

**Н. В. Драгомирецкая**

Одесский национальный медицинский университет
ГУ «Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии
МЗ Украины», Одесса

Эволюция в понимании патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и путей совершенствования ее терапии

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) занимает одно из первых мест по распространенности среди хронических заболеваний. С каждым годом заболеваемость ГЭРБ неуклонно возрастает, увеличиваясь после 40 лет, что связано с наличием сопутствующих заболеваний. При ГЭРБ отмечается снижение качества жизни пациентов. У больных с неэрозивной формой ГЭРБ наблюдаются более частая распространенность симптомов диспепсии, сочетания ГЭРБ и функциональной диспепсии и более слабый ответ на терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП) по сравнению с пациентами с эрозивным эзофагитом. Показана роль кинетических нарушений, состава рефлюксата и кислотного «кармана» в недостаточной эффективности лечения ИПП пациентов с ГЭРБ. Обоснована необходимость комплексной терапии больных с ГЭРБ, учитывающей все составляющие патогенеза этого заболевания и сопутствующую патологию, с применением ИПП, альгинатов и прокинетиков.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, патогенез, диспепсия, кислотный «карман», лечение, ингибиторы протонной помпы, альгинаты, «Гавискон».

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) в настоящее время считается одним из наиболее часто встречаемых заболеваний органов системы пищеварения в мире и является самой распространенной патологией в структуре кислотозависимых заболеваний. Так, заболеваемость ГЭРБ в мире составляет 5 случаев на 1 тыс. населения в год [22]. По данным разных авторов [20], в странах Европы и США ГЭРБ диагностируют у 10–40 % взрослого населения, причем заболеваемость ГЭРБ неуклонно возрастает. В России, по данным многоцентрового исследования МЭГРЕ, изжога, являющаяся основным симптомом ГЭРБ, наблюдается у 47,5 % населения, из них у 13,3 % — с диагностически значимой для ГЭРБ частотой [5, 8]. С 1995 г. отмечено возрастание частоты заболеваемости ГЭРБ в странах Восточной Азии. В 2014 г. этот показатель составил 7,8 % [22]. Вероятно, это связано с улучшением диагностики ГЭРБ, а также с увеличением продолжительности жизни населения

планеты. Известно, что с возрастом заболеваемость ГЭРБ увеличивается, начиная с 40 лет и существенно возрастая к 60 годам. Среди пожилых женщин заболеваемость ГЭРБ достигает 24 %. Однако истинный уровень заболеваемости может быть еще выше, учитывая то, что большинство респондентов даже при частом возникновении симптомов не придают им существенного значения и не обращаются за медицинской помощью, значительная часть больных длительно наблюдаются другими специалистами по поводу внепищеводных проявлений ГЭРБ. Пациенты, как правило, сначала обращаются к фармацевтам или врачам первичного звена, а к специалистам-гастроэнтерологам попадают тогда, когда лечение, назначенное при первичном обращении, оказывается неэффективным. По данным Л. Б. Лазебника и соавт., к врачам обращались лишь 29,2 % респондентов с частой изжогой [7].

В настоящее время существует много определений ГЭРБ, однако общая их суть определена в рекомендациях Монреальского консенсуса (2006): ГЭРБ — это состояние, которое развивается, когда

рефлюкс содержимого желудка вызывает тревожащие симптомы и/или осложнения [46]. Выделяют две основные формы ГЭРБ: неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ) и эрозивный эзофагит. В Монреальской классификации проявления ГЭРБ подразделяют на пищеводные и внепищеводные, а также учтена степень взаимосвязи ассоциированных состояний и ГЭРБ.

К пищеводным синдромам относятся: симптоматические (классический рефлюксный синдром, синдром болей в грудной клетке, связанный с рефлюксом) и синдромы, указывающие на повреждение пищевода (рефлюкс-эзофагит, рефлюксные стриктуры, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода). Внепищеводные синдромы включают синдромы с доказанной ассоциацией (синдромы рефлюксного кашля, рефлюксного ларингита, рефлюксной астмы, рефлюксных дентальных эрозий), а также синдромы, имеющие вероятную ассоциацию (фарингит, синусит, рецидивирующее воспаление среднего уха) [46].

