

Патогенетическое и терапевтическое значение желчных кислот при рефлюкс-гастрите

Т. Л. Лапина, И. М. Картавенко, В. Т. Ивашкин

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета и Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Pathogenic and therapeutic role of bile acids at reflux-gastritis

T.L. Lapina, I.M. Kartavenko, V.T. Ivashkin

Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university» Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Представить данные о патогенетическом значении желчных кислот для верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и описать лечебные свойства урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) при рефлюкс-гастрите.

Основные положения. Рефлюкс-гастрит — это химический гастрит, морфологическими признаками которого служат фовеолярная гиперплазия, отек, пролиферация гладкомышечных волокон собственной пластинки слизистой оболочки, незначительно выраженное хроническое воспаление. Имеются доказательства связи кишечной метаплазии с дуоденогастральным рефлюксом (ДГР).

Желчные кислоты при определенных условиях обладают повреждающим воздействием на слизистую оболочку желудка и всего ЖКТ. Они могут увеличивать внутриклеточную концентрацию кальция, который в качестве вторичного мессенджера отвечает за токсические эффекты желчных кислот. В желудке увеличение внутриклеточного кальция стимулирует секрецию пепсиногена и кислотную продукцию, что при ослаблении цитопротективных факторов под воздействием ДГР может вызывать повреждение слизистой оболочки. Современная точка зрения связывает желчные кислоты с целым рядом новообразований органов пищеварения,

The aim of review. To present data on pathogenic significance of bile acids for upper regions of *gastro-intestinal tract* (GIT) and to describe medical properties *ursodeoxycholic acid* (UDCA) at reflux-gastritis.

Summary. Reflux-gastritis is chemical type gastritis, morphologically manifested by foveolar hyperplasia, edema, proliferation of smooth-muscle fibres of lamina propria, insignificant chronic inflammation. There is evidences of relation of intestinal metaplasia to *duodeno-gastric reflux* (DGR).

Bile acids at certain conditions possess damage effect on mucosa of the stomach and all GIT. They can increase endocellular concentration of calcium which is responsible for toxic effects of bile acids as a secondary messenger. Increase of endocellular calcium stimulates secretion of pepsinogen and acid production in the stomach, that in the case of decreased cytoprotective factors by DGR can cause changes mucosal injury. According to the modern point of view bile acids are associated with a lot of neoplasms of digestive organs, including esophageal, stomach, small intestine, liver, pancreas and colorectal cancer. Exposition of bile acids results in formation of active forms of oxygen and nitrogen, damage of DNA, mutagenicity, induction of apoptosis in short-term prospect and resistance to apoptosis in long-term prospect. Gastric remnant gastritis is con-

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: tatlapina@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская д. 1, стр. 1

Lapina Tatyana L — MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: tatlapina@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

включая рак пищевода, желудка, тонкой кишки, печени, поджелудочной железы и колоректальный рак. Экспозиция желчных кислот приводит к появлению активных форм кислорода и азота, повреждению ДНК, мутагенезу, индукции апоптоза в краткосрочной перспективе и резистентности к апоптозу в длительной перспективе. Гастрит культуры желудка служит предраковым заболеванием, при этом в канцерогенезе существенная роль отводится желчным кислотам.

УДХК обладает холеретическим эффектом и способностью вытеснять токсические гидрофобные желчные кислоты. Она защищает от оксидативного стресса, стабилизирует клеточные мембраны и ингибирует апоптоз. При рефлюкс-гастрите УДХК приводит к купированию клинической симптоматики, улучшению состояния слизистой оболочки желудка и пищевода, а также проявляет ряд цитопротективных свойств.

Заключение. Назначение УДХК патогенетически обосновано у ряда пациентов, страдающих рефлюкс-гастритом и *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ) с доказанным щелочным рефлюксом. Цитопротективный и антиапоптотический эффекты УДХК при рефлюкс-гастрите особенно значимы с точки зрения нивелирования канцерогенного потенциала желчных кислот.

Ключевые слова: рефлюкс-гастрит, ГЭРБ, урсодезоксихолевая кислота, желчные кислоты, дуоденогастральный рефлюкс.

sideres to be a premalignant disease, thus bile acids play essential role in carcinogenesis.

