

Возможности повышения эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при применении диоктаэдрического смектита

О.А. Сторонова¹, А.С. Трухманов¹, Н.Ю. Ивашкина², В.Т. Ивашкин¹

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета и Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Options of improvement of efficacy of gastroesophageal reflux disease treatment by dioctaedric smectite

O.A. Storonova¹, A.S. Trukhmanov¹, N.Yu. Ivashkina², V.T. Ivashkin¹

¹ Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель исследования. Проанализировать эффективность устранения изжоги и патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), а также динамику эндоскопических изменений у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) при лечении диоктаэдрическим смектитом (Смектой) в стандартной дозе в качестве монотерапии и в составе комплексной терапии.

Aim of investigation. To analyze efficacy of heartburn relief and pathological gastroesophageal reflux (GER) elimination as well as dynamics of endoscopic changes at gastroesophageal reflux disease (GERD) under dioctaedric smectite (Smecta) treatment in standard dose as monotherapy and within complex mode of treatment.

Material and methods. Overall 45 case records of GERD patients (25 women and 20 men, mean age

Сторонова Ольга Андреевна — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: storonova@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Trukhmanov Alexander S. — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Ивашкина Наталья Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Контактная информация: 127473, Москва, ул. Делегатская, д.20, стр. 1

Ivashkina Natalya Yu. — MD, PhD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Contact information: 127473, Moscow, Delegatskaya street, 20, bld. 1

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой и директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Ivashkin Vladimir T. — MD, PhD, professor, academician of the Russian Academy of Science, head of the chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Director of Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow state medical university

Материал и методы. Проанализировано 45 историй болезни пациентов с ГЭРБ (25 женщин и 20 мужчин, средний возраст 43,06 года). Всем больным были проведены *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС) и 24-часовая pH-импедансометрия до и на 14-й день лечения. В первую группу были включены пациенты с *эрозивным эзофагитом* (ЭЭ) I–II степени, получавшие комплексную терапию *ингибиторами протонной помпы* (ИПП) и Смектой, во вторую группу — больные с ЭЭ, получавшие монотерапию ИПП, в третью группу — пациенты с *неэрозивной рефлюксной болезнью* (НЭРБ), получавшие монотерапию Смектой.

Результаты. На фоне проводимого лечения ИПП + Смекта купирование изжоги на 3-й день отмечено у 10 (66,7%) больных, при монотерапии ИПП — у 4 (26,7%) пациентов с ЭЭ, при монотерапии Смектой — у 6 (40%) человек. К 5-му дню изжога была устранена у 11 (73,3%), 9 (60%) и 8 (53,3%), а на 14-й день — у 13 (86,7%), 11 (73,3%) и 12 (80%) больных в соответствующих группах. В первой группе по данным ЭГДС заживление эрозий подтверждено у 13 (86,7%) пациентов, во второй — у 10 (66,7%). В третьей группе катаральные явления купированы у 13 (86,7%) человек. По данным 24-часовой pH-импедансометрии пищевода до начала терапии патологические кислые, слабокислые и слабощелочные ГЭР диагностированы у 34 (75,5%), 18 (40%) и 12 (26,7%) больных в целом по группе соответственно. На фоне терапии ИПП + Смекта кислые рефлюксы были устранены у 14 (93%), при монотерапии ИПП — у 11 (73%), монотерапии Смектой — у 100% пациентов. В первой группе слабокислые рефлюксы купированы у 2 (67%), во второй — у 1 (50%), в третьей — у 9 (69%) больных, слабощелочные рефлюксы — соответственно у 4 (80%), у 2 (40%) и в 100% случаев.

Выводы. Включение Смекты в лечебный комплекс при эрозивной форме ГЭРБ существенно повышает эффективность терапии, достоверно увеличивая скорость наступления клинического улучшения. Диоктаэдрический смектит оказывает также эффективным средством в качестве монотерапии при НЭРБ. Важным преимуществом в лечении ГЭРБ является способность препарата купировать все типы рефлюксов — кислые, слабокислые, и слабощелочные.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, pH-импедансометрия, дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, Смекта.

43,06 years) were analyzed. All patients underwent *esophagogastroduodenoscopy* (EGDS) and 24-hour pH-impedance recording prior to the treatment onset and at the 14-th day of therapy. The first group included patients with *erosive esophagitis* (EE) of the I–II degree receiving combination of *proton pump inhibitors* (PPI) and Smecta, the second group included patients with EE, receiving PPI monotherapy, the third group — patients with *non-erosive reflux disease* (NERD) at Smecta monotherapy.

Results. On a background of treatment by PPI + Smecta relief of heartburn was achieved at the 3rd day in 10 (66,7%) patients, at PPI monotherapy — in 4 (26,7%) patients with EE, at monotherapy by Smecta — in 6 (40%) patients. At the 5th day heartburn has been completely relieved in 11 (73,3%), 9 (60%) and 8 (53,3%), and at the 14-th day — in 13 (86,7%), 11 (73,3%) and 12 (80%) patients respectively. In the first group according to upper endoscopy data healing of erosions was confirmed in 13 (86,7%) patients, in the second — in 10 (66,7%). In the third group cessation of catarrhal signs was revealed in 13 (86,7%) patients. According to 24-hour pH-impedance esophageal recording prior at the beginning of therapy pathological acidic, weakly acidic and weakly alkaline GERs were diagnosed in 34 (75,5%), 18 (40%) and 12 (26,7%) patients in group as a whole respectively. On a background of therapy by PPI + Smecta acidic refluxes have been eliminated in 14 (93%), at PPI monotherapy — in 11 (73%), at Smecta monotherapy — in 100% of patients. In the first group weakly acidic refluxes disappeared in 2 (67%), in the second — in 1 (50%), in the third — in 9 (69%) cases, weakly alkaline refluxes: in 4 (80%), in 2 (40%) and in 100% of cases respectively.

