

Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый, Р.И. Шабуров

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) характеризуется высокой заболеваемостью и значительным снижением качества жизни пациентов, а также является основным фактором риска развития аденокарциномы пищевода. На сегодняшний день антисекреторная терапия с использованием ингибиторов протонной помпы (ИПП) является «золотым стандартом» консервативного лечения ГЭРБ, однако в ряде случаев данная терапия оказывается безуспешной. Согласно различным исследованиям, частота рефрактерной ГЭРБ может достигать 30–40%. Последние научные данные в области генетики и патофизиологии ГЭРБ демонстрируют, что нарушение барьерной функции слизистой оболочки пищевода и увеличение ее проницаемости может служить одной из ведущих причин рефрактерности. Таким образом, оптимальная терапия пациентов с ГЭРБ должна быть направлена не только на подавление секреции соляной кислоты, но и на восстановление барьерной функции слизистой оболочки, обеспечивая эзофагопротективное действие. Для достижения этих целей разработан продукт Альфазокс, состоящий из смеси низкомолекулярной гиалуроновой кислоты и низкомолекулярного хондроитин сульфата, растворенных в биоадгезивном носителе (поллоксамер 407). Клиническая эффективность данного продукта подтверждена тремя проспективными рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями. Альфазокс оказывает заживляющее и восстанавливающее действие по отношению к эпителию пищевода, а благодаря высокой способности к биоадгезии обеспечивает защиту слизистой оболочки органа в течение длительного времени. Комбинированная терапия ГЭРБ с применением ИПП и эзофагопротекторов открывает новые перспективы ведения пациентов с ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лечение, рефрактерность, эзофагопротекция, Альфазокс, гиалуроновая кислота, хондроитин сульфат.

Для цитирования: Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (8): 4–11. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000387

Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection

I.V. Maev, D.N. Andreev, Yu.A. Kucheryavyy, R.I. Shaburov

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is characterized by high morbidity and a significant decrease in the quality of life of patients, and is a major risk factor for esophageal adenocarcinoma. Nowadays, antisecretory therapy with proton pump inhibitors (PPI) is the "gold standard" of conservative treatment of GERD, but in some cases this therapy is unsuccessful. According to various studies, the prevalence of refractory GERD can reach 30–40%. The latest scientific data in the field of genetics and pathophysiology of GERD demonstrate that a disruption of the barrier function of the esophageal mucosa and an increase of its permeability can be the leading causes of refractoriness. Thus, the optimal therapy for patients with GERD should not only suppress the secretion of hydrochloric acid, but also restore the barrier function of the mucous membrane, providing an esophagoprotective effect. To achieve these goals, Alfasoxx was developed, which consists of a mixture of low molecular weight hyaluronic acid and low molecular weight chondroitin sulfate dissolved in a bioadhesive carrier (poloxamer 407). The clinical efficacy of this product has been confirmed by three prospective, randomized, placebo-controlled trials. Alfasoxx has a healing and restorative effect towards the esophageal epithelium and due to high ability for bioadhesion provides long-term protection of the mucous membrane of the esophagus. Combination therapy for GERD with the use of PPI and an esophagoprotector offers new perspectives for the treatment of patients with GERD.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, treatment, refractoriness, esophagoprotective, Alfasoxx, Esoxx, hyaluronic acid, chondroitin sulfate.

For citation: Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Shaburov R.I. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (8): 4–11. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000387

ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИПП – ингибиторы протонной помпы
НПС – нижний пищеводный сфинктер

НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь
ОШ – отношение шансов
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
ФР – факторы риска
SAP – ассоциация симптомов с рефлюксами
SI – индекс симптома

Введение

На настоящий момент гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является самой распространенной патоло-

гией верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и представляет собой одну из наиболее актуальных сфер современной гастроэнтерологии [1]. Данное заболевание носит хронический, рецидивирующий характер и обусловлено на-

рушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны, приводящим к спонтанным и регулярно повторяющимся ретроградным забросам в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, повреждающего слизистую оболочку дистального отдела пищевода [2, 3]. Классическими клиническими проявлениями ГЭРБ являются изжога, отрыжка и регургитация (срыгивание), однако общий спектр симптоматики данного заболевания носит более широкий и гетерогенный характер, что нередко приводит к многочисленным диагностическим ошибкам [1, 4]. Действительно, ГЭРБ считается мультидисциплинарной проблемой, так как ассоциированные с этим заболеванием внепищеводные синдромы встречаются в практике широкого круга интернистов – пульмонологов, отоларингологов, стоматологов и кардиологов [4, 5]. Такая выраженная полиморфность клинических проявлений ГЭРБ, а также характерное хроническое течение оказывают существенное влияние на качество жизни больных и сопряжены с прямыми и косвенными экономическими затратами, которые только в США ежегодно оцениваются в 9–10 млн долларов [6, 7]. Помимо этого, ГЭРБ рассматривается как ведущий фактор риска (ФР) развития аденокарциномы пищевода, которая ассоциирована с неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью (показатель пятилетней выживаемости – 18%, средняя продолжительность жизни – менее года) [8, 9]. Метаанализ популяционных исследований показал, что при еженедельном наличии симптомов ГЭРБ риск развития аденокарциномы пищевода увеличивается пятикратно [отношение шансов (ОШ) 4,92; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,90–6,22] [10]. Таким образом, ГЭРБ можно охарактеризовать как значимую социальную проблему, которая требует мобилизации сил науки и здравоохранения, позволяющей обеспечить существенный прогресс в оптимизации диагностики и лечения данного заболевания.

