



Новый подход к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: защита слизистой оболочки пищевода

Ю.В. Эмбутниекс, д.м.н., Э.Р. Валитова, к.м.н., Д.С. Бордин, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Дмитрий Станиславович Бордин, dbordin@mail.ru

Для цитирования: Эмбутниекс Ю.В., Валитова Э.Р., Бордин Д.С. Новый подход к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: защита слизистой оболочки пищевода // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 16–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-18-16-22

Расширение межклеточных пространств обнаруживается у всех больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) независимо от наличия эрозий пищевода. В связи с этим расширение межклеточных пространств принято считать гистологическим маркером ранних повреждений слизистой оболочки вследствие рефлюкса. В лечении больных ГЭРБ используется комплексный подход с применением препаратов, снижающих повреждающие свойства рефлюктата, улучшающих пищеводный клиренс и защищающих слизистую оболочку пищевода. Недостаточное уменьшение выраженности симптомов на фоне адекватной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) может быть связано с сохранением микроскопических изменений слизистой оболочки, вызванных слабокислым рефлюксом, пепсином или другими компонентами рефлюктата. Новым современным подходом признана терапия ИПП с добавлением препаратов, способных усиливать защиту слизистой оболочки пищевода.

Ключевые слова: патогенез ГЭРБ, межклеточные пространства, гиалуроновая кислота, хондроитина сульфат, полоксамер 407

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – одна из самых распространенных патологий в структуре кислотозависимых заболеваний. Распространенность ГЭРБ в странах Западной Европы колеблется от 10% в Испании и Великобритании до 17% в Швеции, в США – от 13 до 29% [1]. Данный показатель в Москве составляет 23,6%, в городах России, согласно результатам 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, сложности лечения выделяют ГЭРБ среди других заболеваний органов пищеварения и обуславливают необходимость разработки новых алгоритмов ведения этой группы больных. В основе патогенеза заболевания лежат моторные наруше-

ния, приводящие к дисфункции антирефлюксных механизмов и возникновению патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), источником которого является «кислотный карман» [3]. Результат воздействия ГЭР на слизистую оболочку пищевода зависит от состава, длительности воздействия (определяется адекватностью пищеводного клиренса) и собственной резистентности слизистой оболочки пищевода [4]. Прослеживается четкая связь между риском развития рефлюкс-эзофагита и длительностью за кислнения пищевода. Сама по себе соляная кислота характеризуется незначительным повреждающим потенциалом на многослойный плоский эпителий пищевода. На ситуацию влияет наличие в содержимом желудка пепсина, особенно желчных кислот, с экспозицией которых в пищеводе связывают его воспалительно-деструктивные изменения.

В экспериментальных моделях с использованием биоптатов из пищевода пациентов с ГЭРБ изучали влияние различных химических раздражителей (соляной кислоты при pH 1, желудочного содержимого при pH 1–3 и pH 7, желчных кислот при pH 1–3 и pH 7) на состояние эпителия. Наиболее тяжелое повреждение пищеводного эпителия



наблюдалось при воздействии желудочного сока и неконъюгированных желчных кислот при pH 1–3. Минимальное негативное влияние оказывал желудочный сок при pH 7 [5]. Показано, что содержание в рефлюктате желчи повышает риск развития пищевода Барретта и рака пищевода [6].

К настоящему времени накоплена серьезная доказательная база, свидетельствующая о том, что не только кислый, но и некислый рефлюкс способен вызывать гистопатологические изменения, выявляемые при электронной и световой микроскопии [7–9]. Отличительной особенностью микроскопического эзофагита является расширение пространства между прилегающими клетками многослойного плоского эпителия пищевода. Вследствие этого повышается проницаемость, и ионы водорода и другие вещества (включая пепсин и желчь), проникая в подслизистый слой пищевода, стимулируют нервные волокна, вызывая типичный симптом изжоги.

В ряде исследований [10] продемонстрирован синергический эффект кислоты и компонентов дуоденального содержимого в развитии очагов поражения. Подтверждена роль пепсина в патогенезе внепищеводных проявлений ГЭРБ [11].

