



А. Э. Дорофеев¹, Е. А. Дядык¹, Т. Д. Звягинцева²,
Ю. В. Чичула¹, Н. Н. Руденко³, А. А. Стукало⁴

¹ Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев

² Харьковская медицинская академия последипломного образования

³ Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

⁴ Украинско-немецкий гастроэнтерологический центр «БИК-Киев»

Новые возможности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Цель — оценить клиническую эффективность при добавлении эмульсии «Гиалера» («Альпифлор с. р. л.», Италия) к стандартной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и изучить влияние такой комбинации на состояние эпителия пищевода.

Материалы и методы. Проведено мультицентровое рандомизированное открытое сравнительное исследование с параллельным контролем. Под нашим наблюдением находились 60 больных ГЭРБ в возрасте от 18 до 65 лет. Женщин было 25 (42%), мужчин — 35 (58%). Критерием включения в исследование было наличие симптоматики ГЭРБ (в первую очередь изжоги), подтвержденной эндоскопически и морфологически. Больных распределили на две группы по 30 человек. В качестве базисной терапии в обеих группах применяли омепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки и домперидон в дозе 10 мг 3 раза в сутки. В первой группе дополнительно назначали эмульсию «Гиалера» (в стиках по 15 мл) по 1 стику после еды 3 раза в день.

Результаты. Частота изжоги в первой группе после лечения была почти в три раза меньше, чем в группе сравнения ($p=0,035$). В этой группе отсутствовала изжога в ночное время, а также дисфагия (во второй группе сохранилась почти у 7% больных). Частота отрыжки в обеих группах составляла соответственно 17 и 20%. Эндоскопически во второй группе в 4,5 раза чаще, чем в первой, выявляли эзофагит, причем у 1 больного — эрозивный. По данным морфологического исследования у пациентов первой группы отмечена статистически значимая положительная динамика.

Выводы. У больных ГЭРБ добавление к стандартной терапии ингибитором протонной помпы и прокинетиком эмульсии «Гиалера» позволило статистически значимо (по сравнению с контрольной группой) уменьшить частоту и выраженность изжоги, степень повреждения пищевода по данным эзофагоскопии, устранить дисфагию и изжогу в ночное время. При морфологическом анализе в слизистой оболочке пищевода отмечено уменьшение степени воспаления и дегенерации эпителия, увеличение синтеза защитной слизи и интеграции эпителия за счет клаудина 1 в плотных контактах.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эпителий пищевода, лечение, диетические добавки, «Гиалера».

Согласно современным эпидемиологическим исследованиям у четверти населения планеты определяют симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и в первую очередь изжогу [12]. В Европе распространенность этой болезни неравномерна: максимальная — в Греции (более 51%), минимальная — во Франции (менее 10%) [5]. Отмечен рост количества таких больных на 50% по сравнению с 1990-ми годами [12]. Заболеваемость ГЭРБ в Украине составляет 4,5–5,4 случая на 1000 населения в год,

а симптомы ГЭРБ выявляют у 15–21% населения [2]. Хорошо известны факторы риска ГЭРБ: возраст более 50 лет, табакокурение, избыточная масса тела/ожирение, употребление нестероидных противовоспалительных препаратов и ацетилсалициловой кислоты. Отмечено частое сочетание ГЭРБ с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и в первую очередь с функциональной диспепсией [12].

В патогенезе ГЭРБ важное значение имеет снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера с забросом кислого желудочного содержимого в пищевод. Не менее значимы способность слизистой оболочки пищевода противостоять

агрессивному рефлюкату и качество клиренса (очищения) стенки пищевода от попавшей кислоты [1, 19]. Имеются различия в патогенезе эндоскопически позитивной и эндоскопически негативной рефлюксной болезни. Этим объясняется разная эффективность препаратов, снижающих кислотность желудочного содержимого при лечении эрозивной и неэрозивной ГЭРБ [8]. Установлено, что при неэрозивной форме рефлюксной болезни повышена проницаемость слизистой оболочки пищевода из-за ослабления интеграции клеток эпителия. Причиной этого является нарушение плотных контактов эпителиальных клеток [20].

