность стандартной антисекреторной терапии. Подчеркивается исключительная важность метода 24-часовой рН-импедансометрии для дифференциальной диагностики неэрозивной формы ГЭРБ с функциональной изжогой и гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу (т.н. гиперсенситивный пищевод). Приведены данные результатов отечественных и зарубежных исследований, посвященных оценке эффективности применения физиотерапевтических методов и питьевой бальнеотерапии у больных ГЭРБ.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нижний пищеводный сфинктер, мониторинг рН пищевода, бальнеотерапия

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

**Источники финансирования**

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 27.12.2021 г.

Принята к публикации 16.03.2022 г.

**Для цитирования:** Шкляев А.Е., Дударев В.М. ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ: ДИАГНОСТИКА, МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, БАЛЬНЕОТЕРАПИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(3): 195-202. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-195-202. EDN: MNAWEH

**Abstract**

The article presents modern views on the problem of gastroesophageal reflux disease (GERD). Data on the prevalence and risk factors for the development of the disease are presented. Emphasis is placed on the special role of slightly acidic and slightly alkaline reflux in the pathogenesis of GERD, which, in combination with dysfunction of the lower esophageal sphincter and impaired motor-evacuation function of the stomach, are important factors, determining the the lack of effectiveness of standard antisecretory therapy. The exceptional importance of the 24-hour pH impedanceometry method is emphasized for the differential diagnosis of the non-erosive form of GERD with functional heartburn and hypersensitivity of the esophagus to reflux (the so-called hypersensitive esophagus). The data of the results of domestic and foreign studies devoted to the evaluation of the effectiveness of the use of physiotherapeutic methods and drinking balneotherapy in patients with GERD are given.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, lower esophageal sphincter, esophageal pH monitoring, balneotherapy

\*Контакты: Валерий Михайлович Дударев, e-mail: flatly@yandex.ru

\*Contacts: Valery M. Dudarev, e-mail: flatly@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5840-461X>

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

### Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 27.12.2021

Accepted for publication on 16.03.2022

**For citation:** Shklyayev A.E., Dudarev V.M. Gastroesophageal Reflux Disease: Diagnosis, Medication, Balneotherapy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(3): 195-202. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-195-202. EDN: MNAWEH

ГП — гиперсенситивный пищевод, ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ИПП — ингибиторы протонной помпы, НПС — нижний пищеводный сфинктер, ФИ — функциональная изжога, NO — оксид азота

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) уже в течение многих лет является одной из наиболее сложных проблем гастроэнтерологии и терапии. В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ данная нозология определяется как хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и, в ряде случаев, дуоденального содержимого, что приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов, к повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных цилиндрической метаплазии [1].

## Эпидемиология ГЭРБ

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что распространенность ГЭРБ в популяции варьирует от 8,8 до 33,1 %, а показатели заболеваемости имеют неуклонную тенденцию к росту во всех регионах мира. Самые высокие показатели распространенности ГЭРБ фиксируются в Европе и Северной Америке, а самые низкие — в странах Азии [1, 2]. В нашей стране, по различным данным, частота регистрации ГЭРБ колеблется от 11,3 до 23,6 %. Эзофагит в общей популяции регистрируется в 5–6 % случаев, при этом, у 65–90 % пациентов процесс имеет умеренную выраженность, а у 10–35 % развиваются признаки тяжелого эзофагита. Распространенность пищевода Баррета (замещение плоского эпителия в слизистой оболочке дистального отдела пищевода железистым цилиндрическим метаплазированным, повышающее риск развития аденокарциномы пищевода) среди лиц с эзофагитом приближается к 8 %, с колебаниями в диапазоне от 5 до 30 % [1, 3].

В течение последнего десятилетия отмечаются как значительно более частая регистрация ГЭРБ среди лиц молодого возраста, так и рост числа эрозивно-язвенных форм рефлюкс-эзофагита [4]. Особенностью ГЭРБ является чрезвычайно негативное влияние на

качество жизни пациентов; данное заболевание даже «опережает» в этом отношении такие нозологии, как язвенная болезнь, стенокардия и хроническая сердечная недостаточность [5].