Conclusions. Addition of Smecta in treatment mode at erosive form of GERD essentially increases treatment response rate, significantly reducing terms of clinical improvement onset. Dioctaedric smectite appears an effective drug as monotherapy of NERD. The chief advantage in treatment of GERD is ability of the drug to stop all reflux types: acidic, weakly acidic, and weakly alkaline.

Key words: gastroesophageal reflux disease, pH-impedance recording, duodenogastroesophageal reflux, Smecta.

На сегодняшний день одним из основных средств патогенетической терапии *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) являются *ингибиторы протонной помпы* (ИПП), обладающие наибольшей кислотосупрессивной активностью. Однако частота рефрактерности ГЭРБ к проводимой терапии составляет, по данным разных авторов, от 10 до 40%. Среди возможных причин рассматриваются такие, как недостаточная приверженность пациен-

тов к проводимой терапии, неправильно подобранные препараты или время их приема, неадекватные дозы (что проявляется неудовлетворительной кислотосупрессией), наличие слабокислых и/или слабощелочных рефлюксов. Причем частота резистентности у больных *неэрозивной рефлюксной болезнью* (НЭРБ) гораздо выше (40–50%), чем при эрозивной форме заболевания (5–15%).

Неэффективность терапии с использованием ИПП подтверждается данными суточной

рН-метрии, при анализе результатов которой только у 50% пациентов симптом изжоги коррелирует с патологическими кислыми рефлюксами. Из 50% больных с нормальными показателями рН у 40% регистрируется положительный индекс симптома с физиологическими слабокислыми ($7 > \text{pH} > 4$) рефлюксами. В связи с этим применение ИПП, поддерживающих рН на уровне значений 3,5–4 единиц, у больных ГЭРБ не всегда сопровождается устранением клинической симптоматики [9]. Кроме того, резистентность к проводимой терапии может быть обусловлена преобладанием в рефлюктате слабощелочного содержимого двенадцатиперстной кишки, т. е. воздействием на слизистую оболочку пищевода желчных кислот, панкреатического сока [8]. Известно, что рефлюктат имеет преимущественно кислый характер лишь у 50% больных ГЭРБ, в то время как в 39,7% случаев регистрируется смешанный рефлюкс, а у 10,3% больных — желчный рефлюкс [16].

Степень повреждения слизистой оболочки пищевода и частота возникновения симптомов у пациентов с ГЭРБ определяются как длительностью экспозиции рефлюктата в пищеводе, так и его составом [6]. Доказано, что экспериментально индуцированный или спонтанный рефлюкс при ГЭРБ сопровождается удлинением времени пищевода клиренса в 2–3 раза по сравнению с таковым у пациентов без диагностированной ГЭРБ [25].

В литературе имеется большая доказательная база о ведущей роли соляной кислоты в развитии симптомов ГЭРБ. Несомненно наличие связи между процентом времени с $\text{pH} < 4$ и выраженностью симптомов, степенью повреждения слизистой оболочки пищевода и возникновением осложнений. В настоящее время также активно накапливаются данные о том, что более значительное повреждающее действие оказывает рефлюктат, имеющий в своем составе не только HCl, но и желчные кислоты, лизолецитин и панкреатические ферменты (трипсин и панкреатическую фосфолипазу А) [3, 10, 12, 17, 29, 31–35, 38–40]. Наиболее изучены цитотоксические проявления желчных кислот, а их совместное воздействие с соляной кислотой считают одним из основных патогенетических факторов повреждения слизистой оболочки пищевода.

В Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова выполнена работа, в ходе которой получены результаты, свидетельствующие о важной роли рефлюкса желчи и компонентов панкреатического секрета в развитии осложненной формы ГЭРБ — пищевода Баррета. При проведении *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) у 151 пациента с ГЭРБ признаки пищевода Баррета достоверно чаще выявлялись в группе

больных с *дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом* (ДГЭР), доказанным методом 24-часовой рН-импедансометрии, чем в группе с верифицированными слабокислыми рефлюксами (50 и 16,6% соответственно, $p=0,01$). Морфофункциональные особенности пищевода при ГЭРБ с ДГЭР характеризуются увеличением числа слабощелочных и смешанных кислотно-щелочных рефлюксов, замедлением объемного клиренса по данным импедансометрии, что приводит к значительно более высокой, чем в других группах ГЭРБ, частоте развития цилиндрической метаплазии пищевода кишечного типа (42,9%) и дисплазии пищеводного эпителия (9,5%) [10].

Цитотоксическое действие на слизистую оболочку пищевода смешанного рефлюктата, состоящего из содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки, находит подтверждение и в ряде других работ. Например, D. Nehra и соавт. [31] выполнили суточную рН-метрию пищевода и одновременный автоматический анализ рефлюктата с применением системы мониторинга Bilitec 2000. Было отмечено, что смешанный рефлюктат преобладал в группе пациентов с пищеводом Баррета (80%), тогда как в группе с *эрозивным эзофагитом* (ЭЭ) доля смешанного рефлюкса составила только 40%. Пул желчных кислот был представлен в основном хеновой, таурохолевой и гликохолевой кислотами. Также была выявлена положительная корреляционная связь между экспозицией соляной кислоты в пищеводе и наличием таурохолевой желчной кислоты у пациентов с ЭЭ и пищеводом Баррета, что говорит в пользу более выраженного повреждающего совместного действия соляной кислоты и желчи [30].

При смешанном рефлюксе в присутствии HCl конъюгированные, тригидроксильные желчные кислоты и лизолецитин приобретают особые свойства, усиливается их цитотоксическое действие, что потенцирует разрушающее влияние соляной кислоты по отношению к слизистой оболочке пищевода [3, 11]. Указанные механизмы обуславливают более тяжелые проявления эзофагита при ДГЭР, что, в свою очередь, ведет к повышенному риску развития метаплазии пищеводного эпителия, формированию пищевода Баррета и, как следствие, аденокарциномы [2, 11].

