



## Эзофагопротективная терапия у пациентов с эрозивным эзофагитом

Н.В. Бакулина<sup>1</sup>, С.В. Тихонов<sup>1</sup>, Ю.Г. Топалова<sup>✉1</sup>, Т.А. Ильчишина<sup>2</sup>, Р.В. Васильев<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ООО «СМ-Клиника», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>Сеть многопрофильных клиник «ОСНОВА», Санкт-Петербург, Россия

### Аннотация

**Цель.** Сравнить эффективность 4-недельной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) и 4-недельной комбинированной терапии ИПП и эзофагопротектором Альфазокс (натрия гиалуронат, хондроитина сульфат, поллоксамер 407) у пациентов с эрозивным эзофагитом (ЭЭ) любой степени по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации.

**Материалы и методы.** В исследовании на базе клиники Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» принял участие 81 пациент с ЭЭ А–С по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации (1994 г.). Методом рандомизации пациенты распределены в контрольную группу – 40 пациентов (пантопразол 40 мг 1 раз в сутки) и группу вмешательства – 41 пациент (пантопразол 40 мг 1 раз в сутки + Альфазокс 1 пакетик 4 раза в сутки). Терапия осуществлялась на протяжении 4 нед. У всех пациентов до и после терапии оценивалась частота и выраженность основных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), проводилась эзофагогастроуденоскопия. **Результаты.** Выявлено преимущество комбинированной терапии перед стандартной монотерапией ИПП у пациентов с ЭЭ. По результатам контрольной эзофагогастроуденоскопии заживление эрозий слизистой пищевода наблюдалось у 39 из 41 (95,1%) пациента в группе вмешательства и 32 из 39 (82,1%) пациентов в группе контроля. Доля пациентов, у которых отмечалось улучшение эндоскопической картины после лечения в течение 4 нед как минимум на 1 уровень по Лос-Анджелесской классификации, была достоверно выше в группе сравнения – 41 (100%) пациент, в то время как в контрольной группе – 33 (85%) пациента;  $p < 0,009$ . После лечения в группе комбинированной терапии отмечалась меньшая частота возникновения ( $p < 0,01$ ) и выраженности ( $p < 0,01$ ) изжоги. Такие же результаты демонстрирует комбинированная терапия относительно симптома – отрыжка воздухом: в исследовательской группе после лечения этот симптом возникал реже ( $p = 0,014$ ), его выраженность была значительно меньше, чем в группе контроля ( $p < 0,01$ ). В исследовательской группе статистически значимо уменьшилась потребность в терапии антацидами по требованию.

**Заключение.** В проведенном исследовании с участием 81 пациента с эрозивной ГЭРБ продемонстрированы преимущества комбинированной терапии. Добавление к терапии ИПП медицинского изделия Альфазокс повышает ее клиническую и эндоскопическую эффективность. Данное позитивное влияние ассоциировано с эзофагопротективными свойствами препарата, основанными на уникальных фармакодинамических характеристиках. Комбинированная терапия ГЭРБ предпочтительна у пациентов с ЭЭ. В исследованиях показана целесообразность применения препарата Альфазокс при недостаточной эффективности классической кислотосупрессивной терапии ГЭРБ.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эзофагопротектор, Альфазокс, комбинированная терапия, изжога, эпителизация эрозий

**Для цитирования:** Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Топалова Ю.Г., Ильчишина Т.А., Васильев Р.В. Эзофагопротективная терапия у пациентов с эрозивным эзофагитом. Терапевтический архив. 2022;94(8):985–991. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201828

ORIGINAL ARTICLE

## Esophagoprotective therapy in patients with erosive esophagitis

Natalia V. Bakulina<sup>1</sup>, Sergey V. Tikhonov<sup>1</sup>, Yulia G. Topalova<sup>✉1</sup>, Tatiana A. Ilchishina<sup>2</sup>, Roman V. Vasiliev<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>SM-Clinic, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Network of Multidisciplinary Clinics “OSNOVA”, Saint Petersburg, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate the advantages of using combined therapy of proton-pump inhibitors (PPIs) and esophagoprotector in comparison with basic therapy of PPIs for 4 weeks based on the results of changes in the endoscopic picture. To compare the effectiveness of 4-week PPI therapy and 4-week combination therapy with PPI and esophagoprotector Alfa-soxx (sodium hyaluronate, chondroitin sulfate, poloxamer 407) in patients with erosive esophagitis (EE) of any degree according to the Los Angeles Endoscopic Classification.

**Materials and methods.** 81 patients with EE A–C according to the Los Angeles endoscopic classification (1994) was enrolled in the study on the basis of the clinic of Peter the Great, Mechnikov North-Western State Medical University. By computer randomization, patients were divided into the control group – 40 patients (pantoprazole 40 mg 1 time per day) and the intervention group – 41 patients (pantoprazole 40 mg 1 time per day + Alfa-soxx 1 sachet qid). The therapy was carried out for 4 weeks. In all patients before and after therapy, the frequency and severity of the main symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD) were assessed, esophagogastroduodenoscopy was performed.

