

Эффективность эзофагопротектора в лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: систематический обзор

И.В. Маев¹, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>, igormaeв@rambler.ru

Д.Н. Андреев¹, <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, dna-mit8@mail.ru

Ю.А. Кучерявый², <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>, proped@mail.ru

Е.Г. Лобанова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3426-1853>, e.g.lobanova@mail.ru

Д.И. Шефер¹, <https://orcid.org/0000-0003-1100-4130>, Shefer.dana@mail.ru

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Ильинская больница; 143421, Россия, Московская обл., г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2, к. 2

Резюме

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из самых распространенных патологий ЖКТ и наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью на уровне первичного звена здравоохранения во многих странах мира. Классическими клиническими проявлениями ГЭРБ являются изжога, отрыжка и регургитация (срыгивание), однако общий спектр симптоматики данного заболевания носит более широкий и гетерогенный характер, включая внепищеводные симптомы. Глобальной проблемой ведения больных ГЭРБ на современном этапе развития клинической медицины остается клиническая и/или эндоскопическая рефрактерность части пациентов к стандартной терапии с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП). Для оптимизации лечения пациентов с ГЭРБ был разработан продукт принципиально нового класса – эзофагопротектор, состоящий из фиксированного комплекса гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата, растворенных в биоадгезивном носителе (полоксамер 407). Основной целью настоящего обзора являлась систематизация данных об эффективности применения данного эзофагопротектора в лечении пациентов с ГЭРБ. Настоящий систематический обзор, обобщивший результаты 10 исследований с участием 1090 пациентов с ГЭРБ, продемонстрировал, что подключение данного эзофагопротектора к терапии ИПП позволяло повысить эффективность терапии ГЭРБ, а также улучшить частоту симптоматического, эндоскопического и морфологического ответа на лечение. Такая комбинированная терапия способствует оптимизации лечения пациентов с различными фенотипами заболевания, регрессу как пищеводной, так и внепищеводной симптоматики, а также потенцированию репарации слизистой оболочки пищевода. Ранняя имплементация данной тактики в условиях реальной клинической практики необходима для повышения эффективности лечения и улучшения прогноза заболевания.

Ключевые слова: эзофагопротектор, изжога, ларингит, хондроитин сульфат, гиалуроновая кислота

Для цитирования: Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Лобанова Е.Г., Шефер Д.И. Эффективность эзофагопротектора в лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: систематический обзор. *Медицинский совет.* 2022;16(15):20–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-20-26>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of an esophageal mucosal protectant in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease: a systematic review

Igor V. Maev¹, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>, igormaeв@rambler.ru

Dmitry N. Andreev¹, <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, dna-mit8@mail.ru

Yury A. Kucheryavyy², <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>, proped@mail.ru

Elena G. Lobanova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3426-1853>, e.g.lobanova@mail.ru

Dana I. Shefer¹, <https://orcid.org/0000-0003-1100-4130>, Shefer.dana@mail.ru

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Ilyinsky Hospital; 2, Bldg. 2, Rublevskoe Predmestye St., Glukhovo, Krasnogorsk, Moscow Region, 143421, Russia

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most widespread gastrointestinal pathologies and the most common reason for seeking medical care at the level of a primary link of public health services in many countries around the world. The classic clinical presentations of GERD are heartburn, belching, and regurgitation (spitting up), but the overall spectrum of GERD symptoms is broader and more heterogeneous in scope, including extraesophageal symptoms. Clinical and/or endoscopic refractoriness of some patients to the standard proton pump inhibitors (PPIs) therapy remains a global challenge in the management of

patients with GERD at the current stage of clinical medicine development. A medicinal product of a fundamentally new class was developed to optimize the treatment of patients with GERD – an esophageal mucosal protectant, which consists of a fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin sulfate dissolved in a bioadhesive carrier (polymerase 407). This review is primarily aimed at systematizing data on the efficacy of the esophageal mucosal protectant in the treatment of patients with GERD. The systematic review that summarized the results of 10 studies involving 1090 patients with GERD showed that adding this esophageal mucosal protectant to the PPI therapy increased the efficacy of GERD therapy, as well as improved the frequency of symptomatic, endoscopic and morphological response to the treatment. Such combination therapy contributes to the optimization of the treatment of patients with various disease phenotypes, regress of both esophageal and extraesophageal symptoms, and potentiation of repair of the esophageal mucosa. To increase the efficacy of treatment and improve the prognosis of the disease, this approach should be implemented at the early stages of therapy in real clinical practice.