Впервые межклеточные пространства слизистой оболочки пищевода были изучены в 1970-е гг. D. Norwood и соавт. с помощью электронного микроскопа как у здоровых лиц [12], так и больных ГЭРБ [13]. В межклеточных пространствах поверхностных слоев содержатся в основном мукополисахариды, обеспечивающие защиту пищевода от физических и химических повреждений. При воспалении расстояние между клетками увеличивается, накапливаются разрушенные частицы нейтральных мукосубстанций, обнаруживаются лимфоциты и нейтрофилы. Впоследствии было установлено, что расшире-

ние межклеточных пространств обнаруживается у всех пациентов с ГЭРБ независимо от наличия эрозий в пищеводе. В связи с этим расширение межклеточных пространств принято считать гистологическим маркером ранних повреждений слизистой оболочки пищевода вследствие рефлюкса. В отличие от больных ГЭРБ у пациентов с функциональной изжогой межклеточные пространства не расширены [14].

C. Calabrese и соавт. [15] предложили считать верхней границей нормы расстояние между клетками 0,74 микрон. Значения выше этого уровня могут свидетельствовать о рефлюксном повреждении. Среднее расстояние у пациентов с ГЭРБ увеличивается как минимум в три раза независимо от характера рефлюксов, как кислых, так и некислых. При высоких рефлюксах в пищеводе также может иметь место расширение межклеточных промежутков [16].

По мнению других исследователей, верхний порог нормы межклеточного пространства, позволяющий отличить больных от здоровых, составляет 2,4 микрометра с чувствительностью 73% и специфичностью 100% [17].

До 2000 г. оценка межклеточных промежутков проводилась только с использованием электронной микроскопии. В настоящее время аналогичные изменения можно определить с помощью светового микроскопа при окраске гематоксилин-эозином. Большинство изменений локализуется в базальном слое, но может обнаруживаться как в поверхностных слоях, так и промежуточном слое [18]. Так же, как и при электронной микроскопии, световая микроскопия не выявляет значимой разницы в расширении межклеточных промежутков между больными эрозивной и неэрозивной ГЭРБ и пациентами с пищеводом Барретта [19]. Световой микроскоп позволяет выделять нулевую стадию – отсутствие расширенных межклеточных промежут-

ков, первую степень – наличие единичных незначительно расширенных межклеточных пространств, вторую – среднее количество расширенных промежутков и третью – наличие множества очень больших межклеточных пространств [20].

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 способностью (антацидов), физически препятствующих рефлюксу желудочного содержимого в пищевод (альгинатов) и уменьшающих кислотопродукцию в желудке в целях повышения pH и уменьшения объема рефлюктата (ингибиторов протонной помпы (ИПП)) [21]. ИПП признаны препаратами первого выбора в лечении ГЭРБ.

Метаанализ клинических исследований медикаментозного лечения изжоги показал, что вероятность ее устранения возрастает по мере угнетения секреции кислоты: относительный риск изжоги при назначении прокинетиков 0,86, при использовании блокаторов H_2 -рецепторов – 0,77, ИПП – 0,37 [22]. ИПП обеспечивают восстановление слизистой оболочки пищевода, включая эпителизацию язв, в 80–85% – поддержание симптоматической и эндоскопической ремиссии, снижают частоту осложнений [23].

Систематические обзоры продемонстрировали достижение контроля или облегчение симптомов в 56–76% случаев на фоне применения стандартных доз ИПП [24, 25]. Вместе с тем, по данным P.O. Katz и соавт., у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) в отличие от пациентов с эрозивным эзофагитом облегчение симптомов при приеме ИПП менее

гастроэнтерология



выражено, а терапевтическая эффективность снижена приблизительно на 20%.

В обширном исследовании AGA [26], несмотря на использование ИПП более чем у 55% пациентов с симптомами ГЭРБ (при неэрозивной и эрозивной форме), отмечалось снижение качества жизни.