## Некоторые патофизиологические механизмы развития ГЭРБ

Из предрасполагающих факторов важное значение в развитии ГЭРБ имеют дисфункции психоэмоциональной сферы, курение, избыточное потребление алкоголя, повторные беременности, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы [4]. Особую роль в патогенезе заболевания играет чрезвычайно распространенные в популяции избыточная масса тела и ожирение [6]. Известно, что ожирение сопровождается значительным повышением уровня лептина в крови, который стимулирует выработку гастро-интестинальных пептидов, в первую очередь, грелина, а также — нейропептидов (вазоактивный интестинальный пептид), что, в свою очередь, вызывает образование оксида азота (NO) в миоцитах пищевода и желудка. Известно, что NO снижает тонус нижнего пищеводного сфинктера (НПС), являясь главным медиатором, определяющим степень его расслабления; кроме того, NO уменьшает и перистальтическую активность пищевода, что, в конечном итоге, ведет к снижению антирефлюксного барьера [7]. С другой стороны, жировая ткань «ответственна» за гиперпродукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкины  $-1\beta$  и  $-6$ , фактор некроза опухоли  $\alpha$ ), играющих важную роль в патогенезе ГЭРБ; последние вызывают воспаление слизистой оболочки пищевода и нарушают ее барьерные свойства, что делает слизистую оболочку особенно восприимчивой к повреждениям, обусловленным заболеванием [8, 9].

По мнению экспертов, ГЭРБ является сложным заболеванием с гетерогенной симптоматикой и мультифакториальным патогенезом, для которого неприемлемы упрощенные диагностические алгоритмы и классификации [10, 11]. Несмотря на то, что ГЭРБ относится к т.н. кислотозависимым заболеваниям, ее патогенез характеризуется сложностью и многокомпонентностью, чем обусловлена, по-видимому, проблема недостаточного контроля симптомов даже при использовании самой современной фармакотерапии.

Кроме эффектов, связанных с попаданием в нижнюю треть пищевода агрессивного рефлюктата, содержащего соляную кислоту и пепсин, в патогенезе ГЭРБ большое значение имеет несостоятельность антирефлюксного барьера, обусловленная нарушением интрамуральной иннервации НПС, а также его спонтанной функциональной релаксацией [12, 13].

Современные антисекреторные препараты в большинстве случаев позволяют контролировать внутрижелудочную кислотность на уровне 5–6 ед. рН, однако никак не влияют на функцию нижнего пищеводного сфинктера и не могут предупредить проникновение нейтрализованного до слабокислых значений содержимого в пищевод, что, вероятно, объясняет устойчивость симптомов ГЭРБ на фоне приёма ингибиторов протонной помпы (ИПП). Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что кислый характер рефлюктата имеет место лишь у 50% больных ГЭРБ, тогда как в 39,7% случаев выявляется кислый рефлюкс с желчным компонентом, а у 10,3% пациентов регистрируется желчный рефлюкс. Именно такие, не кислые (слабокислые и слабощелочные) рефлюксы являются, по видимому, причиной недостаточной эффективности проводимой антисекреторной терапии [14]. Следует отметить, что решающее значение в диагностике т.н. не кислых рефлюксов играет метод многоканальной суточной импеданс-рН-метрии [15].

Важную роль в патогенезе ГЭРБ играет т.н. нарушение пищеводного клиренса, проявляющееся недостаточностью вторичной перистальтики пищевода, определяющей обратную «эвакуацию» рефлюктата в желудок [16]; исследователи подчеркивают значимость уменьшения выработки бикарбонатов в пищеводе [4, 12]. Особое значение в развитии заболевания имеет повышение внутрижелудочного давления, вследствие нарушений моторно-эвакуаторной функции, а также — дуоденогастральный рефлюкс [17]. При хроническом дуоденогастральном рефлюксе в желудок попадает щелочной рефлюктат, что повышает риск развития эрозивно-язвенного рефлюкс-эзофагита и пищевода Баррета [18].

По мнению Циммермана Я.С. и соавт. (2016г), одним из ключевых патогенетических факторов развития ГЭРБ является снижение резистентности слизистой оболочки пищевода к факторам агрессии, обусловленное дисбалансом предэпителиальных, эпителиальных, постэпителиальных и функциональных защитных компонентов [4]. Предэпителиальный защитный барьер реализуется слизистым покрытием и бикарбонатными ионами, нейтрализующими протоны кислого рефлюктата, забрасываемого в пищевод; он обеспечивает поддержание уровня рН в пищеводе в пределах 7,3 — 7,4. При ГЭРБ образование предэпителиальных протективных факторов существенно снижено. Структурные и функциональные особенности эпителиоцитов пищевода, а также — процесс их непрерывной регенерации, являются основой эпителиального уровня защиты, препятствующего повреждению слизистой оболочки. Состояние микроциркуляции

слизистой оболочки пищевода определяет т.н. постэпителиальный уровень защиты и служит основой клеточной резистентности, противостоящей протонной агрессии желудочного сока.