Keywords: esophageal mucosal protectant, heartburn, laryngitis, chondroitin sulfate, hyaluronic acid

For citation: Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Lobanova E.G., Shefer D.I. Efficacy of an esophageal mucosal protectant in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease: systematic review. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(15):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-20-26>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

На настоящий момент гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из самых распространенных патологий ЖКТ и наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью на уровне первичного звена здравоохранения во многих странах мира [1–3]. Согласно последним данным Global Burden of Disease Study в период с 1990 по 2017 г. наблюдается значительный рост общемировых зарегистрированных случаев ГЭРБ с 424 млн (95% ДИ: 372–477) до 709 млн (95% ДИ: 626–795) [4]. Недавний метаанализ, обобщивший результаты 102 исследований, продемонстрировал, что глобальная распространенность ГЭРБ составляет 13,98% (95% ДИ: 12,47–15,56) [5]. Классическими клиническими проявлениями ГЭРБ являются изжога, отрыжка и регургитация (срыгивание), однако общий спектр симптоматики данного заболевания носит более широкий и гетерогенный характер, включая внепищеводные симптомы, которые зачастую могут приводить к многочисленным диагностическим ошибкам [1–3, 6–8]. Медико-социальное значение ГЭРБ определяется ее главной ролью в развитии предракового состояния известного как пищевод Барретта [1, 2, 9].

Фармакотерапия с использованием ингибиторов протонной помпы (ИПП) является золотым стандартом консервативного лечения пациентов с ГЭРБ, что отражено в ряде последних согласительных документов и клинических рекомендаций (Всемирная организация гастроэнтерологов, 2017 г.; Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА), 2020 г.; Американская коллегия гастроэнтерологов 2022 г.) [2, 3, 10]. Однако одной из важных проблем ведения больных ГЭРБ на современном этапе развития клинической медицины остается клиническая и/или эндоскопическая рефрактерность части пациентов к ИПП [11, 12]. Согласно дефиниции РГА (2020 г.), термин «рефрактерная ГЭРБ» используется в случае неполного заживления слизистой оболочки пищевода и/или сохранения типичных симптомов ГЭРБ после проведения полного курса (4–8 нед.) лечения стандартной (один раз в сутки) дозой ИПП [2]. В литературе общая частота случа-

ев клинической неэффективности лечения больных ГЭРБ, выражающейся частичным или полным сохранением имеющихся симптомов на фоне приема стандартных доз ИПП, варьирует и составляет от 10 до 40% [11, 12]. Примерно у 50% пациентов с внепищеводной симптоматикой заболевания не наблюдается терапевтического ответа на лечение ИПП в 8–12-недельный период, а у 15% отмечается лишь частичный ответ [13, 14]. Во многом случаи рефрактерности могут быть обусловлены тем, что ИПП действуют только на патофизиологический вектор, связанный с продукцией соляной кислоты, и не способны уменьшать негативное действие других компонентов рефлюктата (включая пепсин и желчь) по отношению к слизистой оболочке пищевода, а также восстанавливать нарушенную барьерную функцию слизистой, которая наблюдается при различных фенотипах ГЭРБ [15].

Таким образом, оптимальная терапия рассматриваемого заболевания должна быть направлена не только на подавление секреции кислоты, но и на указанные выше патофизиологические механизмы [15]. Для достижения этих целей был разработан продукт принципиально нового класса – эзофагопротектор Альфазокс, состоящий из фиксированного комплекса гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата, растворенных в биоадгезивном носителе (полоксамер 407) [15, 16]. При применении Альфазокс обволакивает слизистую оболочку пищевода и выступает в качестве механического барьера в отношении детергентных компонентов рефлюктата (соляная кислота и компоненты желчи). Эффективность комбинированной терапии ИПП и Альфазокса была продемонстрирована в ряде ранних независимых исследований [17–19].

