



¹ Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова
Департамента
здравоохранения
г. Москвы

² Тверской
государственный
медицинский
университет

Патогенетически обоснованное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: доказательная база

Д.С. Бордин^{1,2}, Ю.В. Эмбутниекс¹

Адрес для переписки: Дмитрий Станиславович Бордин, d.bordin@mknc.ru

Ведущим патогенетическим фактором и необходимым диагностическим критерием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) служит гастроэзофагеальный рефлюкс. Источником рефлюкса является «кислотный карман» – слой небуферизированной соляной кислоты, образующийся после приема пищи. Альгинаты, представляющие собой полимер полисахарида, при приеме внутрь после еды нейтрализуют «кислотный карман». Приведены данные литературы о клиническом значении «кислотного кармана» при ГЭРБ, факторах, влияющих на его размер и расположение. Показана эффективность препаратов, используемых для лечения ГЭРБ, с позиции их влияния на «кислотный карман».

Ключевые слова: патогенез ГЭРБ, «кислотный карман», альгинаты

В настоящее время гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из самых распространенных в структуре кислотозависимых заболеваний. Распространенность ГЭРБ в разных странах неодинакова, но достаточно высока. Так, в странах Западной Европы она колеблется от 10% в Испании и Великобритании до 17% в Швеции. В США этот показатель достигает 13–29% [1]. Распространенность ГЭРБ в Москве составляет 23,6%, в городах России, по данным исследования МЭГРЕ, – 11,3–14,3% [2]. Высокая распространенность, тенденция к увеличению заболеваемости на всех континентах, хроническое рецидивирующее течение, негативное влияние на качество жизни и психологический статус, трудности лечения выделяют ГЭРБ среди других заболеваний органов

пищеварения и определяют необходимость разработки новых алгоритмов терапии и тактики ведения больных. Кроме того, к отдаленным негативным последствиям ГЭРБ относится развитие пищевода Барретта с возможной дальнейшей трансформацией в аденокарциному, частота выявления которой в последние годы заметно возросла (до 800 случаев на 100 000 населения в год у пациентов с пищеводом Барретта) [3]. В основе патогенеза заболевания лежат моторные нарушения, приводящие к дисфункции антирефлюксных механизмов и возникновению патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР). Развитию ГЭР способствует градиент давления, направленный из желудка в пищевод и обусловленный тем, что внутрибрюшное (внутрижелудочное) давление выше внутригрудного.

Развитию ГЭР препятствует зона высокого давления между желудком и пищеводом, представленная двумя компонентами – сфинктерным (внутренним), определяемым тонусом нижнего пищеводного сфинктера (НПС), и внесфинктерным (наружным). Последний формируется из ножек диафрагмы (диафрагмально-пищеводной связки), острого угла Гиса (угол между стенками пищевода и желудка), круговых мышечных волокон кардиального отдела желудка, розетки кардии. Существенную роль играют длина абдоминального сегмента пищевода и расположение НПС в брюшной полости [4]. Фактором, способствующим возникновению ГЭРБ и отягощающим ее течение, является грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). При формировании ГПОД НПС перемещается из зоны высокого внутрибрюшного давления в зону низкого внутригрудного давления, происходит разобщение внутреннего и наружного компонентов антирефлюксного барьера, что нарушает его нормальное функционирование. Результат воздействия ГЭР на слизистую оболочку пищевода определяется составом, длительностью воздействия (определяется адекватностью пищевого клиренса) и собственной резистентностью слизистой оболочки пищевода. Прослеживается четкая взаимосвязь между вероятностью развития рефлюкс-эзофагита и длительностью закисления пищевода. Кислое содержимое желудка вызывает менее выраженные воспалительно-



деструктивные изменения слизистой оболочки нижней трети пищевода по сравнению с желчным, имеющим щелочные значения pH. Присутствие в рефлюктате желчи повышает риск развития пищевода Барретта и рака пищевода [5].

Апикальная мембрана многослойного эпителия пищевода кислотоустойчива, поэтому принципиальное значение имеет поступление в просвет пищевода активированного соляной кислотой пепсина. Клиническую симптоматику и воспаление могут вызывать компоненты дуоденального содержимого. В патогенезе пищевода Барретта желчным кислотам отводится существенная роль [3, 5].

