

# Билиарный рефлюкс в патогенезе ГЭРБ: терапевтическое значение урсодезоксихолевой кислоты



М.Б. Щербинина

**П**олагают, что среди заболеваний пищевода доля гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) составляет около 75%. Ее ведущими симптомами признаны изжога и регургитация (кислая отрыжка, срыгивание), а наиболее распространенным осложнением – рефлюкс-эзофагит. Несмотря на это, заболевание в целом характеризуется как бессимптомным течением, так и широким спектром клинических проявлений – от слабовыраженных симптомов рефлюкса до развития осложнений в виде язвенного поражения пищевода, пищеводных стриктур и формирования пищевода Барретта с тенденцией к малигнизации. Повышенное внимание уделяется внепищеводным проявлениям ГЭРБ, включающим кардиальные, бронхопальмональные и орофарингеальные заболевания.

Гастроэзофагеальный рефлюкс – ретроградное перемещение содержимого желудка в нижние отделы пищевода – представляет собой обычное явление, которое имеет место несколько раз в день у здоровых людей после приема пищи. Каким образом естественный процесс трансформируется в ГЭРБ, до сих пор остается неясным. Принято считать, что особенности формирования ГЭРБ связаны с увеличением частоты и продолжительности эпизодов рефлюкса, высотой заброса рефлюксата и повреждающими эффектами его составляющих. В настоящее время активно обсуждаются различные факторы риска развития заболевания. Вероятно, ГЭРБ относится к квазиэндогенным заболеваниям и является в первую очередь результатом повреждения структурной и функциональной целостности нижнего пищеводного сфинктера (НПС) как антирефлюксного барьера. В целом признано, что в основе ГЭРБ лежит дискоординация моторно-эвакуаторной функции верхних отделов пищеварительного тракта, обеспечивающая доступ агрессивных субстанций из желудка и двенадцатиперстной кишки в пищевод. В качестве одного из таких нарушений рассматривают билиарный, или желчный, рефлюкс.

Под билиарным 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 может быть природным феноменом, то билиарный рефлюкс, являясь частью дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР), всегда расценивается как патологическое состояние.

Попадание желчи в желудок происходит при дуоденогастральном рефлюксе. Последний обусловлен недостаточностью замыкательной функции привратника, хроническим дуоденостазом и связанной с ним гипертензией в двенадцатиперстной кишке. Этот рефлюкс может возникать как функциональное нарушение моторики, либо, в подавляющем большинстве случаев, на фоне воспалительных изменений этой области, сопровождающая многие заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта (гастриты, дуодениты, язвенную болезнь, гепатобилиарную патологию, поражения поджелудочной железы и др.). Постоянная антродуоденальная моторная дискоординация также может быть результатом анатомических изменений, связанных с оперативным вмешательством: резекцией желудка, гастроэнтостомией, энтеростомией, ваготомией, холецистэктомией. ДГЭР наблюдается при дополнительных нарушениях тонуса и сократительной способности НПС. В качестве методов функциональной диагностики рефлюксов используют рентгеноскопию и ультразвуковое исследование верхних

отделов пищеварительного тракта, при которых характерным признаком является регургитация содержимого (соответственно бария или воды) из двенадцатиперстной кишки в желудок и далее в пищевод.

Что касается повреждающего воздействия рефлюксата на слизистую оболочку пищевода, накоплены многочисленные доказательства доминирующей роли соляной кислоты желудочного сока. Так, общая продолжительность удержания пищеводного pH <4, не превышающая в норме 1 ч в течение суток, у пациентов с ГЭРБ увеличивается до 4-14,5 ч.

В 2001 г. было сформулировано такое понятие, как постпрандиальный кислотный карман. Этот карман располагается в верхнем отделе желудка сразу за НПС. У пациентов с ГЭРБ после еды происходит более значительное растягивание этой части стенки желудка, чем у здоровых людей (4-6 см по сравнению с 2 см в норме). После еды проксимальный отдел желудка практически не подвергается буферному эффекту пищи и остается сильнокислым, в то время как более дистальные отделы желудка становятся менее кислыми. Кислотный карман в проксимальном отделе желудка может существовать до 2 ч после приема пищи, сохраняя высокую кислотность содержимого.

Небуферизированный кислотный карман начинается в непосредственной близости от гастроэзофагеальной зоны перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический. Каждый раз, когда НПС не сокращается, эзофагеальная слизистая оболочка подвергается воздействию желудочного сока с высокой кислотностью. Кислотность рефлюксата определяется положением кислотного кармана относительно диафрагмы: чем ближе, тем выше риск развития кислотного рефлюкса.