Изжога, безусловно, считается одним из наиболее характерных симптомов ГЭРБ. В основе развития изжоги лежит патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), то есть высокая частота и/или длительность эпизодов заброса агрессивного содержимого желудка в пищевод. Этому способствует нарушение функции нижнего пищеводного сфинктера (НПС), а именно несостоятельность запирающего механизма кардии, обусловленная прежде всего первичным снижением давления в НПС, увеличением количества эпизодов преходящих расслаблений НПС из-за полной или частичной деструктуризации НПС при грыже пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). Развитие ГПОД нарушает функционирование антирефлюксного механизма. Частота выявления ГПОД в популяции варьирует от 3 до 33 %, а у пожилых лиц достигает 50 %. Снижение тонуса НПС и увеличение количества преходящих расслаблений НПС выявляют у 80 % больных ГЭРБ. Однако механизмы возникновения гипотонии и преходящего расслабления НПС, играющие ведущую роль в патогенезе ГЭРБ, изучены недостаточно [29].

Возникновению ГЭР способствует повышение внутрибрюшного давления вследствие ожирения, беременности, метеоризма, запора, а также внутрижелудочного давления при желудочном и дуоденальном стазе функциональной и органической природы. Доказано, что тяжесть воспалительного процесса в слизистой оболочке (СО) пищевода у больных с эрозивной формой ГЭРБ коррелирует с маркерами ожирения как висцерального, так и общего.

Существует ряд лекарственных препаратов, способных провоцировать и усугублять ГЭР. Из этих препаратов, которые чаще всего принимают пожилые пациенты, особую опасность представляют спазмолитики, β -адреноблокаторы, седативные и снотворные (особенно бензодиазепины), нитраты, теофиллин, антагонисты кальция и нестероидные противовоспалительные препараты [37].

Одним из механизмов возникновения постпрандиальных рефлюксов и изжоги является нарушение моторной функции желудка, когда пища плохо перемешивается с его содержимым, вследствие чего формируется слой («озеро») кислоты непосредственно возле кардии, так называемый кислотный «карман». После еды буферные свойства пищи должны снижать кислотность желудочного содержимого. Парадокс заключается в том, что верхняя часть химуса в области дна желудка имеет значение pH 1,6–1,7, то есть соответствующее высокой кислотности, накапливая максимальное количество соляной кислоты, а содержимое желудка в дистальной части имеет pH больше 4,4, что свидетельствует о меньшей кислотности химуса [23].

Постпрандиальный кислотный «карман» может сохраняться на протяжении 2 ч после приема пищи, являясь резервуаром для кислотного ГЭР как у здоровых лиц, так и у больных ГЭРБ [15, 18, 19]. Однако у больных ГЭРБ кислотный «карман» увеличен в размере и может располагаться над диафрагмой вследствие ГПОД, что способствует увеличению выраженности ГЭР [15].

Результатом воздействия патологического ГЭР на пищевод является возникновение ряда симптомов и повреждений (эзофагит, эрозии и стриктуры пищевода, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода), которые зависят от:

- состава рефлюктата (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, лизолецитин, панкреатические ферменты);
- длительности воздействия рефлюктата на пищевод;
- состояния резистентности СО пищевода.

Снижение резистентности СО связано с реакциями окислительного стресса в дистальном отделе пищевода с повышением инактивации оксида азота, снижением его цитопротективного действия на СО пищевода, что способствует угнетению противовоспалительных цитокинов, усилению процессов апоптоза и в конечном итоге приводит к развитию воспаления в СО пищевода [11, 13]. Доказана связь нарушения метаболизма оксида азота с формированием ГЭР у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и гипертонической болезни [4].