**Results.** The advantage of combination therapy over standard PPI monotherapy in patients with EE was revealed. According to the results of the control endoscopy, healing of erosions of the esophageal mucosa was observed in 39 out of 41 (95.1%) patients in the intervention group and 32 out of 39 (82.1%) in the control group. The proportion of patients who showed an improvement in the endoscopic picture before and after treatment for 4 weeks by at least 1 level according to the Los Angeles classification was significantly higher in the comparison group – 41 patients (100%), while in the control group 33 patients (85%);  $p < 0.009$ . After treatment, the combination therapy group had a lower incidence ( $p < 0.01$ ) and severity of heartburn ( $p < 0.01$ ). The same results are demonstrated by combination therapy regarding the symptom – belching of air: in the study group after treatment, this symptom occurred less frequently ( $p = 0.014$ ), its severity was significantly less than in the control group ( $p < 0.01$ ). There was a statistically significant decrease in the need for on-demand antacid therapy in the study group.

**Conclusion.** In this study involving 81 patients with erosive GERD, the benefits of combination therapy were demonstrated. The addition of Alfa-soxx medical device to PPI therapy increases the clinical and endoscopic efficacy of therapy. This positive effect is associated with the esophagoprotective properties of the drug, based on unique pharmacodynamic characteristics. Combination therapy for GERD is preferred in patients with EE. Studies have shown the expediency of using Alfa-soxx in case of insufficient effectiveness of classical acid-suppressive therapy for GERD.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, esophagoprotector, Alfa-soxx, combination therapy, heartburn, epithelization of erosions

**For citation:** Bakulina NV, Tikhonov SV, Topalova YuG, Ilchishina TA, Vasiliev RV. Esophagoprotective therapy in patients with erosive esophagitis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(8):985–991. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201828

### Информация об авторах / Information about the authors

✉Топалова Юлия Геннадьевна – аспирант каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». Тел.: +7(911)229-47-84; e-mail: topalova.julias@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3999-6848

✉Yulia G. Topalova. E-mail: topalova.julias@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3999-6848

## Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – одно из наиболее частых заболеваний в терапевтической и гастроэнтерологической практике [1]. Распространенность ГЭРБ варьирует от 8,8 до 33,1%, однако истинную распространенность сложно оценить, поскольку лишь 1/4 пациентов, имеющих симптомы рефлюкса, обращаются к врачу [1–5]. Согласно многоцентровому исследованию «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) изжога различной частоты и интенсивности наблюдается практически у 1/2 населения, рефлюксная болезнь диагностируется у 13,3%, ее распространенность увеличивается с возрастом, пациентов старших возрастных групп чаще беспокоит регургитация и реж – изжога [6, 7].

Лечение ГЭРБ – поэтапный и комплексный процесс, включающий модификацию образа жизни, соблюдение диеты, нормализацию массы тела, отказ от вредных привычек [8]. Основные цели лечения – устранение симптомов, улучшение качества жизни, заживление поврежденной слизистой, профилактика осложнений (кровотечения, развития пищевода Барретта, аденокарциномы пищевода) [1, 9].

Согласно современным представлениям о патогенезе причиной ГЭРБ являются не только гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), но и патологические процессы на уровне слизистой дистального отдела пищевода. Повреждение апикальных соединительных комплексов, снижение экспрессии белков плотных контактов и белков клеточной адгезии обуславливают расширение межклеточных промежутков, что способствует проникновению рефлюктата в глубокие слои слизистой. Снижение секреции муцинов – дополнительный фактор, предрасполагающий к развитию эрозивного эзофита (ЭЭ) [1–16].

Лечение ГЭРБ должно быть направлено на уменьшение частоты и продолжительности ГЭР, снижение агрессивности рефлюктата, улучшение пищевого клиренса, защиту слизистой дистального отдела пищевода [1].

Большинство применяемых для лечения ГЭРБ препаратов снижают агрессивность рефлюктата и время его экспозиции в пищеводе. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) уменьшают кислотность ГЭР, их частоту и продолжительность, объем рефлюктата. Антациды и альгинаты способствуют химическому клиренсу пищевода и нейтрализуют кислотный карман. Урсодезоксихолевая кислота уменьшает агрессивность рефлюктата при дуоденогастроэзофагеальных забросах [1, 17]. Прокинетики нормализуют моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта, однако, согласно рекомендациям Американской коллегии гастроэнтерологов от 2022 г., их назначение целесообразно при наличии гипомоторных нарушений желудка у пациентов с ГЭРБ [18].

Защиту слизистой пищевода обеспечивает группа препаратов эзофагопротекторов. Эффективность пленкообразующих гастропротекторов diskutabelна [17], так как молекулы лекарственных препаратов находятся в пищеводе кратковременно в силу моторики и химического клирен-

са пищевода. Таким образом, большинство препаратов не может длительное время контактировать со слизистой дистального отдела пищевода и реализовывать свое топическое действие. Эти проблемы решаются при использовании эзофагопротектора Альфазокс.

Альфазокс – медицинское изделие, включающее смесь низкомолекулярной гиалуроновой кислоты (ГК) и низкомолекулярного хондроитина сульфата (ХС) в полочкамере 407 [19]. Полочкамер 407 – поверхностно-активное вещество, обладающее выраженными биоадгезивными свойствами и опосредующее длительный стабильный контакт ГК и ХС с эпителием пищевода. Топическое действие ГК и ХС доказано в эксперименте, заключается во встраивании молекул в состав протеогликана на поверхности эпителия, восстановлении барьерной функции и улучшении презептальной защиты [20]. В эксперименте *ex vivo* проникновение красителя эванса синего, свидетельствующее о повышенной проницаемости слизистой пищевода после воздействия соляной кислоты и пепсина, в случае предварительного орошения слизистой Альфазоксом не наблюдалось. Кратковременное отмывание слизистой физиологическим раствором не сопровождалось прекращением эзофагопротективного действия [21].