UDCA possesses choleric effect and ability to displace toxic hydrophobic bile acids. It protects from oxidative stress, stabilizes cell membranes and inhibits apoptosis. At reflux-gastritis UDCA relieves clinical symptoms, improves of state of mucosa of the stomach and esophagus, and possess series of cytoprotective properties.

Conclusion. Prescription of UDCA is pathogenically proved in patients with reflux-gastritis and *gastroesophageal reflux disease* (GERD) with non-acidic refluxes. Cytoprotective and antiapoptotic effects of UDCA at reflux-gastritis are especially significant from the point of view of smoothing cancerogenic potential of bile acids.

Key words: reflux-gastritis, GERD, ursodeoxycholic acid, bile acids, duodenogastric reflux.

Рефлюкс-гастрит как следствие *дуоденогастрального рефлюкса* (ДГР) может представлять отдельную проблему при некоторых органических заболеваниях и функциональных расстройствах органов пищеварения, а также у больных, которые перенесли гастрэктомию или холецистэктомию [1–3]. Сложности объективной диагностики и отсутствие клинических рекомендаций при этом заболевании объясняют большое число вопросов по тактике ведения таких больных. Доказано, что дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс обуславливает развитие более тяжелых форм эзофагита и осложненной *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), чем изолированный кислый рефлюкс [4–6]. Повреждающее действие желчных кислот на слизистую оболочку верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) продолжает оставаться в фокусе внимания современной гастроэнтерологии.

В настоящее время мы пользуемся классификацией гастрита, которая называется обновленной Сиднейской системой, принятой в 1990 г. на мировом конгрессе гастроэнтерологов в Сиднее и модифицированной в 1994 г. на конгрессе в Хьюстоне. Согласно разработанным положениям, рефлюкс-гастрит является химическим или реактивным гастритом. Характерная гистологическая картина

и определенные этиологические факторы позволяют выделить специальные формы гастрита и дифференцировать их от гастрита, вызванного инфекцией *H. pylori*. Причиной реактивного гастрита служат химические раздражители. Если основным повреждающим фактором является желчь, то речь идет о желчном (билиарном) или рефлюкс-гастрите. Гастрит, вызванный нестероидными противовоспалительными препаратами, также относится к химическим гастритам [7].

Диагноз любой формы гастрита — диагноз морфологический. Классическое морфологическое описание релюкс-гастрита приведено в Сиднейской системе: это фовеолярная гиперплазия, отек, пролиферация гладкомышечных волокон собственной пластинки слизистой оболочки, при этом хроническое воспаление минимально выражено [7].

G. M. Sobola и соавт. в 1993 г. сопоставили особенности гистологической картины и концентрации желчных кислот в желудочном соке [1]. Важно отметить, что таким образом рефлюкс-гастрит был диагностирован не только у лиц, перенесших операции на желудке, но и у пациентов без операции в анамнезе. Корреляцию гистологической картины с концентрацией желчных кислот устанавливали по восьми признакам — хроническое воспаление, активность воспаления, атрофия,

кишечная метаплазия, фовеолярная гиперплазия, отек собственной пластинки слизистой оболочки, полнокровие сосудов и степень колонизации *H. pylori*. Каждый из этих признаков оценивали полуколичественно в баллах от 0 до 3, опираясь на визуально-аналоговую шкалу Сиднейской системы (0 — отсутствие признака, 3 — его максимальная выраженность). Описана обратная ассоциация между уровнем желчных кислот и степенью колонизации инфекцией антрального отдела желудка. Так, например, несоответствие между скудным количеством *H. pylori* и выраженным лимфоплазмочитарным инфильтратом, по мнению исследователей, может свидетельствовать в пользу дуоденогастрального рефлюкса и билиарного гастрита. Логистическая регрессия показала, что хроническое воспаление связано с высокой концентрацией желчных кислот в желудочном соке, а степень колонизации *H. pylori*, наоборот, снижается при повышении их содержания.

Авторам удалось не только подвести итоги обследования 350 пациентов и дать описание морфологической картины рефлюкс-гастрита, но и с помощью коэффициентов регрессии разработать количественный индекс, который позволяет оценить вероятность билиарного гастрита. *Индекс билиарного рефлюкса* (BRI) вычисляется как сумма баллов отека слизистой оболочки (балл умножается на коэффициент 7), кишечной метаплазии (балл умножается на 3), хронического воспаления (коэффициент 4) за вычетом балла, характеризующего плотность колонизации *H. pylori* (коэффициент 6). Вычисленный BRI более 14 с высокой чувствительностью (70%) и специфичностью (85%) свидетельствует о концентрации желчных кислот в желудке $>1,00$ ммоль/л [1].