Признание кислотного рефлюкса центральным звеном патогенеза ГЭРБ сделало его основной мишенью терапевтической тактики. В этой связи базисными препаратами для лечения пациентов с ГЭРБ в последние годы считаются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Данная группа лекарственных средств объединяет мощные супрессоры секреции соляной кислоты париетальными клетками желудка. В соответствии с современной стратегией терапии ИПП должны назначаться при любой форме ГЭРБ на срок не менее 8 нед с последующим приемом в поддерживающей дозе в течение от 6 мес до 2 лет. Базисная антисекреторная терапия имеет высокую эффективность при кислотозависимых симптомах и незначительную при меньшей зависимости ГЭРБ от гиперпродукции соляной кислоты, поэтому использование ИПП не всегда приводит к желаемому результату. Это подвергло сомнению первоначальное предположение о том, что рефлюксат обязательно должен быть кислым ( $\leq \text{pH } 4$ ) с активированным пепсином, способным разрушить межклеточные

контакты покровного эпителия пищевода. В качестве наиболее вероятных причин недостаточной эффективности ИПП называют смешанные рефлюксаты.

## Диагностика составляющих рефлюксата

В качестве понятия, альтернативного дефиниции «кислый рефлюкс», С.А. Pellegrini в 1978 г. предложил термин «щелочной рефлюкс». Критерием диагностики щелочного рефлюкса стало выявление эпизодов повышения pH пищевода >7 на основании данных 24-часовой внутрипищеводной pH-метрии. Было обнаружено, что приблизительно треть всех эпизодов рефлюксов относится к слабокислым.

Вместе с тем на практике оказалось, что достоверное определение щелочного рефлюкса сопряжено с рядом технических трудностей: необходимостью использования при pH-метрии только стеклянных электродов, диетическими ограничениями, санацией зубов и ротовой полости перед исследованием, отсутствием дилатации стриктур пищевода во избежание накопления слюны. В целом изучение проблемы щелочного рефлюкса в 1980-1990-е гг. показало, что увеличение значений пищеводного pH >7 чаще всего обусловлено повышенной продукцией слюны или бикарбонатов пищеводными железами, а не забросом дуоденального содержимого.

Исследования, основанные на изучении эффектов прямой аспирации содержимого пищевода, демонстрируют противоречивые результаты, что обусловлено методическими различиями, разной длительностью процедуры и т. д. Сложность анализа заключается в малом количестве жидкости в пищеводном рефлюксате. Так, в одной из работ показано, что концентрация желчных кислот при эзофагите и пищеводе Барретта достоверно выше только в постпрандиальный период.

На качественно новый уровень изучение щелочного рефлюкса поднялось благодаря появлению возможности пищевода мониторинга билирубина как pH-независимого фактора. Использование комбинированного многоканального внутрипросветного импеданс- и pH-мониторинга позволило разделить рефлюксат по pH и составу: кислый; слабокислый ( $4 < \text{pH} < 7$ ); щелочной ( $\text{pH} > 8,5$ ); желчный, или билиарный (по концентрации билирубина); газовый (воздух с влажностью 100%). В настоящее время лучшим для диагностики билиарного рефлюкса признан метод фиброоптической спектрофотометрии, основанный на определении абсорбционного спектра билирубина. Метод был зарегистрирован в 1993 г. под названием Bilitec 2000. Показана его высокая чувствительность при динамическом мониторинге билиарного рефлюкса.

Комбинация пищеводной pH-метрии и автоматического исследования рефлюксата позволяет оценить профиль забрасываемых в пищевод желчных кислот и его корреляцию с уровнем pH. Установлено, что суммарная концентрация желчных кислот

у пациентов с эрозивным эзофагитом в среднем достигала значения 124 ммоль/л, а при пищеводе Барретта и/или стриктуре пищевода – >200 ммоль/л. В контрольной группе этот показатель составил всего лишь 14 ммоль/л. В группе больных с пищеводом Барретта преобладал смешанный рефлюксат (80% случаев), тогда как в группе пациентов с эрозивным эзофагитом доля случаев смешанного рефлюкса составляла только 40%. Пул желчных кислот был представлен в основном хенолевой, таурохолевой и гликохолевой кислотами. На фоне антисекреторной терапии соотношение «неконъюгированные/конъюгированные желчные кислоты» смещалось в пользу первых.

Таким образом, в клинической практике у большинства пациентов рефлюксат имеет смешанный характер, как правило, с преобладанием соляной кислоты. Значение внутрипищеводного pH определяет преобладание того или иного компонента рефлюксата, образованного в результате смешивания в желудке щелочного дуоденального секрета с кислым желудочным содержимым. Можно согласиться, что наиболее точно отражает сущность патологического процесса заброса содержимого двенадцатиперстной кишки в пищевод понятие ДГЭР. Очевидно, что «чистый» щелочной рефлюкс дуоденального содержимого, т. е. не имеющий примеси соляной кислоты, возможен только в условиях полного анацидного состояния (например, в результате тотальной гастрэктомии). Поэтому термин «щелочной рефлюкс» нельзя признать корректным, он не может служить синонимом ДГЭР. Вместе с тем с учетом значимой роли желчных кислот в патогенезе повреждения слизистой оболочки пищевода термин «билиарный, или желчный, рефлюкс» имеет право на существование.