В целом ИПП считаются безопасным классом препаратов. В то же время обсуждаются риски их длительного использования [27]. ИПП рекомендуется назначать по показаниям, длительность их применения зависит от ситуации, но после достижения клинического эффекта необходимо подбирать минимальные эффективные дозы [28, 29].

Оптимальное лечение больных ГЭРБ должно быть направлено не только на подавление секреции кислоты, но и на повышение эффективности защитных патофизиологических механизмов, которые обеспечивают барьерные свойства и/или связывают остаточные агрессивные компоненты рефлюктата (пепсин, желчные кислоты, лизолецитин и др.) и стимулируют восстановление слизистой оболочки. Для достижения этих целей разработано новое медицинское изделие Альфазокс – смесь (в соотношении 1:2,5) низкомолекулярной (80–100 кДа) гиалуроновой кислоты и низкомолекулярного (10–20 кДа) хондроитина сульфата, растворенных в биоадгезивном носителе (полоксамер 407). Этот макромолекулярный комплекс покрывает слизистую оболочку пищевода и создает механический барьер в отношении повреждающих компонентов рефлюкса. Как известно, время транзита жидкости по пищеводу крайне ограничено (менее 16 с) даже в положении лежа [30]. Вязкий состав, обволакивающий слизистую оболочку, ограничивает контакт компонентов рефлюктата с поверхностью эпителия [31], оказывая защитное действие.

Действующие компоненты Альфазокса – два хорошо известных

вещества. Гиалуроновая кислота – биологически активное вещество, регулирующее клеточную функцию за счет взаимодействия с определенными рецепторами [32]. Это многофункциональный высокомолекулярный гликозаминогликан, компонент большинства внеклеточных матриц, участвующий в различных ключевых физиологических процессах, включая заживление ран и регенерацию, морфогенез и организацию матрикса [33]. Биологическая роль гиалуроновой кислоты отчасти обусловлена ее гидрофильными и гидродинамическими свойствами, которые позволяют ей удерживать воду и играть структурирующую роль. Гидрогели (поперечно связанные гидрофильные полимеры) используют для восстановления или регенерации тканей в местах повреждения, после чего они распадаются под воздействием ферментов ткани [32]. Низкомолекулярная гиалуроновая кислота является проангиогенной, она стимулирует формирование новых кровеносных сосудов и активирует путь передачи сигнала, что приводит к пролиферации и миграции эндотелиальных клеток. Препараты гиалуроновой кислоты для местного применения используются для лечения рецидивирующих афтозных язв слизистой оболочки рта [34, 35] и обеспечивают быстрое облегчение симптомов, чему также может способствовать дозозависимое противовоспалительное действие данного соединения [36]. Хондроитина сульфат – естественный гликозаминогликан, присутствующий в окружающей клетки внеклеточном матриксе, в частности хрящах, коже, кровеносных сосудах, связках и сухожилиях, где он формирует важный компонент протеогликанов [37].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что хондроитина сульфат выполняет важную биологическую функцию при воспалительных процессах,

в пролиферации, дифференциации, миграции клеток, морфогенезе тканей, органогенезе, при инфекционных процессах и заживлении ран [38]. Такое действие связано со способностью хондроитина сульфата взаимодействовать с различными молекулами, включая молекулы матрикса, факторы роста, ингибиторы протеазы, цитокины, хемокины и адгезивные молекулы, за счет неспецифических/специфических сахаридных доменов внутри цепей. Это соединение обладает иммуномодулирующими [39], противовоспалительными и антиоксидантными [40] свойствами. Помимо неспецифических взаимодействий хондроитина сульфат способен специфически связываться с биоактивными молекулами, например с пепсином. При этом его пептическая активность снижается *in vitro* [41] и *in vivo* [42, 43]. Не случайно ранее предпринимались попытки лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки хондроитина сульфатом [44].