Кишечную метаплазию многие исследователи рассматривают как типичный морфологический признак рефлюкс-гастрита, а патогенетическую связь билиарного рефлюкса и кишечной метаплазии считают установленной.

В исследовании, выполненном в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», были сопоставлены данные модифицированной рН-метрии и морфологическая картина слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) у больных с различными клиническими вариантами *функциональной диспепсии* (ФД). Варианты ФД выделяли в соответствии с Римскими критериями II в зависимости от преобладающего симптома: язвенноподобный (чаще всего беспокоит боль в эпигастральной области) или дискинетический (наиболее частые жалобы — дискомфорт в эпигастральной области, раннее насыщение, тошнота). В соответствии с целями исследования был модифицирован рН-метрический зонд, что позволило устанавливать измерительные электроды в ДПК,

антральном отделе и теле желудка. Состояние слизистой оболочки оценивали в соответствии с модифицированной Сиднейской системой в биоптатах из средней трети тела и антрального отдела желудка, кроме того проводили гистологическое исследование биоптатов из луковицы и залуковичного отдела ДПК [8].

Кишечная метаплазия была выявлена у больных с дискинетическим вариантом ФД (в 20% случаев) в отличие от язвенноподобного варианта, при котором она не обнаружена ни у одного пациента. Кишечная метаплазия традиционно ассоциируется с атрофическим гастритом. Вместе с тем в нашем исследовании не было статистически достоверных корреляций между кишечной метаплазией и выраженностью атрофии слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка. При дискинетическом варианте ФД по данным рН-метрии удалось выделить подгруппу с достоверно высокими показателями интрагастрального рН как результат дуоденогастрального рефлюкса желчи. Таким образом, кишечную метаплазию у пациентов с дискинетическим вариантом ФД мы связываем с наличием интенсивного дуоденогастрального рефлюкса, который служит отражением нарушенной моторики у данной подгруппы больных в рамках ФД [8].

Ассоциация кишечной метаплазии с билиарным гастритом вновь подтверждена у 2283 больных при сопоставлении атрофии и кишечной метаплазии с концентрацией желчных кислот. Вне зависимости от наличия или отсутствия инфекции *H. pylori* авторы не смогли доказать связь атрофии с высокой концентрацией желчных кислот. Однако риск развития кишечной метаплазии был повышен при условии высокой концентрации желчных кислот независимо от *H. pylori*-статуса [9].

Важнейшим аспектом проблемы билиарного гастрита служит его взаимодействие с *H. pylori*. Распространенность последней высокая, в Российской Федерации свыше 80% взрослого населения инфицированы и имеют геликобактерный гастрит. Таким образом, вероятность сочетания обоих патологических факторов — *H. pylori* и ДГР — у одного пациента чрезвычайно велика. G. M. Sobola и соавт., как уже было отмечено, получили обратную зависимость между концентрацией желчных кислот в желудочном соке и степенью колонизации микроорганизмом. Была выдвинута гипотеза о том, что билиарный рефлюкс со временем постепенно «вытесняет» *H. pylori*, что сопровождается снижением выраженности лимфоплазмочитарного инфильтрата с формированием типичной гистологической картины рефлюкс-гастрита [1].

Большинство авторов разделяют мнение о том, что для рефлюкс-гастрита не характерна выраженная степень колонизации *H. pylori*. Ранние исследования продемонстрировали

торможение роста бактерии под воздействием желчи *in vitro*, даже ее эрадикацию *in vivo* [10]. Данные о частоте инфекции, полученные у больных, которые перенесли операции на желудке («классический» рефлюкс-гастрит), противоречивы, хотя после дистальной гастрэктомии нередко отмечалась низкая частота *H. pylori* и даже описан феномен спонтанного исчезновения инфекции [11].