Данные, полученные в ходе исследования M.F. Vaezi и соавт., продемонстрировали, что повреждающее действие конъюгированных желчных кислот и пепсина на слизистую пищевода более выражено в кислой среде, а неконъюгированные желчные кислоты и трипсин обладают наиболее повреждающим эффектом при рН от 5 до 8 единиц [36].

В связи с вышеизложенным становится понятной актуальность назначения пациентам с наличием слабощелочного рефлюктата, особенно с рефлюксом смешанного характера, комплексной тера-

пии, включающей препараты, способные как нейтрализовать кислоту, так и адсорбировать желчь и компоненты панкреатического сока.

Препаратом, влияющим на факторы агрессии путем их нейтрализации и повышающим способность слизистой оболочки пищевода противостоять повреждающему действию рефлюктата, является Смекта. Активное вещество Смекты — это диоктаэдрический смектит, субстанция природного происхождения, обладающая выраженным протективным действием в отношении слизистой оболочки органов пищеварительного тракта и высоким адсорбирующим свойством. В ряде работ доказано положительное влияние диосмектита на динамику клинической картины ГЭРБ. Этот препарат быстро и надежно купирует изжогу у большинства пациентов как с кислым, так и слабощелочным рефлюксом [13, 28].

Хорошие адсорбирующие свойства диосмектита объясняются его дискоидно-кристаллической структурой, высокой способностью к связыванию ионов водорода соляной кислоты, желчных солей, лизолецитина [1]. Благодаря своей структуре диоктаэдрический смектит обладает способностью обволакивать слизистую оболочку, защищая ее. Смекта улучшает реологические свойства слизи, повышая ее вязкость, увеличивая резистентность слизистой оболочки к воздействию химических раздражителей, образуя поливалентные связи с гликопротеинами слизи и увеличивая ее количество. Препарат обладает высоким профилем безопасности — разрешен к применению у детей (с рождения), у беременных и кормящих женщин. Это чрезвычайно важно вследствие высокой частоты выявления ГЭРБ в этих группах.

Способность Смекты к связыванию солей желчных кислот и лизолецитина изучалась группой французских исследователей [37]. В процессе научно-исследовательской работы, выполненной на приготовленных растворах ряда химических соединений (дигидроксилата желчных кислот, глико- и тауродооксихолата или тригидроксилата холата и таурохолата; лизолецитина) с pH 1,8–3,5 и 6,0, опытным путем была проведена сравнительная оценка адсорбирующей способности диоктаэдрического смектита и холастирамина. Важен тот факт, что способность Смекты адсорбировать соли желчных кислот проявлялась и при кислых, и при нейтральных значениях pH раствора, в то время как холастирамин лучше адсорбировал компоненты желчи в нейтральной и хуже в кислой среде. Лизолецитин более интенсивно адсорбировался диосмектитом (90%), чем холастирамином (70%). Интенсивность адсорбции лизолецитина была одинакова при кислых и нейтральных показателях среды и не уменьшалась со временем. В результате исследования получены данные, подтверждающие, что Смекта обладает более выраженной связывающей способностью в отношении желчных

кислот и лизолецитина, чем холастирамин. Это объясняет ее свойство защищать слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта от патогенного воздействия смешанных *гастроэзофагеальных рефлюксов* (ГЭР).

В исследовании *in vivo* A. Leonard и соавт. [26] подтвердили способность Смекты оказывать протективное действие путем увеличения количества слизи, а также собственно нейтрализации пепсина диосмектитом. Положение о том, что диосмектит улучшает реологические свойства слизи, увеличивает резистентность слизистой оболочки к воздействию химических раздражителей и тем самым улучшает физиологическую двигательную активность стенки пищевода, что, в свою очередь, снижает число гастроэзофагеальных рефлюксов, подтверждается данными, полученными в ходе исследовательской работы P.J. Kahrilas [23].

Проведенное комплексное исследование B.Le. Luyet и соавт. [28] доказывает, что Смекта повышает резистентность слизистой пищевода к агрессивной среде рефлюктата. Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки до и после лечения диосмектитом и плацебо показало, что в группе пациентов, получавших терапию Смектой, отмечается выраженное уменьшение полиморфноклеточной инфильтрации эпителия ($p < 0,02$), являющейся специфическим маркером рефлюкс-индуцированного эзофагита (специфичность 94%). При эндоскопическом исследовании также было выявлено значительное улучшение состояния слизистой оболочки (купирование гиперемии нижней трети пищевода и перикардиальной зоны), что не наблюдалось в группе плацебо ($p < 0,05$). Улучшение клинического состояния пациентов коррелировало с гистологической картиной (уменьшением лейкоцитарной инфильтрации эпителия). В результате анализа полученных данных было рекомендовано включить диосмектит в группу препаратов первой линии для лечения рефлюкс-эзофагита, что позволит повысить эффективность проводимой пациентам терапии.

К настоящему времени выполнен ряд исследований, свидетельствующих о преимуществе совместной pH-импедансометрии перед традиционной pH-метрией по возможности выявления слабокислых, слабощелочных рефлюксов, определения высоты их распространения, проведения расчета не только химического, но и объемного клиренса пищевода [8, 10, 16–22, 27, 30, 33]. По данным исследования, выполненного на кафедре пропедевтики внутренних болезней, чувствительность традиционной pH-метрии по сравнению с pH-импедансометрией в выявлении патологических рефлюксов (кислых, слабокислых, слабощелочных) составила только 57% [7].

Таким образом, учитывая частоту выявления слабощелочных рефлюксов в популяции боль-

ных ГЭРБ, доказанное цитотоксическое действие на слизистую оболочку пищевода желчных кислот, особенно в составе смешанных рефлюксов, представляет интерес проведение ретроспективного анализа эффективности купирования изжоги и устранения патологического кислого и некислого ГЭР, а также изучение динамики эндоскопических изменений у пациентов с ГЭРБ при лечении Смектой в стандартной дозе в качестве монотерапии и в составе комплексной терапии.