Полоксамер 407 (блоки этиленоксида и пропиленоксида) – гидрофильное неионное поверхностно активное вещество с адгезивными свойствами, которое может выступать в качестве носителя для доставки лекарственных препаратов местного действия в пищевод [45].

Формулы, содержащие полоксамер 407, помогают увеличить растворимость плохо растворимых в воде лекарственных препаратов и обеспечивают пролонгированное высвобождение различных лекарственных форм [46]. Адгезивные свойства полоксамера 407 используют для увеличения времени удерживания препаратов в желудочно-кишечном тракте. Хорошая адгезия в пищевод и выраженная диффузия лекарственного препарата в слизистую оболочку определялись с помощью оптоволоконного спектрофлуориметрического метода [46].

Результаты экспериментального исследования *ex vivo* на модели



свиней показали, что перфузия данного медицинского изделия в просвете пищевода способна предотвращать повышение проницаемости слизистой оболочки. Повреждение слизистой оболочки пищевода вызывали путем орошения соляной кислотой с добавлением или без добавления пепсина. Затем было выполнено гистологическое исследование 30 образцов слизистой оболочки пищевода. Для оценки проницаемости слизистой оболочки пищевода после его химического повреждения использовали краситель Эванса синий. На фоне применения Альфазокса снижалась проницаемость поврежденной слизистой оболочки пищевода. На основании полученных данных авторы пришли к предварительному выводу о перспективности применения Альфазокса у больных ГЭРБ [47].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, результаты которого были опубликованы в 2009 г., участвовало 40 пациентов с изжогой, болью в эпигастральной области, симптомами диспепсии, метеоризмом и отрыжкой. Десяти из них был установлен диагноз рефлюксной болезни. Пациенты получали Альфазокс (сироп) или плацебо по одной столовой ложке (10 мл) каждые восемь часов (между приемами пищи) и по две столовые ложки перед сном в течение двух недель. После недельного «периода отмывки» больным назначали иной вид терапии (плацебо или действующее вещество), затем оценивали динамику симптомов. Альфазокс и плацебо продемонстрировали статистически значимые различия в степени уменьшения выраженности симптомов. При эндоскопическом исследовании до и после лечения также отмечались уменьшение явлений воспаления и улучшение процесса заживления слизистой оболочки у пациентов с патологией пищевода или гастроудоденальной зоны. Исследователи сделали

заключение, что применение Альфазокса считается целесообразным для контроля симптомов рефлюкса и воспаления пищевода и желудка. В ходе исследования нежелательных явлений не зарегистрировано [48]. В 2013 г. те же авторы провели двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование эффективности Альфазокса у больных НЭРБ, у которых сохранялись симптомы, несмотря на терапию ИПП. В исследовании участвовало 20 пациентов (17 мужчин, три женщины; средний возраст – 55 ± 18 лет; среднее значение индекса массы тела – $28,3 \pm 5$ кг/м²) с жалобами на изжогу и (или) отрыжку кислым в течение минимум трех дней на протяжении семидневного вводного периода в отсутствие эндоскопических признаков повреждения слизистой оболочки. Пациенты получали четыре суточные дозы Альфазокса или плацебо 14 дней. По завершении семидневного «периода вымывания» схема лечения менялась – пациентам назначали Альфазокс или плацебо в течение дополнительных 14 дней. На протяжении всего периода исследования больные получали поддерживающую терапию ИПП в стандартной дозе. Пациенты вели дневники, в которых ежедневно отмечали интенсивность изжоги и/или отрыжки кислым. Для оценки выраженности симптомов использовалась четырехбалльная рейтинговая шкала (0 – симптомы отсутствуют; 1 – симптомы выражены незначительно и практически не вызывают дискомфорта; 2 – симптомы доставляют некоторый дискомфорт, однако не влияют на сон или повседневную деятельность, возможно применение антацидов; 3 – выраженные симптомы, влияющие на повседневную деятельность и (или) сон, постоянное применение антацидов). В качестве основных показателей эффективности использовали суммарную оценку интенсивности симптомов (SSSI) за 14-дневный