Большинство эпизодов кислого рефлюкса и изжоги наблюдаются после приема пищи, что отчасти объясняется стимуляцией кислотопродукции желудка. Вместе с тем буферный эффект пищи обеспечивает повышение внутрижелудочного pH с 1,0–2,0 до 2,5 и выше [6]. При превышении порога pH 2,5 кислота, поступающая в пищевод, редко вызывает симптомы. Следовательно, появление обусловленных рефлюксом симптомов после приема пищи несколько парадоксально. Этот парадокс побудил J. Fletcher и соавт. провести серию экспериментов. Было показано, что натощак среднее внутрижелудочное значение pH составляет 1,4, после еды увеличивается до 4,4, но в области, прилегающей к пищеводно-желудочному переходу (ПЖП), остается равным 1,6. Таким образом, после приема пищи на поверхности содержимого желудка образуется слой небуферизированной кислоты, или «кислотный карман» [7]. Он и служит источником кислоты, поступающей в дистальный отдел пищевода [8].

Формированию «кислотного кармана» способствует плохое смешивание кислоты и стимулирующей ее секрецию пищи в проксимальном отделе желудка. Его относительная неподвижность необходима для выполнения накопительной функции, в то время как интенсивные перистальтические сокращения, обеспечивающие эффективное перемешивание секрета с пищей, наблюдаются ниже, в более дистальных отделах желудка [9].

Наличие «кислотного кармана» подтверждено результатами много-

численных исследований с использованием разных методов, включая измерение уровня pH с помощью перемещения электрода и нескольких стационарных электродов, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию после введения технеция пертехнетата и магнитно-резонансную томографию [10].

После приема пищи «кислотный карман» формируется не только у больных ГЭРБ, но и у здоровых лиц. Однако источником кислотного рефлюкса он становится при определенном положении относительно ПЖП. Показано, что при расположении проксимального края «кислотного кармана» выше или на одном уровне с диафрагмой кислотными были 74–85% всех эпизодов ГЭР, в то время как при его положении ниже диафрагмы – только 7–20%. Следовательно, отличительной чертой ГЭРБ является миграция верхней границы «кислотного кармана» через ПЖП. При этом «кислотный карман» становится двухкомпонентным: дистально от ПЖП расположен объемный резервуар, возникающий после приема пищи, проксимально – зона подкисления слизистой оболочки пищевода, названная J.E. Pandolfino «кислотной пленкой» [11].

С феноменом «кислотной пленки» связывают высокую распространенность повреждения слизистой оболочки пищевода вблизи ПЖП. При проведении pH-мониторинга pH-электрод в пищеводе располагают на 5 см проксимальнее верхнего края НПС. Именно здесь принято фиксировать эпизоды ГЭР. Между тем эрозию и метаплазию часто выявляют в непосредственной близости от Z-линии (ПЖП). Во многом это объясняют данные, полученные J. Fletcher и соавт. при 24-часовом pH-мониторинге пищевода на расстоянии 0,5 и 5,5 см от НПС. Оказалось, что в первой точке время с pH < 4, отражающее продолжительность воздействия кислоты на пищевод, примерно в шесть раз выше, чем во второй (11,7 против 1,8%; $p < 0,001$) [12]. Рефлюксы короткого сегмента с меньшей вероятностью, чем обычные, сопровождаются симптомами, но с ними может быть связано развитие метаплазии и неоплазии в области ПЖП. Исходя из этой концепции можно объяснить, почему короткосегментный пищевод

Барретта регистрируется в несколько раз чаще, чем длинносегментный.

Как уже отмечалось, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы ухудшает функцию НПС и клиренс пищевода. Помимо этого ГПОД влияет на размер и расположение «кислотного кармана». Указанные факторы способствуют увеличению времени воздействия кислоты на пищевод. С помощью многомерного регрессионного анализа было показано, что наличие ГПОД и расположение «кислотного кармана» над диафрагмой являются значительными независимыми факторами риска кислотного рефлюкса [13]. Пространственное разобщение НПС и ножек диафрагмы, вследствие чего изменяется положение «кислотного кармана», способствует усилению кислотного рефлюкса. Этим обусловлена связь размера ГПОД с эпизодами повышенной кислотности и повреждением пищевода [14]. Уменьшение размера ГПОД снижает риск развития кислотного рефлюкса в 2–4 раза, что связано с перемещением «кислотного кармана» в дистальном направлении. Таким образом, положение «кислотного кармана» и размер ГПОД тесно связаны друг с другом и являются основными факторами риска развития кислотного рефлюкса и ГЭРБ.