Нами было проанализировано 45 историй болезни пациентов с жалобами на изжогу (100%), боль в грудной клетке жгучего характера (53%), чувство горечи во рту (22%).

Всем больным — среди них было 25 женщин и 20 мужчин в возрасте от 18 до 73 лет, средний 43,06 года — проведены анализ жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного обследования, порядка заполнения опросника по диспепсии, лабораторные исследования (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи), электрокардиография, дважды ЭГДС и 24-часовая рН-импедансометрия пищевода (до лечения и на 14-й день терапии). Для 24-часовой рН-импедансометрии применялась система мониторинга Omega (MMS, Netherlands). Использовался одноразовый катетер Greenfield (MMS, Netherlands) с внутренним референсным электродом, 6 импедансными каналами и одним сурьмяным рН-датчиком. Контроль расположения рН-датчика осуществлялся методом манометрии пищевода высокого разрешения (HRM) 22-канальным водно-перфузионным катетером (Solar GI, MMS, Netherlands).

Ретроспективно были сформированы три группы пациентов (по 15 человек каждая) для определения эффективности купирования изжоги, патологического кислого и некислого ГЭР (по данным рН-импедансометрии) и проведения сравнительной оценки безопасности применения Смекты в стандартной дозе при монотерапии и в качестве комбинированного 28-дневного курса лечения. В первую группу включены больные с *эрозивной рефлюксной болезнью* (ЭРБ), получавшие комплексную терапию (ИПП и диоктаэдрический смектит) в связи с наличием у них ЭЭ I–II степени по классификации Савари–Миллера. Вторую группу составили пациенты также с ЭЭ I–II степени, получавшие монотерапию ИПП. В третью группу вошли больные, получавшие монотерапию Смектой при диагностированной НЭРБ.

Анализировались истории болезни пациентов, завершивших полный курс терапии в течение 28 дней, с контролем изменения интенсивности изжоги (на 3, 5 и 14-й дни лечения), выраженности эзофагита по данным эндоскопического исследования и динамики интенсивности ГЭР по результатам 24-часовой рН-импедансометрии на 14-й день терапии.

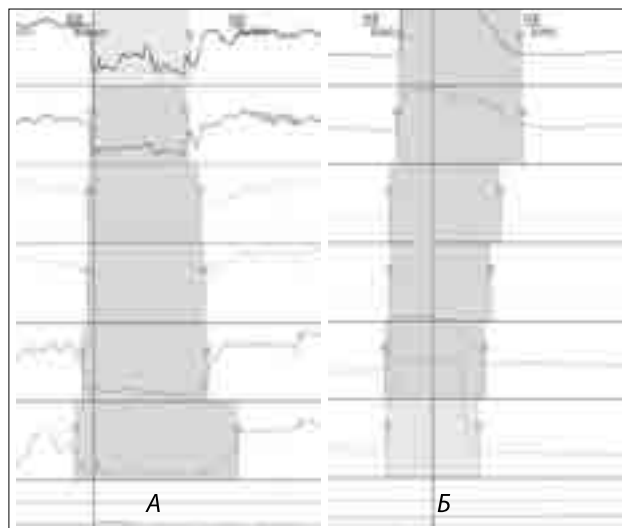


Рис. 1. А: жидкий рефлюкс — смещение импедансной кривой вниз от базальной линии. Б: газовый рефлюкс (отрыжка) — смещение импедансной кривой вверх от базальной линии

Применялись следующие схемы лечения: первая группа (ЭРБ) — 20 мг омепразола 1 раз утром за 20–30 мин до еды + 1 пакетик Смекты, разведенный в половине стакана воды, спустя 1 ч после еды 3 раза в день; вторая группа (ЭРБ) — 20 мг омепразола 1 раз утром за 20–30 мин до еды; третья группа (НЭРБ) — 1 пакетик Смекты, разведенный в полстакана воды, спустя 1 ч после еды 3 раза в день. Курс лечения составил 28 дней.

На фоне лечения ИПП и Смектой полное купирование изжоги на 3-й день отмечено у 10 (66,7%) пациентов с ЭЭ, а при монотерапии ИПП — у 4 (26,7%) больных [95% ДИ: 0,04–0,76; $p < 0,05$]. В группе НЭРБ при монотерапии Смектой изжога на 3-й день купирована у 6 (40%) пациентов [95% ДИ: 0,16–0,64; $p < 0,05$]. К 5-му дню она устранена соответственно у 11 (73,3%) и 9 (60%) больных, получавших комплексную терапию ИПП и Смектой и монотерапию ИПП [95% ДИ: –0,2–0,46] и у 8 (53,3%) больных, при монотерапии Смектой [95% ДИ: 0,28–0,78; $p < 0,05$]. На 14-й день в первой группе изжога купирована у 13 (87%), во второй — у 11 (73%) человек, а в группе с НЭРБ — у 12 (80%).

По данным ЭГДС у пациентов с ЭРБ в первой группе заживление эрозий подтверждено у 13 (86,7%) пациентов после 2 нед лечения, а во второй группе — у 10 (66,7%) [95% ДИ: –0,11–0,51]. В группе НЭРБ катаральные явления купированы у 13 (86,7%) человек [95% ДИ: 0,74–1,04; $p < 0,05$].