Между тем имеется ряд работ, которые свидетельствуют о частом сочетании геликобактерного и билиарного гастрита у одного и того же пациента как с интактным желудком, так и после операции. В исследовании S.L. Chen и соавт. у больных с ФД билиарный рефлюкс оценивали с помощью метода фиброоптической спектроскопии, основанной на определении абсорбционного спектра билирубина. При наличии билиарного рефлюкса оказалось, что балльная оценка таких морфологических показателей, как активное воспаление, хроническое воспаление, кишечная метаплазия, атрофия и колонизация *H. pylori* была достоверно выше, чем у больных без ДГР. Эта статистически достоверная разница доказана для всех исследуемых зон, особенно для тела и угла желудка. Для тела желудка в отличие от антрального отдела установлена корреляционная связь между процентом времени с зарегистрированным желчным рефлюксом и активным воспалением, хроническим воспалением, атрофией и *H. pylori* [3].

X. В. Li и соавт. проводили обследование пациентов ($n=281$) спустя год и более после дистальной гастрэктомии. Балльная оценка хронического воспаления была выше у больных с билиарным рефлюксом по сравнению с пациентами без рефлюкса. Хроническое воспаление, активность воспаления, атрофия и кишечная метаплазия были более выражены у *H. pylori*-позитивных больных. Билиарный рефлюкс и наличие инфекции усиливали эндоскопические и гистологические признаки воспаления и оказались в этом исследовании одинаково значимыми факторами риска гастрита культи желудка [12].

Скорее всего, степень колонизации *H. pylori* и соответственно воспалительная инфильтрация слизистой оболочки при рефлюкс-гастрите могут меняться со временем. Возможно, что в начальный период после появления ДГР или после оперативного лечения сохраняется исходная степень колонизации, и лишь с годами сосуществования геликобактерного и билиарного гастрита происходит постепенная элиминация инфекции. К сожалению, исследований рефлюкс-гастрита с фиксированными временными рамками практически нет. Очевидно, однако, что в практике в большинстве случаев рефлюкс-гастрит будет сочетаться с инфекцией *H. pylori* и эрадикационную терапию следует рассматривать как лечебное и профилактическое мероприятие.

Связь рефлюкс-гастрита с кишечной метаплазией и инфекцией *H. pylori* поднимает очень важный вопрос — служит ли рефлюкс-гастрит предраковым заболеванием желудка? Рефлюкс-гастрит у больных с функциональной диспепсией, функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди, язвенной болезнью и ГЭРБ в настоящее время не рассматривается как имеющий предраковый потенциал. Значение кишечной метаплазии в рамках билиарного гастрита при этих заболеваниях для канцерогенеза не установлено [1]. Рефлюкс-гастрит часто развивается после холецистэктомии, но его также не рассматривают в качестве предракового заболевания. G. Argea и соавт. через полгода после лапароскопической холецистэктомии при гистологическом исследовании слизистой оболочки желудка выявили у большинства пациентов высокий BRI, но это не было связано с предраковыми изменениями и изменением колонизации *H. pylori* [13].

Как уже было отмечено, классической ситуацией развития рефлюкс-гастрита из-за ликвидации естественного антирефлюксного барьера является состояние после дистальной гастрэктомии. Гастрит культи желудка служит доказанным предраковым заболеванием [14, 15]. В мета-анализе 22 исследований у больных после парциальной гастрэктомии, выполненной по поводу доброкачественных заболеваний, *относительный риск* (ОР) возникновения рака желудка составил 1,66 (95% ДИ 1,54–1,79). С увеличением времени после операции данный показатель возрастает: через 5–14 лет после операции он достигал 0,91, более чем через 15 лет — 1,48. Рак желудка достоверно чаще развивается у больных после гастрэктомии, выполненной по поводу язвенной болезни желудка, по сравнению с язвенной болезнью ДПК. Разница ОР в зависимости от проведенной операции по Бильрот II или Бильрот I оказалась 1,60 к 1,20 [16].

В качестве основных факторов риска канцерогенеза в культе желудка называют атрофический гастрит и билиарный рефлюкс. Атрофический гастрит — ключевой этап каскада P. Correa, предраковое состояние при геликобактерном и аутоиммунном гастрите. После дистальной гастрэктомии предполагается дефицит гастрина, обладающего трофологическими свойствами, что может вызвать ускорение атрофического процесса. Снижение кислотной продукции и ахлоргидрия приводят к избыточному росту бактерий, продуктами которых служат канцерогенные N-нитрозокомпоненты. Значение генетического полиморфизма (например, IL-1 β -31T>C и -765G>C COX2), который ассоциирован с более высоким риском развития рака желудка, для больных после дистальной гастрэктомии не установлено [14, 15, 17].