Основной **целью** настоящего обзора является систематизация данных об эффективности применения эзофагопротектора Альфазокс в лечении пациентов с ГЭРБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) на базе Научной электронной библиотеки. Для «серого» поиска использо-

васлась поисковая система Google (Google.com). В выше-названных базах нами анализировались заголовки и абстракты (аннотации). Анализу подлежали работы, опубликованные в период с января 2000 г. по сентябрь 2022 г. (включительно), включая предопубликованные работы по системе «Online first». Для поиска в MEDLINE/PubMed использовалась следующая комбинация ключевых слов: hyaluronic[Title/Abstract] OR chondroitin[Title/Abstract] AND gerd[Title/Abstract], а также их ближайшие по смыслу аналоги. Поиск в базе данных РИНЦ проводился по следующим запросам с учетом морфологии: «Альфазокс», «эзофагопротектор», «эзофагопротекция».

Критериями включения в систематический обзор были: релевантные оригинальные исследования в периодических рецензируемых изданиях на русском или

английском языке; исследования с применением фиксированного комплекса гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата (Альфазокс); исследования на популяции пациентов с ГЭРБ и ее осложнениями. В случае обнаружения дублирования результатов между двумя публикациями (из разных или одной электронной базы данных) в финальный анализ отбиралась одна.

Два исследователя (А.Д.Н. и Ш.Д.И.) независимо друг от друга занимались экстракцией данных, используя стандартизированные формы. Анализировался год публикации, страна, дизайн исследования, исследуемая популяция пациентов с ГЭРБ. Любые разногласия разрешались консенсусом.

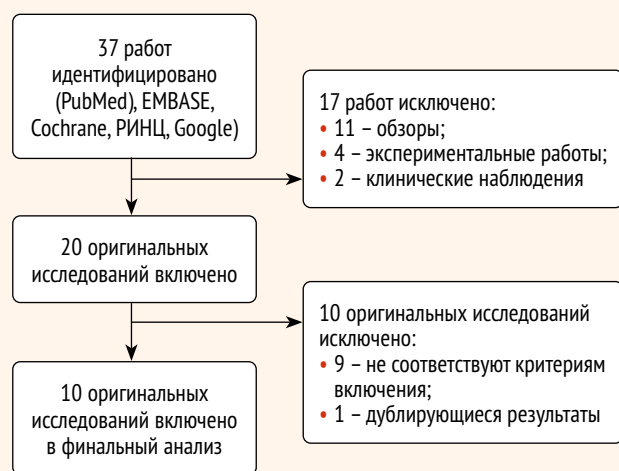
РЕЗУЛЬТАТЫ

Поиск по электронным базам данных выявил 37 опубликованных (в том числе по системе «Online first») работ для последующего анализа. Из них 17 исследований было исключено, т. к. они не являлись оригинальными работами (11 – обзоры; 4 – экспериментальные работы; 2 – клинические наблюдения). Отобранные 20 работ детально анализировались на соответствие критериям включения, после чего 10 исследований было исключено (рисунки). В итоге оставшихся 10 оригинальных исследований, отвечающих критериям, были включены в настоящий систематический обзор [17–24].

В итоговый анализ было включено 10 исследований с участием 1090 пациентов с ГЭРБ (табл. 1), выполненных в России (n = 6) [21–26], в Италии (n = 3) [17–19] и в Польше (n = 1) [20].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 2009 г. В. Palmieri et al., проведенном на когорте 40 пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом и гастритом, было показано, что в группе пациентов, получающих Альфазокс, наблюдалось более значимое уменьшение

- **Рисунок.** CONSORT-диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований
- **Figure.** CONSORT chart detailing the study selection strategy



- **Таблица 1.** Характеристика отобранных исследований
- **Table 1.** Characteristics of the selected studies