ный «карман» приводят не только к развитию изжоги, но и к появлению симптомов диспепсии. Такой синдром перекреста обусловлен общностью патогенетических механизмов: наличием кислотного «кармана», кислотно-пептическим фактором, нарушением двигательной функции верхних отделов ЖКТ, висцеральной гиперчувствительностью и особенностями психики больного.

Диспепсические симптомы, наблюдаемые у пациентов с ГЭРБ, значительно снижают качество их жизни, связанное со здоровьем.

Основа терапии ГЭРБ — использование антисекреторных препаратов. Наиболее эффективными согласно Генвальскому консенсусу являются ИПП, которые назначают в стандартных дозах. При наличии стадии А по Лос-Анджелесской классификации (1994) рекомендован 4-недельный курс ИПП (эзомепразол (40 мг), рабепразол (20 мг), пантопразол (40 мг) и др.) за 30–60 мин до завтрака. При множественных эрозиях пищевода (стадии В–D по Лос-Анджелесской классификации), а также при осложнениях ГЭРБ курс лечения составляет не менее 8 нед. Поддерживающая терапия с использованием стандартной или половинной дозы ИПП обеспечивает ремиссию у 80–90 % пациентов в течение 1 года [6]. При эндоскопически негативной ГЭРБ, частота которой в структуре ГЭРБ достигает 60–70 %, часть пациентов не отвечают на терапию не только стандартными, но даже удвоенными дозами ИПП. Повышение эффективности лечения ГЭРБ кислотосупрессивными препаратами за счет увеличения дозировки препарата и продолжительности терапии приводит к развитию нежелательных явлений, которые обусловлены длительной кислотосупрессией. Это прежде всего нарушение всасывания кальция, железа и цинка, а также абсорбции ряда лекарственных препаратов (L-тироксин, теofilлин, карбонат кальция, флуконазол, препараты железа), для усвоения которых важно поддержание физиологических значений pH. Вследствие длительной кислотосупрессии возможно изменение нормальной микрофлоры желудка и кишечника, развитие инфекций дыхательных путей и ЖКТ, нарушение иммунологической реактивности организма и повышенный риск развития онкологических заболеваний [14].

В течение длительного времени в качестве основных причин рефрактерного течения ГЭРБ рассматривали недостаточную приверженность больных к лечению (несоблюдение режима питания и своевременного приема ИПП), наличие «ночных кислотных прорывов», когда значение

pH в пищеводе выше 4 в ночные часы сохраняется более 1 ч, способность системы цитохрома P450 метаболизировать ИПП.

Согласно данным исследований [1, 9, 12, 21], кислотосупрессивная терапия не устраняет нарушения моторно-эвакуаторной функции органов эзофагогастродуоденальной и желчевыделительной систем, гиперсинсестивность пищевода и цитотоксическое действие на СО пищевода компонентов рефлюктата, в состав которого входят желчные кислоты (ЖК), лизолецитин и панкреатические ферменты (трипсин и панкреатическая фосфолипаза). Установлено, что при значении pH пищевода от 2,0 до 4,0 агрессивные свойства, потенцируемые разрушительным действием соляной кислоты, проявляют пепсин, лизолецитин и конъюгированные ЖК [33]. Неконъюгированные и дигидроксильные ЖК, а также трипсин, проникая в СО пищевода оказывают более выраженное повреждающее действие при нейтральном и слабощелочном pH [33]. При смешанном рефлюксе терапия ИПП приводит к превалированию фракции неконъюгированных ЖК над фракцией конъюгированных, а длительная секреторная терапия может вызвать метаплазию и дисплазию эпителия [3, 11, 12, 32].

Установлено, что патологический рефлюктат, содержащий пепсин, трипсин и соляную кислоту, оказывает стимулирующее действие на эпителиальные клетки, что приводит к выработке провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10) [16, 24]. Развивающееся вследствие этого хроническое воспаление вовлекает в патологический процесс фибробласты, мышечные, иммунные и эндотелиальные клетки, приводя к фиброзу, усугублению двигательных нарушений пищевода и формированию аденокарциномы [43].