Универсальное свойство эпителиальных клеток — защита внутренней среды организма от повреждающих факторов за счет формирования эпителиального барьера. Поверхность эпителиальных клеток на всем протяжении желудочно-кишечного тракта покрыта слоем слизи, состоящей преимущественно из муцинов (гликопротеидов). В пищеводе слизь, продуцируемая пищеводными железами и бокаловидными клетками, вместе с бикарбонатным, протеиновым, аммонийным и другими буферами слюны образует преэпителиальный барьер на пути агрессивного рефлюктата. Второй линией защиты служат непосредственно эпителиальные клетки. Качество их соединения в первую очередь зависит от плотных контактов. Как известно, плотные контакты состоят из нескольких типов белков, а также липидов, обеспечивая барьерную и транспортную функции слизистой оболочки. К таким белкам относятся клаудины, окклюдины и трицеллюлин, причем основное значение имеют клаудины [6]. В человеческом организме обнаружено 24 типа клаудинов, однако в эпителии пищевода основное значение имеют клаудины 1, 2, 3, 4, 5, 7. При заболеваниях пищевода изменяется количество клаудинов разного типа [11]. Так, при ГЭРБ в слизистой оболочке пищевода обнаружено уменьшение содержания клаудина 1 и 3 типа, а у больных с желчным рефлюксом — клаудина 3 и 4 типа [4]. Уровень клаудина 1 и 4 типа выше у мужчин по сравнению с женщинами, больными ГЭРБ. У последних клинические проявления заболевания более выражены, а качество жизни ниже, чем у мужчин [9].

Основой лечения ГЭРБ является снижение агрессивности рефлюктата и в первую очередь подавление желудочной секреции ингибиторами протонной помпы (ИПП). Патогенетически обоснованное воздействие на перистальтику верхних отделов желудочно-кишечного тракта и тонус нижнего пищеводного сфинктера меньше влияет

на симптоматику и используется для потенцирования эффекта антисекреторной терапии у пациентов с ИПП-рефрактерной формой заболевания [10]. Перспективным направлением в лечении резистентной к ИПП (особенно неэрозивной ГЭРБ) является повышение резистентности слизистой пищевода к агрессивным факторам. Помимо хорошо известных цитопротекторов — сукральфата и альгинатов — предложено применять комбинацию гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата [14]. В рандомизированном исследовании показано, что такая комбинация потенцирует позитивный эффект ИПП у больных неэрозивной ГЭРБ, повышая качество жизни пациентов [15]. Учитывая вышеизложенное, мы решили оценить влияние комбинации альгината и гиалуроната натрия на течение ГЭРБ и уточнить механизмы действия такой комбинации.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность при добавлении эмульсии «Гиалера» («Альпифлор с. р. л.», Италия) к стандартной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и изучить влияние такой комбинации на состояние эпителия пищевода.

Материалы и методы

Проведено мультицентровое рандомизированное открытое сравнительное исследование с параллельным контролем оценки эффективности и безопасности комбинированной терапии больных ГЭРБ с применением «Гиалеры». Работа проведена на клинических базах кафедры терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П. Л. Шупика и кафедры гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования.

Под нашим наблюдением находились 60 больных ГЭРБ в возрасте от 18 до 65 лет. Женщин было 25 (42%), мужчин — 35 (58%). Критерием включения в исследование было наличие симптоматики ГЭРБ (в первую очередь изжоги), подтвержденной эндоскопически и морфологически. Критерии невключения: возраст меньше 18 или больше 65 лет, иммунодефицит как причина эзофагита, прием препаратов, способных повредить слизистую оболочку пищевода (хлорид калия, цитостатики, нестероидные противовоспалительные препараты), тяжелые сопутствующие заболевания, удлинение на электрокардиограмме интервала QT, алкоголизм, наркомания, нарушения психики, затрудняющие понимание и/или контакт с больным.

До начала лечения и через 30 дней у всех больных оценивали симптоматику ГЭРБ, проводили общеклинические и основные биохимические

анализы, эндоскопию с оценкой степени повреждения пищевода по Лос-Анджелесской классификации и отбором биоптата из слизистой оболочки нижней трети пищевода.

Патоморфологическое исследования биоптатов пищевода проводили на базе кафедры патологической и топографической анатомии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П. Л. Шупика. Биоптаты фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина, обрабатывали по стандартной методике и заливали в парафин. Из парафиновых блоков на ротационном микротоме HM 325 (Thermo Shandon, Англия) изготавливали серийные гистологические срезы толщиной 4 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, ставили PAS-реакцию.

Во всех случаях для определения состояния плотных контактов/соединений между клетками эпителия проведено иммуногистохимическое исследование с белком семейства тесных соединений клаудином 1. Для этого срезы помещали на адгезивные стекла Super Frost Plus (Menzel, Германия). Для высокотемпературной обработки эпитопов антигенов применяли цитратный буфер с pH6, EDTA буфер, pH8. Были использованы кроличьи поликлональные антитела к клаудину 1 (Master Diagnostica, Испания). Использовали систему детекции Ultra Vision Quanto HRP, хромоген ДАБ Quanto (Thermo Fisher Scientific, США).