Эффективность и безопасность медицинского изделия Альфазокс доказана в серии клинических исследований, включая проведенные в 2020–2021 гг. на базе Омского медицинского университета и Московского клинического научно-го центра им. А.С. Логинова. В данных работах проводилось сравнение монотерапии ИПП и комбинированной терапии ИПП с препаратом Альфазокс у пациентов с ГЭРБ [22, 23]. Представленное в данной публикации исследование имело схожий дизайн с упомянутыми работами, однако отличалось большей выборкой – 81 пациент с ЭЭ А–С степеней по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации.

Исследование на базе клиники Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» проходило с февраля 2020 по январь 2022 г. Исследование проводилось в соответствии с правилами надлежащей клинической практики. До начала исследования было одобрено локальным этическим комитетом (протокол №12 от 11.12.2019). Все пациенты до включения в исследование подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

**Цель исследования** – сравнить эффективность 4-недельной терапии ИПП и 4-недельной комбинированной терапии ИПП и эзофагопротектором Альфазокс у пациентов с ЭЭ любой степени по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации.

## Материалы и методы

В исследование принял участие 81 пациент с ЭЭ А, В, С степеней по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации (1994 г.) [24].

Критерии включения в исследование:

- пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 75 лет;

**Бакулина Наталья Валерьевна** – д-р мед. наук, зав. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-4075-4096

**Тихонов Сергей Викторович** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0001-5720-3528

**Ильчишина Татьяна Алексеевна** – канд. мед. наук, вед. гастроэнтеролог ООО «СМ-Клиника». ORCID: 0000-0002-2327-5248

**Васильев Роман Владимирович** – зав. центром гастроэнтерологии и эндоскопии Сети многопрофильных клиник «ОСНОВА». ORCID: 0000-0001-8289-4420

**Natalia V. Bakulina.** ORCID: 0000-0003-4075-4096

**Sergey V. Tikhonov.** ORCID: 0000-0001-5720-3528

**Tatiana A. Ilchishina.** ORCID: 0000-0002-2327-5248

**Roman V. Vasiliev.** ORCID: 0000-0001-8289-4420

**Таблица 1. Общие сведения о больных, включенных в исследование****Table 1. General information about patients included in the study**

Параметр	Исследовательская группа (n=41)		Контрольная группа (n=40)	
	Мужчины – 25	Женщины – 16	Мужчины – 19	Женщины – 21
Пол				
Возраст (лет), медиана [Q1; Q3]	45,0 [35,0; 54,0]		45,5 [29,8; 58,8]	
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), медиана [Q1; Q3]	27,9 [25,8; 31,5]		26,6 [24,8; 28,8]	
Длительность заболевания (лет), медиана [Q1; Q3]	5,0 [3,0; 15,0]		5,5 [2,0; 12,75]	
Рефлюкс-эзофагит (Лос-Анджелесская классификация)	A	19 (46%)	24 (60%)	
	B	20 (49%)	14 (35%)	
	C	2 (5%)	2 (5%)	

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

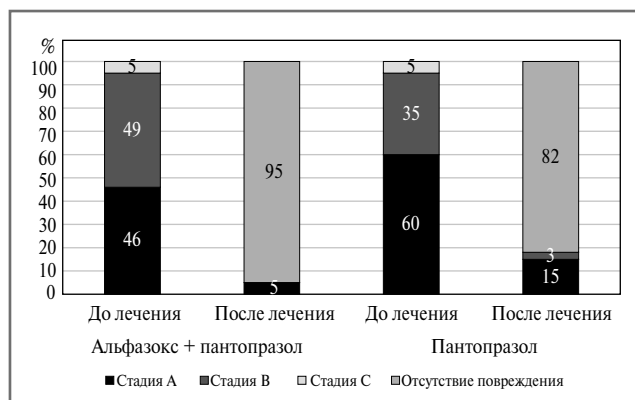
- амбулаторные и стационарные пациенты с ЭЭ любой степени по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации;
- наличие хотя бы одного из представленных симптомов ГЭРБ – изжога, регургитация, загрудинная боль, отрыжка в течение не менее 3 мес и возникающая не менее 3 раз в неделю за прошедший месяц до начала скринингового визита.

Критерии не включения пациентов:

- пищевод Барретта;
- язва желудка или двенадцатиперстной кишки;
- перенесенные оперативные вмешательства на желудке или объемные операции на желудочно-кишечном тракте, за исключением удаления желчного пузыря;
- случаи гиперчувствительности или непереносимости ГК, ХС, полоксамера 407 или пантопразола в анамнезе;
- противопоказания к эндоскопическому исследованию;
- беременность, период грудного вскармливания или неиспользование методов контрацепции у женщин фертильного возраста;
- рефрактерность к терапии препаратами группы ИПП в анамнезе.

