

УДК [616.33-008.17-031:611.329]-06

## Нарушения пищевого клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции

О.А. Сторонова, А.С. Трухманов, Н.Л. Джахая, В.Т. Ивашкин

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

### Disorders of esophageal clearance in gastroesophageal reflux disease and option of their treatment

O.A. Storonova, A.S. Trukhmanov, N.L. Dzahaya, V.T. Ivashkin

**Цель исследования.** Оценить клиренс пищевода у пациентов с *рефлюкс-эзофагитом* (РЭ) и его изменение при приеме препарата «Смекта®» в стандартных дозах.

**Материал и методы.** В исследование включено 30 пациентов с жалобами на изжогу (100%), боль в грудной клетке жгучего характера (70%), отрыжку (30%). Среди них было 16 женщин и 14 мужчин, средний возраст – 46,02 года (от 22 до 74 лет). Индекс массы тела в группе повышен (в среднем 25,0 [24,2; 28,6] кг/м<sup>2</sup>). Пациентам выполнены *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС), 24-часовая рН-метрия, рентгенологическое исследование с барием, исследование двигательной функции пищевода.

**Результаты.** По данным ЭГДС, рН-метрии, у 21 пациента (70%) обнаружена *неэрозивная рефлюксная болезнь* (НЭРБ), а у 9 (30%) – эрозивная ГЭРБ. При исследовании двигательной функции снижение амплитуды и непроведенная перистальтическая волна выявлены у 33,3 и 13,3% пациентов соответственно, эзофагоспазм – в 20%, а третичные сокращения – в 36,7% случаев. У 46,7% больных регистрировалось замедление клиренса пищевода в среднем до 9 [3,5; 15] мин, причем все пациенты с эрозивным РЭ имели удлиненное время клиренса ( $p < 0,05$ ). При катаральном РЭ замедление клиренса наблюдалось у больных с гипермоторными

**Aim of investigation.** To estimate esophageal clearance in patients with *reflux-esophagitis* (RE) and its changes at intake of «Smecta®» in standard dose.

**Material and methods.** Overall 30 patients whose symptoms included heartburn (100%), burning chest pain (70%), belching (30%) were enrolled in original study. Of them 16 were women and 14 – men, mean age – 46,02 years (22 to 74 years). The body mass index in group was elevated (mean – 25,0 [24,2; 28,6] kg/m<sup>2</sup>). Patients underwent *esophagogastroduodenoscopy* (EGDS), 24-hour pH-metry, X-ray investigation with barium meal, investigation of esophageal motor function.

**Results.** According to the data of EGDS, pH-metry, *non-erosive reflux disease* (NERD) was found in 21 patients (70%), erosive GERD – in 9 (30%). At investigation of motor function decrease of amplitude and nonperistaltic waves are registered in 33,3 and 13,3% of patients respectively, esophageal spasm – in 20%, and tertiary contractions – in 36,7% of cases. In 46,7% of patients delay in clearance of the esophagus up to 9 min on average was registered [3,5; 15], all patients with erosive RE had increased clearance time ( $p < 0,05$ ). At catarrhal RE delayed clearance was observed in patients with hypermotor disorders ( $p < 0,05$ ), normal scores of clearance – in patients without severe disorders of motor activity of the esophagus, 2,5 min mean

**Сторонова Ольга Андреевна** – кандидат медицинских наук, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава.

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 ПМГМУ им. И.М. Сеченова

**Джахая Наталия Леонтьевна** – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

**Ивашкин Владимир Трофимович** – доктор медицинских наук, академик РАМН, профессор, заведующий кафедрой и директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

нарушениями ( $p < 0,05$ ), а нормальные показатели клиренса – у пациентов без выраженных нарушений двигательной активности пищевода, в среднем 2,5 [1; 3] мин. На фоне приема смекты у пациентов с удлинённым клиренсом отмечалось сокращение его времени до 3 [1; 4] мин. Скорость элиминации рефлюктата из пищевода при замедленном естественном клиренсе составила  $0,9 \cdot 10^{-2}$  ЕД/с, а на фоне приема смекты –  $13 \cdot 10^{-2}$  ЕД/с, что в 14 раз быстрее.

**Выводы.** Нарушения двигательной активности пищевода и саливации способствуют снижению пищевода клиренса. Прием смекты на порядок ускоряет процесс элиминации рефлюктата из пищевода и восстанавливает нормальные показатели pH, сокращая продолжительность рефлюкса и контакт агрессивной среды содержимого желудка с пищеводом в равной степени у пациентов с НЭРБ и ГЭРБ. Уменьшение интенсивности изжоги и прекращение боли в области грудины отмечается у 80 и 72% больных соответственно. При этом среди пациентов с катаральным РЭ наблюдается положительная динамика в 93% случаев. Таким образом, смекту можно рекомендовать в качестве базисной монотерапии при катаральном РЭ и в составе комплексной терапии при эрозивной ГЭРБ.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевода клиренс, смекта.