Для оценки степени экспрессии клаудина использовали 2 полуколичественных метода [3, 16, 18], позволяющие установить количество клеток, прореагировавших с маркером, и объективизировать полученные данные (табл. 1).

Микроскопическое исследование и фотоархивирование препаратов проводили с использованием светооптического микроскопа «Carl Zeiss»

Primo Star с камерой AxioCam105 color, «Carl Zeiss» AX10 (Германия) и системы обработки данных «Axiovision» при увеличении объектива 10, 20 и 40.

Больных разделили на две группы. В первую вошли 13 женщин и 17 мужчин, средний возраст — $(45,36 \pm 3,21)$ года. У 9 пациентов диагностирована эрозивная форма ГЭРБ, у 21 — неэрозивная форма. Во вторую группу вошли 12 женщин и 18 мужчин, средний возраст — $(42,94 \pm 3,18)$ года. Эрозивная форма выявлена у 8, неэрозивная — у 22 пациентов. Между группами не было статистически значимых отличий в проявлениях заболевания (табл. 2).

При патоморфологическом исследовании у больных до лечения выявлены выраженные дегенеративные изменения, участки эрозирования, паракератоза, неравномерно выраженные регенеративные изменения, зоны папилломатоза и очаговой пролиферации (рис. 1).

При PAS-реакции обнаружено неоднородное очаговое снижение окраски в зонах воспаления, пролиферации и дегенерации эпителия, свидетельствующее об уменьшении секреции слизи и резком снижении секреции слизи в подслизистом слое (рис. 2).

При иммуногистохимическом исследовании отмечена преимущественно слабая положительная мембранная экспрессия клаудина 1, в ряде случаев — умеренная (1 или 2 балла) от 25 до 50% (1 и 2 балла) эпителиальных клеток. Суммарный балл экспрессии составлял от 3 до 6. По критерию H-score экспрессию оценили преимущественно 1–2 баллами (рис. 3), что свидетельствовало о повреждении плотных контактов эпителия пищевода.

У больных отсутствовали клинически значимые изменения в общеклинических и биохимических анализах.

Таблица 1. Оценка экспрессии клаудина по методике G. Sheehan (2007) [17]

Интенсивность окрасивания	Интенсивность окрашивания		Позитивные клетки		Сумма баллов
	Баллы	Локализация в эпителии*	Количество, %	Баллы	
Слабая	1	+1	Менее 25	1	0**–3
Умеренная	2	+2	25–50	2	4–6
Выраженная	3	+3	Более 51	3	7–9

Примечание. * В поверхностных отделах, в других отделах; ** реакции нет.

Экспрессия клаудина по критерию H-score [16, 18]:

0 баллов — экспрессии нет;

1 балл — экспрессия на поверхности менее чем в 1/3 мембран;

2 балла — экспрессия на поверхности в 1/3–2/3 мембран;

3 балла — экспрессия на поверхности более чем 2/3 мембран.

Таблиця 2. Проявлення гастроэзофагеальной рефлюксной болезни до и после лечения

Показатель	1-я группа (n = 30)		2-я группа (n = 30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Изжога, в том числе	30 (100,0%)	2 (6,7%)	30 (100,0%)	7 (23,3%)
ночная	7 (23,3%)	0	6 (20,0%)	2 (6,7%)
ежедневно	8 (26,7%)	0	7 (23,3%)	0
еженедельно	22 (73,3%)	2 (6,7%)	23 (76,7%)	7 (23,3%)
Дисфагия	10 (33,3%)	0	9 (30,0%)	2 (6,7%)
Отрыжка	15 (50,0%)	6 (20,0%)	17 (56,7%)	5 (16,7%)
Неэрозивная форма	21 (70,0%)	2 (6,7%)	22 (73,4%)	8 (26,7%)
Степень А/В*	7 (23,3%)	0	7 (23,3%)	1 (3,3%)
Степень С/Д*	2 (6,7%)	0	1 (3,3%)	0

Примечание. Различия между группами после лечения по всем показателям статистически незначимы ($p > 0,05$).

* По Лос-Анджелесской классификации.