При анализе рН-граммы оценивались следующие показатели: время с $\text{pH} \leq 4$, общее, стоя и лежа (%), число ГЭР с $\text{pH} \leq 4$, число ГЭР ≥ 5 мин, максимальная продолжительность ГЭР (с), индекс симптома — SI (%), индекс чувствительности симптома — SSI (%), вероятность ассоциации

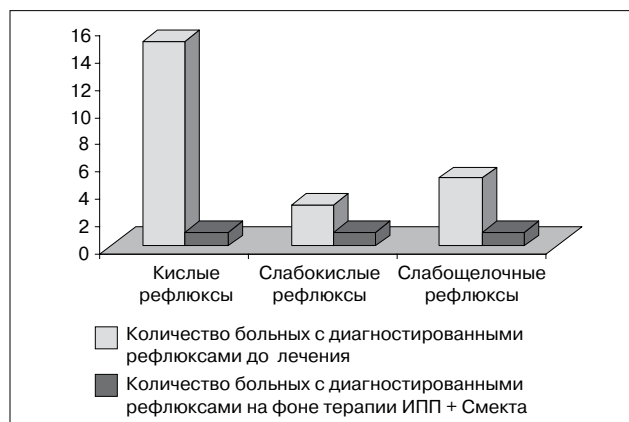


Рис. 2. Динамика купирования различных типов патологических ГЭР на фоне терапии ИПП + Смекта в первой группе больных (ЭРБ)

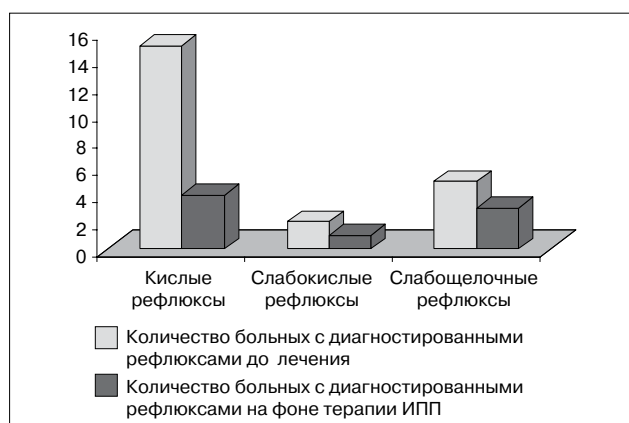


Рис. 3. Динамика купирования различных типов патологических ГЭР на фоне терапии ИПП во второй группе больных (ЭРБ)

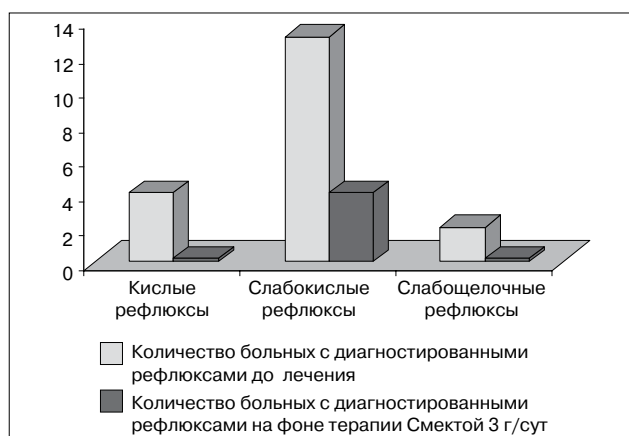


Рис. 4. Динамика купирования различных типов патологических ГЭР на фоне терапии Смектой в группе НЭРБ

симптома — SAP (%). На основании полученных данных автоматически определялся показатель DeMeester. Наличие связи между возникновением симптома и рефлюкса считалось доказанным при $SI \geq 50\%$, $SSI \geq 10\%$ и $SAP \geq 95\%$. В зависимости от показателей pH жидкие рефлюксы были разделены на три группы: кислые ($pH < 4$), слабокислые

($4 < pH < 7$), слабощелочные ($pH > 7$). При анализе импедансной кривой определялись физические свойства болюса (газ, жидкость), направление продвижения (ретроградное, антеградное), высота распространения болюса по пищеводу (рис. 1).

По данным 24-часовой pH-импедансометрии пищевода в целом по группе патологические кислые, слабокислые и слабощелочные ГЭР диагностированы у 34 (75,5%), 18 (40%) и 12 (29%) пациентов соответственно. В первой группе (ЭРБ) кислые ГЭР зарегистрированы у 15 (100%), слабокислые — у 3 (20%), а слабощелочные — у 5 (33%) больных, во второй группе (ЭРБ) — у 15 (100%), 2 (13%) и 5 (33%) пациентов. При НЭРБ они отмечены соответственно у 4 (26,6%), 13 (86,6%) и 2 (13%) больных. Статистически достоверной разницы по типу рефлюксов между первой и второй группами с ЭРБ не найдено.

Таким образом, при НЭРБ преимущественно обнаруживался заброс слабокислого болюса, кислые рефлюксы выявлены у 75,5% пациентов по группе в целом, при этом у всех больных с эрозивным эзофагитом. Рефлюктат слабощелочного характера зарегистрирован у лиц как с эрозивной, так и с неэрозивной рефлюксной болезнью. В целом по группе при анализе показателей pH-импедансометрии выявлена достоверная корреляционная связь между наличием кислого и слабокислого ГЭР и SI, SSI и SAP для изжоги и боли в грудной клетке, а также между чувством горечи во рту и слабощелочными рефлюксами ($p < 0,05$). Процент общего времени с $pH \leq 4$ был выше в группе с ЭРБ (в среднем 8), чем в группе с неэрозивной формой заболевания (в среднем 4,5). Более продолжительные ГЭР и высокий индекс DeMeester (20) [8,4; 39,3] наблюдались при эрозивной, чем при неэрозивной ГЭРБ (16) [5,2; 36,4] — $p < 0,05$.

На 14-й день по данным 24-часовой pH-импедансометрии, проведенной на фоне комплексной терапии ИПП и диоктаэдрическим смектитом, кислые рефлюксы были устранены у 14 (93%) больных, при монотерапии ИПП — у 11 (73%) [95% ДИ: $-0,06-0,46$], монотерапии Смектой — в 100% случаев. В первой группе с ЭРБ слабокислые рефлюксы устранены у 67%, во второй группе — у 50%, в группе с НЭРБ — у 69% больных. Слабощелочные рефлюксы — соответственно у 4 (80%), 2 (40%) пациентов с ЭРБ [95% ДИ: $0,05-0,75$; $p < 0,05$], а при НЭРБ — в 100% случаев (рис. 2–4).