Методом компьютерной рандомизации пациенты распределены на контрольную группу (прием пантопразола 40 мг 1 раз в сутки утром за 30 мин до еды в течение 4 нед) и исследовательскую группу (прием пантопразола 40 мг 1 раз в сутки утром за 30 мин до еды и Альфазокса 10 мл через 60 мин после 3 основных приемов пищи и на ночь в течение 4 нед). Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, длительности заболевания, а также выраженности рефлюкс-эзофагита (табл. 1).

Всем пациентам до начала и через 4 нед терапии оценивали выраженность и частоту возникновения симптомов ГЭРБ: изжоги, отрыжки, регургитации, одинофагии, дисфагии и нарушения ночного сна. Для оценки выраженности симптомов использовалась 5-балльная шкала Likert: 0 – симптом отсутствует; 1 – симптом причиняет небольшое беспокойство; 2 – симптом причиняет беспокойство; 3 –



**Рис. 1. Динамика заживления эрозий в исследуемой и контрольной группах по Лос-Анджелесской классификации (1994 г.).**

**Fig. 1. Dynamics of erosion healing in the study and control groups according to the Los Angeles classification (1994).**

симптом причиняет сильное беспокойство и мешает повседневной деятельности; 4 – непереносимый симптом, не позволяющий осуществлять повседневную деятельность.

Частота симптома оценивалась по шкале: 0 – 0 дней в неделю; 1 – 1 день в неделю; 2 – 2–3 дня в неделю; 3 – 4–7 дней в неделю.

Всего 39 пациентам из контрольной группы и 41 пациенту из исследовательской группы после 4 нед терапии проведены контрольные эзофагогастроэноскопии (ЭГДС), 1 пациент из контрольной группы отказался от повторной ЭГДС. Полученные в исследовании данные обрабатывались с использованием стандартного пакета программы Statistica 10 методами параметрической и непараметрической статистики (критерий  $\chi^2$  Пирсона, U-тест Манна-Уитни для независимых выборок и критерий Вилкоксона для зависимых выборок). Критический уровень значимости ( $p$ ) нулевой статистической гипотезы принимали равным менее 0,05.

## Результаты

По результатам исследования выявлено явное преимущество комбинированной терапии ГЭРБ перед стандартной монотерапией ИПП. Как показывает рис. 1, по результатам контрольной ЭГДС полное заживление эрозий слизистой оболочки пищевода наблюдалось у 39 из 41 (95,1%) пациента в исследуемой группе и 32 из 39 (82,1%) пациентов контрольной группы. У 2 (5%) пациентов в исследуемой группе по данным ЭГДС-контроля сохранялись признаки ЭЭ стадии А по Лос-Анджелесской классификации, в то время как в контрольной группе признаки ЭЭ стадии А по Лос-Анджелесской классификации наблюдались у 6 (15%) пациентов, стадии В – у 1 (3%) пациента. Таким образом, доля пациентов, у которых отмечалось улучшение эндоскопической картины после лечения в течение 4 нед как минимум на 1 уровень по Лос-Анджелесской классификации, достоверно выше в группе сравнения – 41 (100%) пациент, в то время как в контрольной группе улучшение отмечено у 33 (85%) пациентов;  $p < 0,009$ .

В обеих группах после терапии выявлено значимое купирование всех симптомов. Статистически значимые отличия между группами получены в купировании изжоги и отрыжки воздухом. До начала терапии жалобы на изжогу предъявляли 38 (92,7%) пациентов в исследуемой

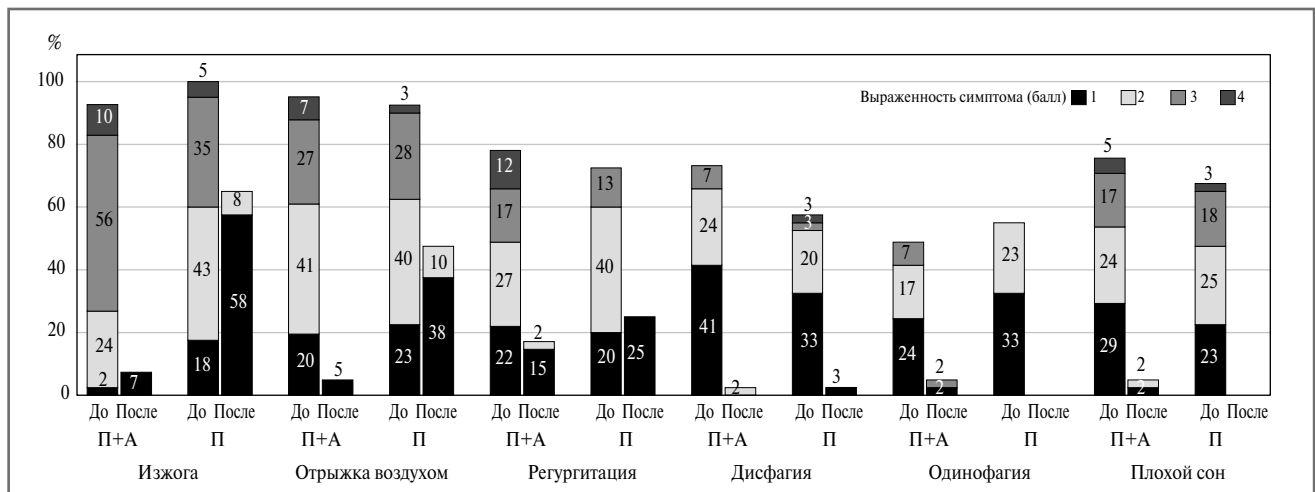


Рис. 2. Распределение больных согласно выраженности клинических симптомов до и после терапии.