## К вопросу дифференциальной диагностики ГЭРБ

Достаточно важным и непростым клиническим аспектом проблемы ГЭРБ является проведение дифференциальной диагностики неэрозивной формы заболевания с т.н. функциональной изжогой (ФИ) и гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу — гиперсенситивный пищевод (ГП). Недавно было высказано предположение, что в возникновении симптомов рефлюкса важную роль играет висцеральная гиперчувствительность, обусловленная состоянием ванилоидных рецепторов 1 [19]. В клинической практике «золотым стандартом» проведения дифференциальной диагностики указанных состояний у пациентов с изжогой и нормальной эндоскопической картиной является 24-часовая рН-импедансометрия [20]. Пациенты, предъявляющие жалобы на изжогу, но не имеющие патологических изменений слизистой оболочки пищевода по данным эндоскопического исследования, в соответствии с Римскими критериями функциональных заболеваний пищевода IV пересмотра могут быть разделены на две группы (рис. 1): больные, у которых ранее не была верифицирована ГЭРБ и лица с уже подтвержденным диагнозом ГЭРБ (например, по данным рН-метрии). Лицам первой группы, перед назначением ИПП или по прошествии т.н. «отмывочного» периода (отмена ИПП в течение 7 дней), проводится суточная внутрипищеводная рН-импедансометрия; по результатам исследования пациенты первой группы делятся на три подгруппы: лица с повышенной экспозицией соляной кислоты в пищеводе (неэрозивная ГЭРБ), имеющие, наряду с нормальными показателями кислотной экспозиции, связь между возникновением симптомов и эпизодами физиологического рефлюкса (т.н., гиперчувствительность пищевода к рефлюксу), и, наконец, лица с нормальной экспозицией кислоты в пищеводе и отсутствием связи между появлением симптомов и эпизодами рефлюкса (ФИ). При установленном ранее диагнозе ГЭРБ (2-я группа) внутрипищеводная рН-импедансометрия выполняется на фоне приема больными ИПП. Диагноз «рефрактерная ГЭРБ» устанавливается при регистрации повышенной экспозиции соляной кислоты в пищеводе несмотря на проводимую антисекреторную терапию. Пациенты, имеющие нормальные показатели кислотной экспозиции на фоне терапии ИПП и эпизоды физиологических рефлюксов (как правило, не кислых), расцениваются как лица с ГЭРБ и гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу одновременно; больные, у которых симптомы на фоне терапии не сочетаются с эпизодами рефлюксов, вероятнее всего, имеют сочетание ГЭРБ и ФИ [21].



Рисунок 1. Дифференциальная диагностика при изжоге на фоне нормальной эндоскопической и гистологической картины слизистой оболочки пищевода [21]

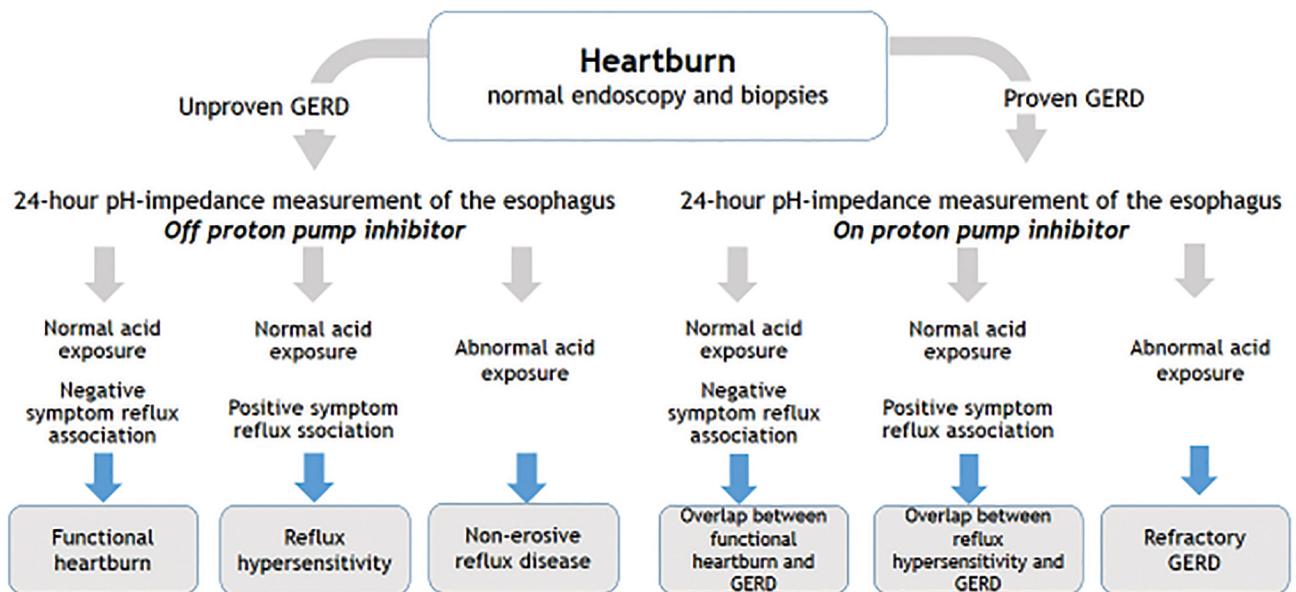


Figure 1. Differential diagnosis of heartburn against the background of a normal endoscopic and histological picture of the esophageal mucosa [21]

