



М. Б. Щербинина

Медицинский центр амбулаторного обслуживания детей и взрослых,
Днепропетровск

Современные патофизиологические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Оптимизация терапии

Гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) относят к хроническим заболеваниям, широко распространенным в мире. В статье рассмотрены основные патофизиологические механизмы, воздействуя на которые можно достичь положительных результатов терапии этого заболевания: дисфункция нижнего пищеводного сфинктера; особенности диафрагмальной грыжи; постпрандиальный кислотный карман в кардии и дне желудка; возможности пищевода клиренса; изменение внутрижелудочного объема и желудочной секреции, наличие дуодено-гастрального рефлюкса, частота и продолжительность ночного рефлюкса, повреждение тканевого барьера пищевода. Исходя из патофизиологических механизмов, основными задачами лечения ГЭРБ являются уменьшение выраженности гастроэзофагеального рефлюкса, обезвреживание попадающих в пищевод масс, увеличение скорости пищевода клиренса, защита слизистой оболочки пищевода.

Как новый подход в лечении ГЭРБ в настоящее время обозначена направленная терапия кислотного кармана. Эффективно решать основные проблемы пациентов с ГЭРБ позволяют альгинаты, представленные на фармацевтическом рынке Украины препаратами «Гавискон» и «Гавискон форте» («Реккитт Бенклизер Хелскер», Великобритания). Альгинаты — это современные и безопасные препараты, являющиеся агентами, изменяющими pH и положение кислотного кармана. Альгинатный рафт препятствует возникновению рефлюкса в пищевод, сокращая количество или полностью устраняя рефлюксы, и одновременно служит ловушкой для пепсина и желчи, входящих в состав рефлюксата.

Воздействие альгинатов на кислотный карман имеет хороший терапевтический потенциал: действие в нужном месте; быстрый положительный эффект в виде монотерапии; сокращение времени достижения эффекта в качестве адьювантной терапии с ИПП; улучшение прогноза течения заболевания; идеально подходят даже для однократного применения «по требованию»; хороший профиль безопасности, позволяющий применять их широкому кругу пациентов, в том числе беременным женщинам; защитное действие на слизистую оболочку пищевода и проксимального отдела желудка.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, кислотный карман, патофизиологические механизмы, альгинаты, «Гавискон».

Гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) относят к хроническим заболеваниям, широко распространенным в мире. С учетом современных знаний ведущим механизмом развития этого заболевания считают дисфункцию нижнего пищеводного сфинктера (НПС), которая в значительной мере отвечает за включение в патологический процесс ряда других факторов, приводящих в итоге к увеличению продолжи-

тельности контакта слизистой оболочки пищевода с желудочным содержимым. Эти факторы рассмотрены ниже. У конкретного пациента может преобладать какой-либо один из факторов или иметь место одновременно несколько факторов.

Дисфункция нижнего пищеводного сфинктера

У здорового человека в среднем наблюдается от одного до четырех эпизодов рефлюкса в час во время и в течение первых 3 ч после приема пищи.

Это обусловлено расслаблением НПС при глотании, а также транзиторными (преходящими, спонтанными) расслаблениями (ТР) НПС, не связанными с глотанием. В последнем случае расслабление НПС происходит в результате растяжения фундального отдела желудка воздухом, заглотанным во время еды. Это, вероятно, является физиологическим механизмом освобождения желудка от газов при отрыжке [8, 18].

Установлено, что для ГЭРБ характерным является увеличение продолжительности эпизодов внезапных беспричинных ТР НПС при сохранении его нормального тонуса [17]. В норме ТР НПС длится 5–30 с. У пациентов с ГЭРБ возникают повторные ТР НПС, не поддающиеся адекватному контролю, при этом кардия раскрывается шире, чем у здоровых людей, с большей частотой эпизодов рефлюкса. ТР НПС, ассоциированные с рефлюксом, имеют место у 65 % у пациентов с ГЭРБ и только у 35 % добровольцев без клинических проявлений. Факторы, определяющие появление рефлюкса во время подобных ТР НПС, изучаются.