Примечание. Здесь и далее на рис. 3–5: А – Альфацокс; П – пантопразол.

Fig. 2. Distribution of patients according to the severity of clinical symptoms before and after therapy.

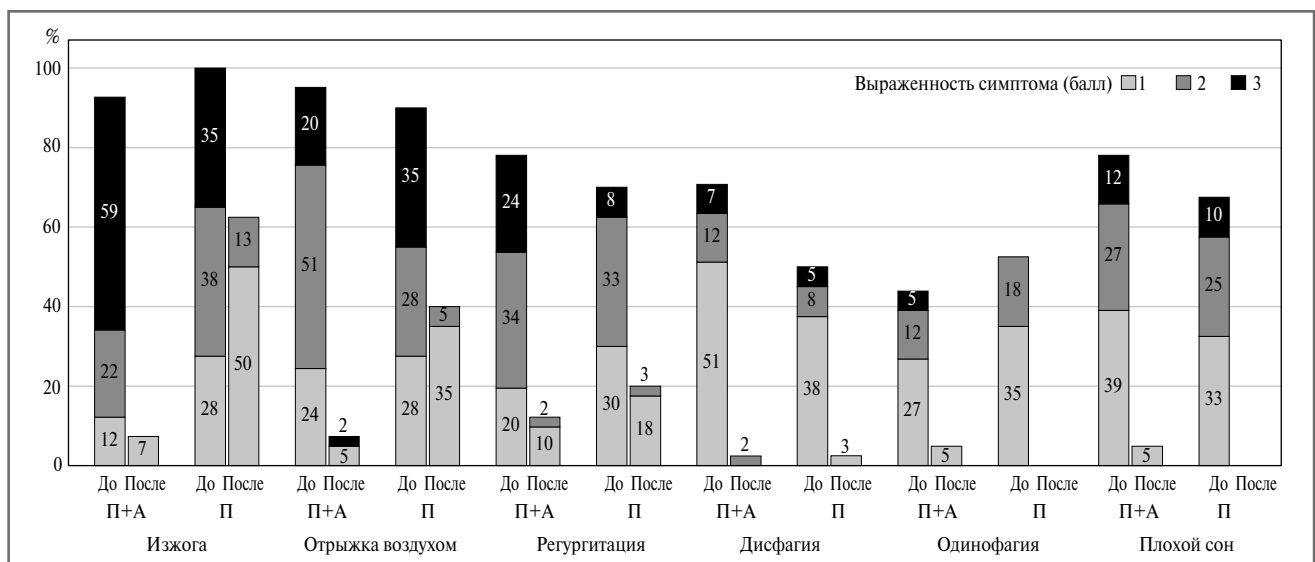


Рис. 3. Распределение больных согласно частоте возникновения клинических симптомов до начала и после терапии.

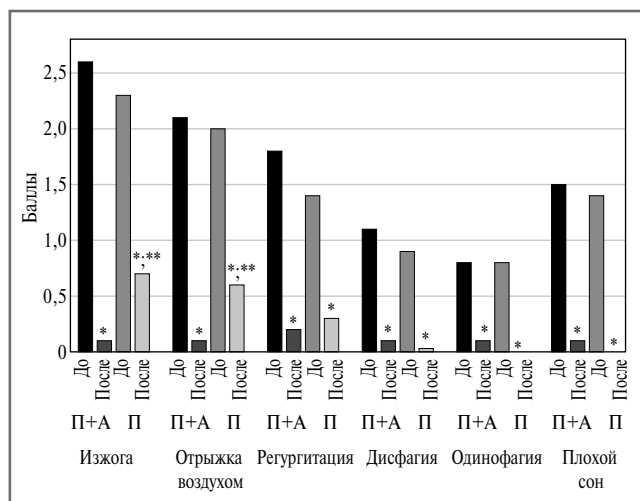
Fig. 3. Distribution of patients according to the frequency of occurrence of clinical symptoms before and after therapy.

группе и 41 (100%) пациент в группе контроля. После лечения изжога беспокоила 3 (7,3%) пациентов в группе комбинированной терапии и 26 (65,0%) пациентов в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Отрыжка воздухом до лечения выявлена у 39 (95,1%) пациентов в исследовательской группе и 37 (92,7%) пациентов в группе контроля, после лечения жалобы на отрыжку воздухом предъявляли 2 (4,5%) пациента в группе комбинированной терапии и 19 (47,5%) пациентов контрольной группы. У пациентов с неполным купированием симптомов отмечалось снижение их выраженности по шкале Likert. В обеих группах после лечения не отмечалось симптомов, влияющих на повседневную деятельность (3 и 4 балла по шкале Likert). Распределение больных согласно выраженности симптомов отражено на рис. 2.

Также в обеих группах уменьшалась частота возникновения симптомов. Если до лечения большинство пациентов жаловались, что каждый из симптомов возникает более 2 раз в неделю, то после терапии каждый из симптомов беспокоил пациента не более 1 раза в неделю. Распреде-

ние больных согласно частоте возникновения симптомов отражено на рис. 3.

