

**ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ
ПРИ ЕЁ ЛЕГОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЯХ****М. Х. Мухамеджанова, А. А. Джумаев**

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

Ключевые слова: гастроэзофагеальный рефлюкс, бронхообструкция, бронхиальная астма, рефлюкс, бронхолитики.**Tayanch so'zlar:** gastroezofagial reflyuks, bronxial obstruktsiya, bronxial astma, reflyuks, bronxodilitiklar.**Key words:** gastroesophageal reflux, bronchial obstruction, bronchial asthma, reflux, broncholytics.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – одно из самых распространенных заболеваний современной медицины. Характерной особенностью этого заболевания является то, что наряду с основными симптомами (изжога, боль за грудиной и/или в эпигастральной области) возможно появление вторичных симптомов, ассоциируемых с нарушением моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта, включая пищевод, и/или с повышенной чувствительностью желудка к растяжению (чувство тяжести, переполнения, раздувания и быстрого насыщения в эпигастральной области, возникающие во время или после приема пищи), а также внепищеводных (атипичных) симптомов, отягчающих состояние больных с бронхолегочными поражениями, включая БА, а также пациентов, страдающих ларингитом, синуситом и другими недугами, ухудшающими качество жизни. В статье освещены вопросы особенностей патогенеза, клиники, диагностики и лечения бронхопульмональных проявлений ГЭРБ, а также при сочетанной патологии (БА и ГЭРБ).

**GASTROEZOFAGIAL REFLYUKS KASALLIGINING O'PKA KO'RINISHIDA XAVF OMILLARI VA
DIAGNOSTIK MEZONLARI****М. Х. Muxamedjanova, A. A. Djumayev**

Buxoro davlat tibbiyot instituti, Buxoro, O'zbekiston

Gastroezofagial reflyuks kasalligi zamonaviy tibbiyotda eng keng tarqalgan muammolardan biridir. Ushbu kasallikning o'ziga xos xususiyati shundaki, asosiy simptomlar (yurak urishi, to'sh ortida va / yoki epigastrik sohada og'riq) bilan birga yuqori oshqozon-ichak tizimining, shu jumladan qizilo'ngachning harakatchanligining buzilishi bilan bog'liq ikkilamchi alomatlar bo'lishi mumkin. Oshqozonning kengayishiga yuqori sezuvchanligi (ovqatlanish paytida yoki undan keyin paydo bo'ladigan epigastral sohada og'irlik, to'liqlik, shish va tez to'yinganlik hissi), shuningdek bronxo-o'pka kasalliklari, shu jumladan astma, bo'lgan bemorlarning ahvolini yomonlashtiradigan qizilo'ngachdan tashqari boshqa (atipik) alomatlar shuningdek, laringit, sinusit va hayot sifatini yomonlashtiradigan boshqa kasalliklar bilan og'rigan bemorlar. Maqolada GERKning bronxopulmonar ko'rinishlarining patogenezi, klinikasi, diagnostikasi va davolash xususiyatlari, shuningdek, birgalikda kasalliklar (BA va GERK) yoritilgan.

**RISK FACTORS, CLINICAL DIAGNOSTIC CRITERIA FOR GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE
IN ITS PULMONARY MANIFESTATIONS****M. Kh. Mukhamedjanova, A. A. Zhumaev**

Bukhara state medical institute, Bukhara, Uzbekistan

Gastroesophageal reflux disease is one of the most common diseases of today's medicine. A characteristic feature of this disease is that, along with the main symptoms (heartburn, pain behind the sternum and / or in the epigastric region), secondary symptoms associated with impaired motility of the upper gastrointestinal tract, including the esophagus, and / or with increased sensitivity of the stomach to stretching (feeling of heaviness, overflow, bloating and rapid saturation in the epigastric region, occurring during or after meals), as well as extraesophageal (atypical) symptoms that aggravate the condition of patients with bronchopulmonary lesions, including asthma, as well as patients suffering from laryngitis, sinusitis and other ailments that worsen the quality of life. The article highlights the issues of pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment of bronchopulmonary manifestations of GERD, as well as in combined pathology (BA and GERD).