терапевтический период, которая выражалась в виде разницы в степени интенсивности симптомов (SSID). Значение SSID оценивали как разницу между исходным значением и SSSI в каждой временной точке. На момент окончания терапии Альфазоксом получен значительно более низкий абсолютный показатель SSSI по сравнению с группой плацебо (от $4,5 \pm 1,4$ до $1,8 \pm 2,2$ и от $4,0 \pm 2,1$ до $3,4 \pm 1,9$ соответственно; $p < 0,01$) независимо от последовательности рандомизации. После применения медицинского изделия Альфазокс получен статистически значимый показатель SSID ($-2,7 \pm 1,4$ и $-0,6 \pm 2,1$; $p < 0,01$) при оценке динамики интенсивности изжоги ($-1,6 \pm 0,92$ и $0,5 \pm 1,9$; $p < 0,03$) и отрыжки кислым ($-1,1 \pm 0,6$ и $-0,1 \pm 1,1$; $p < 0,04$). Уже с первой недели терапии значения SSID стабильно превышали показатели, полученные на фоне применения плацебо, и достигли максимума через две недели лечения (независимо от последовательности рандомизации). Полное устранение симптомов чаще регистрировалось на фоне терапии Альфазоксом: 52 против 12% в группе плацебо; $p = 0,01$. В группе Альфазокса отмечалось значимое уменьшение времени до исчезновения симптомов по сравнению с группой плацебо (медиана 38 против 65 минут; $p < 0,01$). Кроме того, на фоне применения Альфазокса пациенты отмечали хорошее быстрое действие (≤ 30 минут) в значимо большем проценте случаев по сравнению с плацебо (60 и 30% соответственно; $p = 0,05$). Благоприятное действие в течение более чем трех часов сохранялось у 60% пациентов группы Альфазокса и 25% пациентов группы плацебо. У семи пациентов зарегистрировано всего девять нежелательных явлений, которые выражались главным образом в виде нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, нарушение ритма дефекации, неприятные ощущение

гастроэнтeрoлoгия



ния в животе, тошнота): четыре нежелательных явления у трех пациентов, получавших Альфазокс, и пять – у четырех пациентов, принимавших плацебо [49]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании оценивали эффективность и безопасность применения Альфазокса внутрь в течение 15 дней в качестве дополнения к ИПП у больных НЭРБ. К участию в исследовании допускались пациенты по меньшей мере с двумя типичными симптомами ГЭРБ (изжога, отрыжка, боль за грудиной, кислый вкус во рту) в течение минимум трех месяцев. Кроме того, симптомы должны были наблюдаться как минимум три дня в неделю в течение месяца, предшествовавшего скрининговому визиту. По результатам скринингового визита было отобрано 154 пациента с НЭРБ, получавших ИПП, после чего следовал 15-дневный «период вымывания», в течение которого пациенты не получали ИПП. В день рандомизации 76 пациентов были распределены в группу Альфазокса, 78 пациентов – в группу плацебо, назначенные в дополнение к стандартной терапии ИПП. Частоту возникновения и выраженность (по четырехбалльной шкале Лайкерта) симптомов (изжога, боль за грудиной, отрыжка кислым, кислый вкус во рту) определяли с помощью опросника RDQ (шкала оценки рефлюксной болезни). Исследователи также проводили общую оценку выраженности симптомов ГЭРБ. В качестве первичной конечной точки оценивали долю пациентов, у которых на момент последнего посещения