Всем больным было рекомендовано прекратить курить, ограничить прием алкоголя, спать на кровати с высоким изголовьем и на левом боку, принимать пищу не позднее чем за 2 ч до сна, а при избыточной массе тела придерживаться низкокалорийной диеты. В качестве основной терапии в обеих группах применяли омепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки и домперидон в дозе 10 мг 3 раза в сутки. Принимать препараты рекомендовали за 30 мин до приема пищи. В первой группе дополнительно назначали эмульсию «Гиалера» (Альпифлор С.Р.Л., Италия) в стиках по 15 мл, 20 шт. в упаковке. В состав каждого стика входит натрия гиалуронат — 0,015 г и натрия альгинат — 0,375 г. Препарат назначали по 1 стике после еды 3 раза в сутки в течение 30 дней. Во второй группе применяли только комбинацию ИПП с прокинетику.

Результаты и обсуждение

После 30-дневного курса в обеих группах больных достигнуто улучшение. На фоне приема «Гиалеры» отмечено значительное клиническое улучшение. Изжога исчезла у 93,3% пациентов, у остальных симптомы изжоги сохранились, но ее частота составляла 1–2 раза в неделю. У больных отсутствовали эпизоды ночной изжоги и дисфагии. В среднем количество эпизодов изжоги снизилось с $4,97 \pm 0,36$ в неделю до $0,31 \pm 0,15$ ($p < 0,001$). Количество пациентов с отрыжкой уменьшилось на 60%. При эндоскопическом исследовании эрозии отсутствовали, только у 6,7% больных отмечена легкая гиперемия в нижней трети пищевода.

Интересные данные получены при морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки пищевода. После 30 дней комбинированной терапии отмечено значительное снижение степени воспаления эпителия и участков дегенерации эпителия, хотя сохранялись зоны его регенерации. У больных первой группы в пищеводе выявлены незначительные признаки дегенеративных изменений в виде дистрофии разной степени, очаги папилломатоза, проявления регенеративных изменений (рис. 4).

При PAS-реакции отмечено значительное увеличение синтеза слизи и толщины ее слоя на поверхности эпителия. У некоторых пациентов первой группы наблюдали нормализацию секреции слизи в подслизистых отделах (рис. 5).

При иммуногистохимическом исследовании с клаудином 1 у пациентов первой группы преимущественно отмечали увеличение интенсивности окрашивания от умеренно выраженного до выраженного (2 или 3 балла). Положительная мембранная экспрессия клаудина выявлена более чем в 51% эпителиальных клеток (3 балла). Суммарный балл экспрессии составил от 6 до 9. Экспрессия по критерию H-score оценена преимущественно 3 баллами (рис. 6).

Во второй группе наблюдали менее значимые положительные изменения. Изжога сохранилась почти у четверти пациентов, а у 6,7% также имела место в ночное время. Частота изжоги варьировала от 1 до 5 раз в неделю. В среднем частота изжоги снизилась с $(4,64 \pm 0,32)$ до $(0,92 \pm 0,24)$ раза в неделю ($p < 0,001$). У 6,7% пациентов сохранялась дисфагия. Отрыжка беспокоила

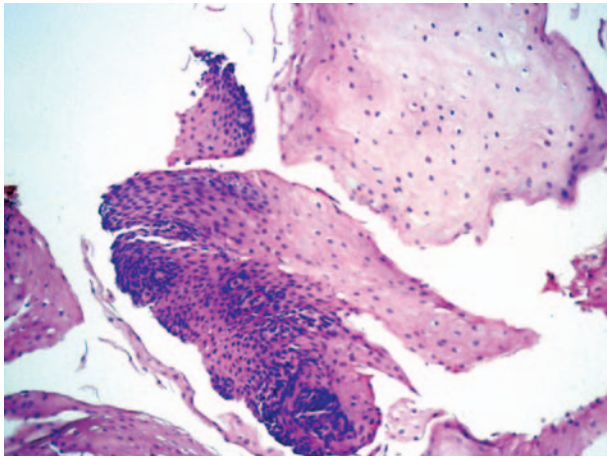


Рис. 1. **Фрагмент слизистой оболочки пищевода с выраженными дегенеративными изменениями, папилломатоз, очаговая пролиферация эпителия.** Окраска гематоксилином и эозином. $\times 50$