Цель. Изучить научную литературу посвященную этиологии, патогенезу, течению и лечению бронхопульмональных проявлений ГЭРБ, а также при коморбидных состояниях ГЭРБ и БА.

В настоящее время ГЭРБ рассматривается как хроническое, наиболее распространенное кислотозависимое заболевание с высоким уровнем рецидивирования, в основе которого лежат различные факторы (нарушение двигательной функции пищевода и желудка, продолжительное и периодически возникающее воздействие желудочного и дуоденального содержимого на слизистую оболочку пищевода, нервно-трофические и гуморальные нарушения), приводящие к появлению воспалительно-дегенеративных поражений пищевода [6,7].

ГЭРБ является самым распространенным заболеванием пищевода. По некоторым данным от ГЭРБ страдают около 20% населения. 50% населения подвержены изжоге хотя-бы

один раз в месяц и 5-7% населения подвержены ей каждый день. По данным исследований 59% из 10491 обследованных пациентов с БА подвержены типичным симптомам ГЭРБ, однако первичность ГЭРБ или БА в данной конозологии остается не до конца изученной [2].

Распространенность ГЭРБ в России варьируется от 11,3 до 23,6% [14]. В последние годы распространенность ГЭРБ неуклонно увеличивается, самое большое распространение она получила в Западной Европе и Северной Америке. Распространенность ГЭРБ в популяции варьируется в диапазоне 18-40%. По данным крупного исследования ProGERD 4,8% пациентов с ГЭРБ страдают также БА. В другом исследовании приводятся данные о том, что БА является 3-м по распространенности внепищеводным проявлением ГЭРБ (9,3%) [4].

Бронхиальная астма – это хроническое воспалительное заболевание верхних дыхательных путей, обусловленное гиперреактивностью бронхов и проявляющееся типичной симптоматикой. По данным Минздрава России прослеживается рост заболеваемости БА более чем на 30%. Взаимосвязь ГЭРБ и БА изучается уже довольно давно, первые исследования проводились в 1892 году, когда был зафиксирован приступ удушья после еды. Дальнейшие наблюдения показали что сочетание данных патологий наблюдается у 34-89% больных, при этом в 24% случаев рефлюкс клинически не определяется. У большинства таких больных имеется грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Качество жизни данной группы больных снижено на 30-50%.

Согласно исследованиям Воротниковой и соавт. в обследованных группах больных бронхообструктивный синдром сочетается в среднем в 43,9% случаев с ГЭРБ: при БА – в 75,3%, при пневмонии в 53%, при обструктивном бронхите в 51,5% случаев. При тяжелом течении БА, ГЭРБ в 3,4 раза чаще выявлялась у мальчиков, при затяжном течении пневмонии с БОС в 1,9 раза чаще у девочек. Воспалительные заболевания органов пищеварения (гастрит, гастродуоденит) при БА выявлены у 40,6% больных. При сочетанном течении БОС и ГЭРБ отягощенный преморбидный фон у детей составлял: гестоз (31,8%), угроза прерывания беременности (20,8%), внутриутробная гипоксия плода (22,2%), нарушение режима питания и дня ребенка (45,7%). [10]

В международной литературе существует такой термин, как ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР), хотя само понятие не отражает полной картины заболевания, так как по сути обозначает несуществующий рефлюкс из гортани в глотку, однако это сокращение вошло в практику многих врачей. ЛФР рассматривается как патологическое состояние, отражающееся воспалением слизистой оболочки верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, вследствие прямого и непрямого воздействия гастродуоденального рефлюксата, способного провоцировать изменения слизистых. Существуют две теории ЛФР – рефлюксная и рефлексорная.

Рефлюксная теория предполагает прямое воздействие рефлюксата (соляная кислота, пепсин и т.д.) на глоточный и гортанный эпителий.