При оценке частоты стула на 14-й и 28-й дни терапии в первой группе пациентов с ЭРБ (ИПП + Смекта) не отмечалось изменений, в третьей группе урежение частоты стула зарегистрировано в 6% случаев (с ежедневного до 4–5 раз в неделю), однако отмены препарата не потребовалось.

При приеме адсорбента наблюдается увеличение скорости элиминации содержимого из полости

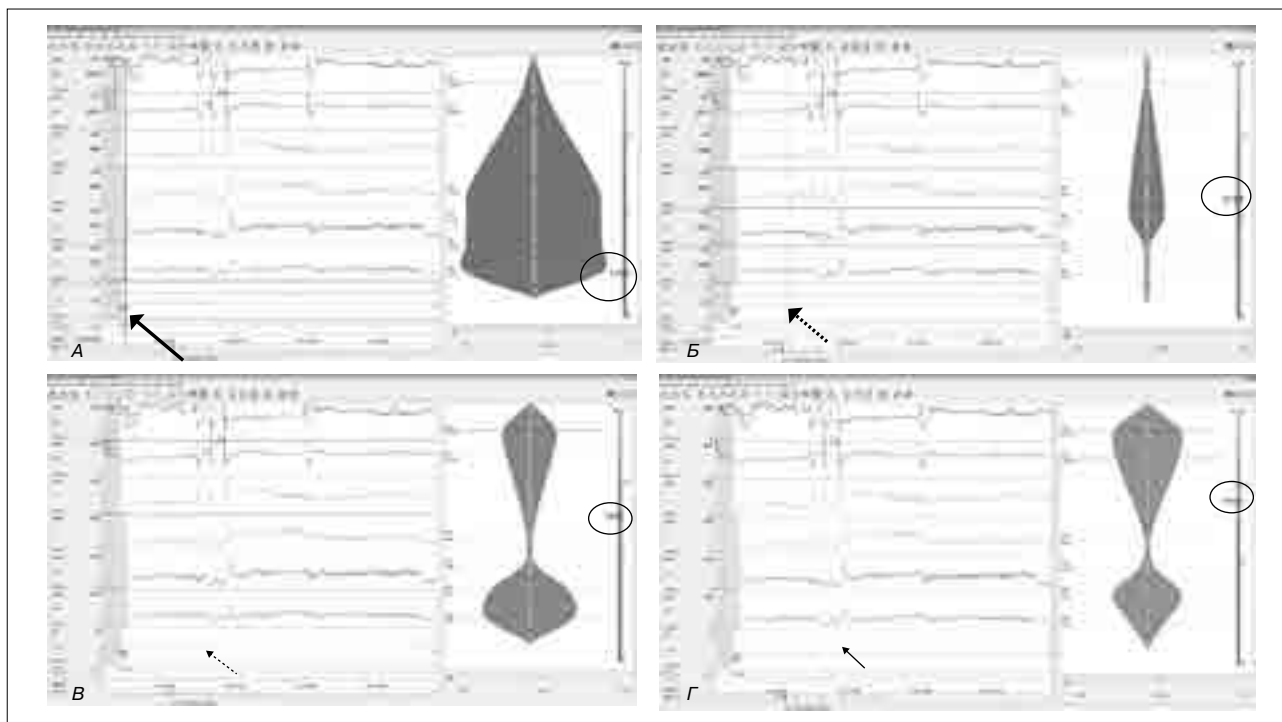


Рис. 5. А: патологический кислый рефлюкс — pH 1,7 (толстая сплошная стрелка). Пациент почувствовал изжогу; Б: естественный пищеводный клиренс — pH 4,7 (толстая пунктирная линия); В: прием диосмектита (тонкая пунктирная стрелка), моментальное повышение pH до 5,8; Г: постепенное повышение до нейтральных значений — pH 6,5 (тонкая сплошная стрелка)

пищевода. Динамика естественного пищеводного клиренса и изменения показателей pH при приеме Смекты отражена на рис. 5. Пациент во время мониторинга почувствовал изжогу и спустя 1 мин выпил глоток диосмектита (pH 7). При анализе данных исследования видно, что во время рефлюкса показатели pH спустились до 1,7. В течение 1 мин при естественном клиренсе уровень pH повысился до 4,7, а при приеме Смекты происходит моментальное повышение pH до 5,8, а затем до 6,5 единиц.

Диосмектит в качестве монотерапии при НЭРБ продемонстрировал клиническую эффективность в купировании изжоги у 86,7% пациентов, а назначение его в составе комплексной терапии при ЭРБ позволило в первые дни лечения добиться купирования симптомов у большего числа больных (у 66,7% пациентов при терапии ИПП + Смекта и 26,7% — при монотерапии ИПП [95% ДИ: 0,04–0,76; $p < 0,05$]). При анализе эффективности курса проводимой терапии добавление в схему лечения пациентов с ЭРБ Смекты повышает число отметивших исчезновение изжоги с 73,3 до 86,7%.

По данным ЭГДС на 14-й день лечения применение диосмектита в составе комплексной терапии увеличило процент заживления эрозий при ЭРБ: в первой группе оно подтверждено у 13 (86,7%) пациентов после 2 нед лечения, а во второй группе — у 10 (66,7%) [95% ДИ: –0,11–0,51]. В группе НЭРБ, получавшей монотерапию Смектой,

катаральные явления купированы у 13 (86,7%) человек [95% ДИ: 0,74–1,04; $p < 0,05$].