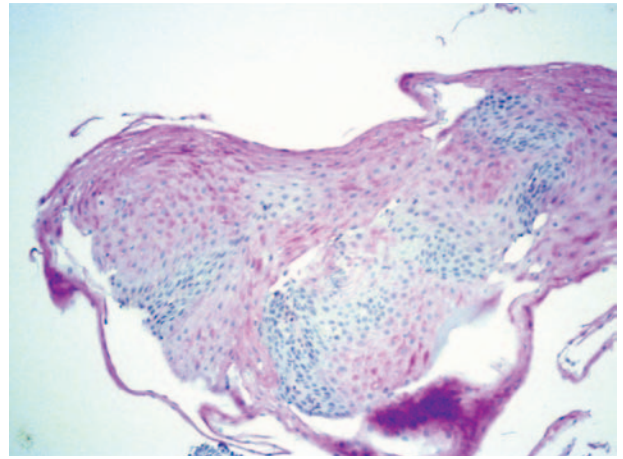


Рис. 2. **Фрагмент слизистой оболочки пищевода, участок папилломатоза, резкое снижение слизеобразования.** PAS-реакция. $\times 50$

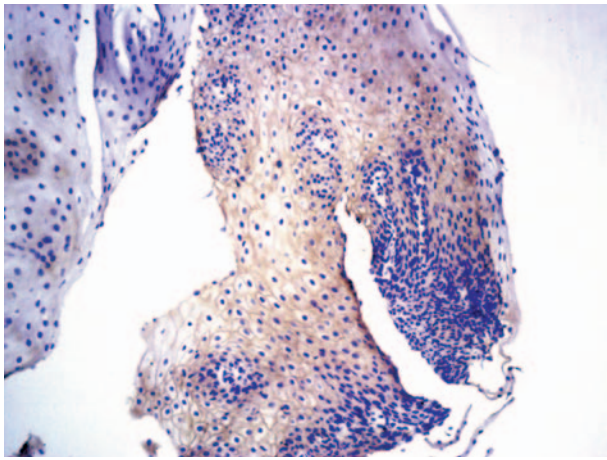


Рис. 3. **Фрагмент пищевода. Слабовыраженная (до 1 балла) очаговая (до 40% мембран эпителиальных клеток) экспрессия клаудина 1.** Иммуногистохимическое исследование с клаудином 1. $\times 50$

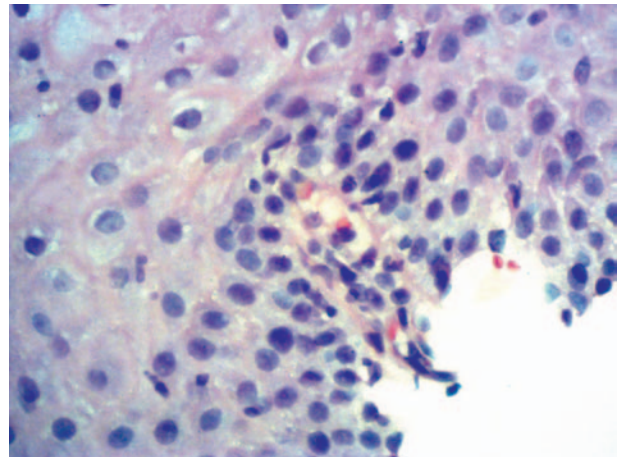


Рис. 4. **Фрагмент слизистой оболочки пищевода с дегенеративными изменениями. Признаки регенерации.** Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

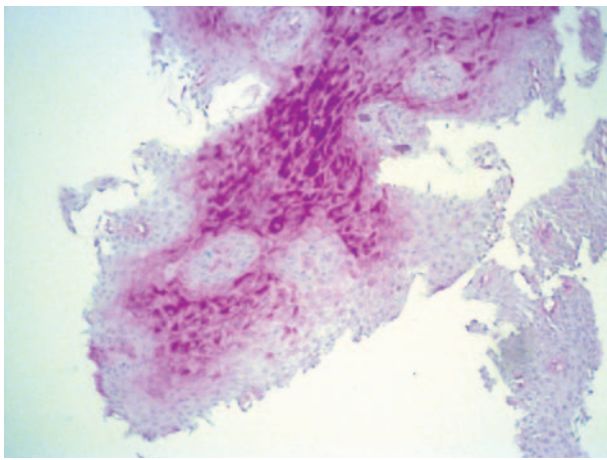


Рис. 5. **Фрагмент слизистой оболочки пищевода, участок папилломатоза, снижение реакции в участках пролиферации эпителия.** PAS-реакция. $\times 50$