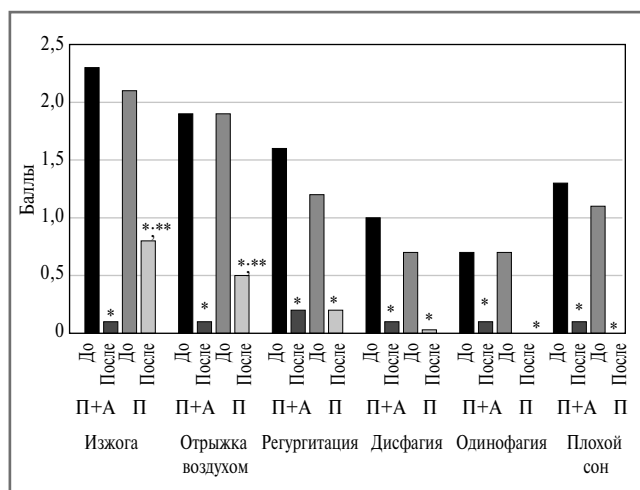
При оценке динамики среднего балла выраженности симптомов на фоне терапии отмечено статистически значимое снижение этого показателя для всех симптомов в обеих группах по сравнению с исходным уровнем (рис. 4). До лечения среднее значение выраженности изжоги оценивалось в  $2,6 \pm 1,0$  балла в исследовательской группе и  $2,3 \pm 0,8$  балла в группе контроля без статистически значимой разницы между группами, после лечения –  $0,1 \pm 0,3$  балла и  $0,7 \pm 0,6$  балла соответственно. Различия между группами после лечения были статистически значимыми ( $p < 0,01$ ). Средняя выраженность отрыжки воздухом до лечения составила в группе комбинированной терапии  $2,1 \pm 1,0$  балла, в группе монотерапии пантопразолом –  $2,0 \pm 1,0$  балла. После завершения терапии выраженность отрыжки воздухом снизилась до  $0,1 \pm 0,2$  балла в группе исследования и до  $0,6 \pm 0,7$  балла в контрольной группе, продемонстрировав значимое отличие между группами ( $p < 0,01$ ).



**Рис. 4.** Динамика среднего балла выраженности симптомов на фоне терапии.

*Примечание.* Здесь и далее на рис. 5: \*отличия до и после терапии статистически значимы,  $p < 0,01$ ; \*\*отличия между группами после терапии статистически значимы,  $p < 0,01$ .

**Fig. 4.** Dynamics of the mean score of symptom severity during therapy.



**Рис. 5.** Динамика средней частоты симптомов на фоне терапии.

**Fig. 5.** Dynamics of the average frequency of symptoms during therapy.

Анализ средней частоты возникновения симптомов за неделю, предшествующую оценке, показал, что все симптомы в обеих группах возникали значительно реже после терапии. В то же время для группы комбинированной терапии динамика была более выраженной для изжоги и отрыжки воздухом. Для изжоги средняя частота возникновения снизилась с  $2,3 \pm 1,0$  до  $0,1 \pm 0,3$  в исследовательской группе и с  $2,1 \pm 0,8$  до  $0,8 \pm 0,7$ . Различия между группами после завершения терапии были статистически значимы ( $p < 0,01$ ). Для отрыжки воздухом этот показатель до лечения не различался и был равен  $1,9 \pm 0,8$  в группе исследования и  $1,9 \pm 1,0$  в группе контроля, а после лечения составил  $0,1 \pm 0,5$  и  $0,5 \pm 0,6$  ( $p = 0,014$ ) соответственно (рис. 5).

Более выраженные изменения в группе комбинированной терапии позволили пациентам реже обращаться к терапии антацидами по требованию. Только 2 (4,9%) пациен-

**Таблица 2.** Преэпителиальная, эпителиальная и постэпителиальная защита слизистой пищевода [25]  
**Table 2.** Preepithelial, epithelial and postepithelial protection of the esophageal mucosa [25]

Слизистый гель на поверхности пищевода	Бикарбонатный буфер Муцины Трефойловые пептиды
Апикальные клеточные мембраны	Гидрофобный липидный бислой Неселективные натриевые каналы
Соединения эпителиальных клеток	Зоны плотных контактов Зоны адгезивных контактов Десмосомы
Ионные транспортные системы	$\text{Na}^+/\text{H}^+$ -насос $\text{Na}^+$ хлор-зависимый/ $\text{HCO}_3^-$ -насос
Буферные системы	Бикарбонатный буфер Фосфатный буфер
Системы репарации	Регенерация клеток Противовоспалительные агенты Адекватный кровоток

та принимали антациды в исследовательской группе, тогда как в группе монотерапии пантопрозолем к терапии антацидами хотя бы 1 раз неделю вынуждены были обращаться 14 (35%) пациентов ( $p < 0,05$ ).

### Обсуждение

В проведенном исследовании принял участие 81 пациент с ЭЭ А, В, С степенью по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации.

В группе монотерапии пантопрозолем и группе комбинированной терапии пантопрозолем и препаратом Альфа-зокс достоверно уменьшались частота и выраженность всех регистрируемых симптомов – изжоги, регургитации, отрыжки, дисфагии и одинофагии, отмечалось улучшение сна.