Участие желчных кислот в канцерогенезе многогранно и до конца не изучено. Современная

точка зрения связывает желчные кислоты с рядом новообразований органов пищеварения, включая рак пищевода, желудка, тонкой кишки, печени, поджелудочной железы и колоректальный рак. При определенных условиях экспозиция желчных кислот приводит к появлению активных форм кислорода и азота, повреждению ДНК, мутагенезу, индукции апоптоза в краткосрочной перспективе и резистентности к апоптозу в длительной перспективе. Наиболее доказано участие желчных кислот в патогенезе аденокарциномы пищевода и колоректального рака [18–20]. В культуре желудка желчные кислоты, с одной стороны, вызывают и поддерживают реактивный гастрит, а с другой, оказывают прямое повреждающее действие на слизистую оболочку. Нитрированные производные таурохолевой и гликохолевой кислот могут выступать как канцерогены [15, 17].

Желчные кислоты обеспечивают всасывание жиров и жирорастворимых витаминов. Биологические эффекты желчных кислот многообразны, они служат сигнальными молекулами и выступают как эндокринные и паракринные регуляторы [21, 22]. Вместе с тем известно, что желчные кислоты при определенных условиях обладают многофакторным повреждающим действием на слизистую оболочку желудка и всего ЖКТ. Желчные кислоты как детергенты воздействуют на клеточные мембраны и нарушают межклеточные контакты. В своей липофильной форме они обладают способностью проникать в эпителиальные клетки, что приводит к повышению проницаемости клеточных мембран и вызывает разрушение эпителиоцитов [23]. Под действием желчных кислот снижается содержание фосфолипидов в желудочной слизи, что способствует уменьшению гидрофобности и защитного потенциала этого важнейшего компонента системы цитопротекции [24]. Под влиянием панкреатической фосфолипазы А из лецитина желчи образуется лизолецитин, катализаторами реакции выступают желчные кислоты и трипсин. Попадание желчных кислот и лизолецитина на слизистую оболочку желудка сопровождается усилением обратной диффузии ионов водорода [17, 22].

Желчные кислоты могут увеличивать концентрацию кальция в изолированных гепатоцитах и некоторых других клетках. Считается, что кальций как вторичный мессенджер отвечает за токсические эффекты желчных кислот. В желудке увеличение внутриклеточного кальция стимулирует секрецию пепсиногена и кислотную продукцию, что при неблагоприятном балансе с ослаблением цитопротективных факторов может приводить к повреждению слизистой оболочки. В последние годы установлено, что желчные кислоты взаимодействуют с мускариновыми рецепторами. В эксперименте доказана стимуляция M_3 -рецепторов главных клеток литохолилтаурином, что представ-

ляет интерес в аспекте патогенеза рефлюкс-гастрита [22]. Академик РАН В.Т. Ивашкин, проводя аналогию с НПВС-гастропатией под воздействием ацетилсалициловой кислоты и разбирая патогенез рефлюкс-гастрита, назвал эту нозологическую форму «желчекислотной гастропатией».

Лечение рефлюкс-гастрита зависит от заболеваний и состояний, сопровождающихся или обусловленных желчным рефлюксом. Антацидные и обволакивающие средства связывают лизолецитин и желчные кислоты. Препараты, нормализующие моторику ЖКТ, могут ослаблять обратный заброс из ДПК в желудок и пищевод. При билиарном рефлюксе при ГЭРБ и в некоторых случаях при ФД показаны *ингибиторы протонной помпы* (ИПП). Предполагается, что на их фоне уменьшается объем секреции желудка, что приводит к количественному снижению рефлюкса.

Урсодезоксихолевая кислота — гидрофильная желчная кислота является патогенетически обоснованным средством для лечения рефлюкс-гастрита, так как именно желчные кислоты служат ключевым фактором его развития. Фармакологические эффекты УДХК разносторонни. Сфера ее применения, традиционно включающая холелитиаз, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, муковисцидоз и внутрипеченочный холестаз беременных, все расширяется. УДХК обладает холеретическим эффектом и способностью вытеснять токсические гидрофобные желчные кислоты. При систематическом приеме происходит дозозависимое увеличение доли УДХК в пуле желчных кислот до 50–75%. УДХК защищает от оксидативного стресса, стабилизирует клеточные мембраны и ингибирует апоптоз. Ее цитопротективные свойства имеют большое значение с точки зрения защиты слизистой оболочки желудка и всего ЖКТ [20, 25, 26].

