

## ЖЕЛЧНЫЙ РЕФЛЮКС: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ

**О.Я. Бабак**

Институт терапии АМН Украины, Харьков

**Ключевые слова:** желчный рефлюкс, рефлюкс-гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, урсофальк.

**Ж**елчный рефлюкс — синдром, довольно часто сопровождающий наиболее распространенные заболевания верхних отделов пищеварительного канала: хронические гастриты, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь.

Под желчным, или щелочным, рефлюксом принято понимать ретроградное попадание желчи из двенадцатиперстной кишки в анатомически выше расположенные органы — желудок, пищевод и даже ротовую полость. Если заброс желудочного содержимого в пищевод до определенной степени является нормальным явлением — т.н. физиологическим рефлюксом, то желчный рефлюкс — патология. По высоте желчный рефлюкс может быть дуоденогастральным, дуоденогастроэзофагеальным и дуоденогастроэзофагооральным [7, 9].

Дуоденогастральный рефлюкс чаще обусловлен недостаточностью замыкательной функции привратника, хроническим дуоденостазом и связанной с ним гипертензией в двенадцатиперстной кишке. Такие нарушения, как правило, чаще являются результатом анатомических изменений, связанных с оперативным вмешательством: резекцией желудка, гастроэнтеростомией, энтеростомией, ваготомией, холецистэктомией. В значительной степени он обусловлен развитием функциональных нарушений — дискоординацией моторно-эвакуаторной функции верхних отделов пищеварительного канала. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс связан с дополнительным нарушением тонуса и сократительной способности нижнего пищеводного сфинктера.

В настоящее время определены следующие механизмы развития желчного рефлюкса:

- несостоятельность сфинктерного аппарата: дуоденальное содержимое может свободно достигать желудка и пищевода через пилорический и нижний пищеводный сфинктеры;

- антродуоденальная дисмоторика — нарушение координации между антральным, пилорическим отделами желудка и двенадцатиперстной кишкой, которые управляют направлением тока дуоденального содержимого;

- ликвидация естественного антирефлюксного барьера (после частичной гастрэктомии).

Рефлюксат при желчном рефлюксе состоит не только из желчи. В его состав также входят дуоденальный сок и панкреатические ферменты. Наличие этих веществ в желудке является одной из наиболее частых причин развития химического гастрита (гастрита С). Рефлюкс-гастрит (щелочной рефлюкс-гастрит) рассматривается как своеобразная форма заболевания, связанная именно с забросом содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок, которое оказывает повреждающее действие вследствие постоянной травматизации слизистой обо-

лочку желудка компонентами рефлюксата. Желчные кислоты, обладающие детергентными свойствами, способствуют солюбилизации липидов мембран поверхностного эпителия. Такой эффект зависит от концентрации, уровня конъюгации и гидроксирования желчных кислот и, что очень важно, от pH желудочного содержимого. При низких значениях последнего слизистую оболочку повреждают только тауриновые конъюгаты, другие конъюгаты в таких условиях преципитируют. Напротив, при высоких значениях pH, что особенно характерно для культуры резецированного желудка, неконъюгированные и дигидроксильные желчные кислоты обладают значительно большими повреждающими свойствами, чем конъюгированные и тригидроксильные [2, 10, 12].

Определенную роль в повреждении желудочного эпителия играет и лизолецитин, образующийся при дуоденальном гидролизе лецитина панкреатической фосфолипазой А. Известно, что поверхность слизистой оболочки гидрофобна. Это связано с абсорбцией поверхностно-активных фосфолипидов наружной мембраной эпителиоцитов. В условиях эксперимента было показано, что такая гидрофобность резко снижается после кратковременной инкубации кусочка слизистой оболочки в среде, содержащей дезоксихолат натрия: это объясняют действием желчных кислот на фосфолипиды клеточных мембран [8, 13].

Результатом постоянного повреждения слизистой оболочки желудка кишечным содержимым являются дистрофические и некробиотические изменения желудочного эпителия. Морфологические изменения при этом стереотипны: фовеолярная гиперплазия, отек и пролиферация гладкомышечных клеток в собственной пластинке на фоне умеренного воспаления. Фовеолярную гиперплазию определяют как экспансию слизистых клеток. При рефлюкс-гастрите она охватывает исключительно поверхностный эпителий и этим отличается от гастрита типа В (хеликобактерного), для которого характерна гиперплазия не только поверхностного, а и ямочного эпителия слизистой оболочки желудка. Эпителий становится резко уплощенным базофильным, насыщенным РНК и почти не содержащим слизи. В клетках эпителия отмечаются грубая вакуолизация цитоплазмы, пикноз ядер, некробиоз и некроз, который считается началом образования эрозий. Со временем нарастают атрофические изменения, сопровождающиеся прогрессирующим пролиферативным процессом и развитием дисплазии различной степени выраженности, что увеличивает риск малигнизации [1, 6].

При дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе дуоденальное содержимое выполняет роль как бы дополнительного (наряду с желудочным содержимым) патогенетического фактора в развитии поражения пищевода. Дуо-

деногастроэзофагеальный рефлюкс может теоретически обострять гастродуоденальный рефлюкс двумя путями:

- повышения интрагастрального давления и, таким образом, увеличения риска гастроэзофагеального рефлюкса;
- присоединения новых компонентов, таких как дуоденальное содержимое, с желчными кислотами и панкреатическими энзимами, что потенциально вредно для слизистой оболочки пищевода.

В последние годы постоянно увеличивается количество доказательств патогенетической роли дуоденального рефлюксата в развитии пищевода Барретта — одного из осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Пищевод Барретта рассматривается в настоящее время как заболевание с высоким риском развития аденокарциномы пищевода. Исследования показали, что повреждение слизистой оболочки желудка дуоденальным содержимым приводит к развитию не только "химического" гастрита, при котором очевидны отек и кишечная метаплазия, а и "специализированной" кишечной метаплазии — специфического признака пищевода Барретта [3].

Клинические проявления при желчном рефлюксе не отличаются разнообразием. У большей части больных рефлюкс-гастрит протекает бессимптомно. Однако в ряде случаев могут возникать боль в надчревной области жгучего характера, тошнота, рвота с примесью желчи, симптомы демпинг-синдрома. При дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе для большинства пациентов также характерно отсутствие жалоб. Вместе с тем, изредка могут быть следующие проявления: регургитация пищи, изжога, одино- и дисфагия, горечь во рту, тошнота, рвота желчью, боль за грудиной. Для пищевода Барретта нет характерной клинической симптоматики. Это объясняется тем, что измененный цилиндрический эпителий пищевода менее чувствителен к раздражителям, в частности к рефлюксату, чем природный сквамозный. Поэтому у около трети пациентов с пищеводом Барретта вообще не бывает симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а у остальных они выражены крайне слабо.

При постановке диагноза хронического рефлюкс-гастрита учитывают наличие боли и/или ощущения тяжести в надчревной области после еды, особенно после операции (резекции желудка, ваготомии, холецистэктомии) и при хроническом нарушении кишечной проходимости. При фиброгастродуоденоскопии обнаруживают очаговую гиперемиию, отек слизистой оболочки желудка. Желудочное содержимое окрашено в желтый цвет. Привратник, из которого в желудок порционно поступает желчь, зияет. При изучении биоптатов слизистой оболочки желудка выявляют гиперплазию ямочного эпителия, некробиоз и некроз клеток эпителия, отек и полнокровие собственной пластинки без признаков выраженного воспаления, иногда — признаки выраженной атрофии. В качестве метода функциональной диагностики используют 24-часовую рН-метрию, которая дает возможность оценить профиль внутрижелудочной рН, и рентгеноскопию желудка, при которой характерным признаком является регургитация бария из двенадцатиперстной кишки в желудок [4, 5, 11].

Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни основывается на проведении мониторинга рН. При этом оценивают частоту и высоту рефлюкса, наличие в течение суток эпизодов желчного, кислого и/или смешанного рефлюксов (при желчном рефлюксе значения интрагастральной рН >7). Следует отметить, что

признаков эзофагита (гиперемии, эрозивно-язвенных деструкций слизистой оболочки пищевода), выявляемых при эзофагогастроскопии, у большинства больных может не быть даже при выраженных жалобах. Это наиболее часто встречающийся клинический вариант гастроэзофагеальной рефлюксной болезни — незрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Дифференциальную диагностику следует проводить с кислым гастроэзофагеальным рефлюксом, эзофагеальной карциномой, пептическими язвами верхних отделов пищеварительного канала. Следует особо отметить, что дуоденогастральный рефлюкс часто сопровождается пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, когда нарушена моторно-эвакуаторная координация. Однако при заживлении язв и стихании воспаления в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны явления рефлюкса, как правило, проходят.

Медикаментозное лечение желчного рефлюкса проводят в комплексе с базисной терапией основного заболевания. Оно направлено на нейтрализацию раздражающего действия компонентов дуоденального содержимого на слизистые оболочки желудка и пищевода, обеспечение их адекватного опорожнения и клиренс.

Для лечения рефлюкс-гастрита и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни используют средства, ускоряющие опорожнение желудка и пищевода, повышающие тонус нижнего пищеводного сфинктера. К наиболее эффективным из них относят селективные прокинетики (мотилиум, цизаприд). В тех случаях, когда заболевание сопровождается повышенным кислотообразованием, необходимо назначать антисекреторные препараты (предпочтение следует отдавать ингибиторам протонной помпы последних поколений — контралок, париету, нексиуму). Для химического связывания желчных кислот и лизолецитина в рефлюксате традиционно используют антациды (фосфалюгель, маалокс), которые не снижают выработку соляной кислоты, что особенно важно при сохраненной или пониженной желудочной секреции. Кроме того, антациды обладают цитопротективными свойствами (усиливают выработку муцина и гидрокарбонатов), что благоприятно действует на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны, поскольку продукция последних при желчном рефлюксе снижается. В целях цитопротекции рекомендуют также назначать сукральфат по 1 г 3—4 раза в сут в межпищеварительный период.