Рефлексорная теория предполагает стимуляцию блуждающего нерва и гортанный хеморефлекс вследствие афферентной стимуляции верхнего гортанного нерва.

Данные о клиническом взаимодействии ГЭРБ и БА неоднозначны. Существует информация о том, что частота приступов БА у больных с ГЭРБ такая же, как и у больных без нее, однако частота ночных приступов при сочетании этих патологий на порядок выше. Арамэ и соавт (2010) считают, ГЭР не только триггером приступов БА, но и одним из патогенетических звеньев развития БА у детей. По данным исследования Апенченко и соавт (2018) у детей с сочетанием БА и ГЭР выявляется менее отягощенная наследственность по БА, а также меньшая чувствительность скарификационных проб к бытовым аллергенам, что свидетельствует о смешанной природе БА у таких детей. Выраженности клиники нарушения дыхания и бронхиальной обструкции более подвержены дети с сочетанием БА и ГЭРБ по сравнению с детьми без ГЭР [5].

Однако теория обратного влияния патологий дыхательных путей на верхние отделы пищеварительного тракта остается сомнительной. Тем не менее, имеются данные о том что повреждения в верхних дыхательных путях могут приводить к снижению тонуса нижнепищеводного сфинктера, способствуя появлению или прогрессированию ГЭРБ. В основе этого лежит нарушение координации между дыханием и глотанием. Такие состояния обычно наблюдаются у больных хроническими заболеваниями легких. При этом в таких случаях

больные совершают сглатывание во время или до вдоха, что увеличивает риск аспирации. Также гипоксия и нагрузка на дыхательную мускулатуру при ХЗЛ приводит к снижению внутригрудного и повышению внутрибрюшного давления, что в свою очередь приводит к развитию ГЭРБ. Известно, что пациенты постоянно получающие противоастматическую терапию со временем приобретают симптомы ГЭРБ. Противоастматические препараты такие как теофиллины, симпатомиметики понижают тонус ВПС и НПС, провоцируя развитие или ухудшение ГЭРБ, что в свою очередь негативно влияет на уровень бронхообструкции, формируя порочный круг [14].

Отмечается несколько дополнительных факторов, провоцирующих развитие ГЭРБ на фоне БА:

- Кашель – может вызывать рефлекторное расслабление НПС.

- Смещение ножек диафрагмы – ножки диафрагмы участвуют в формировании пищеводно – желудочного барьера, что обуславливается легочной гиперинфляцией. Дисфункция ножек диафрагмы появляется при натужном кашле и приступах удушья, что провоцирует расслабление НПС.

- Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, является еще одним провокатором ГЭРБ и встречается у больных БА чаще чем у здоровых людей. E.Mays и соавт. выявили наличие ГПОД у 64% больных страдающих БА и 19% в контрольной группе. S.Sontag и соавт выявили ГПОД у 58% лиц страдающих БА.

- Образ жизни и культура питания: S.Sontag и соавт. Отмечали, что у 60% больных БА и 44% пациентов контрольной группы принимавших пищу перед сном, наблюдалось беспокойство и пробуждение вследствие начала симптомов ГЭР [30].

В исследовании проведенном у астматиков, страдающих ГЭРБ, была оценена непосредственная рН метрия, где отмечалось, что 119 из 151 (78,8%) случая симптомов БА и 76 из 84 (90,5%) эпизодов кашля были связаны с рефлюксом. В этиологии сочетания этих патологий лежит единое происхождение пищевода и бронхиального древа при эмбриогенезе, а также общая иннервация блуждающим нервом [8].

Таким образом, учитывая вышеизложенное, можно сделать выводы о наличии стойкой взаимосвязи между ГЭРБ и БА.

Клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) достаточно многочисленны. По данным исследований ГЭРБ как самостоятельное заболевание встречается довольно редко, часто сопутствуя таким болезням как, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ХОБЛ, заболевания желудочно-кишечного тракта и др., что достаточно сильно затрудняет её своевременную диагностику. ГЭРБ является одной из самых частых патологий в структуре болезней ЖКТ, однако обращаемость пациентов составляет менее 1/3 случаев. Гастроэзофагеальный рефлюкс-забрасывание содержимого желудка в пищевод, является физиологическим феноменом, периодически встречающимся и у здоровых людей, например, при смене положении тела или при обильном приеме пищи. Пороговое значение встречаемости эпизодов ГЭР – до 50 раз в сутки, длительностью не более 1 часа [13,15].

Клинически проявления ГЭРБ разделяют на пищеводные (типичные) и внепищеводные. К пищеводным проявлениям ГЭРБ относится: изжога, отрыжка, чувство кома в горле, затруднение глотания, боль при глотании, боли в эпигастрии и за грудиной, тошнота, горечь во рту, икота, рвота и т.д. [13].

К внепищеводным проявлениям относятся:

1. Бронхопульмональные (кашель, одышка, удушье, недостаточность дыхания);
2. ЛОР-синдромы (боли в горле и ушах, осиплость и потеря голоса);
3. Кардиологические (загрудинные боли);
4. Стоматологические (стоматит, гингивит, эрозия эмали зубов);
5. Анемические (гипохромная ЖДА);
6. Абдоминальные (чувство быстрого насыщения, тяжесть, метеоризм). [15]

В наше время классические проявления ГЭРБ отходят на второй план и все чаще встречаются больные с внепищеводными симптомами. У больных ГЭРБ при несвоевременном лечении могут развиваться аспирационная пневмония, бронхиальная астма, ХОБЛ. В обследовании проведенном Ермоленко и соавт. основными жалобами, предъявляемыми больными были отрыжка, удушье после еды, боли и тяжесть в эпигастриальной области, дис-

фагия, тошнота, кашель и одышка [11].

В исследовании Рустамовой и соавт. были обследованы 150 пациентов с БА II-IV степени тяжести. По данным исследования на фоне БА большинство больных не обращали внимание на недомогание со стороны гастроэнтерологических болезней. При более глубоком опросе боли в эпигастрии и/или отрыжка наблюдалась у 60% больных, ощущение кома в горле и отрыжка—у 50%, тошнота—у 40% пациентов. Также у больных БА с эндоскопически подтвержденной патологией пищеварительного тракта отмечаются 3 и более гастроэнтерологических симптомов.

Существуют данные о связи тяжести симптомов у больных БА с наличием ГЭРБ. Так, при наличии рефлюкс-эзофагита, течении БА тяжелее чем у больных с эндоскопическим отсутствием эзофагита. Наиболее распространенными симптомами являются отрыжка, боли за грудиной, изжога, слюнотечение во время сна, изжога и кашель.

Для диагностики ГЭРБ используется анкета GerdQ – опросник для терапевтов и работников первичного звена. Опросник состоит из 6 вопросов и 3 групп. Оцениваются жалобы за последнюю неделю перед проведением опроса (Табл. 1).

Таблица 1.

Анкета GerdQ.

А.	1. Как часто Вы ощущаете изжогу (жжение за грудиной)?			
	0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)
	2. Как часто Вы отмечали, что содержимое желудка (жидкость либо пища) снова попадает в глотку или полость рта (отрыжка)?			
	0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)
В.	3. Как часто Вы ощущали боль в центре верхней части живота?			
	0 дней (3 балла)	1 день (2 балла)	2-3 дня (1 балл)	4-7 дней (0 баллов)
	4. Как часто вы ощущали тошноту?			
	0 дней (3 балла)	1 день (2 балла)	2-3 дня (1 балл)	4-7 дней (0 баллов)
С.	5. Как часто изжога и/или отрыжка мешали Вам хорошо выспаться ночью?			
	0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)
	6. Как часто по поводу изжоги и/или отрыжки Вы дополнительно принимали другие средства кроме рекомендованных лечащим врачом?			
	0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)

При сумме баллов 8 или больше устанавливается диагноз ГЭРБ, и больной направляется к специалисту.