Комбинированная терапия имела ряд преимуществ перед монотерапией. Пациенты из группы монотерапии чаще принимали дополнительные лекарственные средства – кальций, магний, алюминийсодержащие антациды, альгинаты. У пациентов из группы комбинированной терапии была достоверно меньше частота и тяжесть изжоги, отрыжки, отмечалась лучшая заживляемость ЭЭ. Схожие результаты получены в упомянутых исследованиях О.И. Березиной и И.В. Матошиной [22, 23].

Полученные в исследовании данные указывают на доказанный эзофагопротективный потенциал, способность препарата Альфазокс повышать эффективность классической кислотосупрессивной терапии ЭЭ.

Учитывая существовавший длительное время акцент на подавление факторов агрессии, эзофагопротекция – новая парадигма терапии заболеваний пищевода.

В серии доклинических и клинических исследований детально исследованы различные механизмы защиты эпителия пищевода от повреждения (табл. 2) [25].

Одно из первых исследований роли состояния слизистой пищевода в патогенезе ГЭРБ опубликовано в 1996 г. и посвящено феномену расширения межклеточных пространств. В процессе электронной микроскопии установле-

но, что диаметр межклеточных пространств в дистальном отделе пищевода значительно больше у пациентов с изжогой, чем у здоровых добровольцев [16, 26].

Межклеточные пространства сужаются на фоне терапии ИПП, однако такая динамика наблюдается не у всех пациентов. При рефрактерной ГЭРБ расширение межклеточных пространств сохраняется на фоне кислотосупрессивной терапии. Данный феномен потенциально ассоциирован с воздействием на слизистую пищевода смешанных ГЭР, содержащих желчные кислоты [27].

Позитивное влияние Альфазокса связано с активизацией различных протективных механизмов. В исследовании И.В. Матошиной и соавт. в группе комбинированной терапии (ИПП + Альфазокс®) у пациентов с ЭЭ С, D стадиями по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации в процессе морфологического исследования выявлено повышение экспрессии белка клаудина-1 [23].

Эзофагопротективные эффекты возникают за счет способности Альфазокса «протезировать» защитный слизистый слой, а также восстанавливать поврежденный эпителиальный барьер пищевода.

Неионное поверхностно-активное вещество полочсамер 407 встраивается в липидные биомембраны и действует подобно буферу, увеличивая время высвобождения молекул ГК и ХС [28, 29].

ГК входит в состав внеклеточного матрикса и ответственна за процессы морфогенеза, структурной организации, клеточной сигнализации, регуляции функциональной активности клеток и регенерации [30, 31]. В исследовании на мышцах продемонстрировано, что ГК индуцирует экспрессию белков плотных контактов в кишечном эпителии дистального отдела толстой кишки и улучшает барьерную функцию слизистой [32].

ХС – природный гликозаминогликан, присутствующий во внеклеточном матриксе, неспецифически взаимодействующий с различными молекулами, включая хемокины, цитокины, факторы роста, ингибиторы протеаз и адгезивные молекулы. ХС обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным, антиоксидантным действием,

специфически связывается с пепсином [33]. В доклиническом исследовании встраивание экзогенного ХС и ГК в эпителий слизистой мочевого пузыря кроликов способствовало улучшению барьерной функции [34].

### Заключение

В проведенном исследовании с участием 81 пациента с ГЭРБ продемонстрировано, что добавление к терапии ИПП медицинского изделия Альфазокс повышает клиническую эффективность терапии, улучшает заживляемость ЭЭ. Данное позитивное влияние ассоциировано с эзофагопротективными свойствами препарата, основанными на уникальных фармакодинамических характеристиках. Комбинированная терапия ГЭРБ видится вариантом выбора у пациентов с ЭЭ, а также при недостаточной эффективности классической кислотосупрессивной терапии.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Список сокращений

ГК – гиалуриновая кислота  
ГЭР – гастроэзофагальный рефлюкс  
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
ИПП – ингибиторы протонной помпы

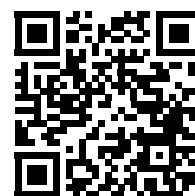
ХС – хондроитина сульфат  
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия  
ЭЭ – эрозивный эзофагит

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70-97 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Richter JE, Friedenberg FK. Gastroesophageal Reflux Disease. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Ed. by M Feldman, LS Friedman, LJ Brandt. 10th ed., 2015.
- Маев И.В., Юренев Г.Л., Вьючнова Е.С., и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Maev IV, Iurenev GL, V'uchnova YS, et al. Gastroezofageal'naiya refluksnaya bolezn'. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
- Chatila AT, Nguyen MTT, Krill T, et al. Natural history pathophysiology and evaluation of gastroesophageal reflux disease. *DisMon*. 2020;66(1):100848. DOI:10.1016/j.disamonth.2019.02.001
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Up-date on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871-80. DOI:10.1136/gutjnl-2012-304269
- Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;(6):4-12 [Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, et al. Mnogotsentrovoye issledovanie "Epidemiologiya gastroezofageal'noi refluksnoi boleznii v Rossii" (MEGRE): pervye itogi. *Ekspierimental'naiya i klinicheskaia gastroenterologiya*. 2009;(6):4-12 (in Russian)].