## Терапия ГЭРБ: проблемы, пути решения

Одной из серьезных проблем ГЭРБ является недостаточная эффективность проводимой кислотосупрессивной терапии. Несмотря на высокую эффективность ИПП, имеется немало данных об их клинической «несостоятельности» у ряда пациентов. Известно, что не менее трети больных ГЭРБ продолжают испытывать симптомы, обусловленные рефлюксом, и на фоне приема ИПП [22]. О рефрактерной ГЭРБ принято

говорить при отсутствии полного заживления слизистой оболочки пищевода и/или удовлетворительного купирования беспокоящих симптомов после проведения полного курса терапии ИПП в стандартной (один раз в день) дозировке (для эрозивного эзофагита курс лечения длится 8 недель, а для неэрозивной ГЭРБ — 4 недели) [1]. Принято выделять несколько причин неэффективности кислотосупрессивной терапии ГЭРБ. Во-первых — обусловленная генетически неспособность ИПП поддерживать pH в пищеводе на уровне выше 4 в течение не менее чем 16 часов в сутки в связи

с быстрым метаболизмом и элиминацией препарата (проблема генетического полиморфизма изофермента CYP2C19 цитохрома P450) [23]. Во-вторых, причиной неэффективности ИПП может быть слабый рефлюкс, а также, преобладание в рефлюктате содержимого двенадцатиперстной кишки с преимущественно щелочной средой. Как уже упоминалось, рефлюктат имеет преимущественно кислый характер лишь у половины больных ГЭРБ [24]. Неэффективность ИПП нередко обусловлена несоблюдением рекомендаций врача, неправильным выбором суточной дозы препарата и длительности лечения [25]. Кроме того, одним из механизмов формирования у больных ГЭРБ рефрактерности к терапии может являться дисбаланс между клеточным и гуморальным звеньями иммунитета, детерминированный как фенотипом макрофагов, так и другими иммунными и неиммунными клетками, выделяющими цитокины. В частности, установлено что высокий уровень тканевого интерлейкина-1 $\beta$  служит предиктором торпидного течения ГЭРБ, особенно при наличии продолжительного кислого рефлюкса, а высокий тканевой уровень интерлейкина-8, являющегося мощным хемоаттрактантом и активатором лейкоцитов и других неиммунных клеток, предопределяет рецидивирование ГЭРБ в течение 3 лет несмотря на проводимую терапию [26].

Среди подходов к терапии рефрактерной ГЭРБ рассматриваются: удвоение дозы ИПП, применение ИПП с модифицированным высвобождением, добавление блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов (купирование «ночных прорывов»), применение прокинетики и препаратов урсодезоксихолевой кислоты [1, 4]. В этой связи нельзя не упомянуть результаты проведенных недавно исследований, позволяющие предположить увеличение риска заболевания новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у лиц, принимающих высокие дозы ИПП [27].

Особого внимания заслуживают подходы к терапии ФИ и ГП. У лиц с ГП, имеющих физиологические кислые рефлюксы, как правило, отмечается хороший эффект терапии ИПП. Пациенты же со слабыми и щелочными рефлюксами обычно рефрактерны к антисекреторным препаратам. Принимая во внимание роль висцеральной гиперчувствительности, нарушений восприятия и обработки сигналов в центральной нервной системе в развитии указанных состояний, препаратами, эффективными для лечения пациентов с ФИ и ГП, остаются трициклические антидепрессанты, назначаемые в небольших дозах (имипрамин по 50 мг в сутки, и amitриптилин по 10–20 мг в сутки), а также — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (сертралин по 50–200 мг в сутки, пароксетин по 50–75 мг в сутки, циталопрам по 20 мг в сутки) [20].

Широкая распространенность ГЭРБ в популяции и недостаточная эффективность кислотосупрессивной терапии определяют актуальность поиска альтернативных методов лечения заболевания, среди которых важное место занимают физио- и бальнеотерапия.