В лечении больных ГЭРБ используется комплексный подход, традиционно включающий диету и модификацию образа жизни, снижение повреждающих свойств рефлюктата, улучшение пищевода клиренса и защиту слизистой оболочки пищевода. Медикаментозная терапия предполагает использование лекарственных препаратов, обладающих кислотонейтрализующей или кислотопоглощающей способностью либо ингибирующих кислотопродукцию в желудке в целях повышения pH желудочно-пищеводного рефлюктата, – ингибиторов протонной помпы (ИПП), антацидов и альгинатов.

Метаанализ клинических исследований, посвященных оценке медикаментозного лечения изжоги, показал, что вероятность ее устранения возрастает по мере угнетения секреции кислоты (относительный риск изжоги при назначении прокинетиков – 0,86, блокаторов H_2 -рецепторов – 0,77, ИПП – 0,37) [15].



При приеме ИПП значительных изменений в расположении «кислотного кармана» не происходит. Вместе с тем наблюдаются уменьшение его размеров и увеличение pH [16]. Существует четкая корреляция между значениями pH «кислотного кармана» и pH рефлюктата. Следовательно, эффективность ИПП в лечении ГЭРБ определяется выраженностью повышения уровня pH «кислотного кармана» и степенью уменьшения его объема. Производные альгиновой кислоты, или альгинаты, при приеме внутрь реагируют с кислотой в просвете желудка, в результате чего формируется невсасывающийся альгинатный гелевый барьер [17]. «Альгинатный плот» формируется между пищеводно-желудочным соединением и твердой пищей, то есть там, где располагался бы «кислотный карман». «Плавающая» на поверхности содержимого желудка, «альгинатный плот» препятствует возникновению ГЭР.

К дополнительным эффектам комбинации альгината и антацида относится нейтрализация «кислотного кармана» и/или его перемещение в дистальном направлении от ПЖП.

Логично предположить, что купирование симптома после приема препарата с антирефлюксным действием – доказательство связи симптома и ГЭР. Данные проведенных исследований позволили в качестве скринингового метода диагностики ГЭРБ рекомендовать альгинатный тест – оценку эффективности однократного приема 20 мл суспензии Гевискона при изжоге [18]. Быстрое устранение изжоги дает основание врачу диагностировать ГЭРБ. Сохранение или неполное купирование изжоги – повод для углубленного инструментального обследования. Чувствительность альгинатного теста – 96,7%, специфичность – 87,7% [19].

Исходя из концепции «кислотного кармана», одной из причин неэффективности ИПП является сохранение объема его содержимого, достаточного для заброса в пищевод, то есть роль слабо кислого и щелочного (дуоденогастрального/желчного) рефлюксов [8]. Преодолеть неэффективность лечения ИПП в таких случаях можно за счет увеличения дозы препарата или его замены другим ИПП. На удвоенные дозы ИПП отвечают

лишь около 60–70% больных [20]. Кроме того, долгосрочная терапия и высокие дозы ИПП потенциально ассоциированы с рядом побочных эффектов, прежде всего:

- ✓ мальабсорбцией железа, цинка и кальция;
- ✓ изменением абсорбции ряда лекарственных средств (препараты железа, дипиридамол, теofilлин, L-тироксин, карбонат кальция, флуконазол и др.), для которых принципиально важно поддержание физиологических значений pH;
- ✓ повышением риска развития инфекций желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы, особенно у пожилых пациентов;
- ✓ заселением желудка микрофлорой ротоглотки и кишечника;
- ✓ повышением риска развития синдрома избыточного бактериального роста [17, 21].

Сочетанный прием ИПП и альгината позволяет повысить эффективность терапии без эскалации дозы ИПП.