отмечалось уменьшение общей оценки симптомов ГЭРБ минимум на три балла (по опроснику RDQ). Уменьшение общей выраженности симптомов на три балла наблюдалось у значимо большего процента пациентов, получавших Альфазокс, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (52,6 против 32,1%; $p=0,01$). Уменьшение выраженности симптомов на 50% зарегистрировано у 38,2% пациентов, принимавших Альфазокс. В группе плацебо этот показатель составил 23,1% ($p<0,042$). Между Альфазоксом и плацебо выявлены значимые различия в отношении процента пациентов, у которых наблюдалось любое уменьшение общей оценки выраженности симптомов на момент последнего посещения (78,9 по сравнению с 56,4%; $p=0,003$; популяция ITT). У пациентов, получавших Альфазокс, на момент последнего посещения зафиксировано вдвое большее уменьшение оценки выраженности симптомов по сравнению с группой плацебо ($-3,1 \pm 3,1$ по сравнению с $-1,5 \pm 3,0$; $p=0,002$; популяция ITT). Кроме того, у пациентов, получавших Альфазокс, отмечалось значимое уменьшение количества дней с наличием симптомов по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо ($-6,07$ и $-3,96$; $p=0,0059$; популяция ITT). Результаты оценки качества жизни пациентов (опросник SF-36) показали статистически значимое преимущество Альфазокса с точки зрения общего состояния здоровья (различия между скорректированными средними значениями в группах Альфазокса и плацебо: $-4,8006$; 95%-ный доверительный ин-

тервал (ДИ) $-8,4409--1,1603$; $p=0,0101$) и социального функционирования (различия между скорректированными средними значениями в группах Альфазокса и плацебо: $-5,2620$; 95% ДИ $-9,7049--0,8190$; $p=0,0206$; популяция ITT) [50].

■ ■ ■

Одна из причин неэффективности ИПП у больных ГЭРБ – сохранение микроскопических изменений слизистой оболочки, вызванных слабокислым рефлюксом [51], пепсином или другими компонентами рефлюктата [52] при повреждении ее целостности [53]. Опубликованные данные демонстрируют преимущества комбинированной терапии с добавлением к ИПП препаратов с другим механизмом действия. В этом качестве может применяться Альфазокс, усиливающий защиту слизистой оболочки пищевода. Альфазокс может быть эффективен у пациентов с эрозивной болезнью, поскольку его защитные и восстановительные свойства способствуют заживлению очагов поражения слизистой оболочки пищевода. Данный препарат вряд ли является альтернативой ИПП, однако в комбинации с ИПП может повышать эффективность терапии как для надежного симптоматического ответа, так и для предотвращения эскалации дозы ИПП, снижая частоту случаев неэффективности лечения. ●

В Европе Альфазокс зарегистрирован под торговым названием Esoxx.

Клинические исследования, упомянутые в данной статье, проводились с использованием Esoxx.

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., Машарова 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. Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Терапевтический архив. 2014. Т. 86. № 2. С. 76–81.



4. Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. № 3. P. 2–7.
5. Hopwood D., Bateson M.C., Milne G. et al. Effects of bile acids and hydrogen ion on the fine structure of oesophageal epithelium // *Gut.* 1981. Vol. 22. № 4. P. 306–311.
6. 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.
7. Caviglia R., Ribolsi M., Maggiano N. et al. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. № 3. P. 543–548.
8. Zentilin P., Savarino V., Mastracci L. et al. Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. № 10. P. 2299–2306.
9. Savarino E., Zentilin P., Mastracci L. et al. Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn // *J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 48. № 4. P. 473–482.
10. Tack J. Review article: role of pepsin and bile in gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 22. Suppl. 1. P. 48–54.
11. Bardhan K.D., Strugala V., Dettmar P.W. Reflux revisited: advancing the role of pepsin // *Int. J. Otolaryngol.* 2012.
12. Hopwood D., Logan K.R., Coghill G. et al. Histochemical studies of mucosubstances and lipids in normal human oesophageal epithelium // *Histochem. J.* 1977. Vol. 9. № 2. P. 153–161.
13. Hopwood D., Milne G., Logan K.R. Electron microscopic changes in human oesophageal epithelium in oesophagitis // *J. Pathol.* 1979. Vol. 129. № 4. P. 161–167.
14. Li Y.W., Sifrim D., Xie C. et al. Relationship between salivary pepsin concentration and esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease // *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2017. Vol. 23. № 4. P. 517–525.
15. Calabrese C., Fabbri A., Bortolotti M. et al. Dilated intercellular spaces as a marker of oesophageal damage: comparative results in gastro-oesophageal reflux disease with or without bile reflux // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 18. № 5. P. 525–532.
16. Caviglia R., Ribolsi M., Gentile M. et al. Dilated intercellular spaces and acid reflux at the distal and proximal oesophagus in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 25. № 5. P. 629–636.
17. Tobey N.A., Carson J.L., Alkiek R.A. et al. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium // *Gastroenterology.* 1996. Vol. 111. № 5. P. 1200–1205.
18. Neumann H., Monkemuller K., Fry L.C. et al. Intercellular space volume is mainly increased in the basal layer of esophageal squamous epithelium in patients with GERD // *Dig. Dis. Sci.* 2011. Vol. 56. № 5. P. 1404–1411.
19. Cui R., Zhang H., Zhou L. et al. Diagnostic value of dilated intercellular space and histopathologic scores in gastroesophageal reflux disease // *Dis. Esophagus.* 2015. Vol. 28. № 6. P. 530–537.
20. Villanacci V., Grigolato P.G., Cestari R. et al. Dilated intercellular spaces as markers of reflux disease: histology, semiquantitative score and morphometry upon light microscopy // *Digestion.* 2001. Vol. 64. № 1. P. 1–8.
21. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Кожурина Т.С. и др. Больной с изжогой: тактика врача общей практики // *Лечащий врач.* 2009. № 7. С. 5–9.
22. Van Pinxteren B., Numan M.E., Bonis P.A. et al. Shortterm 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.
23. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и др. Факторы, влияющие на эффективность лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ингибиторами протонного насоса // *Терапевтический архив.* 2012. Т. 84. № 2. С. 16–21.
24. Tack J., Fass R. Review article: approaches to endoscopic-negative reflux disease – part of the GERD spectrum or a unique acid-related disorder? // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 19. Suppl. 1. P. 28–34.
25. Katz P.O., Scheiman J.M., Barkun A.N. Review article: acid-related disease – what are the unmet clinical needs? // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 23. Suppl. 2. P. 9–22.
26. Gupta N., Inadomi J.M., Sharma P. Perception about gastroesophageal reflux disease (GERD) and its impact on daily life in the general population: results from a large population based AGA survey // *Gastroenterology.* 2012. Vol. 142. P. S411.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Blackshaw L.A., Bordin D.S., Brock C. et al. Pharmacologic treatments for esophageal disorders // *Ann. NY Acad. Sci.* 2014. Vol. 1325. P. 23–39.
31. Tang M., Dettmar P., Batchelor H. Bioadhesive oesophageal bandages: protection against acid and pepsin injury // *Int. J. Pharm.* 2005. Vol. 292. № 1–2. P. 169–177.
32. Gaffney J., Matou-Nasri S., Grau-Olivares M., Slevin M. Therapeutic applications of hyaluronan // *Mol. BioSyst.* 2010. Vol. 6. № 3. P. 437–443.