В качестве физиотерапевтических методов в лечении ГЭРБ использовались синусоидальные модулированные токи (СМТ), импульсная низкочастотная электротерапия по методике электросна и транскраниальная электростимуляция, электромагнитное поле сверхвысокой частоты, структурно-резонансная электромагнитотерапия, переменное магнитное поле низкой частоты, низкоинтенсивное лазерное излучение; в основе лечебного применения указанных методов лежат сложнорефлекторные реакции организма, приводящие к нормализации изменений в нервной и эндокринной системах с улучшением адаптивных, защитных и компенсаторных возможностей [28]. В частности, Корепанов А.М. и Михайлова М.Д. (2011г) предложили использование у больных ГЭРБ СМТ-фореза хлоридного йодобромного раствора. Зафиксирована положительная динамика ряда клинико-функциональных показателей: исчезновение или уменьшение диспепсических проявлений и болевого синдрома, благоприятное изменение слизистой оболочки пищевода и снижение уровня тревожности [29].

Проведенные ранее исследования свидетельствуют об эффективности использования бальнеотерапии у пациентов с ГЭРБ. Так, еще в 2006г. Эфендиевой М.Т. и соавт. представлены результаты лечебного применения гидрокарбонатно-сульфатной магниевой-натриевой минеральной воды у пациентов неэрозивной ГЭРБ с кардиальными проявлениями. Было отмечено, что питьевой курс бальнеотерапии способствует улучшению функции НПС (снижение индекса рефлюкса в 3 раза), исчезновению гиперемии и отека слизистой оболочки пищевода (у 62% пациентов); авторы объясняют зафиксированные положительные эффекты нормализацией процессов вегетативной регуляции [30]. Вологжаниной Л.Г. и Владимирским Е.В. проведен анализ лечения 30 пациентов с ГЭРБ, разделенных на две группы. Пациенты 1-й группы получали медикаментозную терапию (омепразол 20 мг 2 раза в сутки, мотилиум 10 мг 3 раза в сутки) и сульфатно-магниевой-кальциевую минеральную воду «Ключи» (200 мл 3 раза в сутки). Пациенты 2-й группы получали те же препараты, но без минеральной воды; эффективность лечения оценивалась по данным эзофагогастродуоденофиброскопии, морфологического исследования биоптатов желудка и пищевода, 24-часовой рН-метрии пищевода и желудка. Полученные авторами результаты свидетельствовали о том, что добавление минеральной воды «Ключи» к стандартной терапии ГЭРБ сокращает время коррекции клинических, эндоскопических и морфологических проявлений заболевания [31]. По данным исследования, выполненного в Башкортостане, курсовое применение питьевой слабуминерализованной гидрокарбонатно-сульфатной кальциево-магниевой минеральной воды «Казанчинская» у больных неэрозивной ГЭРБ способствует улучшению функционального состояния НПС с достоверным уменьшением индекса рефлюксов (по-видимому, вследствие нормализации выработки вазоактивного интерстициального полипептида), оказывает

выраженное противовоспалительное действие, сохраняющееся в течение 6 месяцев [32]. Казюлиным А.Н. и соавт. (2016г) представлены результаты изучения эффективности применения минеральной природной гидрокарбонатной натриевой воды Боржомского месторождения у больных ГЭРБ без эзофагита. В группе пациентов, получавших комбинированное лечение (ИПП и минеральную воду) зафиксировано более быстрое, чем на фоне монотерапии ИПП, исчезновение таких проявлений ГЭРБ, как изжога, отрыжка, горечь во рту, нарушение сна. Авторы полагают, что положительный клинический эффект у пациентов, получавших комбинированную терапию, обусловлен более выраженным кислотосупрессивным эффектом последней, а также, нормализующим влиянием микронутриентов, содержащихся в минеральной воде, на функциональное состояние верхних отделов пищеварительного тракта [33]. В открытом одноцентровом экспериментальном клиническом исследовании, проведенном в Германии, оценивалась эффективность и безопасность применения минеральной воды с высоким содержанием гидрокарбоната у пациентов с ГЭРБ [34]. Была продемонстрирована высокая эффективность бальнеотерапии в уменьшении частоты и тяжести изжоги, улучшении параметров качества жизни пациентов. В исследование Dragomiretska N. et al. (2020г) было включено 90 пациентов с ГЭРБ. После предварительного обследования все пациенты были случайным образом разделены на три группы по 30 человек. В контрольной группе (группа 1) назначались ИПП, пациенты 2-й группы дополнительно к ИПП получали борную высокоминерализованную бикарбонатно-натриевую воду. Пациентам 3-й группы дополнительно к базовой терапии было назначено курсовое лечение высокоминерализованной сульфатно-гидрокарбонатной натрий-магниевой водой. Применение базового лечебного комплекса в течение месяца в контрольной группе не привело к значительному нивелированию диспептического и астенического синдромов. Применение борной высокоминерализованной бикарбонатной воды привело к значительному уменьшению абдоминальной боли и диспептических проявлений, улучшению кислотообразующей функции желудка, однако, не было зарегистрировано достоверной динамики параметров цитолитического, мезенхимально-воспалительного и холестатического синдромов. Применение высокоминерализованной сульфатно-гидрокарбонатной натриево-магниевой воды способствовало устранению диспепсии и болевого синдрома, а также нормализации функционального состояния печени [35].