Исследование, год	Страна	Дизайн	Фенотип	Популяция
Palmieri B. et al. 2009 [17]	Италия	Рандомизированное плацебо-контролируемое	Эрозивный рефлюкс-эзофагит, гастрит	40
Palmieri B. et al. 2013 [18]	Италия	Рандомизированное перекрестное плацебо-контролируемое	Неэрозивная рефлюксная болезнь	20
Savarino V. et al. 2017 [19]	Италия	Рандомизированное плацебо-контролируемое	Неэрозивная рефлюксная болезнь	154
Chmielecka-Rutkowska J. et al. 2019 [20]	Польша	Наблюдательное	ГЭРБ с ларингеальной симптоматикой	50
Березина О.И. и соавт. 2021 [21]	Россия	Рандомизированное сравнительное	Эрозивный рефлюкс-эзофагит	40
Матошина И.В. и соавт. 2021 [22]	Россия	Рандомизированное сравнительное	Эрозивный рефлюкс-эзофагит	60
Кучерявый Ю.А. и соавт. 2021 [23]	Россия	Проспективное сравнительное	ГЭРБ	60
Кучерявый Ю.А. и соавт. 2021 [24]	Россия	Ретроспективное сравнительное	ГЭРБ с пищеводом Барретта	39
Бакулина Н.В. и соавт. 2022 [25]	Россия	Рандомизированное сравнительное	Эрозивный рефлюкс-эзофагит	81
Кучерявый Ю.А. и соавт. 2022 [26]	Россия	Наблюдательное	ГЭРБ с внепищеводной симптоматикой	546

оценки выраженности симптомов (в баллах), чем в группе плацебо. По данным эндоскопического исследования (выполненного до и после лечения), выявлено уменьшение явлений воспаления и улучшение процесса заживления слизистой оболочки пищевода в группе, получавших Альфакокс [17].

В рандомизированном перекрестном плацебо-контролируемом исследовании 2013 г. B. Palmieri et al. на популяции пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью ($n = 20$) показано, что в группе Альфакокса получено значимо более низкое абсолютное значение индекса суммарной оценки интенсивности симптомов (SSSI) по сравнению с группой плацебо (от $4,5 \pm 1,4$ до $1,8 \pm 2,2$ и от $4,0 \pm 2,1$ до $3,4 \pm 1,9$ соответственно, $p < 0,01$) независимо от последовательности рандомизации. При этом полный регресс изжоги достоверно чаще наблюдался на фоне терапии Альфакоксом (52% пациентов по сравнению с 12% в группе плацебо, $p = 0,01$) [18].

В крупном мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 2017 г. V. Savarino et al., целью которого явилась оценка эффективности комбинированного применения Альфакокса и ИПП у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью ($n = 154$) в период наблюдения 14 дней, продемонстрировано, что уменьшение общей выраженности симптомов на 3 балла по шкале Лайкерта наблюдалось у значимо большего процента пациентов, получавших Альфакокс, по сравнению с плацебо ($p = 0,010$). Помимо этого, согласно результатам оценки качества жизни пациентов (с помощью опросника SF36), показано статистически значимое преимущество Альфакокса по сравнению с плацебо по показателю общего состояния здоровья ($p = 0,0101$) и социального функционирования ($p = 0,0206$) [19].

В наблюдательном исследовании J. Chmielecka-Rutkowska и соавт. в 2019 г. была продемонстрирована эффективность Альфакокса в рамках лечения пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ, обусловленными ларингофарингеальным рефлюксом (ЛФР). В работу было включено более 50 пациентов с ларингеальной симптоматикой и верифицированным при помощи фиброоптической ларингоскопии ЛФР. Все пациенты принимали Альфакокс по 4 раза в день в течение 2 нед., при этом 47% из них в комбинации с ИПП. Согласно полученным результатам, выраженность симптоматики и ларингоскопических признаков ЛФР, оцениваемых по валидизированным шкалам RSI и RFS, значительно регрессировали на фоне терапии Альфакоксом. Пациенты, получавшие комбинацию Альфакокса с ИПП, отмечали более выраженную динамику купирования симптоматики заболевания. По всей видимости, при применении Альфакокса протективный слой препарата, покрывающий слизистую оболочку гортани, защищает ее от повреждающих факторов (соляная кислота, пепсин) и ускоряет процесс заживления и регенерации [20].

Эффективность стратегии комбинированной терапии ГЭРБ с применением ИПП и Альфакокса была убедительно продемонстрирована и в российской практике на популяциях пациентов с эрозивной формой заболевания.

Так, в рандомизированном исследовании О.И. Березиной и соавт. в 2021 г. в группе, принимавшей ИПП и Альфакокс, отмечена достоверно более выраженная тенденция к ускоренному купированию симптоматики заболевания (изжога, отрыжка и дисфагия). При этом к 28-му дню наблюдения комбинированная терапия позволяла добиться 100% показателя эпителизации эрозий пищевода, тогда как в группе, получавшей монотерапию, эрозии сохранялись у 25% пациентов [21].