Функциональная несостоятельность НПС может быть обусловлена его неадекватной длиной или расположением. В норме НПС подкрепляет анатомическая конфигурация пищеводно-желудочного перехода, обеспечивая совместно с ним давление в этой области выше внутрижелудочного как минимум на 12–15 мм рт. ст. [10]. НПС проходит диафрагму в грыжевом отверстии, сформированном правой ножкой диафрагмы. Рыхлая клетчатка внутри диафрагмы обеспечивает пищеводу подвижность в продольном направлении при перистальтике и расслаблении НПС. Сокращение правой ножки диафрагмы имеет важное значение для обеспечения необходимого тонуса НПС при повышении давления в брюшной полости. Анатомическое строение сфинктера считается нарушенным, если наблюдается укорочение общей длины сфинктера (менее 2 см), длины внутрибрюшной части (менее 1 см), снижение базального давления (менее 6 мм рт. ст.) [2]. Если внутрибрюшная часть НПС очень короткая, то сфинктер не может противостоять увеличению внутрибрюшного давления или изменению положения тела. Лица, имеющие короткий НПС, более уязвимы к рефлюксу после приема пищи, так как обычное увеличение объема желудка после еды дополнительно укорачивает скомпрометированный НПС.

Одним из наиболее частых нарушений НПС является снижение его базального давления (постоянного тонуса). У здоровых лиц давление в области НПС составляет в среднем (20,8 ±

± 3,0) мм рт. ст., достигая максимальных значений в ночные часы. На показатели базального давления в НПС оказывают влияние разные факторы. Давление в НПС увеличивается под влиянием некоторых гормонов, пептидов, фармакологических агентов, включая антациды, и снижается под влиянием других факторов, таких как антихолинергические средства и теофиллины. Перечная мята, шоколад, кофе, этанол, жиры и ряд других продуктов ассоциируются со снижением давления в НПС, чем объясняют появление пищеводных симптомов после еды.

У некоторых пациентов имеет место миогенная дисфункция, связанная с «тонким» дефектом НПС, приводящим к постоянному снижению его тонуса в состоянии покоя. У здоровых лиц и при легком течении ГЭРБ нарушения базального давления в НПС являются проходящими. В более тяжелых случаях болезни цифры базального давления в НПС постоянно снижены до (8,9 ± 2,3) мм рт. ст.

Наличие диафрагмальной грыжи

У половины обследуемых в возрасте старше 50 лет обнаруживается диафрагмальная грыжа (ДГ), из них у 63–84 % имеет место эндоскопически установленный рефлюкс-эзофагит, однако большинство пациентов со скользящей грыжей не имеют эзофагита. Установлено, что в соотношении наличия ДГ и симптомов ГЭРБ решающим фактором является уровень давления в НПС. Независимо от наличия ДГ при давлении в НПС более 12 мм рт. ст. симптомы ГЭРБ отсутствовали, при более низком давлении — проявлялись.

Различают три типа ДГ. Наиболее часто встречается 1-й тип — скользящая грыжа, при этом НПС остается в более верхней анатомической связи с желудком. При 2-м типе ДГ (вариант околопищеводной грыжи) НПС находится в нормальной позиции, но желудок смещен в грудную клетку. При 3-м типе ДГ НПС и желудок смещены вверх в грудную клетку. Показано, что при ДГ 2-го типа частота случаев ГЭРБ составляет 19 %, а при ДГ 3-го типа — 45 %. Это объясняется тем, что при наличии ДГ часто возникает несостоятельность пищеводно-желудочного соединения. ДГ разобщает функционирование НПС и правой ножки диафрагмы. В результате этого не происходит увеличение давления в НПС при сокращении диафрагмы во время дыхания. Кроме того, дистопия желудка в грудную полость приводит к исчезновению угла Гиса и нарушению клапанного механизма кардии. В этой связи возникновение рефлюкса име-

ет выраженную корреляцию как с размером ДГ, так и с давлением в НПС. Другими словами, ДГ увеличивает склонность к рефлюксу в течение периода низкого давления в НПС. Поэтому лекарства, пища и привычки, которые снижают давление в НПС, повышают риск возникновения рефлюкса у пациентов с ДГ по сравнению с пациентами без нее.

Большая ДГ предрасполагает к ТР НПС [11], значительно повышая риск развития эзофагита [9]. Отмечено также, что ДГ приводит к укорочению НПС и ухудшению способности пищевода к клиренсу кислоты после рефлюкса.

Представления о связи между ГЭРБ и ДГ изменились после опубликования результатов исследований, свидетельствующих о том, что повторяющийся рефлюкс способствует формированию ДГ. Контакт пищевода с рефлюксатом приводит к фиброзу гладкомышечных волокон и укорочению пищеводной трубки, чем обусловлено появление скользящей грыжи, приводящей в свою очередь к ослаблению диафрагмальной поддержки НПС. Таким образом, при наличии ДГ НПС слабеет — рефлюкс усиливается.