[1; 3]. On a background of intake of smecta in patients with prolonged clearance its time decreased to 3 min [1; 4]. Rate of refluxate elimination from the esophagus at delayed natural clearance was  $0,9 \cdot 10^{-2}$  U/s, on background of smecta intake -  $13 \cdot 10^{-2}$  U/s, i.e. 14 times faster.

**Conclusions.** Disorders of motor activity of the esophagus and salivation impact to decrease in esophageal clearance. Intake of smecta accelerates process of refluxate elimination from the esophagus for one order more and restores normal scores of pH, reducing duration of reflux and exposure to aggressive contents of the stomach to the esophagus in patients with NERD and GERD equally. Decrease of intensity of heartburn and the arrest of retrosternal pain is found in 80 and 72% of patients respectively. Thus of patients with catarrhal RE improvement was achieved in 93% of cases. Thus, smecta can be recommended as monotherapy at catarrhal RE and in composition of complex treatment at erosive GERD.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, esophageal clearance, smecta.

**Г**астроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это симптомокомплекс, развивающийся вследствие хронического воздействия желудочно-пищевода рефлюктата на *слизистую оболочку* (СО) пищевода, сопровождающийся ее воспалительными изменениями и в ряде случаев осложнениями. В патогенезе ГЭРБ помимо снижения функции антирефлюксного барьера первостепенное значение имеет такой фактор, как нарушение клиренса пищевода. Кроме того, на развитие рефлюкса влияют повышение внутрибрюшного давления, нарушение опорожнения желудка.

Таким образом, ГЭРБ – это кислотозависимое заболевание, развивающееся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта. В патогенезе *неэрозивной рефлюксной болезни* (НЭРБ) важную роль играют особенности СО пищевода [3].

В результате секреции соляной кислоты показатель pH содержимого тела желудка в норме составляет 1,5–2,0. При этом содержимое пищевода имеет показатели pH, близкие к нейтральным (6,0–7,0). Во время *гастроэзофагеального рефлюкса* (ГЭР) pH в дистальном отделе пищевода значительно смещается в сторону низких значений за счет кислого содержимого желудка. Продолжительный контакт слизистой пищевода с кислым рефлюктатом, содержащим, кроме того, пепсин, способствует развитию ее воспаления. Повреждающие свойства рефлюктата могут

быть обусловлены наличием в его составе помимо соляной кислоты и пепсина таких веществ, как желчные кислоты, лизолецитин, ферменты, бикарбонаты, входящие в состав содержимого двенадцатиперстной кишки. Это наблюдается при дуоденогастральном рефлюксе и характеризуется смещением pH пищевода в сторону высоких значений. Повреждение СО пищевода содержимым двенадцатиперстной кишки не может быть предотвращено назначением только антисекреторных препаратов.

Защитный механизм, устраняющий изменения интраэзофагеального pH как в сторону низких (ниже 4), так и высоких показателей, называется пищевода клиренсом, который определяют как время элиминации химического раздражителя из полости пищевода. Пищевода клиренс во время 24-часовой внутрипищевода pH-метрии анализируется в положении пациента лежа. При этом очищение пищевода состоит из объемного (механического) и химического клиренса, включающих соответственно двигательную активность пищевода и саливацию. Нарушения этих звеньев способствуют снижению очищения пищевода от попавшего в него кислого или щелочного содержимого [6].

*Объемный клиренс* напрямую зависит как от первичной перистальтики, инициируемой актом глотания (в среднем с периодичностью 60 волн в час), так и вторичной перистальтики, наблюдающейся в отсутствии глотания в ответ на растяже-

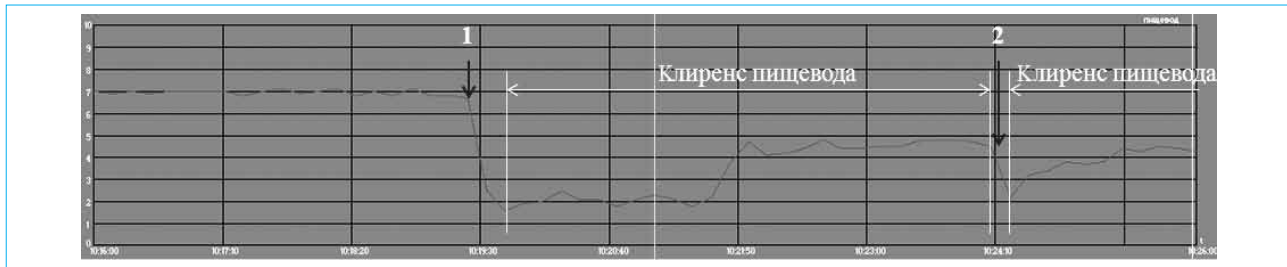


Рис. 1. Пациентка Н., 35 лет. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: катаральный рефлюкс-эзофагит. Кислый рефлюкс, замедленный пищеводный клиренс и кислый ре-рефлюкс. 1 – рефлюкс, 2 – ре-рефлюкс