Аналогичные результаты были показаны в рандомизированном исследовании И.В. Матошиной и соавт. в 2021 г. на популяции 60 пациентов с эрозивной формой ГЭРБ (стадия рефлюкс-эзофагита C/D). При этом было продемонстрировано, что применение комбинированной терапии с использованием ИПП и Альфакокса позволило добиться более существенного улучшения качества жизни пациентов по всем показателям опросника SF-36 в сравнении с монотерапией ИПП. Кроме того, у 10% пациентов основной группы была достигнута эндоскопическая ремиссия, а у 90% – констатировалось уменьшение стадии рефлюкс-эзофагита до стадии A/B, тогда как в группе монотерапии ИПП случаев эндоскопической ремиссии не зафиксировано, а уменьшение стадии рефлюкс-эзофагита описано лишь у 80% больных. Анализ морфологии слизистой оболочки пищевода и уровня экспрессии клаудина-1 до и после лечения показал, что в группе, получавшей комбинированную терапию с применением ИПП и Альфакокса, более часто наступала гистологическая ремиссия с увеличением индекса метки клаудина-1, что говорит о тенденции к восстановлению барьерной функции эпителия пищевода [22].

В проспективное сравнительное исследование Ю.А. Кучерявого и соавт. в 2021 г. было включено 60 пациентов с ГЭРБ, которым в силу разных причин требовалась отмена ИПП в течение 2 нед. Исследователями сформировано 2 группы по 30 человек, дифференцированных по методу купирования рецидива изжоги – монотерапия антацидами по требованию или Альфакокс 10 мл 4 раза в день в комбинации с антацидом по требованию. К окончанию 2-недельного периода наблюдения частота рецидива симптоматики в 1-й группе составила 36,7%, тогда как во 2-й группе – 13,3%. Применение эзофагопротектора Альфакокса способствовало достоверному регрессу риска рецидива изжоги (ОШ 0,2657, 95% ДИ: 0,07328–0,9637; $p = 0,0438$) в сравнении с группой пациентов, которая получала только антациды в режиме «по требованию». При анализе популяции пациентов, у которых произошел рецидив симптоматики, было продемонстрировано, что среднее количество эпизодов изжоги в 1-й группе составило 6,18 (95% ДИ: 4,1930–8,1706), а у пациентов 2-й группы – 4,50 (95% ДИ: 0,7121–8,2879) [23].

Ретроспективное исследование Ю.А. Кучерявого и соавт. 2021 г., целью которого было оценить эффективность эзофагопротекции в прикрытии коротких периодов отмены поддерживающей терапии ИПП у пациентов с пищеводом Барретта, показало, что в проанализированной когорте ($n = 39$) не было выявлено достоверных различий между группами (постоянный прием ИПП без Альфакокса или

● **Таблица 2.** Альфазокс: действующие вещества [15]
 ● **Table 2.** Alfasoxx: active ingredients [15]

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

использование Альфазокса в качестве терапии прикрытия краткосрочных периодов отмены ИПП) по средней длине сегмента пищевода Барретта, количеству пациентов с длинным сегментом, степени дисплазии и количеству рецидивов эрозивного эзофагита [24].

Рандомизированное сравнительное исследование Н.В. Бакулиной и соавт. (2022 г.) подтвердило эффективность комбинации ИПП и Альфазокса на популяции пациентов с эрозивной формой ГЭРБ ($n = 81$). Так, через 4 недели лечения по результатам контрольной ЭГДС полное заживление эрозий слизистой оболочки пищевода наблюдалось у 95,1% пациентов группы комбинированной терапии и только у 82,1% пациентов контрольной группы. Помимо этого, после лечения в группе, получавшей ИПП и Альфазокс, отмечалась значимо меньшая частота возникновения ($p < 0,01$) и выраженности изжоги ($p < 0,01$) [25].