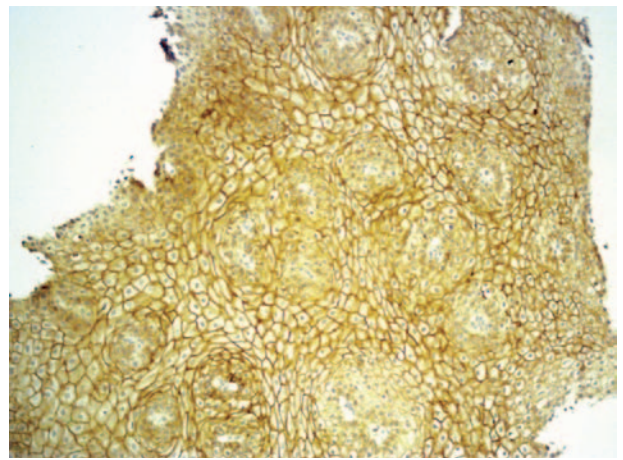


Рис. 6. **Фрагмент пищевода. Выраженная и распространенная (до 80% мембран эпителиальных клеток) экспрессия белка клаудина 1.** Иммуногистохимическое исследование с клаудином 1. $\times 100$

16,7% больных. При проведении контрольного эндоскопического исследования признаки эзофагита выявлены у 30% пациентов (в том числе у 6,7% больных без жалоб на изжогу). Эрозивный эзофагит степени А по Лос-Анджелесской классификации сохранялся у 3,3% больных.

Морфологически у больных этой группы отмечалось уменьшение выраженности воспаления. Синтез слизи при этом увеличивался умеренно, а экспрессия клаудина 1 практически не изменилась и оставалась пониженной.

Частота изжоги в первой группе после лечения была почти в 3 раза меньше, чем во второй ($p=0,035$). В этой группе отсутствовала изжога в ночное время, а также дисфагия (во второй группе сохранилась почти у 7% больных). Частота отрыжки в обеих группах составляла соответственно 17 и 20%. Эндоскопически во второй группе в 4,5 раза чаще, чем в первой, выявляли эзофагит, причем у 1 больного — эрозивный.

О высокой безопасности приема эмульсии свидетельствовало отсутствие клинически значимых побочных эффектов лечения (как новой симптоматики, так и изменений клинических и биохимических анализов). Во второй группе также не отмечено побочных эффектов.

Уменьшение частоты изжоги и отсутствие ее ночных эпизодов на фоне дополнительного приема эмульсии может быть связано со свойством альгината образовывать защитную пленку на поверхности желудочного содержимого, благодаря чему при возникновении рефлюкса (особенно в горизонтальном положении) в просвет пищевода забрасывается не агрессивная кислота, а альгинат (механический барьер). Альгинат натрия эффективен не только при кислотном, но и при желчном рефлюксе, отличается высокой безопасностью и поэтому может применяться не

только у взрослых, но и у детей [13, 15]. Другим важным эффектом препарата является эзофагопротекция. Как показано в экспериментальных и клинических работах [13, 21], альгинат и гиалуронат натрия способны повысить резистентность слизистой оболочки пищевода к повреждающему воздействию рефлюктата. Как показало наше исследование, такая эзофагопротекция связана с увеличением экспрессии клаудина 1 на поверхности цитоплазмы слизистой оболочки пищевода. Это приводит к уменьшению проницаемости эпителия за счет укрепления плотных межклеточных контактов. Не менее важно для эзофагопротекции выявленное нами увеличение синтеза защитной слизи, которая образует на поверхности эпителия барьер, препятствующий повреждению эпителиоцитов. Позитивные эффекты эмульсии отмечены не только в пищеводе, но и в желудке.

Выводы

У больных ГЭРБ добавление к стандартной терапии ингибитором протонной помпы и прокинетиком эмульсии «Гиалера» позволило статистически значимо (по сравнению с контрольной группой) уменьшить частоту и выраженность изжоги, степень повреждения пищевода по данным эзофагоскопии, устранить дисфагию и изжогу в ночное время. При морфологическом анализе в слизистой оболочке пищевода отмечено уменьшение степени воспаления и дегенерации эпителия, увеличение синтеза защитной слизи и интеграции эпителия за счет клаудина 1 в плотных контактах. Следовательно, эмульсия стимулирует презепителиальный и эпителиальный барьеры пищевода, что имеет важное значение у больных с неэрозивной формой ГЭРБ, резистентной к обычной антисекреторной терапии.

Работа выполнена при поддержке фармацевтической компании «Ворфармс Фарма».

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — А. Д., Е. Д., Т. З.;

сбор материала — А. Д., Т. З., Ю. Ч., Н. Р., А. С.; обработка материала — А. Д., Е. Д., Т. З., Н. Р.;

написание текста — А. Д., Е. Д., Н. Р.; редактирование — А. Д.