ние стенки пищевода и/или смещение показателей внутрипросветного рН, а *химический клиренс* – от процесса слюноотделения и состава слюны (содержащиеся в слюне бикарбонаты нейтрализуют кислое содержимое). Глоток слюны (рН 7,8–8) является ключевой составляющей химического пищеводного клиренса и восстановления рН в пищеводе до нормальных показателей. Требуется около 7 мл слюны для того, чтобы нейтрализовать 1 мл соляной кислоты, при этом обычная скорость слюноотделения составляет 0,5 мл/мин. Таким образом, вещества, усиливающие слюноотделение (леденцы или сосательные таблетки, жвачка и др.), ускоряют пищеводный клиренс, между тем как пониженное слюноотделение или замена слюны на эквивалентное количество воды замедляют очищение пищевода от кислоты. Во время сна слюноотделение замедляется, но пищеводный клиренс все же сохраняется благодаря выработке бикарбонатов железами слизистой пищевода, хотя и в гораздо меньшей степени.

Степень повреждения СО пищевода и частота возникновения симптомов ГЭРБ определяются длительностью экспозиции рефлюктата в пищеводе. Доказано, что экспериментально индуцированный или спонтанный рефлюкс у пациентов с ГЭРБ сопровождается удлинением времени пищеводного клиренса в 2–3 раза по сравнению с таковым у пациентов без диагностированной ГЭРБ [11].

Химический клиренс изучается при помощи рН-метрии [15], а объемный – при исследовании двигательной функции пищевода методом манометрии, импеданса, видеофлюороскопии, сцинтиграфии [17]. К снижению объемного клиренса при ГЭРБ ведет нарушение двигательной активности, а именно *неэффективная моторика пищевода* (НМП), относящаяся к гипомоторным нарушениям перистальтики. О НМП говорят тогда, когда амплитуда перистальтической волны в дистальном отделе пищевода оказывается ниже 20 мм рт. ст. более чем в 30% влажных глотков [4], а также когда регистрируются одновременные сокращения с низкой амплитудой волн, непроведенная перистальтическая волна и/или полное отсутствие перистальтики.

Целью работы, выполненной М. Simrén и соавт. [16], было оценить влияние нарушения двигательной активности грудного отдела пищевода, а именно НМП, и гравитации на время пищеводного клиренса путем одновременного выполнения пролонгированной рН-метрии, манометрии и внутрипросветного импеданса. В исследование было включено 13 здоровых добровольцев, у которых вызывали нарушение моторики пищевода путем введения 50 мг силденафила. При этом увеличение выработки цГМФ, вызванное силденафилом, не влияло на секрецию слюнных желез [7], т. е. на химический клиренс. У пациентов с нарушением моторики в 30 и 75% влажных глотков регистрировались одинаковые показатели удлинения времени пищеводного клиренса, а значительное его увеличение отмечалось при признаках НМП, выявляемых более чем в 80% глотков, т. е. достоверной корреляции между частотой нарушений моторики и временем клиренса не наблюдалось.

Таким образом, у пациентов с нормальной перистальтической активностью пищеводный клиренс не нарушается. При умеренных расстройствах моторики пищевода не выявлено существенной разницы во времени пищеводного клиренса в положениях лежа и стоя, а при выраженных нарушениях время клиренса достоверно увеличивалось в положении лежа ( $p < 0,05$ ). При рН ниже 4 может регистрироваться повторный рефлюкс, так называемый «ре-рефлюкс», вследствие чего происходит удлинение времени пищеводного клиренса. В основном ре-рефлюксы происходят в положении лежа, однако они могут наблюдаться и в положении стоя у пациентов с НЭРБ (рис. 1).

Известно, что нормальная перистальтика пищевода необходима не только для осуществления объемного клиренса, но и для транспорта слюны в дистальные отделы пищевода, что обуславливает ее участие и в химическом клиренсе. Это подтверждается тем, что у одного и того же пациента в положении лежа и стоя определяется разное время клиренса, объясняемое помимо перистальтической активности гравитацией. В эксперименте после угнетения двигательной активности силденафилом у больных в положении стоя

не наблюдалось снижения времени химического клиренса, так как слюна достигала дистального отдела пищевода под действием глотка и силы гравитации.

Ряд работ посвящен изучению второго компонента пищеводного клиренса — слюнообразованию. В исследовании С.Н. Као и соавт. [11] установлено, что у пациентов с *рефлюкс-эзофагитом* (РЭ) снижена функция слюнообразования. В процессе сцинтиграфии с внутривенным введением вещества, меченного  $Tc^{99m}$ , на 1-й и 15-й минутах изучался уровень поглощения последнего тканью слюнных желез у больных с РЭ и у группы здоровых добровольцев. Затем испытуемые принимали 200 мг аскорбиновой кислоты *per os*, что стимулировало слюноотделение. В ходе исследования было выявлено снижение накопления атомов технеция тканью слюнных желез и угнетение максимального уровня секреции слюны у пациентов с РЭ по сравнению с группой здоровых добровольцев.