## Патогенез повреждения слизистой оболочки пищевода при билиарном рефлюксе

Компоненты дуоденального содержимого, повреждающие слизистую оболочку пищевода, представлены желчными кислотами, лизолецитином и протеолитическими ферментами, основным из которых является трипсин. Принято считать, что ведущая роль в патогенезе повреждения пищевода при билиарном рефлюксе принадлежит желчным кислотам. Желчные кислоты составляют около 60% органических соединений желчи и, по сути, являются ее единственным функциональным компонентом. Наиболее изучено их многофакторное воздействие на слизистую оболочку верхних отделов пищеварительного тракта.

Первичные желчные кислоты (холевая и хенодесоксихолевая) образуются в гепатоцитах из холестерина, конъюгируются с глицином и таурином (в соотношении 1:3) и попадают в составе желчи в кишечник, где около 90% этих кислот без изменений всасываются. Вторичные желчные кислоты (десоксихолевая и литохолевая) образуются под воздействием



М.Б. Щербинина, д.м.н., професор, Медичинський центр амбулаторного обслуговування дітей і взрослых, г. Дніпропетровськ

## Билиарний рефлюкс в патогенезі ГЭРБ: терапевтичне значення урсодезоксихолевої кислоти

Продолжение. Начало на стр. 14.

У пациентов, не отвечающих на терапию, выполняются различные эндоскопические и оперативные вмешательства, направленные как на уменьшение ДГЭР, так и на ликвидацию обусловленных им осложнений, в первую очередь метаплазии пищевода эпителия: фундопликация по Ниссену, наложение анастомоза по Ру, поворот двенадцатиперстной кишки и др.

Важно отметить, что, с точки зрения доказательной медицины, достоверных данных в пользу в эффективности всех перечисленных выше препаратов при ДГЭР недостаточно. Хирургические вмешательства требуют наличия соответствующего оборудования, квалифицированных специалистов и адекватных программ реабилитации пациентов. На основании приведенных выше работ следует признать, что вклад ДГЭР в патогенез ГЭРБ, в т. ч. ее тяжелых форм, заслуживает дальнейшего изучения. Это определяет необходимость проведения исследований, посвященных данной проблеме.

### УДХК в лечении билиарного рефлюкса при ГЭРБ

Основанием для применения УДХК при гастрите и эзофагите, обусловленных ДГЭР, служит ее цитопротекторный эффект. Хорошо известно, что регулярный прием УДХК ведет к вытеснению гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторами желчных кислот в подвздошной кишке и индукции холереза, богатого бикарбонатами,

что приводит к увеличению пассажа желчи и повышенному выведению токсичных желчных кислот через кишечник. В результате этого происходит изменение пула желчных кислот из токсичных на нетоксичные. Другими словами, под воздействием УДХК желчные кислоты, содержащиеся в рефлюксате, переходят в водорастворимую форму, которая в меньшей степени раздражает слизистую оболочку желудка и пищевода. При лечении УДХК в большинстве случаев исчезают или становятся менее интенсивными такие симптомы, как отрыжка горьким, неприятные ощущения в животе, рвота желчью.

Относительно недавно (около 10 лет назад) было установлено, что применение УДХК ведет к снижению концентрации ионизированного кальция в клетках, что предотвращает выход цитохрома С из митохондрий и блокирует активацию каспаз, т. е. блокирует внутренний путь апоптоза. Предотвращение индуцированного пулом гидрофобных желчных кислот апоптоза эпителиоцитов ведет не только к редукции клинической симптоматики, но и к улучшению эндоскопических признаков состояния слизистой оболочки желудка и пищевода. Способность УДХК замещать агрессивные желчные кислоты и ее цитопротекторный эффект используются при лечении пищевода Барретта.

Возможность применения УДХК при эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны длительное время сдерживалась мнением о том, что холеретический эффект желчных кислот может

усугублять течение этого процесса. Однако это относится лишь к препаратам желчных кислот на основе хенодесоксихолевой кислоты в связи с ее известными детергентными свойствами. Исследования в этом направлении показали, что урсотерапия не оказывает отрицательного влияния на состояние слизистой оболочки пищеварительного тракта.

В эксперименте на разных лабораторных моделях было продемонстрировано минимальное повреждающее действие УДХК на слизистую оболочку пищевода и желудка, скорее даже показана ее способность снижать негативное влияние эндогенных желчных кислот.