Эпидемиология и факторы риска

Истинную распространенность ГЭРБ достаточно трудно оценить, поскольку лишь около четверти больных с этой патологией обращаются за помощью к врачу [4, 5]. На сегодняшний день выделяют два основных фенотипа ГЭРБ: эрозивный рефлюкс-эзофагит, выявляемый примерно у 30% пациентов, а также неэрозивную рефлюксную болезнь, частота которой составляет до 70% случаев [11]. Текущие эпидемиологические данные свидетельствуют, что распространенность заболевания варьирует от 8,8 до 33,1%, а заболеваемость имеет неуклонную тенденцию к росту во всех регионах мира [3, 12]. Наиболее высокие показатели распространенности регистрируются в развитых странах Европы и Северной Америки, а низкие – в развивающихся странах Азии [11, 12]. Согласно последнему метаанализу, опубликованному в 2018 г., общемировая распространенность ГЭРБ составляет 13,3% (95% ДИ 12,0–14,6%) [13]. При этом частота заболевания выше у лиц старше 50 лет (ОШ 1,32; 95% ДИ 1,12–1,54), курильщиков (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,04–1,52), а также людей, страдающих ожирением (ОШ 1,73; 95% ДИ

1,46–2,06) [13]. В России распространенность ГЭРБ варьирует от 11,3 до 23,6% и имеет аналогичные ФР, присущие мировой популяции [14, 15].

Ожирение является одним из основных общепризнанных глобальных ФР ГЭРБ [16, 17]. Более того, на популяционном уровне показано, что рост заболеваемости ГЭРБ прямо ассоциирован с увеличением распространенности ожирения среди населения [12, 13]. В метаанализе, включившем 9 исследований, ОШ развития ГЭРБ у лиц с ожирением составило 1,94 (95% ДИ 1,46–2,57) [18]. Ожирение вызывает целый ряд негативных последствий, в том числе повышает внутрибрюшное давление, способствуя образованию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), что является одним из важных факторов, способствующих развитию ГЭРБ [12, 13, 19]. Согласно различным наблюдениям, ГПОД выявляется у 54–94% пациентов с ГЭРБ [4, 20, 21]. Проксимальное смещение нижнего пищеводного сфинктера (НПС) при ГПОД приводит к снижению его давления и учащению спонтанных релаксаций, предрасполагая к развитию ГЭРБ [4, 5, 19].

Еда и характер питания также являются ФР развития ГЭРБ [1, 4, 22]. В одном из последних проспективных исследований показано, что достоверными ФР ГЭРБ являются прием пищи 1–2 раза в день (ОР 3,50; 95% ДИ 1,75–6,98) и прием большого количества пищи в вечернее время (ОР 1,80; 95% ДИ 1,05–3,11) [23]. Помимо этого, показано, что прием продуктов питания, богатых жиром, приводит к угнетению эвакуаторной функции желудка и снижению давления в НПС, провоцируя формирование рефлюкса [24].

С позиций XXI в. можно охарактеризовать ГЭРБ как мультифакториальное заболевание, имеющее в своей этиологии определенный сложный генетический вклад [25]. Семейная кластеризация ГЭРБ и ее осложнений отмечена в ряде эпидемиологических исследований [26, 27]. В двух крупных работах типа случай-контроль среди близнецов выявлено, что наследственность лежит в основе 30–45% случаев развития ГЭРБ [28, 29]. Метаанализ полногеномных ассоциативных исследований, опубликованный в 2017 г., идентифицировал 30 локусов предрасположенности к ГЭРБ, большинство из которых ответственны за транслокацию ионов и эпителиальную проницаемость, связанную с межклеточными контактами [30]. Этот аспект подчеркивает актуальность комплексного изучения барьерной функции слизистой оболочки пищевода как с точки зрения патогенеза ГЭРБ, так и с позиций потенциала терапевтического воздействия.

Фармакотерапия: успехи и проблемы

На сегодняшний день антисекреторная терапия с использованием ингибиторов протонной помпы (ИПП) является «золотым стандартом» фармакотерапии ГЭРБ, что отражено в ряде последних согласительных документов и рекомендаций (Американская коллегия гастроэнтерологов, 2013 г.; Японское общество гастроэнтерологов, 2015 г.; Российская гастроэнтерологическая ассоциация, 2017 г.; Всемирная организация гастроэнтерологов, 2017 г.) [2, 31, 32, 33]. Применение ИПП в большинстве случаев оказывается высокоэффективным в купировании симптоматики заболевания, а также заживлении эрозивных повреждений

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – д.м.н., проф., академик РАН, зав. кафедрой внутренних болезней и гастроэнтерологии, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ

Кучерявый Юрий Александрович – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Шабуров Рафик Исакович – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Контактная информация:

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; тел.: +7(905)524-25-53, e-mail: dna-mit8@mail.ru

Таблица 1. Причины рефрактерной ГЭРБ и возможности их клинической идентификации

| Причина | Превалирующая симптоматика | Возможности диагностики |
|---|------------------------------------|---|
| Учащение спонтанных релаксаций НПС | Изжога, регургитация, боль в груди | Манометрия высокого разрешения |
| Недостаточный антисекреторный эффект ИПП | Изжога, боль в груди | 24-часовая рН-импедансометрия |
| ГПОД | Изжога, регургитация, боль в груди | Рентгенологическое исследование пищевода с барием; манометрия высокого разрешения |
| Гипотензия НПС | Изжога, регургитация, боль в груди | Манометрия высокого разрешения |
| Нарушения эзофагеальной моторики | Дисфагия | Манометрия высокого разрешения |
| Нарушение барьерной функции слизистой оболочки пищевода | Изжога | Анализ электрического импеданса слизистой оболочки (экспериментальный метод); 24-часовая рН-импедансометрия |

пищевода [1, 4, 5, 34]. Более высокая эффективность ИПП по сравнению с блокаторами гистаминовых H_2 -рецепторов неоднократно продемонстрирована в различных клинических исследованиях и метаанализах [34, 35]. В среднем показано, что частота купирования изжоги и заживления эзофагита примерно на 30% выше при использовании ИПП [36, 37]. При этом главным успехом внедрения ИПП в клиническую практику в рамках лечения ГЭРБ стала достоверная возможность редукции кумулятивного риска развития неопластических изменений у пациентов на стадии пищевода Баррета при длительном применении этих препаратов (ОР 0,21; 95% ДИ 0,07–0,66) [38].

Тем не менее, несмотря на безоговорочные успехи в фармакотерапии ГЭРБ, достигнутые за последние десятилетия, одной из важных проблем остается клиническая рефрактерность к проводимой антисекреторной терапии с применением ИПП [39]. К настоящему времени показано, что только у пациентов, ответивших на терапию ИПП, отмечается нормализация качества жизни [40]. Более того, неудовлетворенность лечением у пациентов с ГЭРБ четко коррелирует со снижением работоспособности/ежедневной активности и отражается в увеличении экономических потерь государства [41].