Как было сказано выше, во время сна снижается образование слюны, что может быть причиной ухудшения течения заболевания. *Во-первых*, уменьшается собственно нейтрализующее действие слюны на рефлюкрат, а *во-вторых*, ночное снижение синтеза слюны ведет к уменьшению первичной перистальтики пищевода, индуцированной глотанием, и как следствие к снижению объемного (механического) клиренса, увеличивая время контакта кислоты со слизистой пищевода [8]. При угнетении первичной перистальтики основой механического клиренса становятся вторичные сокращения стенки пищевода [2].

Саливация угнетается также у курильщиков и пациентов, принимающих лекарства с антихолинергическим эффектом, что удлиняет время химического пищеводного клиренса [10].

Важный компонент защиты слизистой пищевода, ее способность противостоять повреждающему действию забрасываемого содержимого (резистентность), складывается из предэпителиальных, эпителиальных и постэпителиальных защитных факторов. К *предэпителиальным* факторам относят слой слизи, неперемешиваемый водный слой, активную секрецию бикарбонатных ионов. *Эпителиальный* уровень защиты складывается из структурного (клеточные мембраны, межклеточные соединительные комплексы) и функционального (эпителиальный транспорт  $Na^+/H^+$ ,  $Na^+$ -зависимый  $Cl^-/HCO_3^-$ ; внутриклеточные и внеклеточные буферные системы; клеточная пролиферация и дифференцировка) компонентов. *Постэпителиальным* защитным механизмом являются кровоснабжение слизистой, кислотно-щелочное равновесие ткани [1].

Чтобы улучшить пищеводный клиренс у больных ГЭРБ, лекарственное воздействие должно быть комплексным: влиять на координирование двигательной функции пищевода, слюнообразо-

вание и/или повышение резистентности СО. При этом следует увеличить амплитуду сокращений стенки грудного отдела пищевода до уровня более чем 20 мм рт. ст (по результатам, полученным на отечественном приборе «Гастроскан-Д» производства «Исток-Система»), уменьшить количество эпизодов «незавершенной» первичной перистальтики, улучшить пропульсивную функцию, выполняемую первичной и вторичной перистальтикой, усилить слюнообразование и повысить факторы защиты слизистой оболочки.

Препаратом, влияющим на факторы агрессии путем их нейтрализации и факторы защиты путем повышения их эффективности, является Сметта®. Сметта (активное вещество — диоктаэдрический смектит) — это препарат природного происхождения, обладающий выраженным протективным действием в отношении слизистой оболочки органов пищеварительного тракта, а также адсорбционными свойствами.

Хорошо известно положительное влияние Сметты на динамику клинической картины ГЭРБ — препарат быстро и надежно купирует изжогу у большинства пациентов как с кислым, так и щелочным рефлюксом. Он улучшает реологические свойства слизи, повышая вязкость последней, увеличивая резистентность слизистой к воздействию химических раздражителей, образуя поливалентные связи с гликопротеинами слизи и увеличивая ее количество.

Сметта обладает отчетливым адсорбционным действием, которое объясняется ее дискоидно-кристаллической структурой, выраженной способностью к связыванию ионов водорода соляной кислоты, солей желчных кислот, лизолецитина, а также микроорганизмов (способствует элиминации бактерии *Helicobacter pylori*) и их токсинов, защищая слизистую оболочку [1]. Благодаря высокой пластической вязкости Сметта отличается выраженной обволакивающей способностью в отношении СО пищеварительной системы.

Препарат имеет высокий уровень безопасности — разрешен к применению у детей (с рождения), у беременных и кормящих женщин. Это чрезвычайно важно в связи с высокой частотой выявления ГЭРБ в этих группах.

Способность Сметты к связыванию солей желчных кислот и лизолецитина изучалась группой французских исследователей [18]. В процессе научно-исследовательской работы, выполненной на приготовленных растворах ряда химических соединений (дигидроксилата желчных кислот, глико- и тауродооксилата или тригидроксилата холата и таурохолата; лизолецитина) с рН 1,8–3,5 и 6,0, опытным путем была проведена сравнительная оценка адсорбирующих свойств Сметты и холестирамина.

Важен тот факт, что адсорбирующая способность Сметты относительно солей желчных

кислот не зависела от уровня рН раствора, в то время как холестирамин лучше адсорбировал в нейтральной и хуже в кислой среде. Лизолецитин более интенсивно адсорбировался Смектой (90%), чем холестирамином (70%). Интенсивность адсорбции не зависела от рН и времени контакта.

В результате исследования получены данные подтверждающие то, что Смекта® обладает более выраженным связывающим эффектом на желчные кислоты и лизолецитин, чем холестирамин. Это объясняет ее протективное действие в отношении верхних отделов пищеварительного тракта при смешанных рефлюксах.

Способность Смекты оказывать протективное действие путем образования поливалентных связей с гликопротеинами слизи, увеличения количества слизи и нейтрализующего действия на пепсин доказана в исследовании *in vivo* А. Leonard и соавт. [12].