7. Bor S, Lazebnik LB, Kitapcioglu G, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. *Dis Esophagus*. 2016;29(2):159-65. DOI:10.1111/dote.12310
8. Тихонов С.В., Симаненков В.И., Бакулина Н.В., и др. Коррекция пищевого поведения у пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2021;13(1):71-84 [Tikhonov SV, Simanenkov VI, Bakulina NV, et al. Correction of eating behavior in patients with erosive reflux esophagitis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(1):71-84 (in Russian)]. DOI:10.17816/mechnikov63311
9. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1383-91. DOI:10.1053/j.gastro.2008.08.045
10. Rettura F, Bronzini F, Campigotto M, et al. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:765061. DOI:10.3389/fmed.2021.765061.29.0
11. Kahrilas PJ, Boeckxstaens G, Smout AJ. Management of the patient with incomplete response to PPI therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(3):401-14. DOI:10.1016/j.bpg.2013.06.005
12. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, et al. 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*. 2013;2013(5):CD002095. DOI:10.1002/14651858.CD002095.pub5
13. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut*. 2012;61(9):1340-54. DOI:10.1136/gutjnl-2011-301897
14. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, et al. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med*. 2017;37:19-24. DOI:10.1016/j.ejim.2016.10.007
15. Маев И.В., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., и др. Клинико-эндоскопические характеристики ГЭРБ у пациентов с ожирением. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(4):12-20 [Mayev IV, Bakulin IG, Bakulina NV, et al. Clinical and endoscopic characteristics of GERD in obese patients. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(4):12-20 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-4-12-20
16. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758 [Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2758
17. Кукус В.Г. Клиническая фармакология: учебник. 6-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021 [Kukus VG. *Klinicheskaja farmakologija: uchebnik*. 6 ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2021 (in Russian)].
18. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Susman FH, et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):27-56. DOI:10.14309/ajg.0000000000001538
19. Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Альфазокс – инновационное медицинское изделие с доказанным эзофагопротективным потенциалом. *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия*. *Consilium Medicum*. 2019;2:17-23 [Bakulina NV, Tikhonov SV, Lishchuk NB. Alfa-soxx is an innovative nonprescription medication with proven esophagoprotective potential. *Gastroenterology. Surgery. Intensive Care. Consilium Medicum*. 2019;2:17-23 (in Russian)]. DOI:10.26442/26583739.2019.2.190404
20. Guelfi G, Stefanetti V, Zampini D, et al. Gold nanoparticles approach to detect chondroitin sulphate and hyaluronic acid urothelial coating. *Sci Rep*. 2017;7(1):10355. DOI:10.1038/s41598-017-09872-0
21. Di Simone MP, 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;5:103-7. DOI:10.2147/CEG.S31404
22. Березина О.И., Валитова Э.Р., Быстровская Е.В., Бордин Д.С. Комбинированная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(16):32-9 [Berezina OI, Valitova ER, Byistrovskaya EV, Bordin DS. Combined Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(16):32-9 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-16-32-39
23. Магошина И.В., Ливзан М.А., Федорин М.М., Лаптева И.В. Эффективность комбинированной терапии больных эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(6):366-72 [Matoshina IV, Livzan MA, Fedorin MM, Lapteva IV. Efficacy of combined therapy in patients with erosive gastroesophageal reflux disease. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(6):366-72 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2021-5-6-366-372
24. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-20. DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
25. Orlando RC. The integrity of the esophageal mucosa. Balance between offensive and defensive mechanisms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(6):873-82. DOI:10.1016/j.bpg.2010.08.008
26. Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux – damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology*. 1996;111(5):1200-5. DOI:10.1053/gast.1996.v111.pm8898633
27. Hershcovici T, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease that does not respond well to proton pump inhibitors. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26(4):367-78. DOI:10.1097/MOG.0b013e32833ae2be
28. Dumortier G, Grossiord JL, Agnely F, Chaumeil JC. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. *Pharm Res*. 2006;23(12):2709-28. DOI:10.1007/s11095-006-9104-4
29. Fakhari A, Corcoran M, Schwarz A. Thermogelling properties of purified poloxamer 407. *Heliyon*. 2017;3(8):e00390. DOI:10.1016/j.heliyon.2017.e00390
30. Stern R, Asari AA, Sugahara KN. Hyaluronan fragments: an information-rich system. *Eur J Cell Biol*. 2006;85(8):699-715. DOI:10.1016/j.ejcb.2006.05.009
31. Vigetti D, Karousou E, Viola M, et al. Hyaluronan: biosynthesis and signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(8):2452-9. DOI:10.1016/j.bbagen.2014.02.001
32. Kim Y, Kessler SP, Obery DR, et al. Hyaluronan 35kDa treatment protects mice from Citrobacter rodentium infection and induces epithelial tight junction protein ZO-1 in vivo. *Matrix Biol*. 2017;62:28-39. DOI:10.1016/j.matbio.2016.11.001
33. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology*. 2011;19(6):299-306. DOI:10.1007/s10787-011-0098-0
34. Guelfi G, Stefanetti V, Zampini D, et al. Gold nanoparticles approach to detect chondroitin sulphate and hyaluronic acid urothelial coating. *Sci Rep*. 2017;7(1):10355. DOI:10.1038/s41598-017-09872-0

Статья поступила в редакцию/The article received: 24.08.2022



OMNIDOCTOR.RU