Недавно завершённое многоцентровое наблюдательное исследование Ю.А. Кучерявого и соавт. в крупной популяции пациентов с внепищеводной симптоматикой ГЭРБ ($n = 546$) продемонстрировало, что добавление Альфазокса к стандартной терапии ГЭРБ способствует достоверному регрессу как пищеводной, так и внепищеводной симптоматики, а также снижению потребности в приеме антацидных препаратов. Согласно полученным результатам по завершении исследования у 42,7% (95% ДИ: 38,5–46,9) отмечалось полное исчезновение экстраэзофагеальных симптомов ГЭРБ (опросник RSI = 0 баллов). При сравнении средних значений суммарного балла RSI до и после лечения также был отмечен статистически значимый регресс с 13,8 балла (95% ДИ: 13,2–14,4) на визите 1 до 2,0 балла (95% ДИ: 1,8 – 2,2) на визите 2. Полученные результаты показали, что доля пациентов, принимавших антацид-содержащие препараты на визите 1, значимо сократилась с 58,2% (95% ДИ: 54,0–62,4) до 15,2% (95% ДИ: 12,1–18,3) к визиту 2 [26].

ОБСУЖДЕНИЕ

ГЭРБ характеризуется широкой глобальной распространенностью и значительным снижением качества жизни пациентов, а также является основным фактором риска развития предраковой патологии – пищевода Барретта [1, 2, 27]. На сегодняшний день антисекреторная терапия с использованием ИПП является золотым стандартом консервативного лечения ГЭРБ, однако в целом ряде случаев монотерапия ИПП оказывается неэффективной, что зачастую детерминировано ограниченным фар-

макологическим воздействием данного класса препаратов (исключительно снижение продукции соляной кислоты в желудке) [27–32]. Эзофагопротекторы – это новая фармакологическая группа, представителем которой является биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата (Альфазокс), созданная для защиты слизистой оболочки пищевода [2, 15]. Альфазокс обволакивает слизистую оболочку пищевода и выступает в качестве механического барьера в отношении detergentных компонентов рефлюктата (соляная кислота и компоненты желчи), способствуя репарации слизистой и регрессу воспалительных явлений и повышенной проницаемости (табл. 2) [15, 16]. Эффективность препарата была впервые продемонстрирована в рамках экспериментального исследования *ex vivo*. Так, перфузия Альфазокса в просвет пищевода способствовала предотвращению повышения проницаемости слизистой оболочки пищевода, индуцированного соляной кислотой и/или пепсином [33].

Проведенные исследования, результаты которых были обобщены в настоящем систематическом обзоре, убедительно показали, что подключение Альфазокса к терапии ИПП позволяло повысить эффективность терапии ГЭРБ, а также улучшить частоту симптоматического, эндоскопического и морфологического ответа на лечение [19–22, 25, 26]. Помимо этого, недавние работы ретроспективного и проспективного дизайна, выполненные в когортах пациентов с ГЭРБ и/или пищеводом Барретта, показали, что использование эзофагопротектора Альфазокса способствует снижению риска рецидива симптомов рефлюкса у больных, требующих временную отмену терапии ИПП, а также минимизирует риск прогрессирования пищевода Барретта при использовании данной тактики [23, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, настоящий систематический обзор продемонстрировал, что добавление Альфазокса к стандартной терапии с применением ИПП способствует оптимизации лечения пациентов с различными фенотипами ГЭРБ, регрессу как пищеводной, так и внепищеводной симптоматики, а также потенцированию репарации слизистой оболочки пищевода. Ранняя имплементация данной тактики в условиях реальной клинической практики необходима для повышения эффективности лечения и улучшения прогноза заболевания.



Поступила / Received 01.09.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 15.09.2022
 Принята в печать / Accepted 16.09.2022