Включение в схему лечения наряду с ИПП диоктаэдрического смектита позволило повысить процент устранения как кислых рефлюксов при комплексной терапии и монотерапии ИПП — соответственно 93 и 73% [95% ДИ: –0,06–0,46], так и слабокислых (67 и 50%) и слабощелочных (80 и 40%) [95% ДИ: 0,05–0,75; $p < 0,05$]. То есть преимуществом Смекты перед другими препаратами, применяемыми для лечения ГЭРБ, является ее способность купировать все типы рефлюксов — кислые, слабокислые и слабощелочные.

В перспективе возможно дальнейшее изучение влияния диосмектита на клиническое течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и патофизиологические механизмы развития заболевания при анализе большего числа пациентов.

Выводы

Таким образом, медикаментозное лечение пациентов с ГЭРБ должно быть комплексным [5, 15, 17]. Безусловно, базисными препаратами остаются ИПП, обладающие выраженной антисекреторной активностью. Добавление адсорбентов, например диоктаэдрического смектита (Смекты), в значительной мере повышает эффективность терапии как при кислотном, так и особенно при диагностированном смешанном рефлюксе.

Целью назначения Смекты является как собственно нейтрализация соляной кислоты, так и адсорбция желчных кислот, лизолецитина, повышение устойчивости слизистой оболочки пищевода к повреждающему действию рефлюктата. Включение диосмектита в комплексную терапию больных с эрозивной формой заболевания существенно повышает ее эффективность, достоверно увеличивая скорость достижения желаемых клинических результатов.

Важным преимуществом Смекты в лечении ГЭРБ является способность купировать все типы рефлюксов — не только кислых, но и слабокислых, и слабощелочных. Отсутствие нежелательных явлений и побочных эффектов подтверждает безопасность ее применения.

Список литературы

1. *Бабаян М.Л.* Применение Смекты в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта. Детская гастроэнтерол нутрициол 2004; 12(16):972-6.
1. *Babayan M.L.* Application of Smecta in treatment of gastro-intestinal diseases. Detskaya gastroenterol nutritsiol 2004; 12(16):972-6.
2. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С.* Пищевод Баррета. В 2 томах. М.: Изд-во «Шико», 2011. 608 с. и 624 с.
2. *Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S.* Barrett's esophagus. 2 vol. set. M.: Publishing house «Shiko», 2011. 608 p. and 624 p.
3. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С.* Справочник по инструментальным исследованиям и вмешательствам в гастроэнтерологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 560 с.
3. *Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S.* Instrumental methods and interventions in gastroenterology: manual. M.: GEOTAR-Media, 2015. 560 p.
4. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Пасечников В.Д., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Кайбышева В.О.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. М., 2014. 23 с.
4. *Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V., Pasechnikov V.D., Sayfutdinov R.G., Sheptulin A.A., Kucheryavy Yu.A., Lapina T.L., Storonova O.A., Kaybysheva V.O.* Gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines. Russian gastroenterological association. M., 2014. 23 p.
5. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.* Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике. Рус мед журн 2003; 11(2):43-8.
5. *Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S.* Modern approach gastroesophageal reflux disease treatment in medical practice. Rus med zhurn 2003; 11(2):43-8.
6. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.* Холинергическая стимуляция: ее роль в осуществлении двигательной функции пищевода и клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2011; 4:3-8.
6. *Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S.* Cholinergic stimulation: its role in realization of motor function of the esophagus and clearance at gastroesophageal reflux disease. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2011; 4:3-8.
7. *Кайбышева В.О.* Реакция пищевода на кислый и щелочной рефлюксы у больных ГЭРБ: Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2015. 26 с.
7. *Kaybysheva V.O.* Response of the esophagus to acidic and alkaline refluxes in patients with GERD: Author's abstract. MD degree thesis. M., 2015. 26 p.
8. *Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.* Возможности внутрипищеводной pH-импедансометрии в диагностике ГЭРБ. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(2):4-16.
8. *Kaybysheva V.O., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.* Potential of intraesophageal pH-impedance recording in diagnostics of GERD. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(2):4-16.
9. *Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 21(4):4-13.
9. *Kaybysheva V.O., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.* Proton pump inhibitors-resistant gastroesophageal reflux disease. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2011; 21(4):4-13.
10. *Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т.* Показатели pH-импедансометрии у здоровых лиц. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(5) (прил. 44):133.
10. *Kaybysheva V.O., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ivashkin V.T.* Scores of pH-impedance measurement at healthy patients. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24(5) (suppl. 44):133.
11. *Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н., Казюлин А.Н., Дичева Д.Т.* Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. Consilium Medicum 2014; 08:5-8.
11. *Mayev I.V., Gulenchenko J.S., Andreyev D.N., Kazyulin A.N., Dicheva D.T.* Duodenogastroesophageal reflux: clinical role and approaches to treatment. Consilium Medicum 2014; 08:5-8.
12. *Сторонова О.А., Трухманов А.С.* Методика изучения двигательной функции пищевода / Под ред. В.Т. Ивашкина: Пособие для последипломного образования. М.: Медпрактика-М, 2011. 34 с.
12. *Storonova O.A., Trukhmanov A.S.* Technique of esophageal motility investigation / ed. V.T. Ivashkin: Manual for postgraduate education. M.: Medpraktika-M, 2011. 34 p.
13. *Сторонова О.А., Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Ивашкин В.Т.* Нарушения пищевода клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(2):14-21.
13. *Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Dzhakhaya N.L., Ivashkin V.T.* Disorders of esophageal clearance at gastroesophageal reflux disease and option of their treatment. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(2):14-21.