В систематическом обзоре Н. El-Serag и соавт. (2010) показано, что в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) в среднем у 28–32% пациентов остаются клинические признаки ГЭРБ, несмотря на проведенную терапию [42]. Более того, при анализе данных наблюдательных исследований этот показатель возрастает до 45% [42]. Достаточно показательными являются результаты одного из метаанализов, обобщившего результаты 17 РКИ, в котором показано, что применение ИПП приводило к разрешению симптоматики неэрозивной формы ГЭРБ лишь у 51,4% пациентов (95% ДИ 0,433–0,595, $p=0,0001$) [43]. В литературе общая частота случаев клинической неэффективности лечения больных ГЭРБ, выражающейся частичным или полным сохранением имеющихся симптомов на фоне приема стандартных доз ИПП, составляет от 10 до 50%, что отчасти детерминировано отсутствием единой дефиниции рефрактерной ГЭРБ [44–47]. Согласно определению Японского общества гастроэнтерологов и Российской гастроэнтерологической ассоциации, резистентными к терапии ИПП считают пациентов с отсутствием полного заживления слизистой оболочки пищевода и/или удовлетворительного купирования симптомов после проведения полного курса лечения ИПП в стандартной дозе [2, 32]. Однако в последних обзорных работах авторы из стран Северной Америки под рефрактерной ГЭРБ понимают сохранение клинических проявлений заболевания на фоне курсового применения ИПП в двойной дозе длительно — как минимум 8–12 нед [48–50].

Согласно современным литературным данным, причины рефрактерности ГЭРБ крайне гетерогенны, начиная от учащения спонтанных релаксаций НПС и заканчивая нарушением барьерной функции слизистой оболочки пищевода (табл. 1) [47, 50]. На сегодняшний день основным инструментальным методом верификации рефрактерной ГЭРБ является 24-часовая рН-импедансометрия, которая позволяет оценить общее время экспозиции кислоты в пищеводе, количество рефлюксов за сутки, индекс симптома (SI) и вероятность ассоциации симптомов с рефлюксами (SAP) [50, 51]. У пациентов, принимающих ИПП, время экспозиции кислоты в пищеводе >6% в сочетании с положительной вероятностью ассоциации симптомов с рефлюксами говорит в пользу наличия рефрактерной ГЭРБ (см. рисунок) [52]. Манометрия высокого разрешения также является высокоинформативным методом для идентификации причины рефрактерности, позволяя судить о наличии двигательных нарушений со стороны пищевода и НПС [50, 52, 53]. Этот же метод наравне с рентгенологическим исследованием пищевода с барием помогает выявить ГПОД, которая нередко является причиной рефрактерной ГЭРБ [53].

Достаточно часто рефрактерность ГЭРБ обусловлена фармакологическими причинами, отражающимися в вариативной эффективности и стабильности антисекреторного действия ИПП у различных пациентов [54, 55]. В частности, при применении ИПП в ряде случаев характерны так называемые эпизоды «ночного кислотного прорыва», которые характеризуются снижением интрагастрального рН <4 в ночное время, продолжительностью >1 ч [54]. Данное явление вызывает ночную симптоматику у пациентов, существенно снижая качество жизни [56]. Кроме того, при применении большинства ИПП максимальный антисекреторный эффект достигается лишь к 5-м суткам приема препарата. В свою очередь, оптимальная эффективность ИПП во многом зависит от времени приема препарата, который в идеале должен происходить за 15–60 мин до первого дневного приема пищи [55, 57]. Основным путем метаболизма ИПП является энзимная система цитохрома P450 в печени, с преимущественным участием изоформы CYP2C19 [58]. Скорость метаболизма, а соответственно и эффективность ИПП в первую очередь детерминирована полиморфизмом гена, кодирующего изоформу CYP2C19. Пациенты с фенотипом «быстрых» метаболизаторов осуществляют быстрый метаболизм ИПП, а следовательно, антисекреторный эффект от приема ИПП у них имеет меньшую выраженность, чем у пациентов с фенотипами «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов [59, 60]. В контексте лечения ГЭРБ показано, что фенотип «быстрых» метаболизаторов является значи-

мым фактором риска рефрактерности к терапии ИПП (ОШ 1,661; 95% ДИ 1,023–2,659; $p=0,040$) [61].