гастроэнтерология



33. Volpi N., Schiller J., Stern R., Soltes L. Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan // *Curr. Med. Chem.* 2009. Vol. 16. № 14. P. 1718–1745.
34. Nolan A., Baillie C., Badminton J. et al. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration // *J. Oral. Pathol. Med.* 2006. Vol. 35. № 8. P. 461–465.
35. Kapoor P., Sachdeva S., Sachdeva S. Topical hyaluronic acid in the management of oral ulcers // *Indian J. Dermatol.* 2011. Vol. 56. № 3. P. 300–302.
36. Ialenti A., Di Rosa M. Hyaluronic acid modulates acute and chronic inflammation // *Agents Actions.* 1994. Vol. 43. № 1–2. P. 44–47.
37. Lauder R.M. Chondroitin sulphate: a complex molecule with potential impacts on a wide range of biological systems // *Complement. Ther. Med.* 2009. Vol. 17. № 1. P. 56–62.
38. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule // *Inflammopharmacology.* 2011. Vol. 19. № 6. P. 299–306.
39. Du Souich P., Garcia A.G., Verges J., Montell E. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate // *J. Cell. Mol. Med.* 2009. Vol. 13. № 8A. P. 1451–1463.
40. Campo G.M., Avenoso A., Campo S. et al. Chondroitin sulphate: antioxidant properties and beneficial effects // *Mini Rev. Med. Chem.* 2006. Vol. 6. № 12. P. 1311–1320.
41. Bonfils S., Dubrasquet M., Lambling A. The inhibition of peptic proteolysis by various polysaccharides // *Rev. Fr. Etud. Clin. Biol.* 1960. Vol. 5. P. 71–74.
42. Galzigna L., Previeroletti M.A. Action of sodium chondroitin sulfate on the enzymatic activity of pepsin // *Gazz. Med. Ital.* 1965. Vol. 124. P. 65–67.
43. Lenzi G., Rapino P., Ferri S. On the behavior of gastric hydrochloric and peptic activity after administration of sodium chondroitin sulfate // *Minerva Med.* 1963. Vol. 54. P. 3421–3424.
44. Baldini E., Tincani G.P. Treatment of gastroduodenal ulcer with sodium chondroitin sulfate // *Minerva Gastroenterol.* 1963. Vol. 9. P. 25–29.
45. Dumortier G., Grossiord J.L., Agnely F., Chaumeil J.C. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics // *Pharm. Res.* 2006. Vol. 23. № 12. P. 2709–2728.
46. Ramya Dev D., Sandhya P., Vedha Hari B.N. Poloxamer: a novel functional molecule for drug delivery and gene therapy // *J. Pharm. Sci. Res.* 2013. Vol. 5. P. 159–165.
47. Di Simone M.P., Baldi F., Vasina V. et al. Barrier effect of Esoxx(®) on esophageal mucosal damage: experimental study on ex-vivo swine model // *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2012. Vol. 5. P. 103–107.
48. Palmieri B., Corbascio D., Capone S. et al. Preliminary clinical experience with a new natural compound in the treatment of oesophagitis and gastritis: symptomatic effect // *Trends Med.* 2009. Vol. 9. № 4. P. 219–222.
49. Palmieri B., Merighi A., Corbascio D. et al. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013. Vol. 17. № 24. P. 3272–3278.
50. Savarino V., Pace F., Scarpignato C. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease – efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017. Vol. 45. № 5. P. 631–642.
51. Farre R., Fornari F., Blondeau K. et al. Acid and weakly acidic solutions impair mucosal integrity of distal exposed and proximal non-exposed human oesophagus // *Gut.* 2010. Vol. 59. № 2. P. 164–169.
52. Farre R., Blondeau K., Clement D. et al. Evaluation of oesophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique // *Gut.* 2011. Vol. 60. № 7. P. 885–892.
53. Farre R. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: a role for mucosa integrity? // *Neurogastroenterol. Motil.* 2013. Vol. 25. № 10. P. 783–799.

The New Approach to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: the Protection of the Esophageal Mucosa

Yu.V. Embutnieks, MD, PhD, E.R. Valitova, PhD, D.S. Bordin, MD, PhD, Prof.

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Dmitry S. Bordin, dbordin@mail.ru

Dilated intercellular spaces can be found in all patients with GERD and NERD. Therefore, dilated intercellular spaces is considered as a histologic marker of early esophageal mucosa lesions due to reflux. The treatment of patients with GERD is characterized by comprehensive approach, which includes reduction of damaging effect of reflux on esophageal mucosa, improvement of esophageal clearance and enhancement of esophageal mucosa defence. In patients with refractory GERD insufficient symptom relief can be associated with microscopic injury, caused by weakly acid reflux, pepsin and other kind of reflux on esophageal mucosa. New smart approach is a combination of traditional reflux suppression therapy and strengthening the mucosa protection.

Key words: GERD pathogenesis, intercellular spaces, hyaluronic acid, chondroitin sulfate, poloxamer 407