Таким образом, состав рефлюктата играет определенную роль в прогрессировании ГЭРБ и развитии его осложнений (пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода).

Недостаточная эффективность антисекреторных препаратов у пациентов с симптомами ГЭРБ и ФД также связана с нарушением очищения (клиренса) пищевода от агрессивных составляющих рефлюктата, увеличением продолжительности его негативного влияния на пищевод, увеличением количества преходящих расстройств НПС [42]. Кроме того, сами ИПП могут ослаблять моторику желудка и замедлять его опорожнение [40].

Современные взгляды на патогенез ГЭРБ и ее осложнений (наличие кислотного и щелочного рефлюксов, наличие в рефлюктате желчных кис-

лот, формирование кислотного «кармана» и предикторов воспаления в пищеводе) предполагают дифференцированный и комплексный подход к лечению этого заболевания с использованием ИПП, прокинетиков, антацидов и препаратов альгиновой кислоты (альгинатов).

Механизм действия антацидов заключается в химической нейтрализации соляной кислоты, адсорбции пепсина и желчных кислот. Кроме того, антацидам присуще цитопротективное действие, которое обусловлено повышением содержания простагландинов в СО желудка, стимуляцией секреции бикарбонатов и увеличением выработки гликопротеинов желудочной слизи.

Альгинаты, принятые сразу после приема пищи, реагируют с кислотой в просвете желудка, быстро образуя гелевый защитный слой на поверхности содержимого желудка. Уникальный механизм действия альгинатов позволяет им действовать непосредственно на кислотный «карман» вследствие образования антацидной гелеобразной матрицы с нейтральным рН, которая сохраняется на протяжении 4 ч [27, 28]. Этот защитный барьер, образованный альгинатом, может также перемещаться в пищевод вместо содержимого желудка во время эпизодов ГЭР. Установлено, что альгинаты, образующие защитный слой, ограничивают проксимальное перемещение содержимого рефлюктата [31]. В связи с этим следует считать, что воздействие на кислотный «карман» — один из путей совершенствования терапии ГЭРБ.

Единственными представителями альгинатов в Украине являются «Гавискон», «Гавискон Форте» и «Гавискон двойного действия (ДД)». Формы отличаются по содержанию альгинатов и антацидов. Так, «Гавискон ДД» по сравнению с «Гависконом» имеет более высокое содержание кальция карбоната (325 мг против 160 мг), что обеспечивает более выраженное антацидное действие, а значит, повышается эффективность терапии. Натрия гидрокарбонат за счет CO_2 способствует образованию защитного слоя («плота») на поверхности содержимого желудка и его плавучести. Карбонат кальция обеспечивает укрепление связей молекул альгината друг с другом, способствуя надежности образовавшегося защитного барьера.

Эффективность применения альгинатов в составе комплексной терапии ГЭРБ, а также самостоятельно доказана во многих исследованиях. Так, в исследовании [47] с помощью импеданс- и рН-метрии показано, что «Гавискон Форте» контролирует эпизоды рефлюкса, снижает частоту проксимальной миграции рефлюктата по пище-

воду и за счет этого уменьшает количество и выраженность симптомов ГЭРБ. В исследовании М. А. Kwiatek и соавт. [30] продемонстрировано, что «Гавискон ДД» способен нейтрализовать либо переместить кислотный «карман» подальше от гастроэзофагеального перехода, что доказывает прямое действие альгината на кислотный «карман» в постпрандиальный период [38].

Механизм действия альгинатов показан при изучении препарата «Гавискон ДД» и антацида методом сцинтиграфии желудка через 2 ч после еды у пациентов с ГЭРБ и большой ГПОД. Оказалось, что «Гавискон ДД» накапливается в месте расположения кислотного «кармана» и по сравнению с антацидным препаратом, который не образует защитный слой, способствует поддиафрагмальному размещению кислотного «кармана», тем самым уменьшая количество эпизодов кислотного рефлюкса [39].