Отдельно оценивается группа С, так как сильно влияет на качество жизни пациента. Сумма баллов больше 3 оценивается как выраженная ГЭРБ, меньше 3 как умеренная ГЭРБ. При сумме баллов 8-10 вероятность развития эрозивного эзофагита составляет 48,5%, от 11 до 18 баллов – 60,7%. Опросник не может быть единственным методом диагностики и имеет достоверность около 60-70% [1]. Утверждается также, что данный опросник не эффективен в отношении ГЭР со слабой кислотностью или ее отсутствием [12].

Лабораторные исследования включают в себя клинический анализ крови (увеличение лейкоцитов со сдвигом влево, ускорение СОЭ), биохимические тесты (С-реактивный белок, фибриноген) и анализ мокроты (изменение цвета, вязкости, увеличение лейкоцитов, наличие патогенной флоры). Однако лабораторные исследования не являются высокоэффективными в диагностике ГЭРБ.

Из эндоскопических методов эффективной является эзофагостродуоденоскопия. При ЭФГДС можно выявить недостаточность функции кардии, эрозивный эзофагит в основном нижней трети пищевода а также патологический гастроэзофагеальный рефлюкс. Также существует возможность диагностики пищевода Барретта и грыж пищеводного отверстия диафрагмы.

«Золотым» стандартом в диагностике ГЭР является суточная рН-метрия пищевода. Эта методика позволяет оценить уровень рН в пищеводе, его отклонения от нормы, длительность ГЭР и степень изменения слизистой пищевода. Преимуществом этого метода является возможность его проведения как в стационарных, так и амбулаторных условиях.

[18]. По мнению некоторых авторов, проведение 24-часовой рН-метрии у пациентов с БА должно проводиться тщательно и с предварительной подготовкой исследуемых, так как введение зонда в некоторых случаях может спровоцировать приступы удушья. Поэтому рекомендуется проводить процедуру в период полной ремиссии, некоторым пациентам возможно провести консультацию психолога перед процедурой [16]. Недостатками суточной рН метрии является низкая чувствительность к слабокислым и не кислым рефлюксам. Для диагностики в таких случаях используется метод рН-импедансометрии. Его чувствительность составляет 98,8%, а специфичность – 97,9%. В настоящее время «золотым стандартом» считается суточная многоканальная внутрипросветная импедансометрия (СМВИ). Метод позволяет оценить генез пищеводных проявлений и поставить или опровергнуть диагноз ГЭРБ, а также назначить своевременное лечение [15].

Помимо этих методов также информативной является контрастная рентгеноскопия пищевода, которая позволяет косвенно диагностировать рефлюкс и дифференцировать его от других органических заболеваний пищевода.

Диагностика же ГЭРБ ассоциированной с БА представляет некоторые сложности. Для оценки тяжести БА используется спирометрия с определением ОФВ₁, жизненной емкости легких, мгновенной объемной скорости в % от ЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅), пикфлуометрия, бронхоскопия и т.д. В исследованиях проведенных Поздняковой и соавт. были обследованы 70 гормонозависимых и не гормонозависимых пациентов с БА вышеуказанными методами. Авторами была отмечена высокая связь между приступами удушья и эпизодами кислотного рефлюкса. Пациенты с сочетанием ГЭРБ и БА имеют худшую перистальтику пищевода и низкий уровень антирефлюксного барьера. Также отмечалась зависимость тяжести поражения пищевода от показателей оценки ФВД (ОФВ₁, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅) [25].

Подход к лечению ГЭРБ в сочетании с респираторными проявлениями должен проводиться комплексно и тщательно.

Лечение ГЭРБ у пациентов с БА включает в себя добавление к базисной терапии БА антисекреторных препаратов, прокинетиков и антацидов.

В многочисленных исследованиях отмечалось улучшение качества жизни больных БА с сопутствующей ГЭРБ. Помимо значительного уменьшения ночных приступов, отмечается также положительная динамика показателей внешнего дыхания [7].