Постпрандиальный кислотный карман в кардии и дне желудка

Предположение о существовании кислотного кармана было впервые выдвинуто в 2001 г. на основании наблюдений, что рН эзофагеального рефлюксата после приема пищи часто более кислый, чем рН желудочного сока [8]. В дальнейшем было показано, что постпрандиальный кислотный карман располагается в верхнем отделе желудка сразу за НПС. У пациентов с ГЭРБ после еды происходит более значительное растягивание этой части стенки желудка, чем у здоровых людей (4–6 см по сравнению с 2 см в норме). Кислотный карман в проксимальном отделе желудка может избегать буферного действия пищи. Этот карман может существовать до 2 ч после еды, сохраняя высокую кислотность содержимого.

МРТ-исследования показали, что после приема пищи содержимое желудка распределяется неравномерно. Доказательства этого представлены исследованиями с использованием прокинетиков, повышающих тонус проксимального отдела желудка, и содействуют опорожнению желудка. Прокинетик эритромицин понижал риск возникновения кислотного кармана, тогда как суматриптан (желудочный миорелаксант) производил противоположный эффект, что дает возможность предположить, что недостаточное смешивание кислоты с пищей в проксимальном отделе, который является относительно непод-

вижным, может способствовать развитию кислотного кармана.

В дальнейшем было показано, что постпрандиальный кислотный карман располагается в верхнем отделе желудка сразу за НПС. У пациентов с ГЭРБ после еды происходит более значительное растягивание этой части стенки желудка, чем у здоровых людей (4–6 см по сравнению с 2 см в норме). Кислотный карман в проксимальном отделе желудка может не испытывать буферного действия пищи. Этот карман может существовать до 2 ч после еды, сохраняя высокую кислотность содержимого.

Пища создает буферный эффект изнутри желудка, поэтому наибольшая кислотность — вблизи слизистой оболочки желудка, наиболее удаленная от основной массы желудочного содержимого. Полагают, что кислотный карман может быть частью более крупного кислотного «кожуха», который поддерживается в желудке. После приема пищи кардиальный отдел желудка фактически становится более кислым, в то время как дистальные отделы — менее кислыми. Небуферизованный кислотный карман начинается в непосредственной близости к гастроэзофагеальной зоне перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический. Каждый раз, когда НПС не сокращается, эзофагеальная слизистая оболочка подвергается воздействию желудочного сока с высокой кислотностью.

Таким образом, пища, которая поступает в желудок, образует как минимум два разных по кислотности слоя. По сравнению с рН в теле желудка ($\geq 2,5$) содержимое в верхнем слое имеет более низкий рН (1,6), что обеспечивает персистенцию кислых гастроэзофагеальных рефлюксов в постпрандиальный период. Количество рефлюксов, клинические проявления, агрессивность рефлюксата для слизистой оболочки пищевода определяются положением кислотного кармана относительно диафрагмы — чем ближе к диафрагме (или выше ее при ДГ), тем выше риск развития кислотного рефлюкса, его частота, время экспозиции кислого содержимого рефлюксата на слизистую оболочку пищевода, то есть клиническая картина заболевания тяжелее.

Неэффективный пищеводный клиренс

После окончания приема пищи рН пищевода быстро восстанавливается до исходного уровня [3]. Это происходит благодаря так называемому пищеводному клиренсу, под которым понимают скорость убывания химического раздражителя из полости пищевода. Пищеводный клиренс обеспечивается активной перистальтикой орга-

на, ощелачивающим действием проглоченной слюны и предмукозального слоя слизи, находящегося на его внутренней поверхности.

Установлено, что 48 % пациентов с ГЭРБ с симптомами эзофагита имеют нарушения моторики пищевода. До сих пор не решен вопрос о том, предшествуют ли эти изменения перистальтики пищевода развитию ГЭРБ, или она является его результатом. Так, у 90 (33 %) из 275 пациентов с показателями базовой манометрии пищевода, соответствующими норме, при вливании раствора соляной кислоты в пищевод (проба Бернштейна) возникала боль в грудной клетке вследствие различных вариантов его дисмоторики (увеличение амплитуды сокращений и/или их продолжительности, а также спонтанных сокращений). С другой стороны, не найдены доказательства того, что разрешение эзофагита улучшает функцию НПС либо перистальтику пищевода. В этой связи предполагают, что моторная дисфункция пищевода предшествует воспалительному процессу в его слизистой оболочке и что эти изменения необратимы.