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют, что комбинация ИПП и альгината обеспечивает быстрый клинический эффект в первые дни приема ИПП. Так, уже в первый день лечения изжога была купирована у 61% больных группы комбинированной терапии и у 14% пациентов, получавших монотерапию ИПП ($p < 0,001$), во второй день – у 63 и 20% соответственно ($p < 0,001$). На третий день (альгинат в режиме «по требованию») изжога отсутствовала у 48% пациентов первой группы и у 44% – второй ($p = 0,8$). Регургитация в первый день терапии не беспокоила 78% больных первой группы и сохранялась у всех изначально ее испытывавших пациентов второй группы ($p < 0,001$). На второй день терапии эти показатели составили 83 и 22% соответственно ($p < 0,001$), на третий – 67 и 22% соответственно ($p = 0,01$). После четвертого дня межгрупповые отличия отсутствовали. К седьмому дню лечения в первой группе показатель самочувствия по Визуальной аналоговой шкале увеличился с $57,3 \pm 9,7$ до $78,1 \pm 11,2$ мм ($p < 0,001$), во второй группе – с $54,9 \pm 14,9$ до $67,0 \pm 15,2$ мм ($p < 0,001$). Межгрупповая разница показателя на седьмой день была досто-

верной ($p < 0,001$). К 14-му дню отличий не наблюдалось ($78,8 \pm 9,7$ против $75,6 \pm 12,5$ мм; $p = 0,1$) [22].

Аналогичные данные получили P.W. Dettmar и соавт., которые сравнивали эффективность комбинированной терапии (ИПП и альгинат) и монотерапии ИПП при неэрозивной ГЭРБ. Установлено, что полное купирование симптомов и отсутствие изжоги семь дней подряд и более достоверно чаще регистрировались в первой группе (56,7 против 25,7%) [23]. Важен факт отсутствия фармакокинетического взаимодействия альгинатов и ИПП.

Как показал метаанализ рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, проведенных с 1972 по 2005 г., по оценке эффективности безрецептурных препаратов, применяемых при ГЭРБ, по сравнению с эффектом плацебо относительная выгода применения H_2 -блокаторов достигает 41%, комбинаций альгината и антацида – 60%, антацида – 11% [24].

Монотерапия альгинатами рекомендована при эндоскопически негативной форме ГЭРБ [25]. Результаты курсового лечения 148 больных ГЭРБ показали, что к седьмому дню изжога была стойко купирована в 48,6% случаев, регургитация – в 64,6% случаев. При продолжении приема альгината наблюдался прирост эффективности: к 14-му дню изжога была стойко устранена у 84,2% пациентов, регургитация – у 88,5% больных. Как следствие – существенное улучшение всех тестируемых показателей самочувствия и качества жизни больных [26]. В опубликованных ранее работах значительное облегчение симптомов рефлюкса при приеме альгинатов отмечалось у 74–81% больных [27].

Получены доказательства локального защитного эффекта альгината натрия в трехмерной модели культивирования клеток пищевода человека *in vitro*. Протективный эффект альгината натрия имел место при воздействии кислых и щелочных рефлюксов на слизистую оболочку в течение часа после применения. Эти данные свидетельствуют о том, что постпрандиальное применение альгината теоретически способно уменьшить повреждение слизистой оболочки, вызванное рефлюксом [28].