Ливодекса® (Sun Pharmaceutical, Индия) в отличие от других препаратов УДХК представляет собой таблетированную лекарственную форму, доступную в дозе 150 и 300 мг, что, по нашему мнению, обеспечивает большее удобство подбора суточной дозы. Рефлюкс-гастрит и рефлюкс-эзофагит с ДГР служат зарегистрированными показаниями для назначения Ливодексы®, что в аспекте рассматриваемой проблемы является преимуществом данного лекарственного средства.

Возможности применения УДХК в лечении желчного рефлюкс-гастрита изучены в экспериментальных и клинических исследованиях. T.D. Thao и соавт. показали, что УДХК снижает уровень малатдегидрогеназы и активные формы кислорода, что предотвращает апоптоз при геликобактерном гастрите [27]. В плацебо-контролируемом исследовании рефлюкс-гастрита у лиц, перенесших операцию на желудке, УДХК назначали в дозе 1000 мг в сутки в течение месяца. На фоне приема плацебо никакой динамики

симптомов не наблюдалось. В группе больных, получавших УДХК, существенно уменьшилась выраженность эпигастральной боли, практически исчезли тошнота и рвота. При этом доля УДХК в желудочном содержимом увеличилась до 50% при снижении холевой и дезоксихолевой кислоты [28]. Особый интерес представляет исследование М. Ozkaya и соавт., в которое были включены пациенты с диспептическими симптомами после холецистэктомии, в результате оценки динамики эпидермального фактора роста с помощью иммуногистохимического метода на фоне 6-недельного лечения УДХК. Параллельно с эндоскопическим улучшением состояния слизистой оболочки желудка наблюдалось снижение эпидермального фактора роста, что авторы объясняют улучшением состояния слизистой вследствие цитопротективного эффекта УДХК [29].

В ходе исследований в настоящее время привлекает внимание ассоциация не только ДГР и рефлюкс-гастрита, но и дуоденогастроэзофагального рефлюкса и ГЭРБ, которая в условиях щелочного «заброса» приобретает неблагоприятный, часто осложненный характер течения [4–6]. Представляется, что деление на «низкий» и «высокий» гастродуоденальный рефлюкс весьма условно. Так, обнаружение кишечной метаплазии в кардиальной области желудка в исследовании, включившем 149 больных ГЭРБ и 177 пациентов с ФД, было достоверно связано с высоким показателем BRI (>14). Таким образом доказано, что кишечная метаплазия кардии, которая служит предшественником рака в этой области, патогенетически ассоциирована с ДГР. Другими факторами риска оказались возраст, мужской пол и хроническое воспаление [30]. ГЭРБ со смешанным характером рефлюксата сочетается с рефлюкс-гастритом. Это убедительно продемонстрировано в исследовании А. Nakos и соавт., включившем 53 пациента с ГЭРБ и 15 бессимптомных лиц. Диагноз рефлюкс-гастрита устанавливали морфологически на основании определения BRI, который оказался повышенным у 25 из 53 больных ГЭРБ (47%) и только у 2 человек из контрольной группы (13%). Отношение шансов высокого показателя BRI составило 5,8 (95% ДИ 1,2–28,3). Высокие значения BRI были установлены у 72% (13 из 18) больных с выраженным эзофагитом степени В или С и с пищеводом Баррета и только у 34% с умеренным эзофагитом или отсутствием изменений в пищеводе. Значительной оказалась величина BRI у 5 из 6 пациентов с кишечной метаплазией кардиального отдела желудка (83%) и у 9 из 12 больных с кишечной метаплазией антрального отдела (75%) [31].

Тесная связь рефлюкс-гастрита с ГЭРБ и прямая связь повреждения пищевода с билиарным рефлюксом после операций на желудке выдвигают УДХК на важнейшее место в медикаментозном