Н.С. Winter и соавт. [19] при проведении гистологического исследования показали, что увеличение числа интраэпителиальных лейкоцитов в слизистой пищевода является специфическим маркером рефлюкс-индуцированного эзофагита (специфичность 94%). Выраженность инфильтрации коррелировала с тяжестью РЭ и процентом времени с  $pH < 4$  ( $p < 0,05$ ).

Опираясь на данные предыдущего исследования, В. Le. Luyet и соавт. [13] изучили эффективность протективного действия Смекты, проанализировав клиническую картину, результаты эндоскопического и гистологического исследований у больных с рефлюкс-эзофагитом до и после лечения указанным препаратом. В двойное слепое плацебоконтролируемое исследование было включено 28 пациентов, у которых наблюдалась ежедневная регургитация. При *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) выявлялся катаральный РЭ, при гистологическом исследовании – полиморфноклеточная интраэпителиальная инфильтрация, утолщение базальной мембраны. Пациентам первой группы ( $n=15$ ) назначали 30-дневное лечение Смектой в дозе 1 пакетик 3 раза в сутки, а вторая группа ( $n=13$ ) получала плацебо.

В ходе исследования отмечалось клиническое улучшение в группе Смекты и отсутствие его в группе плацебо, однако разница в группах не достигла статистически значимого уровня ( $p > 0,05$ ). При использовании Смекты выявлена положительная динамика состояния слизистой пищевода (редуцирована гиперемия нижней трети пищевода и перикардиальной зоны), чего не наблюдалось при приеме плацебо ( $p < 0,05$ ). На фоне лечения Смектой в отличие от группы плацебо зарегистрировано выраженное уменьшение клеточной инфильтрации ( $p < 0,02$ ). Улучшение клинического состояния пациентов, получавших Смекту, коррелировало с данными гистологической картины (уменьшением лейкоцитарной инфильтрации).

Таким образом, установлено, что Смекта повышает резистентность слизистой пищевода к агрессивной среде рефлюктата. Исследователи рекомендуют включить ее в арсенал препаратов первой линии для лечения рефлюкс-эзофагита, что позволит повысить эффективность проводимой терапии.

Ж.В. Gouyon и соавт. [9] изучено влияние Смекты на частоту и продолжительность кислых ( $pH < 4$ ) и очень кислых ( $pH < 3$ ) гастроэзофагеальных рефлюксов. У 20 пациентов, страдающих рвотой и/или частой регургитацией, была выполнена 24-часовая рН-метрия в положении лежа на спине. После исследования всем больным был приподнят головной конец кровати на  $30^\circ$ . Затем пациентов разделили на две группы: первая ( $n=10$ ) получала Смекту в дозе 3 г в сутки, вторая ( $n=10$ ) – плацебо в течение 7 дней. На 8-й день была проведена повторная суточная рН-метрия. За норму приняты показатели, полученные при исследовании 46 здоровых лиц.

В результате постуральной терапии (в группе плацебо) отмечено незначительное снижение числа кислых рефлюксов ( $p < 0,05$ ). При сочетании постуральной терапии и лечения Смектой наблюдалось снижение общего числа кислых ( $p < 0,05$ ) и очень кислых ( $p = 0,01$ ) рефлюксов, процента времени с  $pH < 4$  ( $p < 0,05$ ) и  $pH < 3$  ( $p < 0,01$ ), максимальной продолжительности кислого рефлюкса ( $p < 0,05$ ). Ученые сделали вывод: их данные подтверждают положение о том, что Смекта 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 ГЭР.

В клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко выполнено исследование с участием 30 пациентов, страдающих ГЭРБ. Среди обследованных было 16 женщин и 14 мужчин, средний возраст – 46,02 года (от 22 до 74 лет). В целом по группе выявлено повышение индекса массы тела (в среднем 25,0 [24,2; 28,6]). Все больные жаловались на изжогу, которая возникла во время (21%) и после приема пищи (50%), вне связи с приемом пищи (29%). Беспокоили также боль в грудной клетке жгучего характера (70%), отрыжка (30%). В 80% случаев боль локализовалась в нижней трети грудины, в 20% распространялась на всю поверхность грудной клетки. Субъективно пациенты отмечали, что положительный эффект на интенсивность боли (по баллам: 0 – без изменений, 1 – купирование или уменьшение боли) оказывали ходьба ( $p < 0,05$ ), диета ( $p < 0,05$ ), прием антисекреторных, обволакивающих препаратов, антацидов и прокинетики ( $p < 0,001$ ).

Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных (%) показателей, количественные — с помощью *медианы* (Me) и 95% *доверительного интервала* (ДИ) — Me [–95%ДИ; +95%ДИ]. Для оценки статистической достоверности количественных показателей (две независимые группы) применялся метод Манна–Уитни, количественных показателей (более двух независимых групп) — метод Краскела–Уоллиса, качественных показателей — метод  $\chi$ -квадрат, при необходимости — точный критерий Фишера. Уровень достоверности был принят как достаточный при  $p < 0,05$ . Для оценки корреляционной связи использовалась  $\tau$  (тау)-корреляция Кендалла, при этом принято, что если модуль корреляции  $|\tau| \leq 0,25$  — корреляция слабая;  $0,25 < |\tau| < 0,75$  — корреляция умеренная;  $|\tau| \geq 0,75$  — корреляция сильная.

У всех пациентов проведены анализ жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного обследования, лабораторные исследования (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ кала, мочи), эзофагогастродуоденоскопия, 24-часовая рН-метрия пищевода. По показаниям ряду больных выполнены рентгенологическое исследование с барием, исследование двигательной функции пищевода (манометрия).

По результатам ЭГДС с учетом оценки состояния СО пищевода пациенты были разделены на три группы в соответствии с принятой клинико-эндоскопической классификацией ГЭРБ: наиболее часто встречающаяся неэрозивная форма, к которой относят заболевание без признаков эзофагита и катаральный РЭ; эрозивно-язвенная форма, включая осложнения (язва и стриктура пищевода); пищевод Баррета.

В первую группу вошел 21 пациент (70%), вторую группу составили 9 больных (30%), пищевод Баррета выявлен не был. В целом по всей группе обследованных ( $n=30$ ) при анализе рН-грамм обнаружена достоверная ( $p < 0,05$ ) корреляционная связь между наличием ГЭРБ и показателями изжоги и боли в грудной клетке — SI (индекс симптома), SSI (индекс чувствительности симптома), SAP (вероятность ассоциации симптома). Также достигла статистически значимого уровня корреля-

ционная связь SI и SAP (изжога) с ГЭР ( $p < 0,05$ ) и SI и SAP (боль в грудной клетке) с ГЭР ( $p < 0,05$ ). Увеличение процента общего времени с  $pH \leq 4$  было больше в группе пациентов с эрозивной ГЭРБ (в среднем 7), чем в группе с неэрозивной формой заболевания (в среднем 4,5). При эрозивной ГЭРБ наблюдались более продолжительные ГЭР и более высокий индекс DeMeester: 22 [2,3;41,2] — при эрозивной форме и 16 [5,2;36,4] — при неэрозивной. При этом SI (изжога, боль в грудной клетке), SSI и SAP были выше у больных неэрозивной ГЭРБ. Различия показателей 24-часовой рН-метрии по группам с неэрозивной и эрозивной формами заболевания достигли статистически значимого уровня ( $p < 0,05$ ).

По нашим данным, у пациентов с ГЭРБ выявлялись гипомоторные нарушения перистальтики (НМП) и гипермоторные, такие как вторичный сегментарный эзофагоспазм и третичные сокращения, последние могут расцениваться как предпосылка развития эзофагоспазма. По частоте выявления гипомоторных и гипермоторных нарушений перистальтики достоверных различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Недостаточность кардии выявлена у 13 больных (43,3%), грыжа пищеводного отверстия диафрагмы — у 15 (50%). Снижение амплитуды перистальтической волны в дистальном отделе зафиксировано у 10 пациентов (33,3%). Непроведенная волна выявлялась у 4 (13,3%). Эзофагоспазм диагностирован у 6 больных (20%), а третичные сокращения зафиксированы с помощью манометрического и рентгенологического методов исследования у 11 (36,7%).

По результатам 24-часовой рН-метрии у пациентов регистрировались гастроэзофагеальные рефлюксы как в ночное, так и в дневное время. Целью нашего наблюдения было оценить клиренс пищевода и его изменение при приеме Смекты в стандартных дозах.

В норме клиренс пищевода составляет 2–3 мин (рис. 2) [5]. Как было сказано выше, в ночные часы во сне он замедляется за счет отсутствия гравитации и снижения функции слюнных желез, изменения первичной пищевой перистальтики.

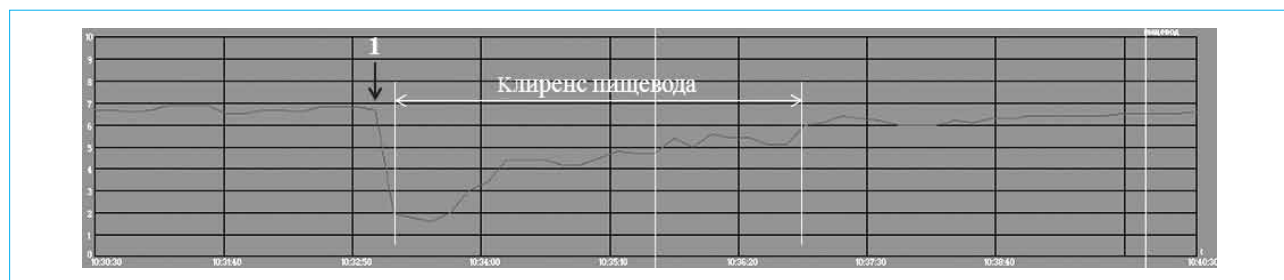


Рис. 2. Пациент К., 40 лет. Пищеводный клиренс в норме (3 мин 47 с). 1 — кислый рефлюкс