Список литературы

1. Дорофеев А.Э., Афанасьев М.В., Рассохина О.А., Сибилев А.В. Некоторые механизмы эзофагопротекции у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и их коррекция // Сучасна гастроентерол. — 2011. — № 1. — С. 78–83.
2. Ткач С.М. Современные возможности повышения эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Сучасна гастроентерол. — 2014. — № 2. — С. 82–88.
3. Олейникова Н.А., Харлова О.А., Мальков П.Г., Данилова Н.В. Особенности экспрессии клаудинов в новообразованных толстой кишки // Архив патологии. — 2017. — № 79. — С. 28–35.
4. Björkman E. V., Edebo A., Oltean M., Casselbrant A. Esophageal barrier function and tight junction expression in healthy subjects and patients with gastroesophageal reflux disease: functionality of esophageal mucosa exposed to bile salt and trypsin in vitro // Scand. J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 48 (10). — P. 1118–1126.
5. Eusebi L. H., Ratnakumaran R., Yuan Y. et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis // Gut. — 2018. — Vol. 67 (3). — P. 430–440.
6. France M. M., Turner J. R. The mucosal barrier at a glance // J. Cell Sci. — 2017. — Vol. 130 (2). — P. 307–314.
7. Gweon T. G., Park J. H., Kim B. W. et al. Additive effects of rebamipide plus proton pump inhibitors on the expression

- of tight junction proteins in a rat model of gastro-esophageal reflux disease // *Gut Liver*. — 2018. — Vol. 12 (1). — P. 46—50.
8. Gyawali C. P., Azagury D. E., Chan W. W. et al. Nonerosive reflux disease: clinical concepts // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2018. — Vol. 1434 (1). — P. 290—303.
 9. Kim J. J., Kim N., Park J. H. et al. Comparison of tight junction protein-related gene mRNA expression levels between male and female gastroesophageal reflux disease patients // *Gut Liver*. — 2018. — Vol. 12 (4). — P. 411—419.
 10. Mermelstein J., Chait Mermelstein A., Chait M. M. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions // *Clin. Exp. Gastroenterol.* — 2018. — Vol. 11. — P. 119—134.
 11. Oshima T., Miwa H. Gastrointestinal mucosal barrier function and diseases // *J. Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 51 (8). — P. 768—778.
 12. Richter J. E., Rubenstein J. H. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology*. — 2018. — Vol. 154 (2). — P. 267—276.
 13. Salvatore S., Ripeti A., Huysentruyt K. et al. The effect of alginate in gastroesophageal reflux in infants // *Paediatr Drugs*. — 2018. — Vol. 20 (6). — P. 575—583.
 14. Savarino E., Zentilin P., Marabotto E. et al. Drugs for improving esophageal mucosa defense: where are we now and where are we going? // *Ann. Gastroenterol.* — 2017. — Vol. 30 (6). — P. 585—591.
 15. 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. — Vol. 45 (5). — P. 631—642.
 16. Shibutani M., Noda E., Maede K. et al. Low expression of claudin-1 and presence of poorly-differentiated tumor cluster correlation with poor prognosis in colorectal cancer // *Anti-cancer Res.* — 2013. — Vol. 33 (8). — P. 3301—3306.
 17. Sheehan G. M., Kallakury B. V., Sheehan C. E. et al. Loss of claudin-1 and -7 and expression of claudin-3 and -4 correlate with prognostic variables in prostatic adenocarcinomas // *Hum. Pathol.* — 2007. — Vol. 38 (4). — P. 564—569.
 18. Suren D., Yildirim M., Kaya V. et al. Loss of tight junction proteins (Claudin 1, 4 and 7) correlates with aggressive behavior in colorectal carcinoma // *Med. Sci. Monit.* — 2014. — Vol. 20. — P. 1255—1262.
 19. Tack J., Pandolfino J. E. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology*. — 2018. — Vol. 154 (2). — P. 277—288.
 20. Woodland P., Sifrim D. Esophageal mucosal integrity in non-erosive reflux disease // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 48 (1). — P. 6—12.
 21. Yurtcu M., Arbag H., Toy H. et al. The healing effects of tissue glues and healing agent locally applied on esophageal anastomoses // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* — 2010. — Vol. 74 (1). — P. 43—46.

А. Е. Дорофеев¹, О. О. Дядик¹, Т. Д. Звягінцева²,
Ю. В. Чичула¹, М. М. Руденко³, О. А. Стукало⁴

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

² Харківська медична академія післядипломної освіти

³ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

⁴ Українсько-німецький гастроентерологічний центр «БІК-Київ»

Нові можливості терапії гастроезофагеальної рефлюксної хвороби

Мета — оцінити клінічну ефективність у разі додавання емульсії «Гіалера» («Альпіфлор с. р. л.», Італія) до стандартної терапії гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) і вивчити вплив такої комбінації на стан епітелію стравоходу.