Гевискон®

ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ



**Гевискон® - единственный алгинат в группе средств
для лечения рефлюкс-эзофагита на российском рынке¹**



Действует до 4 часов²



Разрешен к применению
у беременных и кормящих
женщин^{2,3}

Гевискон® Двойное Действие (супспензия для приема внутрь (милкая)). Фармакотерапевтическая группа: средство лечения рефлюкс-эзофагита. Действующие вещества: натрия алгинат + натрия гидрокарбонат + кальция карбонат. Показания к применению: симптоматическое лечение заболеваний, связанных с нарушением пищеварения, повышенной кислотностью желудочного сока и гастроэзофагеальным рефлюксом (изжога, кислая отрыжка), ощущение тяжести в желудке после приема пищи, в том числе в период беременности. Способ применения и дозы: Внутрь. Взрослые и дети старше 12 лет: по 10 – 20 мл после приема пищи и перед сном (до 4-х раз в день). Максимальная суточная доза составляет 80 мл. Для пациентов пожилого возраста изменения дозы не требуется. Не следует применять препарат в течение длительного времени, если по истечении 7 дней приема препарата симптомами сохраняются, необходимо обратиться к врачу для пересмотра терапии. Противопоказания: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата, почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести, детский возраст до 12 лет. Побочные действия: неустойчивой частоты – анафилактические и анафилактоидные реакции, реакции гиперчувствительности (крапивница), респираторные эффекты (бронхоспазм). Подробную информацию о способах применения и дозах, противопоказаниях и побочных эффектах, мерах предосторожности и особых указаниях смотрите в полной инструкции по медицинскому применению. Рег.д. № ПП – 001624.

Гевискон® Двойное Действие (таблетки жевательные (милкие)). Фармакотерапевтическая группа: средство лечения рефлюкс-эзофагита. Действующие вещества: натрия алгинат + натрия гидрокарбонат + кальция карбонат. Показания к применению: лечение симптомов гастроэзофагеального рефлюкса, таких как отрыжка кислым, изжога, диспепсия (нарушение пищеварения, ощущение тяжести в желудке), возникающих после приема пищи, у пациентов с повышенной кислотностью желудочного сока или в период беременности. Способ применения и дозы: Внутрь, после тщательного разжевывания. Взрослые и дети старше 12 лет: по 2–4 таблетки после приема пищи и перед сном (до 4-х раз в день). Максимальная суточная доза составляет 16 таблеток. Для пациентов пожилого возраста изменения дозы не требуется. Противопоказания: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата, фенилкетонурия, почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести, детский возраст до 12 лет. Побочные действия: неустойчивой частоты – анафилактические и анафилактоидные реакции, реакции гиперчувствительности (крапивница), респираторные эффекты (бронхоспазм). Подробную информацию о способах применения и дозах, противопоказаниях и побочных эффектах, мерах предосторожности и особых указаниях смотрите в полной инструкции по медицинскому применению. Рег.д. № ПП – 001587.

Ссылки:

1 Данные ООО «Ай Эл Эс Хэлс» получены из базы данных: "Российский журнал ЖКТ и БАД в РФ", декабрь 2017 г.

2 Инструкция по медицинскому применению Гевискон® Двойное Действие (супспензия для приема внутрь (милкая)).

3 Инструкция по медицинскому применению Гевискон® Двойное Действие (таблетки жевательные (милкие)).

Информация предназначена для медицинских работников. Предоставляя данную информацию, ООО «Рейнт Бенклер Хэлс» не рассчитывает на первоочередную рекомендацию своей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам.

Дата выхода материала: июль 2018 г.

Представитель в России: ООО «Рейнт Бенклер Хэлс», 115114, г. Москва, Школьная наб. 4, этаж 3. Тел. горячей линии: 8 800 200 82 20 (звонок по России бесплатный)

На правах рекламы



В 2017 г. были опубликованы систематический обзор и метаанализ результатов рандомизированных исследований, в которых сравнивали эффективность альгинатов с эффективностью плацебо, антацидов, антагонистов гистаминовых рецепторов 2-го типа и ИПП при неэрозивной ГЭРБ (14 исследований, $n=2095$) [29]. Во всех исследованиях оценивали ответ на терапию – полное купирование либо значимое уменьшение выраженности типичных симптомов.

Во всех исследованиях альгинаты имели преимущество перед плацебо и антацидами. В целом отмечалось статистически значимое преимущество терапии на основе альгинатов с коэффициентом отношения шансов (ОШ) 4,42 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,45–7,97). При исключении исследований с наибольшим терапевтическим эффектом общая оценка принципиально не изменилась. Статистически значимые различия между этими исследованиями были умеренными ($I^2=71\%$; $p=0,001$).

При сравнении альгинатов с ИПП и H_2 -блокаторами преимущества первых не установлены (ОШ 0,58; 95% ДИ 0,27–1,22), однако выявлены достоверно значимые отличия ($I^2=82\%$; $p<0,001$). Результаты опубликованных за последние пять лет работ продемонстрировали меньшую разницу между режимами терапии (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,61–1,26) без статистически значимых отличий ($I^2=0\%$; $p=37$).