Антирефлюксная терапия достоверно снижает тяжесть проявлений симптомов БА, уменьшает потребность в бронхолитиках, улучшает показатели ФВД по данным спирографии и пикфлуометрии. При выявлении хеликобактерной инфекции у пациентов с ГЭРБ и БА возможно проведение антихеликобактерной терапии двумя антихеликобактерными препаратами, так как наличие *Helicobacter pylori* утяжеляет течение БА. Но при этом с осторожностью следует использовать пенициллиновый ряд антибиотиков. Препаратами выбора являются макролиды, тетрациклины, метронидазол, препараты висмута [11–13].

Именно двунаправленный, комплексный подход дает результаты в ведении данной группы пациентов. Достижение ремиссии в течение ГЭРБ приводит к достижению контроля над БА.

Вывод. Таким образом, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с респираторным синдромом является актуальной проблемой современной медицины, часто выявляемой на поздних этапах болезни и требует тщательного подхода в ранней диагностике и комплексном лечении.

Использованная литература:

1. Абросимов В.Н., Пономарева И.Б., Низов А.А., Солодун М.В. О респираторных проявлениях гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Терапевтический архив 8, 2018 С.131-136.
2. Абубакирова К.Е. Атипичные варианты течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Вестник КазНМУ №3 (2) – 2013 С. 74-76.
3. Анаев Э.Х., Бобков Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при бронхиальной астме // Практиче-

- ская пульмонология 2020 №2 С. 22-31.
4. Апенченко Ю.С., Гнусаев С.Ф., Розов Д.Н., Иванова И.И. и соавт. Течение бронхиальной астмы в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у детей // Вестник новых медицинских технологий 2018 Т25. №3 С. 7-14.
 5. Асадуллаев С.Х., Бадалова С.А., Шамсилидин Ихаб, Олимов Ф.Т., Одинаев Ш.Ф. Факторы риска и клинические проявления гастроэзофагеальной болезни на фоне соматической патологии // Вестник Авиценны №1 2013 С.74-78.
 6. Боровик И.О., Бабинец Л.С. и соавт. Особенности лечения бронхиальной астмы в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Гастроэнтерология №1 (51) 2014 С. 18-21.
 7. Бродская О.Н. Бронхиальная астма и ГЭРБ: актуальные вопросы диагностики и лечения. // Астма и аллергия 2 2016 С.11-14.
 8. Бурков С.Г., Алексеева Е.П., Арутюнов А.Г., Шипова Т.М. Влияние антисекреторной терапии омепразолом на ночные симптомы бронхиальной астмы при ее сочетании с ГЭРБ. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008, №4, с. 28-31.
 9. О. М. Гуламов, Ф. К. Ахмедов, А. С. Бабажанов, С. Б. Махмудов, Қ. У. Шеркулов, Ш. А. Султанбаев Гастроэзофагеал рефлюкс касаллигида замонавий ташхис ва даво усуллари // Доктор ахборотномаси, № 2 (99), 2021. С.31-34. DOI: 10.38095/2181-466X-2021992-31-34
 10. П.О. Закирьяева Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клиника, диагностика и лечение // Вестник врача, № 3, 2017. С.36-46.
 11. С.П. Каледа Частота и структура внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Вестник врача, № 2, 2018. С.40-42.
 12. Д. Ҳ. Юлдашева Гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги морфологик манзарасининг рефлюксат мухити турига алоқадорлиги // Доктор ахборотномаси, № 3.1 (96), 2020. С.109-113.
 13. Global Initiative for Asthma, all rights reserved. Use is by express license from the owner, 2014.
 14. Mukhamedjanova M.Kh., Jumayeva M.F. et al. Clinical features of the comorbid state of arterial hypertension and bronchial asthma / Asian journal of pharmaceutical and biological research 2021, Vol 10 NO. 3.
 15. Zhang M., Pandolfino J.E., Zhou X. et al. Assessing different diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and network metaanalysis / Ther Adv Gastroenterol 2019, Vol.12:1–17.