Большое двойное слепое рандомизированное исследование, проведенное с участием 110 пациентов с ГЭРБ, показало значительное снижение симптомов заболевания у лиц, получавших «Гавискон ДД» в течение 7 дней, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо [45] (рис. 2).

Главным преимуществом препарата «Гавискон» является отсутствие системного действия и безопасность применения. Следует подчеркнуть, что сочетанный прием альгинатов и ИПП не влияет на фармакокинетику последних, а ИПП не влияют на скорость образования и продолжительность действия альгинатного барьера.

Таким образом, в настоящее время ГЭРБ следует рассматривать как заболевание с многокомпонентным патогенезом, которое часто сочетается со множественной сопутствующей патологией (ФД, ожирение, хронический панкреатит, хронический холецистит, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и др.), вследствие чего лечение пациентов с ГЭРБ должно быть комплексным и индивидуализированным. Так, если у пациента изжога возникает редко (1 раз в неделю и реже) либо при наличии катарального эзофагита возможно проведение антирефлюксной терапии альгинатами. Больным с НЭРБ также показана антирефлюксная терапия альгинатами. В случае устойчивой к указанной терапии НЭРБ необходимо обратить внимание на психосоматическое состояние больного, дополнив лечение препаратами антидепрессивного действия. При наличии эрозивно-язвенных поражений пищевода приоритетным является назначение ИПП. Для достижения максимального эффекта возможно сочетание применения ИПП и альгинатов.

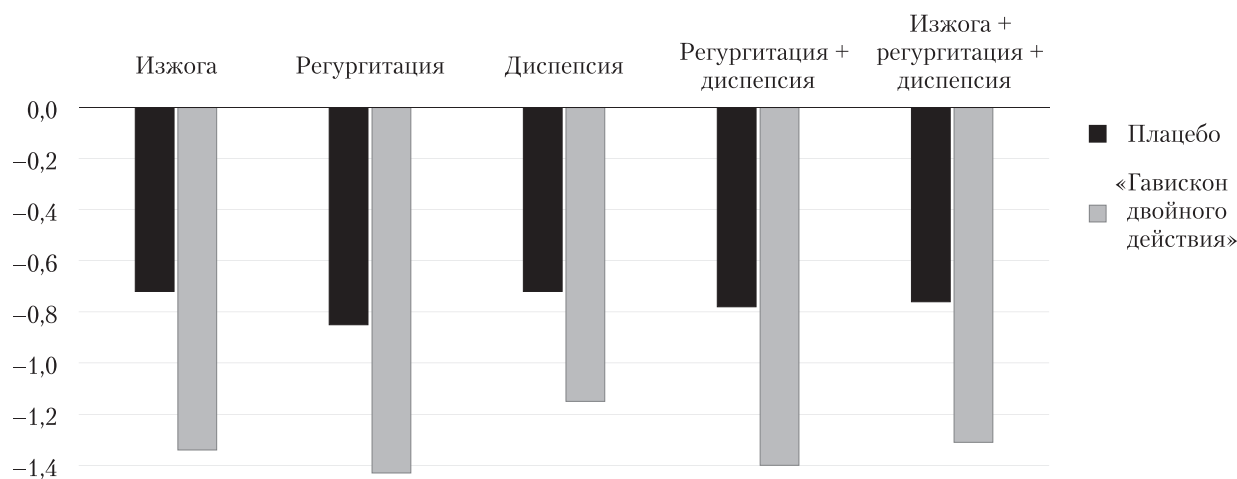


Рис. 2. Изменения интенсивности симптомов ГЭРБ после приема «Гавискон двойного действия» по сравнению с плацебо [45]

Если у больного наряду с изжогой имеют место симптомы диспепсии и выявляется дуоденогастральный рефлюкс, в том числе билиарный, могут быть рекомендованы в разных комбинациях ИПП, прокинетики, антациды и альгинаты. Назначение антацидов и альгинатов способствует не только нейтрализации соляной кислоты, но и адсорбции желчных кислот и лизолецитина. У больных с сочетанием ГЭРБ и гипертонической болезни целесообразно в комплекс терапии включить антиоксиданты для уменьшения оксидативного стресса, улучшения антиоксидантной защиты организма, повышения резистентности СО пищевода.