Приведенный систематический обзор и метаанализ клинических ис-

следований подтвердили эффективность альгинатов при неэрозивной ГЭРБ, их преимущество перед плацебо и антацидами. Это позволяет рассматривать альгинаты в качестве стартовой терапии у пациентов с умеренными симптомами ГЭРБ, для которых стойкое подавление кислотопродукции либо нежелательно, либо нецелесообразно.

В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации указано, что прием альгинатов является патогенетическим обоснованным терапевтическим способом уменьшения «кислотного кармана» и нейтрализации кислоты в области ПЖП, а также способствует формированию механического барьера-плота, препятствующего забросу содержимого желудка в пищевод. Создавая защитный барьер на поверхности желудочного содержимого, эти препараты значительно и длительно (более 4,5 часа) уменьшают количество как патологических кислых ГЭР, так и слабощелочных дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов. Таким образом, на фоне применения альгинатов формируются оптимальные физиологические условия для слизистой оболочки пищевода. Альгинаты оказывают цитопротективное и сорбционное действие.

На основании доказанной высокой эффективности и безопасности во всех триместрах беременности альгинаты признаны препаратами выбора для лечения изжоги беременных. Поскольку эти препараты почти не

имеют побочных эффектов, их можно рекомендовать не только беременным, но также кормящим матерям и практически здоровым лицам при эпизодическом возникновении изжоги [30]. Аналогичные положения содержат VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) [31].

■ ■ ■

Итак, получены убедительные доказательства патогенетической обоснованности лечения ГЭРБ альгинатами. Их прием способствует устранению ГЭР, источником которого является «кислотный карман».

Экспериментальные данные свидетельствуют о цитопротективном эффекте альгинатов.

Устранение изжоги с помощью альгината (альгинатный тест) – надежный диагностический критерий диагноза ГЭРБ.

При эндоскопически негативной форме ГЭРБ возможна курсовая монотерапия альгинатом.

При рефлюкс-эзофагите комбинация ИПП и альгината показана в первые дни лечения для быстрого устранения симптомов. При недостаточной эффективности терапии стандартной дозой ИПП такая комбинация позволяет контролировать симптомы ГЭРБ без увеличения дозы ИПП.

Альгинаты являются препаратами выбора для лечения изжоги беременных. ●

Литература

1. 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. Vol. 63. № 6. P. 871–880.
2. Лазебник Л.Б., Машиарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // Терапевтический архив. 2011. Т. 83. № 1. С. 45–50.
3. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease // Am. J. Gastroenterol. 2013. Vol. 108. № 3. P. 308–328.
4. Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease // Am. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 98. № 3. P. 2–7.
5. Dixon M.F., Neville P.M., Mapstone N.P. et al. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? // Gut. 2001. Vol. 49. № 3. P. 359–363.
6. McLauchlan G., Fullarton G.M., Crean G.P., McColl K.E. Comparison of gastric body and antral pH: a 24 hour ambulatory study in healthy volunteers // Gut. 1989. Vol. 30. № 5. P. 573–578.
7. Fletcher J., Wirz A., Young J. et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal // Gastroenterology. 2001. Vol. 121. № 4. P. 775–783.
8. Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Терапевтический архив. 2014. Т. 86. № 2. С. 76–81.
9. Kwiatak M.A., Fox M.R., Steingoetter A. et al. Effects of clonidine and sumatriptan on postprandial gastric volume response, antral contraction waves and emptying: an MRI study // Neurogastroenterol. Motil. 2009. Vol. 21. № 9. P. 928–e71.
10. Kahrilas P.J., McColl K., Fox M. et al. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? // Am. J. Gastroenterol. 2013. Vol. 108. № 7. P. 1058–1064.