Уменьшение количества вырабатываемой слюнными железами и, соответственно, проглатываемой слюны снижает степень нейтрализующего действия на микрокапельки кислоты, попавшей в пищевод при физиологической перистальтике. Слюнные железы могут быть скомпрометированы возрастом, курением, применением антихолинергических средств или лучевой терапии, заболеваниями, например, синдромом Шегрена. Снижение количества слюны компенсируется возникновением в пищеводе вторичных перистальтических волн. Однако динамическое изучение моторики пищевода показало, что эти волны оказывают незначительное влияние на пищеводный клиренс, поскольку распространение мышечных сокращений от зоны раздражения происходит как вверх, так и вниз. Поэтому патологический паттерн сокращений не только не улучшает эффективность пищеводного клиренса, но и способствует регургитации рефлюксата в глотку, провоцируя аспирацию.

В ответ на избыточное поступление кислого желудочного содержимого в нижний пищевод компенсаторно может увеличиваться секреция слюны. Поэтому у некоторых пациентов с выраженной изжогой наблюдается гиперсаливация [4].

Изменения внутрижелудочного объема и желудочной секреции

Учащение эпизодов ТР НПС, как правило, наблюдается при увеличении внутрижелудочного объема, связанного с замедлением пассажа пи-

щевых масс из желудка в двенадцатиперстную кишку (стеноз выходного отдела желудка, дуоденостаз любой этиологии и др.) или с аэрофагией, сопровождающей торопливую, быструю и обильную еду. Предполагали также, что рефлюкс с более высокой концентрацией соляной кислоты может иметь место при гиперсекреторной функции желудка. Избыточное количество соляной кислоты обнаружено у 28 % пациентов при проведении суточного рН-мониторинга, однако дальнейший анализ показал, что для развития осложнений ГЭРБ более важной является скомпрометированная интеграция НПС.

Дуодено-гастральный рефлюкс

Дуодено-гастральный рефлюкс, возникающий при нарушении функции пилорического сфинктера, является причиной попадания протеолитических ферментов и желчных кислот в желудок и затем в пищевод. Показано, что при тяжелом течении ГЭРБ, как правило, имеют место смешанные кислотно-щелочные рефлюксы. Сочетанное воздействие на слизистую оболочку пищевода дуоденального и желудочного соков вызывает более тяжелые повреждения, чем влияние каждого из них по отдельности. Считают, что заброс желчи может играть важную роль в формировании пищевода Барретта [22]. Однако этот вопрос до конца не выяснен.

Ночной рефлюкс

Существенным фактором в патогенезе ГЭРБ считают ночной рефлюкс. Хотя анализ суточного рН-мониторинга свидетельствует о том, что большинство лиц без эндоскопических признаков патологии или с легким эрозивным эзофагитом испытывают большее количество рефлюксов после еды в течение дня, при ночном рефлюксе доминирующим является более длительный контакт слизистой оболочки пищевода с большим количеством соляной кислоты. У таких пациентов, как правило, выявляют тяжелую форму эзофагита или осложнения, например, стриктуры пищевода или пищевод Барретта [24]. Это связано с тем, что в течение сна снижены моторика пищевода, саливация и действие силы тяжести на рефлюксат, поэтому в ночное время из-за ослабления пищеводного клиренса базальная секреция желудка не смягчается.

Повреждения тканевого барьера пищевода

При ГЭРБ следствием рефлюкса является эзофагит. Он развивается в тех случаях, когда повреждающее воздействие соляной кислоты, пепсина или желчи превышает возможности защит-

ного бар'єра слизистої оболочкі. Установлена тесна кореляція між продовжителюстю впливу вмісту шлунка на шлунковод і ступінь тяжкості ураження оболочкі останнього [22]. При легкому езофагіті зміни слизистої оболочкі зводяться до інфільтрації її гранулоцитами, в тому числі еозинофілами, до гіперплазії базального шару епітелію і подовженню сосочків власної пластинки слизистої оболочкі. Ендоскопічно картина може бути нормальною. Найбільш раннім і значимим гістологічним зміною вважають розширення міжклітинного простору. При ерозивному езофагіті виявляють виражену гіперемію і набряк слизистої оболочкі, кровоточивість, лінійні ерозії, ексудат. Фіброз і звуження шлунковода призводять до появи рубцової стриктури шлунковода, яку виявляють приблизно у 10% пацієнтів з рефлюкс-езофагітом. Стриктури, обумовлені рефлюксом, зазвичай короткі (від 1 до 3 см), розвиваються в дистальному відділі шлунковода поблизу переходу плоского епітелію в циліндричний.