Вместе с тем для устранения именно желчного рефлюкса антисекреторные препараты, прокинетики и антациды недостаточно действенны. Стандартом лечения желчного рефлюкса считается препарат урсодезоксихолевой кислоты — урсофальк. Смысл его применения состоит в том, что урсодезоксихолевой кислоте свойственно изменять пул желчных кислот из токсичных на нетоксичные. Другими словами, под воздействием урсофалька желчные кислоты, содержащиеся в рефлюксате, переходят в водорастворимую форму, которая в меньшей степени раздражает слизистую оболочку желудка и пищевода. При лечении урсофальком в большинстве случаев исчезают или становятся менее интенсивными такие симптомы, как отрыжка горьким, неприятные ощущения в животе, рвота желчью.

Исследования последних лет показали, что при желчном рефлюксе оптимальной для урсофалька следует считать дозу 500 мг в 1 сут (по 250 мг в 2 приема). Длительность курса лечения не менее 2 мес.

Таким образом, желчный рефлюкс, встречающийся довольно часто, не самостоятельное заболевание, а синдром, который сопровождает ряд заболеваний верхних отделов пищеварительного канала: хронические гастриты, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Желчь и дуоденальное содержимое, являющиеся частью рефлюксата, контактируя со слизистыми оболоч-

ками желудка и пищевода, вызывают дополнительные нарушения (воспалительные, деструктивные и диспластические) в поверхностном эпителии. Для лечения заболеваний, сопровождающихся желчным рефлюксом, базисную терапию целесообразно дополнять приемом урсодезоксихолевой кислоты, поскольку данный препарат можно рассматривать, как средство патогенетической направленности.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада.— X, 1998.— 496 с.
2. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.— К.: Интерфарма, 2000.— 175 с.
3. Белова Е.В., Вахрушев Я.М. Характеристика агрессивных протективных факторов при эрозивном поражении слизистой оболочки гастродуоденальной зоны // Терапевт. арх.— 2002.— № 2.— С. 17—20.
4. Вахрушев Я.М., Никишина Е.В. Комплексное изучение патогенетических механизмов эрозивного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки // Рос. гастроэнтерол. журн.— 1998.— №3.— С. 22—29.
5. Гончарик И.И. Клиническая гастроэнтерология.— Минск: Интерпрессервис, 2002.— 334 с.
6. Ткаченко Е.И., Голофеевский В.Ю., Саблин О.А. Клинические и функционально-морфологические особенности хронического рефлюкс-гастрита // Рос. гастроэнтерол. журн.—

1999.— №1.— С. 9—17.

7. Фролькис А.В. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта.— Л.: Медицина, 1991.— 221 с.
8. Dixon M., Neville P., Mapstone N. et al. Bile reflux gastritis and Barrett's esophagus: Further evidence of a role for duodenogastroesophageal reflux? //GUT 2001, 49:359—363.
9. Florckermeier V. Cholestatic Liver Disease, Dr Falk Pharma GmbH, 2001, 118 p.
10. Neuberger J. Immune effects of ursodeoxycholic acid In: Berg P., Lohse A., Tiegs G., Wendel A. Autoimmune Liver Disease. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 1997, P. 93—103.
11. Stendal C. Practical guide to gastrointestinal function testing Medtronic Synectics, 1997, 280 p.
12. Stefaniwsky A. et al. Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis. Gastroenterol. 89 1000—1004, 1985.
13. Ventura P. et al. A double-blind controlled trial of the efficacy and safety of taurohyodeoxycholic acid in the treatment of dyspeptic disturbances associated with gallstones or other hepatic disorders // Clin. Drug Invest. 11:77—83, 1996.

## ЖОВЧНИЙ РЕФЛЮКС: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ І ЛІКУВАННЯ

### О.Я. Бабак

У статті висвітлено сучасні погляди на патогенез та лікування жовчного рефлюксу. Описано морфологічні зміни, що відбуваються в процесі ураження слизової оболонки шлунка вмістом кишечника. Розглянуто клінічні вияви та питання діагностики рефлюкс-гастриту і гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби. Наведено сучасні засоби для лікування цих захворювань, однак стандартом лікування жовчного рефлюксу на сьогодні слід вважати препарат урсодезоксихолевої кислоти (урсофальк).

## BILE REFLUX: MODERN VIEW IN PATHOGENESIS AND TREATMENT

### O.Ya. Babak

In the article, modern views on the bile reflux pathogenesis and treatment are elucidated. Morphological changes are described, which take place in the process of gastric mucous membrane damaging by intestine contents. Clinical manifestations and diagnostic issues of reflux-gastritis and gastroesophageal reflux disease are examined. Modern preparations for the treatment of these disorders are presented, but for today, ursodeoxycholic acid preparation - ursofalk, should be considered as the standard for bile reflux treatment.