Список литературы / References

1. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. *Болезни пищевода*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 33 с. Режим доступа: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/01/NF0012672.pdf>.
Maev I.V., Busarova G.A., Andreev D.N. *Diseases of the Esophagus*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 33 p. (In Russ.) Available at: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/01/NF0012672.pdf>.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
3. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B., Yadlapati R., Spechler S.J. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):27–56. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001538>.
4. GBD 2017 Gastro-oesophageal Reflux Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of gastro-oesophageal reflux disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(6):561–581. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32246941/>.
5. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U., Conway B.R., Ghori M.U. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):5814. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62795-1>.
6. Ghisa M., Della Coletta M., Barbuscio I., Marabotto E., Barberio B., Frazzoni M. et al. Updates in the field of non-esophageal gastroesophageal reflux disorder. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(9):827–838. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1645593>.
7. Durazzo M., Lupi G., Cicerchia F., Ferro A., Barutta F., Beccuti G. et al. Extra-Esophageal Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease: 2020 Update. *J Clin Med*. 2020;9(8):2559. <https://doi.org/10.3390/jcm9082559>.
8. Yanushevich O.O., Maev I.V., Krikheli N.I., Andreev D.N., Lyamina S.V., Sokolov F.S. et al. Prevalence and Risk of Dental Erosion in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis. *Dent J (Basel)*. 2022;10(7):126. <https://doi.org/10.3390/dj10070126>.
9. Eusebi L.H., Cirota G.G., Zagari R.M., Ford A.C. Global prevalence of Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in individuals with gastro-oesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2021;70(3):456–463. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321365>.
10. Hunt R., Armstrong D., Katelaris P., Afihene M., Bane A., Bhatia S. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(6):467–478. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000854>.
11. Roman S., Mion F. Refractory GERD, beyond proton pump inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;43:99–103. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.09.001>.
12. Spechler S.J. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Heartburn. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30(2):343–359. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2019.12.003>.
13. Yadlapati R., Pandolfino J.E., Lidder A.K., Shabeeb N., Jaiyeola D.M., Adkins C. et al. Oropharyngeal pH Testing Does Not Predict Response to Proton Pump Inhibitor Therapy in Patients with Laryngeal Symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(11):1517–1524. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.145>.
14. Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrlas P.J., Roman S., Savarino E. et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(4):e14075. <https://doi.org/10.1111/nmo.14075>.
15. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):4–11. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000387>.
Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Shaburov R.I. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(8):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000387>.
16. Savarino E., Zentilin P., Marabotto E., Pellegatta G., Coppo C., Brunacci M. et al. Drugs for improving esophageal mucosa defense: where are we now and where are we going? *Ann Gastroenterol*. 2017;30(6):585–591. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0187>.
17. Palmieri B., Corbascio D., Capone S., Lodi D. Preliminary clinical experience with a new natural compound in the treatment of esophagitis and gastritis: symptomatic effect. *Trends Med*. 2009;9(4):219–225. Available at: <https://www.oatext.com/pdf/TiM-9-364.pdf>.
18. Palmieri B., Merighi A., Corbascio D., Rottigni V., Fistetto G., Esposito A. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(24):3272–3278. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24379055/>.
19. Savarino V., Pace F., Scarpignato C., Esoxx Study Group. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease - efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(5):631–642. <https://doi.org/10.1111/apt.13914>.
20. Chmielecka-Rutkowska J., Tomasik B., Pietruszewska W. Rola doustnego preparatukwasu hialuronowego i siarczanu chondroitynu w leczeniu pacjentów z refluksiem krtniowo-gardłowym. *Otolaryngol Pol*. 2019;73(6):38–49. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0013.5776>.
21. Березина О.И., Валитова Э.Р., Быстровская Е.В., Бордин Д.С. Комбинированная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(16):32–39. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-16-32-39>.
Berezina O.I., Valitova E.R., Byistrovskaya E.V., Bordin D.S. Combined Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(16):32–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-16-32-39>.
22. Матюшина И.В., Ливзан М.А., Федорин М.М., Лаптева И.В. Эффективность комбинированной терапии больных эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(6):366–372. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-6-366-372>.
Matoshina I.V., Livzan M.A., Fedorin M.M., Lapteva I.V. Efficacy of combined therapy in patients with erosive gastroesophageal reflux disease. *RMJ. Medical Review*. 2021;5(6):366–372. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-6-366-372>.
23. Кучерявый Ю.А., Мовтаева П.Р., Андреев Д.Н., Шабуров Р.И., Дичева Д.Т. Снижение риска рецидива симптоматики при применении эзофагопротектора у пациентов, которым требуется временная отмена антисекреторной терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(16):26–30. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-16-26-30>.
Kucheryavyy Yu.A., Movtaeva P.R., Andreev D.N., Shaburov R.I., Dicheva D.T. Reduction of the Risk of Relapse of Symptoms When Using Esophagoprotector in Patients Requiring Temporary Cancellation of Antisecretory Therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(16):26–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-16-26-30>.
24. Кучерявый Ю.А., Мовтаева П.Р., Зайратьянц О.В., Андреев Д.Н., Шабуров Р.И., Баркалова Е.В., Маев И.В. Эффективность эзофагопротекции при коротких периодах отмены поддерживающей терапии ингибиторами протонной помпы у пациентов с пищеводом Баррета. *Consilium Medicum*. 2021;23(5):417–421. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.5.200895>.
Kucheryavyy Yu.A., Movtaeva P.R., Zayratyants O.V., Andreev D.N., Shaburov R.I., Barkalova E.V., Maev I.V. Efficacy of esophagoprotection with short periods of withdrawal of maintenance therapy with proton pump inhibitors in patients with Barrett's esophagus. *Consilium Medicum*. 2021;23(5):417–421. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.5.200895>.
25. Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Топалова Ю.Г., Ильчишина Т.А., Васильев Р.В. Эзофагопротективная терапия у пациентов с эрозивным эзофагитом. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):985–991. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201828>.
Bakulina N.V., Tikhonov S.V., Topalova Yu.G., Ilchishina T.A., Vasiliev R.V. Esophageal mucosa protection therapy in patients with erosive esophagitis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(8):985–991. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201828>.
26. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Ерёмина Е.Ю., Гильманов А.А., Назарова О.В., Сиднева Е.А., Топалова Ю.Г. Эффективность использования эзофагопротектора в рамках лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с внепищеводной симптоматикой: открытое наблюдательное многоцентровое исследование. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4).
Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Eremina E.Yu., Gilmanov A.A., Nazarova O.V., Sidneva E.A., Topalova Yu.G. Efficiency of an esophageal mucosal protectant in the treatment of gastroesophageal reflux disease with extraesophageal symptoms: an open, observational, multicenter study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4). (In Russ.)