Воспалення слизистої оболочкі шлунковода супроводжується посиленою проліферацією епітеліальних клітин. В умовах низкого рН, супроводжуємого рефлюксом, стовлові клітини починають диференціюватися в циліндричний епітелій, який більш стійкий до впливу соляної кислоти. Таким чином, в дистальному відділі шлунковода виникають осередки метеплазії багаторівневої плоского епітелію в циліндричний або шлунковод Барретта, на фоні якого у 2–5% пацієнтів розвивається аденокарцинома. Дослідження останніх років виявили високу частоту циліндроклітинної метеплазії шлунковода серед пацієнтів з ГЕРБ, що пояснює ризик виникнення аденокарциноми в області шлунково-шлункового переходу.

Таким чином, виходячи з патофізіологічних механізмів, основними завданнями лікування ГЕРБ є зменшення вираженості гастроєзофагеального рефлюксу, обезврежування попадаючих в шлунковод мас, збільшення швидкості шлункового кліренсу, захист слизистої оболочкі шлунковода.

Оптимізація терапії ГЕРБ

На симпозіумах, проведених в межах Об'єднаної європейської гастроентерологічної тижня (UEGW) в 2012 г. в Амстердамі і в 2013 г. в Берліні були обобщені існуючі підходи до терапії ГЕРБ. При обговоренні антисекреторної терапії як базисної відзначається висока ефективність при кислотозависимих симптомах і незначительна — при меншій залежності ГЕРБ від гіперпродукції соляної кислоти. Таким чином, використання інгібіторів протонної помпи (ІПП) не завжди призводить до бажаного результату. Пацієнтам з поєднанням ГЕРБ і ДГ для досягнення адекватного антисекреторного ефекту необхідно збільшувати дозу ІПП [15, 21]. У частині пацієнтів низьку ефективність терапії зв'язують з прискоренням елімінації ІПП з плазми крові при мутації в гені *CYP2C19*, кодуєму ізоферменту 2C19 цитохрому Р450, який бере участь в метаболізмі ІПП в печінці. Метаболіти ІПП не проявляють фармакологічної активності [25]. Показано, що у «швидких метаболізаторів» з ерозивним езофагітом на фоні прийому лансопризолу частота заживлення ерозій не перевищує 16,7% [12]. Враховуючи те, що в деяких випадках ІПП необхідно приймати впродовж тривалого часу, виникає питання про їх безпеку. Спектр небажаних ефектів ІПП, починаючи від лікарських взаємодій, збільшення ризику розвитку остеопорозу, внебільничної пневмонії і т. д. до негативного впливу на слизисту оболочку гастроудоденальної зони, освідчено в науковій літературі [7, 13, 16]. В цілому ІПП є ефективними і безпечними препаратами, але гіпердіагностика кислотно-опосередованих умов при ГЕРБ і передозування ІПП зсувають співвідношення ризик — користь в бік ризику.

В певних ситуаціях деякі переваги мають прокінетики, але існує проблема з профілем безпеки цих препаратів в зв'язі з розвитком ряду побічних ефектів. Не встановлено позитивні результати застосування інгібіторів рефлюксу (інгібіторів транзитних релаксацій НПС) в клінічних дослідженнях. При важкому перебігу захворювання вдаються до фундоплікації, яка при кислотних рефлюксах є такою ж ефективною, як і застосування ІПП.

При обговоренні проблеми кислотного кармана було підкреслено, що на фоні ІПП його вміст стає менш кислим, однак симптоми зберігаються за рахунок слабких рефлюксів [20]. Тому як новий підхід до лікування ГЕРБ була позначена цільована терапія кислотного кармана.

В нинішній час все частіше в схемах лікування ГЕРБ використовують альгірати, лікарські препарати на основі альгінової кислоти, отриманої з морських бурхливодорослей (*Phaeophyceae*). На фармацевтичному ринку України альгірати представлені препаратами «Гавіскон» і «Га-

вискон форте» («Реккитт Бенклизер Хелскер», Великобритания), которые выпускают в виде разных лекарственных форм — суспензии, саше и таблеток. Это современные и безопасные препараты, позволяющие эффективно решать основные проблемы пациентов с ГЭРБ.