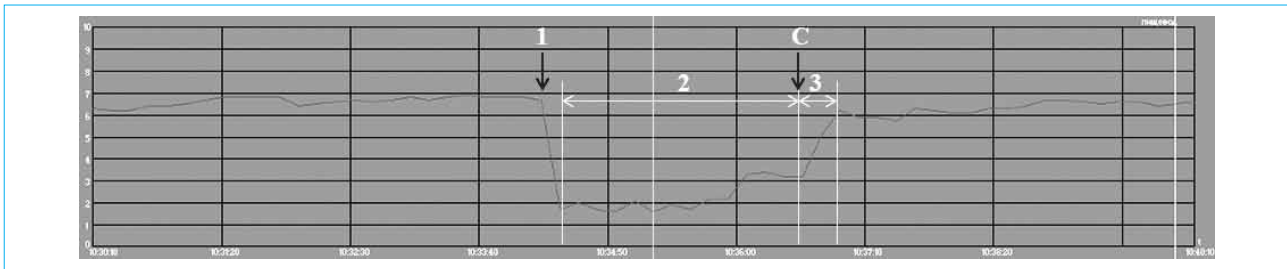


Рис. 3. Пациент М., 50 лет. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: эрозивный рефлюкс-эзофагит. 1 – кислый рефлюкс, 2 – естественный химический пищеводный клиренс (скорость элиминации рефлюктата  $1 \cdot 10^{-2}$  ЕД/с), С – прием смекты, 3 – лекарственный пищеводный клиренс (скорость элиминации рефлюктата  $17 \cdot 10^{-2}$  ЕД/с)

Всем пациентам при возникновении изжоги назначался прием Смекты в стандартной дозе. При анализе рН-граммы оценивались следующие показатели: время с  $\text{pH} \leq 4$  – общее, стоя и лежа (%), число ГЭР с  $\text{pH} \leq 4$  и  $\geq 5$  мин, максимальная продолжительность ГЭР (с), SI (%), SSI (%), SAP (%).

На основании полученных данных автоматически определялся показатель DeMeester. Наличие связи между возникновением симптома и рефлюкса считалось доказанным при  $\text{SI} \geq 50\%$ ,  $\text{SSI} \geq 10\%$  и  $\text{SAP} \geq 95\%$ . Кроме того, рассчитывались клиренс пищевода, ускорение нормализации рН при приеме препарата, скорость элиминации рефлюктата из пищевода при естественном клиренсе и на фоне приема Смекты.

По результатам рН-метрии, наличие ГЭРБ доказано у всех больных. В соответствии с временем клиренса пищевода пациенты были разделены на две группы: с замедленным и нормальным химическим клиренсом. У 14 больных (46,7%) регистрировалось замедление клиренса в среднем до 9 [3,5; 15] мин, причем все пациенты с эрозивным РЭ имели удлиненное время клиренса ( $p < 0,05$ ). При катаральном РЭ замедление клиренса выявлялось у больных, имевших гипермоторные нарушения двигательной активности пищевода ( $p < 0,05$ ). Нормальные показатели клиренса были характерны у пациентов с катаральным РЭ без выраженных нарушений перистальтической активности пищевода – в среднем 2,5 [1; 3] мин. На фоне приема Смекты у обследуемых с удлиненным клиренсом пищевода отмечалось сокращение его времени в среднем до 3 [1; 4] мин.

Скорость элиминации рефлюктата из пищевода при замедленном естественном клиренсе составила  $0,9 \cdot 10^{-2}$  ЕД/с, а при приеме Смекты (лекарственный клиренс) –  $13 \cdot 10^{-2}$  ЕД/с, что в 14 раз быстрее. То есть Смекта® более чем на порядок ускоряет процесс элиминации рефлюктата из пищевода и восстанавливает нормальные показатели рН, сокращая продолжительность рефлюкса и контакт агрессивной среды содержимого желудка с пищеводом.

Анализ рН-метрических кривых показал, что у пациентов с неэрозивной и эрозивной формой рефлюксной болезни прием смекты вызывает ускорение нормализации рН и увеличение скорости элиминации рефлюктата из пищевода в равной степени. Достоверной разницы между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

В целом по группе на фоне приема смекты отмечалось уменьшение интенсивности изжоги и прекращение боли в области грудины у 80 и 72% пациентов соответственно. При этом среди пациентов с катаральным РЭ наблюдалась положительная динамика в 93% случаев. На частоту возникновения отрыжки существенного влияния препарат не оказывал. Пример влияния Смекты на химический клиренс пищевода представлен на рН-грамме пациента М. (рис. 3).

## Выводы

Координированная двигательная активность пищевода, слюнообразование и резистентность его слизистой оболочки составляют основу пищеводного клиренса. Нарушения со стороны этих звеньев способствуют снижению очищения пищевода от попавшего в него кислого или щелочного содержимого.