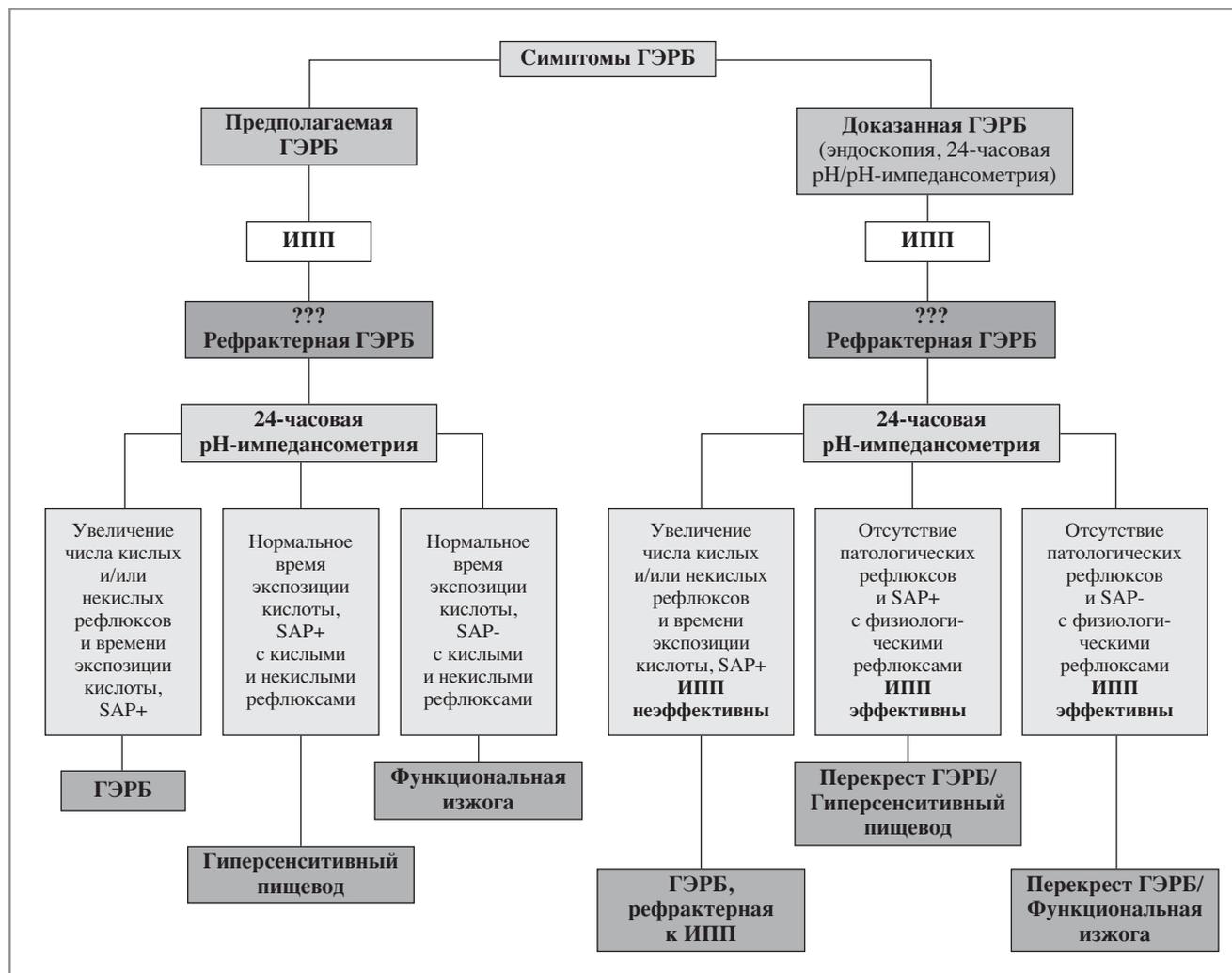
Помимо вышеуказанного, терапия ИПП оказывает влияние лишь на секрецию соляной кислоты париетальными клетками желудка, при этом она не способна воздействовать на другие ключевые патофизиологические механизмы ГЭРБ, такие как учащение спонтанных релаксаций НПС, нарушения моторики пищевода и целостности эпителиального барьера [3, 4, 49, 50].

Эзофагопротекция как новый способ повышения эффективности лечения

В свете последних научных данных все большее внимание обращено к роли барьерной функции слизистой оболочки пищевода в генезе ГЭРБ [62]. Межклеточные контакты обеспечивают целостность барьерной функции слизистой оболочки пищевода в целях ее протекции от различных экзогенных веществ, обладающих детергентными свойствами [63]. Патоморфологический анализ биоптатов пациентов с ГЭРБ демонстрирует наличие признаков микроскопического эзофагита: некрозы, эрозии, эозинофильный или нейтрофильный инфильтрат, гиперплазию базальных клеток, элонгацию сосочков, а также расширение межклеточных промежутков [64]. Последнее приводит к повышению проницаемости слизистой оболочки, что способ-

ствует проникновению ионов водорода и других веществ (включая пепсин и прочие компоненты желчи) в подслизистый слой пищевода, где они стимулируют терминали нервных волокон, вызывая типичный симптом изжоги [65, 66]. Действительно, кислотно-пептическая атака у пациентов с ГЭРБ приводит к альтерации экспрессии ряда белков плотных контактов, включая клаудин-1 (CLDN1), клаудин-2 (CLDN2), клаудин-4 (CLDN4), окклюдин (OCLN) и ZO-1 [66–68]. Данные белки, в частности ZO-1, играют ключевую роль в стабилизации комплексов плотных контактов клеток [69]. Исследования *in vitro* показали, что снижение уровня ZO-1 коррелирует с повышенной проницаемостью эпителиальной выстилки [70, 71]. Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что именно нарушение барьерной функции слизистой оболочки пищевода и увеличение ее проницаемости может служить одной из ведущих причин рефрактерности ГЭРБ.

Таким образом, оптимальная терапия пациентов с ГЭРБ должна быть направлена не только на подавление секреции кислоты, но и на указанные выше патофизиологические механизмы, обеспечивая восстановление барьерной функции и стимулируя восстановление слизистой оболочки [62]. Для достижения этих целей разработан продукт принципиально нового класса – эзофагопротектор Альфазокс (Альфасигма С.п.А., Италия), состоящий из смеси (в соотношении 1:2,5) низкомолекулярной (80–100 кДа) гиалуроновой кислоты



Возможности рН-импедансометрии при рефрактерной ГЭРБ [52]

Таблица 2. Альфазокс: действующие вещества

| Вещество | Функция |
|----------------------|---|
| Гиалуроновая кислота | Репарация слизистой оболочки; противовоспалительное действие; индукция экспрессии белков плотных контактов ZO-1 |
| Хондроитин сульфат | Противовоспалительное и антиоксидантное действие; инактивация пепсина |
| Полоксамер 407 | Пролонгация высвобождения других веществ; биоадгезия к слизистой оболочке |

и низкомолекулярного (10–20 кДа) хондроитин сульфата, растворенных в биоадгезивном носителе (полоксамер 407) для формирования макромолекулярного комплекса, обволакивающего слизистую оболочку пищевода и выступающего в качестве механического барьера в отношении detergentных компонентов рефлюктата (соляной кислоты, пепсина и желчи) (табл. 2) [62]. Гиалуроновая кислота, входящая в состав препарата, – это многофункциональный высокомолекулярный гликозаминогликан, компонент большинства внеклеточных матриц, участвующий в различных ключевых физиологических процессах, включая репарацию и регенерацию, морфогенез и организацию матрикса [72]. Биологическое значение гиалуроновой кислоты частично обусловлено ее гидрофильными и гидродинамическими свойствами, которые позволяют ей удерживать воду и играть структурирующую роль. Препараты гиалуроновой кислоты для топического применения предназначены для лечения рецидивирующих афтозных язв слизистой оболочки рта и обеспечивают быстрое облегчение симптомов, чему также может способствовать дозозависимое противовоспалительное действие данного соединения [73, 74]. Помимо этого, в экспериментальных исследованиях *in vivo* показана способность гиалуроновой кислоты индуцировать