В рекомендациях по лечению ГЭРБ, базирующихся на доказательной медицине, альгинаты советуют применять на всех уровнях оказания помощи: первый — самолечение, второй — первичная медицинская помощь (врач общей практики или терапевт), третий — вторичная специализированная медицинская помощь (гастроэнтеролог) [23].

Симптоматическая коррекция путем самостоятельного приема медикаментозных средств допустима при наличии у пациента типичных симптомов рефлюкса (изжога, регургитация) не чаще 1 раза в неделю. На этом этапе препаратами выбора обычно являются антацид/альгинат.

В случае более частых проявлений клинических симптомов ГЭРБ (2 раза в неделю) жалобы расценивают как «причиняющие беспокойство пациенту», что требует незамедлительного обращения к врачу общей практики, который консультирует только пациентов с типичными проявлениями болезни. Наличие у пациента нетипичных симптомов является показанием для консультации гастроэнтеролога. При выборе тактики ведения пациента с ГЭРБ обычно корригируют ранее проводимую терапию, назначив, например, ИПП без или в сочетании с адьювантной терапией (антацид/альгинат).

Если раньше сразу использовали комбинацию ИПП и антацид/альгинат, то согласно последнему алгоритму лечения ГЭРБ сначала назначают препараты из группы антацидов/альгинатов, не достигнув необходимого эффекта, переходят на комбинированную терапию (кислотосупрессивные препараты (как правило, ИПП) и антациды/альгинаты).

По результатам многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, в котором сравнивали эффективность суспензии «Гавискона» и омепразола, «Гавискон» по 10 мл 4 раза в сутки не уступает омепразолу в дозе 20 мг/сут в отношении купирования умеренно выраженной эпизодической изжоги в течение суток [14]. При однократном приеме «Гавискон» купирует изжогу в среднем в течение 3,3 мин [1].

С помощью радиоизотопных исследований было доказано, что «Гавискон» формирует рафт, который остается в желудке до 4 ч после приема препарата [19]. Это возможно благодаря свойству

альгинатов образовывать гелевую структуру и придавать вязкость жидким растворам. Так, сразу после приема внутрь натрия альгинат переходит в гелеобразное состояние. Вторым активным ингредиентом — калий бикарбонат преобразуется в углекислоту, которую абсорбирует преципитат геля, превращая ее в пену, плавающую на поверхности содержимого желудка как плот (рафт) на воде. Рафт прочный, вязкий, с низкой плотностью, способен удерживаться на поверхности желудочного содержимого. Высокую прочность гелевому слою придают поперечные связи альгината с ионами кальция, образующимися из карбоната кальция (сшивающий агент). Эти свойства обеспечивают рафту устойчивость к восходящему давлению рефлюксата и физически препятствуют его обратному забросу в пищевод. Положительным моментом является то, что гелевый слой не влияет ни на эвакуацию химуса из желудка, ни на pH желудочного содержимого, находящегося под ним, то есть не препятствует нормальным физиологическим процессам в желудке.

В этой связи альгинаты рассматривают как агенты, изменяющие pH и положение кислотного кармана. Их рекомендуют использовать в качестве направленной терапии кислотного кармана при ГЭРБ. Альгинатный рафт локализуется с кислотным карманом, способствуя его вытеснению дистальнее НПС. Поскольку рафт сохраняется на поверхности пищи до опорожнения желудка [1], он препятствует возникновению рефлюкса в пищевод, сокращая количество или полностью устраняя рефлюксы [6]. Кроме того, физический барьер, созданный «Гависконом», служит ловушкой для пепсина и желчи, которые входят в состав рефлюксата.

Воздействие альгинатов на кислотный карман имеет хороший терапевтический потенциал: действие в нужном месте; быстрый положительный эффект в виде монотерапии; сокращение времени достижения эффекта в качестве адьювантной терапии с ИПП; улучшение прогноза течения заболевания; идеально подходят даже для однократного применения «по требованию»; хороший профиль безопасности, позволяющий применять их широкому кругу пациентов, в том числе беременным женщинам; защитное действие на слизистую оболочку пищевода и проксимального отдела желудка. Благодаря своим свойствам «Гавискон» успешно предотвращает и купирует изжогу, а также другие симптомы диспепсии у пациентов с ГЭРБ, и может занять достойное место в арсенале средств подобного действия.