Матеріали та методи. Проведено мультицентрове рандомізоване відкрите порівняльне дослідження з паралельним контролем. Під нашим спостереженням перебували 60 хворих на ГЕРХ віком від 18 до 65 років. Жінок було 25 (42%), чоловіків — 35 (58%). Критерієм залучення в дослідження була наявність симптоматики ГЕРБ (насамперед печії), підтвердженої ендоскопічно та морфологічно. Хворих розподілили на дві групи по 30 осіб. Як базисну терапію в обох групах застосовували омепразол у дозі 20 мг двічі на добу і домперидон у дозі 10 мг тричі на добу. У першій групі додатково призначали емульсію «Гіалера» (у стіках по 15 мл) по 1 стіку після їди тричі на добу.

Результати. Частота печії в першій групі після лікування була майже втричі меншою, ніж у групі порівняння ($p = 0,035$). У цій групі була відсутня печія в нічний час, а також дисфагія (у другій групі збереглася майже у 7% хворих). Частота відрижки в обох групах становила відповідно 17 і 20%. Ендоскопічно у другій групі в 4,5 рази частіше, ніж у першій, виявляли езофагіт, причому в 1 хворого — ерозивний. За даними морфологічного дослідження у пацієнтів першої групи відзначено статистично значущу позитивну динаміку.

Висновки. У хворих на ГЕРХ додавання до стандартної терапії інгібітором протонної помпи і прокінетиком емульсії «Гіалера» дало змогу статистично значущо (порівняно з контрольною групою) зменшити частоту і вираженість печії, ступінь пошкодження стравоходу за даними езофагоскопії, усунути дисфагію і печію в нічний час. При морфологічному аналізі в слизовій оболонці стравоходу відзначено зменшення ступеня запалення і дегенерації епітелію, збільшення синтезу захисного слизу та інтеграції епітелію за рахунок клаудину 1 у щільних контактах.

Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, епітелій стравоходу, лікування, дієтичні добавки, «Гіалера».

A. E. Dorofeyev ¹, O. O. Dyadyk ¹, T. D. Zvyagintseva ²,
Yu. V. Chichula ¹, M. M. Rudenko ³, O. A. Stukalo ⁴

¹ P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

² Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

³ O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

⁴ Ukrainian-German gastroenterological center BIK-Kyiv

New possibilities for treatment of gastroesophageal reflux disease

Objective — to evaluate the clinical efficacy of the addition of *Gyalera* emulsion (Alpiflor SRL, Italy) to the standard therapy of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) and to study the effects of such treatment on the state of the esophagus epithelium.

Materials and methods. A multicenter, randomized, open, comparative study with the parallel control has been carried out. It involved 60 patients with GERD aged 18 to 65 years, from them 25 women (42%), and 35 men (58%). The inclusion criteria included the presence of GERD symptoms (primarily heartburn), confirmed endoscopically and morphologically. The participants were divided into two groups of 30 subjects in each. Omeprazole in a dose of 20 mg 2 times a day and domperidone at a dose of 10 mg 3 times a day were used as basic therapy in both groups. In the first group, an additional «Gyalera» emulsion of 15 ml sticks was administered in a dose of 1 stick after a meal 3 times a day.

Results. After the treatment, heartburn frequency in the first group was almost three times lower than in the comparison group ($p=0.035$). This group did not suffer from nighttime heartburn and dysphagia, whereas in the second group it was observed in almost 7% of patients. The incidence of belching after the treatment was 17% and 20% respectively. Esophagitis was detected endoscopically in 4.5 times more often in the second group than in the first, in one patient it was erosive. In the patients of the first group, morphologically significant positive dynamics was defined.

Conclusions. In patients with GERD, the addition of *Gyalera* emulsion to the standard therapy with proton pump inhibitor and prokinetics promoted significant (in comparison with the control group) reduction of the heartburn frequency and severity, the degree of esophagus damage as per the esophagoscopy data, and elimination of dysphagia and nocturnal heartburn. Morphological analysis of esophageal mucosa demonstrated a decrease in the degree of epithelial inflammation and degeneration, and increase in the synthesis of protective mucus and epithelial integration on account of claudine 1 in tight junctions.

Key words: gastroesophageal reflux disease, esophagus epithelium, treatment, dietary supplement, *Gyalera*. □

Контактна інформація

Дорофеев Андрей Едуардович, д. мед. н.
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 7 жовтня 2019 р.