экспрессию белков плотных контактов ZO-1, что потенциально должно способствовать восстановлению барьерной функции эпителия [75]. Второй компонент Альфазокса, хондроитин сульфат, – это естественный гликозаминогликан, который присутствует в экстрацеллюлярном матриксе, в особенности в хрящах, коже, кровеносных сосудах, связках и сухожилиях, где он формирует важный компонент протеогликанов [76]. Имеющиеся данные свидетельствуют, что хондроитин сульфат выполняет важные биологические функции во многих физиологических процессах. Данное соединение обладает иммуномодулирующими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [77–79]. Помимо неспецифических взаимодействий, хондроитин сульфат может специфически связываться с биоактивными молекулами, например с пепсином, ингибируя его [80–82]. Третий компонент Альфазокса, полоксамер 407, представляет собой гидрофильное неионное поверхностно-активное вещество, обладающее термообратимыми свойствами, которое используется для оптимизации рецептуры лекарственных препаратов. Так, он помогает увеличить растворимость плохо растворимых в воде лекарственных препаратов и обеспечивает пролонгированное высвобождение различных лекарственных форм [83]. Адгезивные свойства полоксамера 407 используются для увеличения времени удерживания препарата в пищеводе, что важно для пролонгации действия активных веществ Альфазокса (гиалуроновая кислота и хондроитин сульфат) [62, 83, 84].

Таким образом, Альфазокс оказывает заживляющее и восстанавливающее действие по отношению к эпителию пищевода, а благодаря высокой способности к биоадгезии обеспечивает защиту слизистой оболочки органа в течение длительного времени. Эффективность препарата впервые продемонстрирована в рамках экспериментального исследования *ex vivo*. Так, перфузия Альфазокса на слизистую пищевода способствовала предотвращению повышения проницаемости слизистой оболочки пищевода, индуцированного соляной кислотой и/или пепсином [85].

Таблица 3. Доказательная база применения Альфазокса у пациентов с ГЭРБ: обзор клинических исследований

| Исследование, год | Дизайн | Количество пациентов | Исследуемая нозология | Результаты |
|--------------------------|---|----------------------|-------------------------------------|---|
| Palmieri B. et al., 2009 | Рандомизированное плацебо-контролируемое | 40 | Эрозивный рефлюкс-эзофагит, гастрит | В группе пациентов, начавших получать Альфазокс, наблюдалось более значимое уменьшение оценки выраженности симптомов (в баллах), чем в группе плацебо. По данным эндоскопического исследования (выполненного до и после лечения), выявлено уменьшение явлений воспаления и улучшение процесса заживления слизистой оболочки |
| Palmieri B. et al., 2013 | Рандомизированное перекрестное плацебо-контролируемое | 20 | НЭРБ | В группе Альфазокса получено значимо более низкое абсолютное значение индекса SSSI по сравнению с группой плацебо (от 4,5±1,4 до 1,8±2,2 и от 4,0±2,1 до 3,4±1,9 соответственно; $p<0,01$) независимо от последовательности рандомизации |
| Savarino V. et al., 2017 | Рандомизированное плацебо-контролируемое | 154 | НЭРБ | Уменьшение общей выраженности симптомов на 3 балла по шкале Лайкерта наблюдалось у значимо большего процента пациентов, получавших Альфазокс, по сравнению с плацебо ($p=0,010$). Согласно результатам оценки качества жизни пациентов (с помощью опросника SF-36), показано статистически значимое преимущество Альфазокса по сравнению с плацебо по показателю общего состояния здоровья ($p=0,0101$) и социального функционирования ($p=0,0206$) |

Примечание. НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь.

Полученные данные позволили инициировать два пилотных клинических проспективных плацебо-контролируемых исследования, показавших эффективность краткосрочного применения данного препарата при купировании симптоматики эрозивного рефлюкс-эзофагита и неэрозивной рефлюксной болезни (табл. 3) [86, 87]. Недавно завершено крупное мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, целью которого явилась оценка эффективности комбинированного применения Альфазокса и ИПП у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью. Первая группа ($n=76$) принимала комбинацию Альфазокса и ИПП в стандартной дозировке, а вторая группа ($n=78$) получала ИПП в стандартной дозировке и плацебо. Период наблюдения составил 14 дней. Согласно полученным результатам, комбинация Альфазокса и ИПП позволяла более эффективно добиться регрессии клинических проявлений заболевания и улучшения качества жизни пациентов (согласно опроснику SF-36) по сравнению с монотерапией ИПП [88].