Лекарственное воздействие должно быть комплексным и регулировать все этапы механического и химического пищеводного клиренса.

Препаратом, обладающим необходимым двойным механизмом действия, является Смекта® (диоктаэдрический смектит). Он повышает устойчивость слизистой оболочки верхних отделов пищеварительной системы к воздействию факторов агрессии и, нейтрализуя их, снижает повреждающий эффект. Благодаря этому Смекту можно рекомендовать в качестве базисной монотерапии при катаральном рефлюкс-эзофагите и в составе комплексной терапии при эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

## Список литературы

1. *Бабаян М.Л.* Применение Смекты в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта // Детская гастроэнтерология и нутрициология. — 2004. — Т. 12, № 16. — С. 972–976.
1. *Babayan M.L.* Application of Smecta in treatment of gastro-intestinal diseases // Detskaya gastroenterologiya i nutritsiologiya. — 2004. — Vol. 12, N 16. — P. 972–976.
2. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.* Холинергическая стимуляция: ее роль в осуществлении двигательной; функции пищевода и клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2011. — № 4. — С. 3–8.
2. *Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S.* Cholinergic stimulation: its role in realization of motor; functions of the esophagus and clearance at gastroesophageal reflux disease // Klin. perspektivy gastroenterol. hepatol. — 2011. — N 4. — P. 3–8.
3. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, 2010.
3. Investigation and treatment of patients with gastroesophageal reflux disease: guidelines of the Russian Gastroenterological Association, 2010.
4. *Сторонова О.А., Трухманов А.С.* Методика изучения двигательной функции пищевода: Пособие для последипломного образования / Под ред. *В.Т. Ивашкина*. — М.: Медпрактика-М, 2011. — 34 с.
4. *Storonova O.A., Trukhmanov A.S.* Technique of esophageal motor function evaluation: Manual for postgraduate education / Ed. *V.T. Ivashkin*. — M.: Medpraktika-M, 2011. — 34 p.
5. *Шерегова Е.Н.* Влияние ингибиторов протонной помпы и блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина на интрагастральный уровень pH у больных хронической почечной недостаточностью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008.
5. *Sheregova Ye.N.* Effect of proton pump inhibitors and H<sub>2</sub>-receptor blockers on intragastric pH level in patients with chronic renal failure Author's abstract. MD degree thesis. — M., 2008.
6. *Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические и фармакологические аспекты // Рус. мед. журн. — 2002. — Т. 10, № 4. — С. 200–205.
6. *Shulpekova Yu.O., Ivashkin V.T.* Gastroesophageal reflux disease: clinical and pharmacological aspects // Rus. med. zhurn. — 2002. — Vol. 10, N 4. — P. 200–205.
7. *Cook DI, van Lennep EW, Roberts ML, et al.* Secretion by the major salivary glands. Johnson LR, ed. Physiology of the Gastrointestinal Tract, 3<sup>rd</sup> ed. New York: Raven Press, 1994:1061–117.
8. *Fernando Fornari, Kathleen Blondeau, Veerle Mertens, et al.* Nocturnal gastroesophageal reflux revisited by impedance-pH monitoring. J Neurogastroenterol Motil. 2011 April; 17 (2):148–57.
9. *Gouyon JB, Boggio V, Fantino M, et al.* Smectite reduces gastroesophageal reflux in newborn infants. Pharmacol Ther 1989; 13:46–50.
10. *Kahrilas PJ.* Gastroesophageal reflux disease and its complications. In: Feldman M, editor. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998:498–516.
11. *Kao CH, Ho YJ, ChangLai SP, Liao KK.* Evidence for decreased salivary function in patients with reflux esophagitis. Digestion. 1999; 60(3):191–5.
12. *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.
13. *Luyer BLe, Fieffe S, Ducastelle T, Roux PLe.* The value of smectite in the treatment of esophagitis in infants. Extract from Annales de Pediatrie, 1987, 34 (7):577–81.
14. *Orlando RC.* Overview of the mechanisms of gastroesophageal reflux. Am J Med 2001; 111 (suppl 8A):174–8.
15. *Giorgi FDe, Palmiero M, Esposito I, et al.* Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2006 October; 26 (5):241–6.
16. *Simrén M, Silny J, Holloway R, et al.* Relevance of ineffective oesophageal motility during oesophageal acid clearance. Gut. 2003 June; 52 (6):784–90.
17. *Skopnik H, Silny J, Heiber O, et al.* Gastroesophageal reflux in infants: evaluation of a new intraluminal impedance technique. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1996; 23:591–98.
18. *Vatier J, Olivier JF, Vitre MT, Papazian A.* Influence of pH in the adsorption capacity of bile salts and lysolecithins *in vitro* by antacids containing clay and/or aluminum. Gastroenterologie clinique et biologique. 1989 May;13 (5):445–51.
19. *Winter HS, Madara JL, Stafford RJ, et al.* Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. Gastroenterology. 1982; 83:818–23.