14. *Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.* Нужны ли нам сегодня рН-метрия и исследование двигательной функции пищевода для постановки диагноза и выбора терапии? Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 20(2):73-83.
14. *Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.* Are pH-metry and investigation of esophageal motor function required for diagnosis and choice of treatment today? Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2010; 20(2):73-83.
15. *Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.* Роль защитных факторов слизистой оболочки пищевода в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2014; 5:37-42.
15. *Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.* Role of protective factors of esophageal mucosa in treatment of gastroesophageal reflux disease. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2014; 5:37-42.
16. *Трухманов А.С.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: Автореф. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 41 с.
16. *Trukhmanov A.S.* Gastroesophageal reflux disease: clinical variants, prognosis and treatment: Author's abstract. PhD degree thesis. M., 2008.41 p.
17. *Трухманов А.С., Джахья Н.Л., Кайбышева В.О., Сторонова О.А.* Новые аспекты рекомендаций по лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Гастроэнтерология и гепатология. Новости, мнения, обучение (приложение) 2013; 1(4):2-9.
17. *Trukhmanov A.S., Dzhakhya N.L., Kaybysheva V.O., Storonova O.A.* New aspects of gastroesophageal reflux disease treatment guidelines. Gastroenterology and hepatology. News, opinions, training (Suppl.) 2013; 1(4):2-9.
18. *Трухманов А.С., Кайбышева В.О.* рН-импедансометрия / Под ред. В.Т. Ивашкина: Пособие для врачей. М.: Медпрактика-М, 2013. 31 с.
18. *Trukhmanov A.S., Kaybysheva V.O.* pH-impedance measurement / ed. V.T. Ivashkin: Manual for doctors. M.: Medpraktika-M, 2013.31 p.
19. *Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т.* Клиническое значение исследования двигательной функции пищеварительной системы: прошлое, настоящее, будущее. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(5):4-14.
19. *Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ivashkin V.T.* Clinical impact of investigation of the gut motor function: past, present and future. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23 (5): 4-14.
20. *Bredenoord A.J.* Impedance-pH monitoring: new standard for measuring gastroesophageal reflux. Neurogastroenterol Motil 2008; 20(5):434-9.
21. *Bredenoord A.J., Tutuian R., Smout A.J., Castell D.O.* Technology review: Esophageal impedance monitoring. Am J Gastroenterol 2007;102(1):187-94.
22. *Bredenoord A.J., Weusten B.L., Timmer R., Conchillo J.M., Smout A.J.* Addition of esophageal impedance monitoring to pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in patients off PPI therapy. Am J Gastroenterol 2006; 101(3):453-9.
23. *Kahrilas P.J.* Gastroesophageal reflux disease and its complications. In: *Feldman M.*, ed. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998:498-516.
24. *Kaybysheva V., Trukhmanov A., Ponomarev A., Storonova O., Konkov M., Ivashkin V.* Role of acid and non-acid reflux in esophageal mucosal damage (erosive esophagitis and Barrett's esophagus). United Eur Gastroenterol J 2014; 2 (Suppl. 1):263, P0472.
25. *Kao C.H., Ho Y.J., Chang Lai S.P., Liao K.K.* Evidence for decreased salivary function in patients with reflux esophagitis. Digestion 1999; 60(3):191-5.
26. *Leonard A., Droy-Lefaix M., Allen A.* Pepsin hydrolysis of the adherent mucus barrier and subsequent gastric mucosal damage in the rat: effect of diosmectite and 16,16 dimethyl prostaglandin e2. Gastroenterocol Clin Biol 1994; 18(6-7):609-16.
27. *Lin J.K., Hu P.J., Li C.J., et al.* The role of 24-hour esophageal pH and bilirubin monitoring in the diagnosis of duodeno gastroesophageal reflux. Chin J Dig 2001; 21:602-4.
28. *Luyer B.Le., Fieffe S., Ducastelle T., Roux P.Le.* The value of smectite in the treatment of esophagitis in infants. Extract Ann Pediatr 1987; 34(7):577-81.
29. *Mainie I., Tutuian R., Shay S., Vela M., Zhang X., Sifrim D., Castell D.O.* Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. Gut 2006; 55(10):1398-402.
30. *Nehra D.* Composition of the refluxate. In: Barrett's esophagus. John Libbey Eurotext, 2003; 1:18-22.
31. *Nehra D., Howell P., Williams C.P., Pye J.K., Beynon J.* Toxic bile acids in gastroesophageal reflux disease: influence of gastric acidity. Gut 1999; 44(5):598-602.
32. *Pace F., Sangaletti O., Pallotta S., et al.* Biliary reflux and non-acid reflux are two distinct phenomena: a comparison between 24-hour multichannel intra-esophageal impedance and bilirubin monitoring. Scand J Gastroenterol 2007; 42:1031.
33. *Sifrim D., Castell D., Dent J., Kahrilas P.J.* Gastroesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. Gut 2004; 53:1024-31.
34. *Tack J., Koek G., Demedts I., Sifrim D., Janssens J.* Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: acid reflux, bile reflux, or both? Am J Gastroenterol 2004; 99(6):981-8.
35. *Tutuian R., Castell D.O.* Review article: complete gastroesophageal reflux monitoring - combined pH and impedance. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24 (Suppl. 2):27-37.
36. *Vaezi M.F., Richter J.E.* Review Duodenogastroesophageal reflux and methods to monitor nonacidic reflux. Am J Med 2001; 3(111) (Suppl. 8A):160-8.
37. *Vatier J., Olivier J.F., Vitre M.T., Papazian A.* Influence of pH in the adsorption capacity of bile salts and lyso-lecithins *in vitro* by antacids containing clay and/or aluminum. Gastroenterol clin biol 1989; 13(5):445-51.
38. *Xiao-rong Xu, Zhao-shen Li, Duo-wu Zou, Guo-ming Xu, Ping Ye, Zhen-xing Sun, Qing Wang, Yan-jun Zeng.* Role of duodenogastroesophageal reflux in the pathogenesis of esophageal mucosal injury and gastroesophageal reflux symptoms. Canad J Gastroenterol 2006; 20(2):91-4.
39. *Zerbib F., des Varannes S.B., Roman S., et al.* Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory esophageal impedance-pH monitoring in a Belgian French cohort of healthy subjects. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22:1011-32.
40. *Zhang J., Yang Z.X.* Role of acid reflux and bile reflux in the gastroesophageal reflux disease. J Gastroenterol 2000; 5:207-10.