Особого внимания заслуживает вопрос изучения механизмов влияния минеральной воды на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта у пациентов с ГЭРБ. Среди вероятных, следует рассматривать прямое буферное действие анионов минеральной воды на протоны желудочного сока [36], снижение активности перекисного окисления липидов [37], противовоспалительный эффект питьевой бальнеотерапии

[38], нейрогуморальную регуляцию моторики нижнего пищеводного сфинктера за счет нормализации выработки вазоактивного интерстициального полипептида [32], положительное влияние бальнеотерапии на состояние углеводного обмена пациентов [39]. Вместе с тем, многие аспекты обоснования лечебного применения питьевых минеральных вод у больных ГЭРБ требуют направленного изучения.

Таким образом, проблема контроля симптомов и улучшения прогноза больных ГЭРБ, несмотря на наличие современных методов диагностики и фармако-терапии, сохраняет свою актуальность. Заболевание имеет сложный, многокомпонентный патогенез, многие звенья которого требуют направленного изучения и уточнения, а подходы к лечению — совершенствования и персонификации. Одним из возможных направлений повышения эффективности лечения пациентов с ГЭРБ может являться питьевая бальнеотерапия.

#### Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

**Шкляев А.Е.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4479-508X>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственный за все аспекты работы

**Дударев В.М.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5840-461X>): сбор, анализ и интерпретации данных, подготовка рукописи, ответственный за все аспекты работы

#### Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

**Shklyayev A.E.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4479-508X>): concept and design development, data collection, analysis and interpretation, critical intellectual content validation, final approval of the manuscript for publication, responsible for all aspects of the work

**Dudarev V.M.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5840-461X>): collection, analysis and interpretation of data, preparation of a manuscript, responsible for all aspects of the work.

#### Список литературы / References:

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(4): 70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
2. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020; 30(4): 70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97> [In Russian].
3. 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: 871-880.

3. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). *Терапевтический архив*. 2011; 83 (1): 45-50.  
Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., et al. Results of a multi-center trial «Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia» (MEGRE). *Terapevticheskii arkhiv*. 2011; 83 (1): 45-50 [In Russian].
4. Циммерман Я.С., Вологжанина Л.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современное состояние проблемы и перспективы. *Клин. мед.* 2016; 94 (7): 485—496. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-7-485-496.  
Tzimmerman Ya.S., Volozhzhaniina L.G. Gastroesophageal reflux disease: current views and prospects. *Klin. med*: 2016; 94 (7): 485—496. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-7-485-496 [In Russian].
5. Mittal R., Vaezi M. Esophageal Motility Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease. *N Engl J Med*. 2020 Nov 12;383(20):1961-1972. doi: 10.1056/NEJMra2000328.
6. Mehta R.S., Nguyen L.H., Ma W., et al. Association of diet and lifestyle with the risk of gastroesophageal reflux disease symptoms in US women. *JAMA Intern Med*. 2021 Apr 1;181(4):552-554. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.7238.
7. Звенигородская Л.А., Нилова Т.В., Бондаренко Е.Ю. Регуляция оксида азота и терапия при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с абдоминальным ожирением. *Русский медицинский журнал*. 2011; 19 (17): 1097—1099.  
Zvenigorodskaya L.A., Nilova T.V., Bondarenko E.Yu. Regulation of nitric oxide and therapy for gastroesophageal reflux disease in patients with abdominal obesity. *Russian medical journal*. 2011; 19 (17): 1097—1099 [In Russian].
8. Лямина С.В., Маев И.В., Калиш С.В., и др. Особенности функциональной активности макрофагального звена иммунитета при ГЭРБ в зависимости от типа рефлюксата: in vitro модель. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (2): 19-23. [https:// doi.org/10.26442/terarkh201890219-23](https://doi.org/10.26442/terarkh201890219-23).  
Lyamina S.V., Maev I.V., Kalish S.V., et al. Features of the functional activity of macrophage link of immunity with gastroesophageal refluxdisease depending on the type of reluctant: in vitro model. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018; 90 (2): 19-23. [https:// doi.org/10.26442/terarkh201890219-23](https://doi.org/10.26442/terarkh201890219-23) [In Russian].
9. Paris S., Ekeanyanwu R., Jianghttps Y., et al. Obesity and its effects on the esophageal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* . 2021 Sep 1; 321(3): G335-G343. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00199.2021>
10. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut* Published Online First: 03 February 2018. doi:10.1136/gutjnl-2017-314722.
11. Zheng Z., Shang Y., Wang N. et al. Current Advancement on the Dynamic Mechanism of Gastroesophageal Reflux Disease. *Int J Biol Sci* 2021; 17(15): 4154-4164. doi:10.7150/ijbs.65066.
12. Tack J., Pandolfino J. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018 Jan; 154(2): 277-288. doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.047.
13. Altomare A., Guarino M.P., Cocca S., Emerenziani S., Cicala M. Gastroesophageal reflux disease: Update on inflammation and symptom perception. *World J Gastroenterol*. 2013;19: 6523-6528.
14. Лишук Н.Б., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Дифференцированная терапия «некислых» форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (4): 57-63. doi: 10.17116/terarkh101789457-63.
15. Lishchuk N.B., Simanenkov V.I., Tikhonov S.V. Differentiation therapy for non-acidic gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017; 89 (4): 57-63. doi: 10.17116/terarkh101789457-63 [In Russian].
15. Сторонова О.А., Трухманов А.С. 24-часовая рН-импедансометрия. Дифференциальный диагноз функциональных заболеваний пищевода. Пособие для врачей. Под ред. Ивашкина В.Т. М. МЕДПРАКТИКА-М. 2018; 32 с.  
Storonova O.A., Trukhmanov A.S. 24-hour impedance pH measurement. Differential diagnosis of functional diseases of the esophagus. The guide for doctors. ed. Ivashkin V.T. M. MEDPRACTICA-M. 2018; 32 p. [In Russian].
16. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Роль двигательных нарушений пищевода и желудка в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015; 25 (5): 10–15.  
Yevsyutina Yu.V., Trukhmanov A.S. The role of esophageal and stomach motility disorders in pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015; 25 (5): 10–15 [In Russian].
17. Джулай Г.С., Секарева Е.В. Секреторная и моторно-эвакуаторная активность желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с ГЭРБ, ассоциированной с разными типами рефлюкса. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (2): 16-20. doi: 10.17116/terarkh201688216-20.  
Dzhulay G.S., Sekareva E.V. Gastric and duodenal secretory and motor-evacuatory activity in patients with gastroesophageal reflux disease associated with different types of reflux. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016; 88 (2): 16-20. doi: 10.17116/terarkh201688216-20 [In Russian].
18. Souza R.F. Reflux esophagitis and its role in the pathogenesis of Barrett's metaplasia. *J Gastroenterol*. 2017; 52: 767-76. doi: 10.1007/s00535-017-1342-1.
19. Ustaoglu A., Sawada A., Lee Ch., et al. Heartburn sensation in nonerosive reflux disease: pattern of superficial sensory nerves expressing TRPV1 and epithelial cells expressing ASIC3 receptors. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2021 May 1; 320(5): G804-G815. doi: 10.1152/ajpgi.00013.2021.
20. Баркалова Е.В., Кучерявый Ю.А., Овсепян М.А., и др. Изжога у больных без эзофагита: дифференциальная диагностика. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; 158(10): 74–79. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-158-10-74-79.  
Barkalova E.V., Kucheryavyy Yu.A., Ovsepiyan M.A., et al. Heartburn in patients without esophagitis. differential diagnosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; 158 (10): 74–79. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-158-10-74-79 [In Russian].
21. Шептулин А.А., Кайбышева В.О. Функциональная изжога и гиперчувствительность пищевода к рефлюксу (По материалам Римских критериев функциональных заболеваний пищевода IV пересмотра). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27(2): 13-18.  
Sheptulin A.A., Kaybysheva V.O. Functional heart-burn and reflux hypersensitivity syndrome (according to the Rome-IV functional esophageal disease diagnostic criteria). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017; 27(2): 13-18 [In Russian].
22. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Румянцева Д.Е. Современные достижения в диагностике и лечении

- рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2018; 90(8): 4–12. <https://doi.org/10.26442/terarkh20189084-12>.
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Romyantseva D.E. Modern achievements in the diagnosis and treatment of the refractory gastroesophageal reflux disease. *Терапевтический архив*. 2018; 90(8): 4–12. <https://doi.org/10.26442/terarkh20189084-12> [In Russian].
23. Ichikawa H., Sugimoto M., Sugimoto K., et al. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016; 31:716–26. DOI: 10.1111/jgh.13233.
  24. Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Внутрипищеводная pH-импедансометрия в диагностике ГЭРБ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013; (2): 4–12. Kaibysheva V.O., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Intraesophageal impedance pH measurement in the diagnosis of GERD. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013; (2): 4–12 [In Russian].
  25. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Алгоритм ведения пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ. *Русский медицинский журнал*. 2015; 28:1682–1683. Yevsyutina Yu.V., Trukhmanov A.S. Algorithm for the management of patients with refractory GERD. *Russian medical journal*. 2015; 28:1682–1683 [In Russian].
  26. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Новый взгляд на проблему гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 5: 4–9. Yevsyutina Yu.V., Trukhmanov A.S. A new look at the problem of gastroesophageal reflux disease, refractory to treatment with proton pump inhibitors. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014; 5: 4–9 [In Russian].
  27. Almario Ch.V., Chey W.D., Brennan M.R., Spiegel B.M.R. Increased risk of COVID-19 among users of proton pump inhibitors. *The American Journal of Gastroenterology*: October 2020 — Volume 115 — Issue 10 — p 1707-1715 doi: 10.14309/ajg.0000000000000798.
  28. Разумов А.Н., Эфендиева М.Т., Бадтиева В.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с кардиальными проявлениями: перспективы немедикаментозных методов лечения. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2020; 97(1): 75–81. <https://doi.org/10.17116/kurort20209701175>. Razumov A.N., Efendieva M.T., Badtieva V.A. Gastroesophageal reflux disease with cardiac manifestations: perspectives of non-pharmacological treatment methods. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2020; 97(1): 75–81. <https://doi.org/10.17116/kurort20209701175> [In Russian].
  29. Корепанов А.М., Михайлова М.Д. Применение курортных факторов в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2011; 2: 27–30. Korepanov A.M., Mikhailova M.D. The use of spa factors in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2011; 2: 27–30 [In Russian].
  30. Эфендиева М.Т., Бадтиева В.А., Русенко Н.И. Магнийсодержащие минеральные воды в лечении больных с кардиальными проявлениями ГЭРБ. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2006; 6: 31–34. Efendieva M.T., Badtieva V.A., Rusenko N.I. Magnesium-containing mineral waters in the treatment of patients with cardiac manifestations of GERD. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2006; 6: 31–34 [In Russian].
  31. Воложанина Л.Г., Владимирский Е.В. Эффективность применения питьевой сульфатной магниево-кальциевой минеральной воды в комплексном лечении больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, сочетающейся с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2005; 6: 17–19. Vologzhanina L.G., Vladimirovsky E.V. The effectiveness of the use of drinking sulphate magnesium-calcium mineral water in the complex treatment of patients with duodenal ulcer disease, combined with gastroesophageal reflux disease. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2005; 6: 17–19 [In Russian].
  32. Усманов Ф.Ф., Гильмутдинов А.Р., Кунафин А.Ф., и др. Применение питьевой минеральной воды в терапии больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013; 8(6): 135–137. Usmanov F.F., Gilmutdinov A.R., Kunafin A.F., et al. Potable mineral water in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease. *Bashkortostan medical journal*. 2013; 8(6): 135–137 [In Russian].
  33. Казюлин А.Н., Дичева Д.Т., Парцваниа-Виноградова Е.В. Изучение терапевтической эффективности применения минеральной природной воды Боржомского месторождения у пациентов с ГЭРБ. *Фарматека*. 2016; 15: 44–53. Kazyulin A.N., Dicheva D.T., Partsvaniya-Vinogradova E.V. Evaluation of the therapeutic effectiveness of the use of natural borjomi mineral water in patients with gastroesophageal disease. *Farmateka*. 2016; 15: 44–53 [In Russian].
  34. Beer A.M., Uebelhack R., Pohl U. Efficacy and tolerability of hydrogen carbonate-rich water for heartburn. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016; 7(1): 171–180. DOI: 10.4291/wjgp.v7.i1.171.
  35. Dragomiretska N., Babov K., Gushcha S., et al. Application of mineral waters in the complex treatment of patients with gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2020 Sep; 66(3): 225–237. doi: 10.23736/S1121-421X.20.02601-X.
  36. Jamie A Koufman J.A., Johnston N. Potential benefits of pH 8.8 alkaline drinking water as an adjunct in the treatment of reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2012 Jul; 121(7): 431–4. doi: 10.1177/000348941212100702.
  37. Costantino M., Giampaolo C., Filippelli A. Effects of drinking spa therapy on oxidative stress. *Clin Ter*. 2012; 163(1): e13–7.
  38. Silva A., Oliveira A., Vaz C., Correia S., Ferreira R. Anti-inflammatory potential of Portuguese thermal waters *Sci Rep*. 2020 Dec 18; 10(1): 22313. doi: 10.1038/s41598-020-79394-9.
  39. Naumann J, Biehler D, Lüty T, Sadaghiani C. Prevention and Therapy of Type 2 Diabetes-What Is the Potential of Daily Water Intake and Its Mineral Nutrients? *Nutrients*. 2017 Aug 22; 9(8): 914. doi: 10.3390/nu9080914.