27. Маев И.В., Андреев Д.Н., Овсепян М.А., Баркалова Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: факторы риска, современные возможности диагностики и оптимизации лечения. *Медицинский совет*. 2022;(7):16–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-16-26>.
Maev I.V., Andreev D.N., Ovsepyan M.A., Barkalova E.V. Gastroesophageal reflux disease: risk factors, current possibilities of diagnosis and treatment optimisation. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(7):16–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-16-26>.
28. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;(4):18–22. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6449>.
Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. Approaches to the personalized treatment of gastroesophageal reflux disease. *Effective Pharmacotherapy*. 2012;(4):18–22. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6449>.
29. Lichtenstein G.R. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2021;17(7):295. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34602891>.
30. 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;16(8):5–8. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7724>.
Maev I.V., Gulenchenko Yu.S., Andreev D.N., Kazyulin A.N., Dicheva D.T. Duodenogastroesophageal Reflux: Clinical Significance and Approaches to Therapy. *Consilium Medicum*. 2014;16(8):5–8. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7724>.
31. Rettura F., Bronzini F., Campigotto M., Lambiase C., Pancetti A., Berti G. et al. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. *Front Med (Lausanne)*. 2021;(8):765061. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.765061>.
32. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Возможности pH-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):76–83. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789276-83>.
Maev I.V., Barkalova E.V., Ovsepyan M.A., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Possibilities of pH impedance and high-resolution manometry in managing patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(2):76–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789276-83>.
33. Tang M., Dettmar P., Batchelor H. Bioadhesive oesophageal bandages: protection against acid and pepsin injury. *Int J Pharm*. 2005;292(1–2):169–177. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.11.039>.

Информация об авторах:

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; igormaev@rambler.ru

Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; dna-mit8@mail.ru

Кучерявый Юрий Александрович, к.м.н., доцент, заведующий гастроэнтерологическим отделением, Ильинская больница; 143421, Россия, Московская обл., г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2, к. 2; proped@mail.ru

Лобанова Елена Георгиевна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e.g.lobanova@mail.ru

Шефер Дана Игоревна, студент лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; Shefer.dana@mail.ru

Information about the authors:

Igor V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; igormaev@rambler.ru

Dmitry N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; dna-mit8@mail.ru

Yury A. Kucheryavyy, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Ilyinsky Hospital; 2, Bldg. 2, Rublevskoe Predmestye St., Glukhovo, Krasnogorsk, Moscow Region, 143421, Russia; proped@mail.ru

Elena G. Lobanova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; e.g.lobanova@mail.ru

Dana I. Shefer, Medical Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Shefer.dana@mail.ru