11. Pandolfino J.E., Zhang Q., Ghosh S.K. et al. Acidity surrounding the squamocolumnar junction in GERD patients: 'acid pocket' versus 'acid film' // *Am. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 102. № 12. P. 2633–2641.
12. Fletcher J., Wirz A., Henry E., McColl K.E. Studies of acid exposure immediately above the gastro-oesophageal squamocolumnar junction: evidence of short segment reflux // *Gut.* 2004. Vol. 53. № 2. P. 168–173.
13. Beaumont H., Bennink R.J., de Jong J., Boeckxstaens G.E. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD // *Gut.* 2010. Vol. 59. № 4. P. 441–451.
14. Sgouros S.N., Mpakos D., Rodias M. et al. Prevalence and axial length of hiatus hernia in patients, with nonerosive reflux disease: a prospective study // *J. Clin. Gastroenterol.* 2007. Vol. 41. № 9. P. 814–818.
15. Van Pinxteren B., Numans M.E., Bonis P.A., Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. Vol. 4. CD002095.
16. Rohof W.O., Bennink R.J., Boeckxstaens G.E. Proton pump inhibitors reduce the size and acidity of the acid pocket in the stomach // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12. № 7. P. 1101–1107.e1.
17. De Ruigh A., Roman S., Chen J. et al. Gaviscon Double Action Liquid (antacid & alginate) is more effective than antacid in controlling post-prandial oesophageal acid exposure in GERD patients: a double-blind crossover study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 40. № 5. P. 531–537.
18. Бордин Д.С., Машарова А.А., Дроздов В.Н. и др. Диагностическое значение альгинатного теста при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010. № 12. С. 102–107.
19. Blackshaw L.A., Bordin D.S., Brock C. et al. Pharmacologic treatments for esophageal disorders // *Ann. NY Acad. Sci.* 2014. Vol. 1325. № 1. P. 23–39.
20. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. Длительная терапия ингибиторами протонной помпы: баланс пользы и рисков // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010. № 9. С. 3–8.
21. Manabe N., Haruma K., Ito M. et al. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial // *Dis. Esophagus.* 2012. Vol. 25. № 5. P. 373–380.
22. Бордин Д.С., Янова О.Б., Березина О.И., Трейман Е.В. Преимущества комбинации альгината и ИПП в устранении изжоги и регургитации в первые дни терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015. № 5. С. 39–45.
23. Dettmar P.W., Hampson F.C., Jain A. et al. Administration of an alginate based gastric reflux suppressant on the bioavailability of omeprazole // *Indian J. Med. Res.* 2006. Vol. 123. № 4. P. 517–524.
24. Tran T., Lowry A.M., El-Serag H.B. Meta-analysis: the efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 25. № 2. P. 143–153.
25. Kapadia C.J., Mane V.B. Raft-forming agents: antireflux formulations // *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 2007. Vol. 33. № 12. P. 1350–1361.
26. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и др. Восстановление качества жизни устранением и предотвращением изжоги альгинатом: результаты многоцентрового исследования «ВИА АПИА» // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010. № 6. С. 70–76.
27. Mandel K.G., Daggy B.P., Brodie D.A., Jacoby H.I. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000. Vol. 14. № 6. P. 669–690.
28. Woodland P., Batista-Lima F., Lee C. et al. Topical protection of human esophageal mucosal integrity // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2015. Vol. 308. № 12. P. G975–980.
29. Leiman D.A., Riff B.P., Morgan S. et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis // *Dis. Esophagus.* 2017. Vol. 30. № 5. P. 1–9.
30. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017. Т. 27. № 4. С. 75–95.
31. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017. № 2 (138). С. 3–21.

Pathogenetically Based Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: Evidence Base

D.S. Bordin^{1,2}, Yu.V. Embutnieks¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Health Department of Moscow

² Tver State Medical University

Contact person: Dmitry Stanislavovich Bordin, d.bordin@mknc.ru

The major factor involved in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease (GERD) is gastroesophageal reflux. Therewith the source of reflux events is 'acid pocket' that occurs after meal. The alginates are polysaccharide polymers, which acting on 'acid pocket' as antacid and should be per os administered after meal. The literature data on clinical relevance of 'acid pocket' in GERD and factors affecting on the size and position of the 'acid pocket' is summarized here. The effectiveness of drugs used to treat GERD in relation to their effect on 'acid pocket' was shown.

Key words: pathogenesis of GERD, 'acid pocket', alginates

гастроэнтерология