Заключение

Таким образом, ГЭРБ характеризуется высокой заболеваемостью и значительным снижением качества жизни пациентов, а также является основным ФР развития аденокарциномы пищевода. На сегодняшний день антисекреторная терапия с использованием ИПП является «золотым стандартом» консервативного лечения ГЭРБ, однако в ряде случаев данная фармакотерапия оказывается безуспешной. Причины рефрактерной ГЭРБ представляют собой довольно большую группу гетерогенных факторов, обуславливающих неэффективность лечения ИПП в адекватной дозировке. Нарушение барьерной функции слизистой оболочки пищевода и увеличение ее проницаемости могут служить одной из ведущих причин рефрактерности ГЭРБ. Оптимизация схем лечения с использованием эзофагопротекторов открывает новые перспективы ведения пациентов с ГЭРБ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Maev IV, Busarova GA, Andreev DN. *Bolezni pishchevoda* [Diseases of the esophagus]. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (In Russ.)].
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., Кучерявый Ю.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):75-95 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Baranskaya EK, Dronova OB, Zairat'yants OV, Saifutdinov RG, Sheptulin AA, Lapina TL, Pirogov SS, Kucheryavyy YuA, Storonova OA, Andreev DN. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*. 2017;27(4):75-95 (In Russ.)].
3. Chatila AT, Nguyen MTT, Krill T, Roark R, Bilal M, Reep G. Natural history, pathophysiology and evaluation of gastroesophageal reflux disease. *Dis Mon*. 2019 Feb 2. pii: S0011-5029(19)30028-8. doi: 10.1016/j.disamonth.2019.02.001
4. Richter JE, Friedenberg FK. Gastroesophageal Reflux Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 10th ed. Philadelphia, 2015.
5. Маев И.В., Юренев Г.Л., Вьючнова Е.С., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Maev IV, Yurenev GL, V'yuchnova ES, Andreev DN, Dicheva DT, Partsvania-Vinogradova EV. *Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni'* [Gastroesophageal Reflux Disease]. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (In Russ.)].
6. Pandit S, Bektor M, Alexander JS, Becker F, Morris J. Gastroesophageal reflux disease: A clinical overview for primary care physicians. *Pathophysiology*. 2018 Mar;25(1):1-11. doi: 10.1016/j.pathophys.2017.09.001
7. Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR, Gangarosa LM, Ringel Y, Thiny MT, Russo MW, Sandler RS. The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006. *Am J Gastroenterol*. 2006 Sep;101(9):2128-38. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00723.x
8. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Щегланова М.П. Аденокарцинома пищевода: факторы риска и современные стратегии скрининга. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(2):4-12 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Shcheglanova MP. Esophagus adenocarcinoma: risk factors and current screening strategies. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*. 2017;27(2):4-12 (In Russ.)].
9. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013*. Bethesda, MD: Natl. Cancer Inst., 2016.
10. Rubenstein JH, Taylor JB. Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:1222-7.
11. Savarino E, Marabotto E, Bodini G, Pellegatta G, Coppo C, Giambro E, Brunacci M, Zentilin P, Savarino V. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017 Sep;63(3):175-83. doi: 10.23736/S1121-421X.17.02383-2
12. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014 Jun;63(6):871-80. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269
13. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018 Mar;67(3):430-40. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313589
14. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А., Бутов М.А., Еремина Е.Ю., Зинчук Л.И., Цуканов В.В. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» («МЭГРЕ»). *Терапевтический архив*. 2011; 83(1): 45-50 [Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, Vasil'ev IuV, Tkachenko EI, Abdulkhakov RA, Butov MA, Eremina EIu, Zinchuk LI, Tsukanov VV. Results of a multicenter trial "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" (MEGRE). *Therapeutic Archive*. 2011;83(1):45-50 (In Russ.)].
15. Bor S, Lazebnik LB, Kitapcioglu G, Manannikof I, Vasiliev Y. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. *Dis Esophag*. 2016 Feb-Mar;29(2):159-65. doi: 10.1111/dote.12310
16. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Ожирение и коморбидность: пособие для врачей. М.: Прима Принт, 2016 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN. *Ozhirenie i komorbidnost': posobie dlya vrachei* [Obesity and comorbidity: a manual for doctors]. Moscow: Prima Print, 2016 (In Russ.)].
17. Nadaletto BF, Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease in the obese: Pathophysiology and treatment. *Surgery*. 2016 Feb;159(2):475-86. doi: 10.1016/j.surg.2015.04.034
18. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005;143(3):199-211. doi: 10.7326/0003-4819-143-3-200508020-00006
19. Юренев Г.Л., Миронова Е.М., Андреев Д.Н., Юренева-Тхоржевская Т.В. Клинические и патогенетические параллели гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ожирения. *Фарматека*. 2017;13:30-9 [Yurenev GL, Mironova EM, Andreev DN, Yureneva-Tkhorzhevskaya TV. Clinical and pathogenetic parallels of gastroesophageal reflux disease and obesity. *Farmateka*. 2017;13:30-9 (In Russ.)].