Список літератури

1. Бордин Д. С., Машарова А. А., Фирсова Л. Д. и др. Оценка скорости начала действия и купирования изжоги при однократном приеме альгинатов у больных ГЭРБ // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2009. — Vol. 4. — P. 83—91.
2. Титгат Г. Патогенез ГЭРБ // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 5, спец. вып. Итоги школы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от наилучшего понимания к оптимизации терапии (13 сентября 2004 г., Санкт-Петербург). — С. 6—11.
3. Dent J. Patterns of lower esophageal sphincter function associated with gastroesophageal reflux // Am. J. Med. — 1997. — Vol. 103 (suppl. 5A). — P. 29S—32S.
4. Fletcher J., Wirz A., Henry E., McColl K. E. L. Studies of acid exposure immediately above the gastro-oesophageal squamocolumnar junction: evidence of short segment reflux // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 168—173.
5. Fletcher J., Wirz A., Young J. et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 121. — P. 775—783.
6. Furuta T., Shirai N., Watanabe F. et al. Effect of the cytochrome P450C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole // Clin. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 72. — P. 453—460.
7. Ho P. M., Maddox T. M., Wang L. et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome // JAMA. — 2009. — Vol. 301, N 9. — P. 937—944.
8. Hornby P. J., Abrahams T. P., Partosoedarso E. R. Central mechanisms of lower esophageal sphincter control // Gastroenterol. Clin. North. Am. — 2002. — Vol. 31 (suppl.). — S11—20.
9. Jones M. P., Sloan S. S., Rabine J. C. et al. Hiatal hernia size is the dominant determinant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 1711—1717.
10. Kahrilas P. J. GERD pathogenesis, pathophysiology and clinical manifestations // Cleve Clin. J. Med. — 2003. — Vol. 70 (suppl. 5). — P. S4—19.
11. Kahrilas P. J., Shi G., Manka M., Joehl R. J. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118. — P. 688—695.
12. Klotz U. Impact of CYP2C19 polymorphisms on the clinical action of proton pump inhibitors (PPIs) // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2009. — Vol. 56. — P. 1—2.
13. Kuipers E. J. Proton pump inhibitors and Helicobacter pylori gastritis: friends or foes? // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. — 2006. — Vol. 99. — P. 187—194.
14. Manabe N., Haruma K., Ito M. et al. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial // Dis. Esophagus. — 2012. — Vol. 25 (5). — P. 373—380.
15. Mittal R., Lange R., McCallum R. Identification and mechanism of delayed esophageal acid clearance in subjects with hiatal hernia // Gastroenterology. — 1987. — Vol. (1). — P. 130—135.
16. Moayyedi P., Cranney A. Hip fracture and proton pump inhibitor therapy: balancing the evidence for benefit and harm // Am. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 103. — P. 2428—2431.
17. Moayyedi P., Talley N. J. Gastro-oesophageal reflux disease // Lancet. — 2006. — Vol. 367. — P. 2086—2100.
18. Pandolfino J. E., Shi G., Trueworth B., Kahrila P. J. Esophageal junction opening during relaxation distinguishes non-hernia reflux patients, hernia patients, and normal subjects // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 125. — P. 1018—1024.
19. Pouchain D., Bigard M., Liard F. et al. Gaviscon (R) vs. Omeprazole in symptomatic treatment of moderate gastroesophageal reflux. A direct comparative randomised trial. BMC // Gastroenterol. — 2012. — Vol. 12 (1). — P. 18.
20. Rohof W., Bennink R., de Ruigh A. et al. Effect of azithromycin on acid reflux, hiatal hernia and proximal acid pocket in the postprandial period // Gut. — 2012. — Jan. 20. Epub. ahead of print.
21. Savarino V., DiMario F., Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD An overview of their pharmacology, efficacy and safety // Pharmacol. Res. — 2009. — Vol. 59. — P. 135—153.
22. Suzuki H., Iijima K., Scobie G. et al. Nitrate and nitrosative chemistry within Barrett's oesophagus during acid reflux // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 1527—1535.
23. Tytgat G. N., Mccoll K., Tack J. et al. New Algorithm for the Treatment of Gastro-Oesophageal Reflux Disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2008. — Vol. 27 (3). — P. 249—256.
24. Vaezi M. F., Richter J. E. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology. — 1996. — Vol. 111. — P. 1192—1199.
25. Vakil N., van Zanten S., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1900—1920.