В результате анализа безопасности УДХК профиль нежелательных эффектов этого лекарственного средства после 2-летнего назначения выглядит следующим образом: диарея развилась у 1 (1,32%) пациента, уровень креатинина сыворотки крови повысился у 1 (1,32%) больного, глюкоза крови – у 1 (1,32%) участника, лейкопения выявлена у 2 (2,63%) обследованных, пептическая язва – у 1 (1,32%) пациента, кожная сыпь – у 2 (2,63%) человек. В сравнительном исследовании эффективности и безопасности УДХК и хенодесоксихолевой кислоты при желчно-каменной болезни (прием в течение года) было показано, что УДХК обладает меньшим числом побочных эффектов, а влияние на слизистую оболочку вообще не отражено среди нежелательных явлений.

Наиболее известным препаратом УДХК является Урсофальк компании Dr. Falk Pharma GmbH (Германия). С ним

в Европе проведено большинство исследований по клинической эффективности и безопасности УДХК. Их итогом стали более 4 тыс. научных публикаций. Урсофальк утвержден в качестве стандарта, полную фармакологическую и клиническую эквивалентность которому должен подтвердить любой препарат УДХК другого производителя для регистрации в Евросоюзе.

Урсофальк представлен капсулами (250 мг), таблетками (500 мг) и суспензией для приема внутрь (250 мг/5 мл), что удобно при индивидуальном подборе лечения. Исследования последних лет показали, что при билиарном рефлюксе оптимальной для Урсофалька следует считать дозу 500 мг/сут (по 250 мг в 2 приема).

Установлено, что концентрация УДХК в желчи растет в зависимости от дозы и достигает плато при применении в дозе 10-14 мг/кг/сут. Последующее увеличение суточной дозы не приводит к повышению концентрации УДХК в желчи из-за снижения всасывания в кишечнике. В связи с аутоингибированием всасывания УДХК необходимо учитывать, что максимальная доза на один прием должна составлять не более 750 мг. Поэтому увеличивать рекомендованную дозу, рассчитывая на повышение клинической эффективности, не стоит. Уменьшение выраженности или полное исчезновение диспептических жалоб обычно достигается через 2 мес применения Урсофалька.

Таким образом, благодаря купированию клинической симптоматики, благотворному влиянию на слизистую оболочку, а также целому ряду биохимических эффектов, направленных на цитопротекцию в сочетании с антиапоптотическим действием, назначение УДХК следует считать патогенетически обоснованным при ГЭРБ с билиарным рефлюксом, особенно для снижения его канцерогенного потенциала.

Список литературы находится в редакции. 3v



Міністерство Охорони здоров'я України  
Національна академія медичних наук України  
Державний Експертний Центр МОЗ України  
Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

**12-14**  
листопада  
2015 року



**Академія Інсульту**  
НАУКОВО-ОСВІТНІЙ ФОРУМ

**М. Київ**  
вул. Дорогожицька, 9  
НМАПО  
імені П.Л. Шупика

**Інформаційно-освітній форум для фахівців  
АКАДЕМІЯ ІНСУЛЬТУ – 2015**

**12 листопада**

- Стандартизація надання медичної допомоги при інсульті. Спільне пленарне засідання Української асоціації боротьби з інсультом та Європейської організації інсульту (ESO)
- Проект ESO-EAST: нові можливості для створення системи інсультної допомоги в Україні

**13 листопада**

- Засідання фахових Клубів: Клуб фахівців тромболітизму, Клуб фахівців нейрореабілітації
- Школа об'єктивної неврології «Діагностичні шкали та доназові методи діагностики в інсультології»
- Школи для неврологів: «Профілактика інсульту: клінічні настанови – 2015», «Школа профілактики тромбоемболічних ускладнень», «Школа клінічної нутріціології»

**14 листопада**

- Мультидисциплінарний тренінг-практикум «Медична допомога пацієнтам із спастичністю після інсульту: впровадження мультидисциплінарного клінічного протоколу в сучасну медичну практику» Генеральний медичний партнер заходу МЦ «Універсальна клініка «Оберіг»

Партнери:



Генеральний інформаційний партнер: **МОРИОН**

Інформаційні партнери: **ЧАСОПИС**, **Аптека**, **Медісінга**, **Здоров'я України**, **Заславський**, **Therapia**

Координатор Проекту – Марина Віталівна Гуляєва  
тел./факс +38 (044) 558-16-82, моб. +38 (067) 465-56-61, mgulyayeva@gmail.com

Інформація щодо участі в форумі – на сайті [www.uabi.org.ua](http://www.uabi.org.ua)



Міністерство охорони здоров'я України  
Національна академія медичних наук України  
Асоціація кардіологів України  
ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»

**XVI НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС  
КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ**



**Інформаційне повідомлення № 1**

**23–25 вересня 2015 р., м. Київ**