20. Savas N, Dagli U, Sahin B. The effect of hiatal hernia on gastroesophageal reflux disease and influence on proximal and distal esophageal reflux. *Dig Dis Sci*. 2008 Sep;53(9):2380-6. doi: 10.1007/s10620-007-0158-x
21. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Multivariate analysis of the association of acid and duodeno-gastro-oesophageal reflux exposure with the presence of oesophagitis, the severity of oesophagitis and Barrett's oesophagus. *Gut*. 2008 Aug;57(8):1056-64. doi: 10.1136/gut.2006.119206
22. Sethi S, Richter JE. Diet and gastroesophageal reflux disease: role in pathogenesis and management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017 Mar;33(2):107-11. doi: 10.1097/MOG.0000000000000337
23. Jarosz M, Taraszewska A. Risk factors for gastroesophageal reflux disease: the role of diet. *Prz Gastroenterol*. 2014;9(5):297-301. doi: 10.5114/pg.2014.46166
24. Surdea-Blaga T, Negrutiu DE, Palage M, Dumitrascu DL. Food and Gastroesophageal Reflux Disease. *Curr Med Chem*. 2017 May 15. doi: 10.2174/0929867324666170515123807
25. Böhmer AC, Schumacher J. Insights into the genetics of gastroesophageal reflux disease (GERD) and GERD-related disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(2). doi: 10.1111/nmo.13017
26. Orenstein R, Shalaby T, Barmada M, Whitcomb D. Genetics of gastroesophageal reflux disease: A review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34:506-10.
27. Romero Y, Cameron A, Locke G, et al. Familial aggregation of gastroesophageal reflux in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 1997;113:1449-56.
28. Cameron A, Lagergren J, Henriksson C, et al. Gastro-esophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology*. 2002;122:55-9.
29. Mohammed I, Cherhas L, Riley S, et al. Genetic influence in gastro-oesophageal reflux disease: A twin study. *Gut*. 2003;52:1085-9. doi: 10.1136/gut.52.8.1085
30. Bonfiglio F, Hysi PG, Ek W, Karhunen V, Rivera NV, Männikkö M, Nordenstedt H, Zucchelli M, Bresso F, Williams F, Tornblom H, Magnusson PK, Pedersen NL, Ronkainen J, Schmidt PT, D'Amato M. A meta-analysis of reflux genome-wide association studies in 6750 Northern Europeans from the general population. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(2). doi: 10.1111/nmo.12923
31. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 Mar;108(3):308-28; quiz 329. doi: 10.1038/ajg.2012.444
32. Iwakiri K, Kinoshita Y, Habu Y, Oshima T, Manabe N, Fujiwara Y, Nagahara A, Kawamura O, Iwakiri R, Ozawa S, Ashida K, Ohara S, Kashiwagi H, Adachi K, Higuchi K, Miwa H, Fujimoto K, Kusano M, Hoshihara Y, Kawano T, Haruma K, Hongo M, Sugano K, Watanabe M, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol*. 2016 Aug;51(8):751-67. doi: 10.1007/s00535-016-1227-8. Epub 2016 Jun 21.
33. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afihene M, Bane A, Bhatia S, Chen MH, Choi MG, Melo AC, Fock KM, Ford A, Hongo M, Khan A, Lazebnik L, Lindberg G, Lizarzabal M, Myint T, Moraes-Filho JP, Salis G, Lin JT, Vaidya R, Abdo A, LeMair A. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Jul;51(6):467-78. doi: 10.1097/MCG.0000000000000854
34. Akiyama J, Kuribayashi S, Baeg MK, de Bortoli N, Valitova E, Savarino EV, Kusano M, Triadafilopoulos G. Current and future perspectives in the management of gastroesophageal reflux disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 Dec;1434(1):70-83. doi: 10.1111/nyas.13850
35. Labenz J, Malfertheiner P. Treatment of uncomplicated reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11:4291-9. doi: 10.3748/wjg.v11.i28.4291
36. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 1997;112:1798-810.
37. Moayyedi P, Talley N. Gastroesophageal reflux disease. *Lancet*. 2006;367:2086-100. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68932-0
38. Kastelein F, Spaander MC, Steyerberg EW, Biermann K, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Bruno MJ. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Apr;11(4):382-8. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.014
39. Roman S, Mion F. Refractory GERD, beyond proton pump inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*. 2018 Dec;43:99-103. doi: 10.1016/j.coph.2018.09.001. Epub 2018 Sep 18.
40. Becher A, El-Serag H. Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Sep;34(6):618-27. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04774.x
41. Suzuki H, Matsuzaki J, Masaoka T, Inadomi JM. Greater loss of productivity among Japanese workers with gastro-esophageal reflux disease (GERD) symptoms that persist vs resolve on medical therapy. *Neurogastroenterol Motil*. 2014 Jun;26(6):764-71. doi: 10.1111/nmo.12319
42. El-Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Sep;32(6):720-37. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x
43. Zhang JX, Ji MY, Song J, Lei HB, Qiu S, Wang J, Ai MH, Wang J, Lv XG, Yang ZR, Dong WG. Proton pump inhibitor for non-erosive reflux disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013 Dec 7;19(45):8408-19. doi: 10.3748/wjg.v19.i45.8408
44. Inadomi JM, McIntyre L, Bernard L, Fendrick AM. Stepdown from multiple single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(9):1940-4. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07665.x
45. Cicala M, Emerenziani S, Guarino MP, Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6529-35. doi: 10.3748/wjg.v19.i39.6529
46. Scarpignato C. Poor effectiveness of proton pump inhibitors in non-erosive reflux disease: the truth in the end! *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(8):697-704. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01977.x
47. Kawami N, Iwakiri K, Sakamoto C. Pathophysiology and Treatment of PPI-resistant NERD. *Nihon Rinsho*. 2015;73(7):1197-201.
48. Yadlapati R, Vaezi MF, Vela MF, Spechler SJ, Shaheen NJ, Richter J, Lacy BE, Katzka D, Katz PO, Kahrlas PJ, Gyawali PC, Gerson L, Fass R, Castell DO, Craft J, Hillman L, Pandolfino JE. Management options for patients with GERD and persistent symptoms on proton pump inhibitors: recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol*. 2018 Jul;113(7):980-6. doi: 10.1038/s41395-018-0045-4
49. Mermelstein J, Chait Mermelstein A, Chait MM. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018 Mar 21;11:119-34. doi: 10.2147/CEG.S121056. eCollection 2018.
50. Yadlapati R, DeLay K. Proton Pump Inhibitor-Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Med Clin North Am*. 2019;103(1):15-27. doi: 10.1016/j.mcna.2018.08.002
51. Gyawali CP, Kahrlas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, Vaezi M, Sifrim D, Fox MR, Vela MF, Tutuian R, Tack J, Bredenoord AJ, Pandolfino J, Roman S. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018 Jul;67(7):1351-62. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722
52. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):76-83 [Maev IV, Barkalova EV, Ovsepyan MA, Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Possibilities of high-resolution pH-impedance and manometry in the management of patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Therapeutic Archive*. 2017;89(2):76-83 (In Russ.)]
53. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Андреев Д.Н., Параскевова А.В., Румянцева Д.Е. Манометрия высокого разрешения и новая классификация нарушений моторики пищевода. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):93-100 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Storonova OA, Kucheryavyy YuA, Barkalova EV, Ovsepyan MA, Andreev DN, Paraskvevova AV, Rumyantseva DE. High resolution manometry and new classification of esophageal motility disorders. *Therapeutic archive*. 2018;90(5):93-100 (In Russ.)].
54. Krznaric Z, Ljubas Kelecic D, Rustemovic N, et al. Pharmaceutical principles of acid inhibitors: unmet needs. *Dig Dis*. 2011;29(5):469-75. doi: 10.1159/000331515

55. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2013;(2):9-14 [Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Prospects for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum. Gastroenterologiya*. 2013;(2):9-14 (In Russ.)].
56. Johnson DA, Katz PO. Nocturnal gastroesophageal reflux disease: issues, implications, and management strategies. *Rev Gastroenterol Disord*. 2008;8(2):98-108.
57. Scarpignato C, Pelosini I, Di Mario F. Acid suppression therapy: where do we go from here? *Dig Dis*. 2005;24:7-42. doi: 10.1159/000091298
58. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;(2):15-24 [Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Prospects for the treatment of patients with acid-related diseases. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii*. 2014;(2):15-24 (In Russ.)].
59. Chaudhry AS, Kochhar R, Kohli KK. Genetic polymorphism of CYP2C19 & therapeutic response to proton pump inhibitors. *Indian J Med Res*. 2008;127(6):521-30.
60. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. *Справочник поликлинического врача*. 2013;(7-8):42-4 [Maev IV, Andreev DN, Goncharenko AYU, Dicheva DT. Proton pump inhibitors as the basis for the treatment of acid-related diseases. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2013;(7-8):42-4 (In Russ.)].
61. Ichikawa H, Sugimoto M, Sugimoto K, Andoh A, Furuta T. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(4):716-26. doi: 10.1111/jgh.13233
62. Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, Pellegatta G, Coppo C, Brunacci M, Dulbecco P, Savarino V. Drugs for improving esophageal mucosa defense: where are we now and where are we going? *Ann Gastroenterol*. 2017;30(6):585-91. doi: 10.20524/aog.2017.0187
63. Dellon ES, Shaheen NJ. Persistent reflux symptoms in the proton pump inhibitor era: the changing face of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2010;139:7-13.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2010.05.016
64. Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM, Dobrucali AM, Awayda MS, Orlando RC. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in non-erosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol*. 2004 Jan;99(1):13-22.
65. Orlando LA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces as a marker of GERD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009 Jun;11(3):190-4.
66. Weijenborg PW, Smout AJ, Verseijden C, van Veen HA, Verheij J, de Jonge WJ, Bredenoord AJ. Hypersensitivity to acid is associated with impaired esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease with and without esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014 Aug 1;307(3):G323-9. doi: 10.1152/ajpgi.00345.2013
67. Mönkemüller K, Wex T, Kuester D, Fry LC, Kandulski A, Kropf S, Roessner A, Malfertheiner P. Role of tight junction proteins in gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterol*. 2012 Sep 20;12:128. doi: 10.1186/1471-230X-12-128
68. Tan JC, Cui WX, Heng D, Lin L. ERK1/2 participates in regulating the expression and distribution of tight junction proteins in the process of reflux esophagitis. *J Dig Dis*. 2014 Aug;15(8):409-18. doi: 10.1111/1751-2980.12163
69. Rodgers LS, Beam MT, Anderson JM, Fanning AS. Epithelial barrier assembly requires coordinated activity of multiple domains of the tight junction protein ZO-1. *J Cell Sci*. 2013;126:1565-75. doi: 10.1242/jcs.113399
70. Youakim A, Ahdieh M. Interferon-gamma decreases barrier function in T84 cells by reducing ZO-1 levels and disrupting apical actin. *Am J Physiol*. 1999;276:G1279-G1288. doi: 10.1152/ajpgi.1999.276.5.G1279
71. Neunlist M, Toumi F, Oreschkova T, Denis M, Leborgne J, Laboisse CL, et al. Human ENS regulates the intestinal epithelial barrier permeability and a tight junction-associated protein ZO-1 via VIPergic pathways. *AJP: Gastrointestinal Liver Physiol*. 2003;285:G1028-G1036.
72. Gaffney J, Matou-Nasri S, Grau-Olivares M, Slevin M. Therapeutic applications of hyaluronan. *Mol Biosyst*. 2010 Mar;6(3):437-43. doi: 10.1039/b910552m
73. Ialenti A, Di Rosa M. Hyaluronic acid modulates acute and chronic inflammation. *Agents Actions*. 1994 Nov;43(1-2):44-7.
74. Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med*. 2006;35:461-5.
75. Kim Y, Kessler SP, Obery DR, Homer CR, McDonald C, de la Motte CA. Hyaluronan 35 kDa treatment protects mice from Citrobacter rodentium infection and induces epithelial tight junction protein ZO-1 in vivo. *Matrix Biol*. 2017 Oct;62:28-39. doi: 10.1016/j.matbio.2016.11.001
76. Lauder RM. Chondroitin sulphate: a complex molecule with potential impacts on a wide range of biological systems. *Complement Ther Med*. 2009 Jan;17(1):56-62. doi: 10.1016/j.ctim.2008.08.004
77. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology*. 2011 Dec;19(6):299-306. doi: 10.1007/s10787-011-0098-0
78. Du Souich P, Garcia AG, Verges J, Montell E. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. *J Cell Mol Med*. 2009;13:1451-63. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00826.x
79. Campo GM, Avenoso A, Campo S, Ferlazzo AM, Calatroni A. Chondroitin sulphate: antioxidant properties and beneficial effects. *Mini Rev Med Chem*. 2006;6:1311-20.
80. Bonfils S, Dubrasquet M, Lambling A. The inhibition of peptic proteolysis by various polysaccharides. *Rev Fr Etud Clin Biol*. 1960;5:71-4.
81. Galzigna L, Previeroletti MA. Action of sodium chondroitin sulfate on the enzymatic activity of pepsin. *Gazz Med Ital*. 1965;124:65-7.
82. Lenzi G, Rapino P, Ferri S. On the behavior of gastric hydrochloric and peptic activity after administration of sodium chondroitin sulfate. *Minerva Med*. 1963;54:3421-4.
83. Ramya Devi D, Sandhya P, Vedha Hari BN. Poloxamer: a novel functional molecule for drug delivery and gene therapy. *J Pharm Sci Res*. 2013;5:159-65.
84. Dumortier G, Grossiord JL, Agnely F, Chaumeil JC. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. *Pharm Res*. 2006 Dec;23(12):2709-28. doi: 10.1007/s11095-006-9104-4
85. Di Simone MP, Baldi F, Vasina V, et al. Barrier effect of Esoxx(R) on esophageal mucosal damage: experimental study on ex-vivo swine model. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012;5:103-7.
86. Palmieri B, Corbascio D, Capone S, Lodi D. Preliminary clinical experience with a new natural compound in the treatment of esophagitis and gastritis: symptomatic effect. *Trends Med*. 2009;9:219-25.
87. Palmieri B, Merighi A, Corbascio D, Rottigni V, Fistetto G, Esposito A. 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;17:3272-8.
88. Savarino V, Pace F, Scarpignato C. Esoxx Study Group 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;45:631-42. doi: 10.1111/apt.13914

Поступила 22.05.2019