М. Б. Щербиніна

Медичний центр амбулаторного обслуговування дітей та дорослих, Дніпропетровськ

Сучасні патофізіологічні аспекти гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби. Оптимізація терапії

Гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) зараховують до хронічних захворювань, які широко поширені у світі. У статті розглянуто основні патофізіологічні механізми, вплив на які дасть змогу досягти позитивних результатів терапії цього захворювання: дисфункція нижнього стравохідного сфінктера; особливості діафрагмальної грижі; постпрандіальна кислотна кишень в кардії і дні шлунка; можливості стравохідного кліренсу; зміна внутрішньошлункового об'єму та шлункової секреції, наявність дуоденогастрального рефлюксу, частота і тривалість нічного рефлюксу, ушкодження тканинного бар'єра стравоходу. Виходячи з патофізіологічних механізмів, основними завданнями лікування ГЕРХ є зменшення вираженості гастроэзофагеального рефлюксу, знешкодження мас, які потрапляють у стравохід, збільшення швидкості стравохідного кліренсу, захист слизової оболонки стравоходу.

Як новий підхід у лікуванні ГЕРХ окреслено направлену терапію кислотної кишені. Ефективно вирішувати основні проблеми пацієнтів з ГЕРХ дають змогу альгинати, представлені на фармацевтичному ринку України препаратами «Гавіскон» і «Гавіскон форте» («Рекітт Бенкізер Хелскер», Велика Британія). Альгинати — це сучасні і безпечні препарати, які є агентами, що змінюють рН і положення кислотної кише-

ні. Альгінатний рафт запобігає виникненню рефлюксу в стравохід, скорочуючи кількість або повністю усуваючи рефлюкси, та одночасно є пасткою для пепсину і жовчі, які входять до складу рефлюксату.

Дія альгінатів на кислотну кишеню має хороший терапевтичний потенціал: дія в потрібному місці; швидкий позитивний ефект у вигляді монотерапії; скорочення часу досягнення ефекту в якості ад'ювантної терапії, поліпшення прогнозу перебігу захворювання; ідеально підходять навіть для одноразового застосування «на вимогу»; хороший профіль безпечності, що дає змогу застосовувати їх широкому колу пацієнтів, зокрема вагітним жінкам; захисна дія на слизову оболонку стравоходу та проксимального відділу шлунка.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, кислотна кишеня, патофізіологічні механізми, альгінати, «Гавіскон».

М. В. Scherbinina

Medical Center of Ambulatory Maintenance for Children and Adults, Dnipropetrovsk

The modern view on the pathophysiological aspects of gastroesophageal reflux disease and optimization of therapy

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is attributable to chronic diseases that are prevalent worldwide. The article considers the basic pathophysiological mechanisms, which can be influenced with the purpose to achieve the positive therapeutic results at this disease: dysfunction of the lower esophageal sphincter, peculiarities of the diaphragmatic hernia; postprandial acid pocket in the gastric cardia and bottom, possibility of the esophageal clearance, change in intragastric volume and gastric secretion, presence of duodenogastric reflux, frequency and duration of nocturnal reflux, the esophageal tissue damage threshold. Based on the pathophysiological mechanisms, the main tasks in the GERD treatment are the reduction of the intensity of gastroesophageal reflux, disposal of the masses, which fall into the esophagus, the acceleration of the esophageal clearance, protection of the esophageal mucosa.

The targeted therapy of the acid pocket has been outlined as the novel approach to the GERD therapy. Alginates give the possibility to effective resolution of the basic problems of GERD patients; they are presented on the Ukrainian market by the preparations *Gaviscon* and *Gaviscon Forte* (Reckitt Benckiser Healthcare, UK). Alginates are the modern and safe agents, which changes pH and position of the acid pocket. Alginate raft prevents the onset of reflux into esophagus, reducing the amount or totally eliminating refluxes, and at the same time they are the trap for pepsin and bile, which are the part of refluxates.

The alginates' action on the acid pocket has a good therapeutic potential: it acts in the right place, has a rapid positive effect as a monotherapy; they shorten the terms of the achieving the effects as an adjuvant therapy, promote the improvement of the prognosis for disease course, ideally fit even for the one-time using «as required»; they have a good safety profile, enabling to use them by the wide circle of patients, including pregnant women; they render protective action on esophageal mucosa and proximal stomach department.

Key words: gastroesophageal reflux disease, acid pocket, pathophysiological mechanisms, alginates, *Gaviscon*.



Контактна інформація

Щербиніна Марина Борисівна, д. мед. н., проф.
E-mail: scherbinina@ua.fm

Стаття надійшла до редакції 4 листопада 2013 р.