Уникальный состав препарата «Гавискон ДД» и его высокий профиль безопасности позволяют рекомендовать его для использования у боль-

ных со множественными симптомами (изжога, кислая отрыжка, тошнота, вздутие живота, ощущение тяжести, дискомфорта, чувства переполнения в верхней половине живота после еды), у пожилых полиморбидных пациентов с симптомами ГЭРБ, а также при беременности и лактации.

Комплексный подход с использованием упомянутых лекарственных средств, влияющих на разные звенья патогенеза ГЭРБ, позволяет повысить эффективность лечения этого распространенного заболевания, снизить риск развития осложнений и значительно улучшить качество жизни больных.

Статья опубликована при поддержке ООО «Рек-китт Бенкизер Хаусхолд энд Хелскер Украина».

Список литературы

1. Бабак О. Я. Желчный рефлюкс: методы патогенетической терапии // Здоровье Украины. — 2006. — № 3. — С. 25—26.
2. Бордин Д. С. Что следует учитывать при выборе ингибитора протонной помпы больному ГЭРБ? // Мед. альманах. — 2010. — № 1. — С. 127—130.
3. Буеверов А. О., Лапина Т. Л. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофажита // Фарматека. — 2006. — № 1. — С. 22—27.
4. Гриднев А. Е. Особенности обмена оксида азота у пациентов с сочетанием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и гипертонической болезни // Сучасна гастроентерол. — 2015. — № 1 (87). — С. 7—13.
5. Зверева С. И. Распространенность и особенности клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в Республике Мордовия (по данным исследования «МЭГРЕ» // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 9. — С. 9—14.
6. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Клин. рекомендации. — М.: Рос. гастроэнтерол. ассоциация, 2014. — 23 с.
7. Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ): первые итоги» // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2009. — № 6. — С. 4—12.
8. Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ)» // Тер. арх. — 2011. — № 1. — С. 45—50.
9. Маев И. В., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам // Consilium Medicum. — 2013. — № 8. — С. 30—34.
10. Маев И. В., Дичева Д. Т., Андреев Д. Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Эффективная фармакотерапия // Гастроэнтерол. — 2012. — № 4. — С. 18—22.

11. Маев И. В., Самсонов А. А., Белый П. А., Лебедева Е. Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — лидер кислотозависимой патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Гастроэнтерол. Прил. к журналу Consilium Medicum. — 2012. — № 1. — С. 18—24.
12. Осадчук А. М., Давыдкин И. Л., Палушкина М. Г. Рефрактерная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Актуальные и нерешенные вопросы консервативной терапии // Мед. альманах. — 2012. — № 1. — С. 29—34.
13. Ткач С. М., Пучков К. С., Кузенько Ю. Г. Биологические эффекты оксидов азота в желудочно-кишечном тракте // Сучасна гастроентерол. — 2013. — № 4. — С. 118—128.
14. Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Пахомова И. Г. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: новое решение старой проблемы // Consilium Medicum. — 2009. — № 8. — С. 5—13.
15. Beaumont H., Bennink R. J., de Jong J., Boeckxstaens G. E. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD // Gut. — 2010. — Vol. 59 (4). — P. 441—451.
16. Cheng L., de la Monte S., Ma J. et al. HCl-activated neural and epithelial vanilloid receptors (TRPV1) in cat esophageal mucosa // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2009. — Vol. 297 (1). — P. G135—143.
17. Choung R. S., Locke G. R. 3rd, Schleck C. D. et al. Overlap of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the general population: one disease or distinct entities? // Neurogastroenterol Motil. — 2012. — Vol. 24 (3). — P. 229—234, e106.
18. Clarke A. T., Wirz A. A., Manning J. J. et al. Severe reflux disease is associated with an enlarged unbuffered proximal gastric acid pocket // Gut. — 2008. — Vol. 57 (3). — P. 292—297.
19. Clarke A. T., Wirz A. A., Seenan J. P. et al. Paradox of gastric cardia: it becomes more acidic following meals while the rest of stomach becomes less acidic // Gut. — 2009. — Vol. 58 (7). — P. 904—909.
20. Dent J., El-Serag H. B., Wallander M. A., Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // Gut. — 2005. — Vol. 54 (5). — P. 710—717.
21. Dixon M. F., Neville P. M., Mapstone N. P. et al. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? // Gut. — 2001. — Vol. 49. — P. 359—363.
22. El-Serag H. B., Sweet S., Winchester C. C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // Gut. — 2014. — Vol. 63 (6). — P. 871—880.
23. Fletcher J., Wirz A., Young J. et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal // Gastroenterol. — 2001. — Vol. 121 (4). — P. 775—783.
24. Fu X., Beer D. G., Behar J. et al. cAMP-response element-binding protein mediates acid-induced NADPH oxidase NOX5-S expression in Barrett esophageal adenocarcinoma cells // J. Biol. Chem. — 2006. — Vol. 281 (29). — P. 20368—20382.
25. Gerson L. B., Kahrilas P. J., Fass R. Insights into gastroesophageal reflux disease-associated dyspeptic symptoms // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 9 (10). — P. 824—833. doi: 10.1016/j.cgh.2011.05.015. Epub 2011 May 20.
26. Guillemot F., Ducrotte P., Bueno L. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in a population of subjects consulting for gastroesophageal reflux disease in general practice // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2005. — Vol. 29 (3). — P. 243—246.
27. Hampson F. C., Farndale A., Strugala V. et al. Alginate rafts and their characterisation // Int. J. Pharm. — 2005. — Vol. 294 (1—2). — P. 137—147.
28. Hampson F. C., Jolliffe I. G., Bakhtyari A. et al. Alginate-antacid combinations: raft formation and gastric retention studies // Drug Dev. Ind. Pharm. — 2010. — Vol. 36 (5). — P. 614—623.
29. Katz P. O., Gerson L. B., Vela M. F. Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease // Am. J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 108. — P. 308—328. doi: 10.1038/ajg.2012.444.
30. Kwiatek M. A., Roman S., Fareeduddin A. et al. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial «acid pocket» in symptomatic GERD patients // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 34 (1). — P. 59—66.
31. Mandel K. G., Daggy B. P., Brodie D. A., Jacoby H. I. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14 (6). — P. 669—690.
32. Naezi M. F., Richter J. E. Synergism of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barrett esophagus // Surgery. — 1995. — Vol. 117. — P. 699—704.
33. Nehra D. Composition of the refluxate in Barrett esophagus. Vol. 1. — P. ris: John Libbey Eurotext, 2003. — P. 18—21.
34. Neumann H., Monkemuller K., Kandulski A., Malfertheiner P. Dyspepsia and IBS symptoms in patients with NERD, ERD and Barrett's esophagus // Dig. Dis. — 2008. — Vol. 26 (3). — P. 243—247.
35. Noh Y. W., Jung H. K., Kim S. E., Jung S. A. Overlap of erosive and non-erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria // J. Neurogastroenterol. Motil. — 2010. — Vol. 16 (2). — P. 148—156.
36. Ohara S., Kawano T., Kusano M., Kouzu T. Survey on the prevalence of GERD and FD based on the Montreal definition and the Rome III criteria among patients presenting with epigastric symptoms in Japan // J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 46 (5). — P. 603—611.
37. Peikin S. R. Gastrointestinal Health. — First ed. — Harper Perennial (Harper Collins Publishers), 1999. — P. 40.
38. Rohof W. O., Bennink R. J., Boeckxstaens G. E. Effect of PPIs on the size, position and acidity of the postprandial acid pocket // Gastroenterol. — 2012. — Vol. 142. — P. S-92.
39. Rohof W. O., Bennink R. J., Smout A. J. et al. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — Vol. 11 (12). — P. 1585—1591.
40. Scarpignato C., Pelosini I., Contini S. What is the effect of acid suppression with proton pump inhibitors on esophageal and gastric motility? // Giuli R. et al., eds. — Paris: John Libbey Eurotext, 2006. — P. 262—271.
41. Shadi S. Y., Christie J. Functional Dyspepsia in Review: Pathophysiology and challenges in the diagnosis and management due to coexisting gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome // Gastroenterol. Res. Pract. — 2013. — P. 351086.
42. Sifrim D., Holloway R. Transient lower esophageal sphincter relaxations: how many or how harmful? // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96 (9). — P. 2529—2532.
43. Souza R. F., Huo X., Mittal V. et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury // Gastroenterol. — 2009. — Vol. 137 (5). — P. 1776—1784.
44. Tack J., Caenepeel P., Arts J. et al. Prevalence of acid reflux in functional dyspepsia and its association with symptom profile // Gut. — 2005. — Vol. 54 (10). — P. 1370—1376.
45. Thomas E., Wade A., Crawford G. et al. Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action): a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2014. — Vol. 39 (6). — P. 595—602.
46. Vakil N., van Zanten S. V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101 (8). — P. 1900—1920.
47. Zentilin P., Dulbecco P., Savarino E. et al. An evaluation of the antireflux properties of sodium alginate by means of combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 21 (1). — P. 29—34.

Н. В. Драгомирецька

Одеський національний медичний університет

ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології
МОЗ України», Одеса

Еволюція у розумінні патогенезу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та шляхів удосконалення терапії

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) посідає одне з перших місць за поширенням серед хронічних захворювань. З кожним роком захворюваність на ГЕРХ неухильно зростає, збільшуючись після 40 років, що пов'язано з наявністю супутніх захворювань. При ГЕРХ відзначається зниження якості життя пацієнтів. У хворих з неерозивною формою ГЕРХ спостерігається більша частота симптомів диспепсії, поєднання ГЕРХ і функціональної диспепсії та слабша відповідь на терапію інгібіторами протонної помпи (ІПП) порівняно з пацієнтами з ерозивним езофагітом. Показано роль кінетичних порушень, складу рефлюкату та кислотної «кишені» у недостатній ефективності лікування ІПП пацієнтів з ГЕРХ. Обґрунтовано необхідність комплексної терапії хворих на ГЕРХ, яка враховує всі складові патогенезу цього захворювання та супутню патологію, із застосуванням ІПП, альгінатів і прокінетиків.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, патогенез, диспепсія, кислотна «кишеня», лікування, інгібітори протонної помпи, альгінати, «Гавіскон».

N. V. Dragomiretzka

Odesa State Medical University

SI «Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Health Resort
of Ministry of Health of Ukraine», Odesa

Evolution in the understanding of the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease and methods of improvement of the therapy

Gastroesophageal reflux disease (GERD) takes one of the first places in prevalence among chronic diseases. With every year GERD morbidity constantly increases, especially in subjects of 40 years old and more, and this fact also is connected to concomitant diseases. Moreover, the quality of life of GERD patients is reduced. In patients with non-erosive GERD prevalence of dyspepsia symptoms and the combination of GERD and functional dyspepsia are observed more often. Also in such patients there is weaker response to proton pump inhibitors (PPI) therapy as compared to erosive esophagitis. The role of kinetic disorders, refluxate composition and acid pocket in the lack of effectiveness of PPI therapy in patients with GERD has been shown. The necessity of the combination therapy of patients with GERD based on the using PPIs, alginates and prokinetic with considering all the components of the pathogenesis of the disease and its comorbidities has been grounded.

Key words: gastroesophageal reflux disease, pathogenesis, dyspepsia, acid pocket, treatment, proton pump inhibitors, alginates, *Gaviscon*. □

Контактна інформація

Драгомирецька Наталія Володимирівна, д. мед. н., проф., керівник відділення гастроентерології
65016, м. Одеса, вул. Рєпіна, 7
Тел. (48) 234-49-00

Стаття надійшла до редакції 10 травня 2016 р.