лечении этих заболеваний. Высокая эффективность и безопасность монотерапии Ливодексой® в дозе 10 и 15 мг/кг в сутки в течение 4 мес. была доказана у больных с рефлюкс-эзофагитом после дистальной или тотальной гастрэктомии. В исследование были включены 30 пациентов с клиническими и/или эндоскопическими признаками рефлюкс-эзофагита. Уже спустя месяц применения Ливодексы® наблюдалось достоверное уменьшение выраженности изжоги, боли за грудиной и отрыжки горьким, этот эффект усиливался с увеличением продолжительности терапии. Частота срыгивания достоверно снижалась после 2 мес лечения, а более в эпигастральной области и отрыжки воздухом — к 4-му месяцу. К окончанию терапии эрозии зажили полностью у 19 (63,3%) больных, при этом III степень рефлюкс-эзофагита (по Савари–Миллеру) после лечения не выявлена ни у одного больного. Практически у всех остальных пациентов отмечена положительная динамика — уменьшение степени выраженности эзофагита. Переносимость Ливодексы® была отличной и хорошей в 93,3% случаев. Все пациенты закончили 4-месячный курс терапии. Удовлетворены проведенным лечением (субъективная оценка) 29 человек (96,6%) [32].

Как часто в клинической практике встречается рефлюкс-гастрит? Практически у всех больных после дистальной гастрэктомии. С.С. Vere и соавт. обнаружили его у 73% обследованных после операции на желудке [2]. Рефлюкс-эзофагит после тотальной гастрэктомии также обусловлен желчным рефлюксом, и назначение в такой ситуации пациенту с изжогой и эрозивным эзофагитом ИПП является ошибкой. Другой причиной рефлюкс-гастрита часто служат оперативные вмешательства на желчном пузыре и желчных путях. С.С. Vere и соавт. описали рефлюкс-гастрит в этой группе больных в 7,4% случаев в отдаленные сроки после операции [2], хотя G. Argea и соавт. выявили высокий показатель BRI у 58% больных уже через полгода после эндоскопической холецистэктомии [13].

К сожалению, высокую частоту рефлюкс-гастрита нередко недооценивают у пациентов без оперативного вмешательства в анамнезе. Следует признать, что рефлюкс-гастрит имеет место у большого числа больных ГЭРБ, хроническим геликобактерным гастритом, с ФД и другими функциональными расстройствами ЖКТ. В группе пациентов с упорными симптомами тошноты, эпигастральной боли и рвоты желчью, а также среди больных ГЭРБ, резистентных к терапии ИПП, гепатобилиосцинтиграфия позволила верифицировать ДГР в 79% случаев [33]. S. L. Chen и соавт. с помощью метода фиброоптической спектрофотометрии (Bilitec 2000) установили диагноз рефлюкс-гастрита у 78% пациентов с диспептическими симптомами и геликобактерным

гастритом. Y. Zhang и соавт., опираясь на данные фиброоптической спектрофотометрии и гистологического исследования, описали рефлюкс-гастрит у *H. pylori*-негативных детей с диспептическими симптомами и назвали его первичным рефлюкс-гастритом [34].

Заключение

Таким образом, следует констатировать высокую частоту и патогенетическую значимость реф-

люкс-гастрита при широком спектре гастроэнтерологических заболеваний. Назначение УДХК патогенетически обосновано при рефлюкс-гастрите и ГЭРБ с доказанным щелочным рефлюксом. Эта лечебная мера приводит к купированию клинической симптоматики, улучшению состояния и защите слизистой оболочки желудка и пищевода. Цитопротективный и антиапоптотический эффекты УДХК при рефлюкс-гастрите особенно значимы с точки зрения нивелирования канцерогенного потенциала желчных кислот.

Список литературы

1. Sobola G.M., O'Connor H.J., Dewar E.P., et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993; 46:235-40.
2. Vere C.C., Cazacu S., Comanescu V., Mogoanta L., Rogoveanu I., Ciurea T. Endoscopic and histological features in bile reflux gastritis. *Rom J Morphol Embryol* 2005; 46:269-74.
3. Chen S.L., Mo J.Z., Cao Z.J., Chen X.Y., Xiao S.D. Effects of bile reflux on gastric mucosal lesions in patients with dyspepsia or chronic gastritis. *World J Gastroenterol* 2005; 11(18):2834-7.
4. Dixon M.F., Neville P.M., Mapstone N.P., et al. Bile reflux gastritis and Barrett's esophagus: further evidence of a role for duodenogastroesophageal reflux? *Gut* 2001; 49:359-63.
5. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Коньков М.Ю., Пономарев А.Б., Напалкова Н.Н., Нечаев В.М., Ивашкин В.Т. Морфофункциональные изменения в пищеводе при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от характера рефлюксата. *Клин перспективы гастроэнтерол гепатол* 2014;(5):6.
5. Kaybysheva V.O., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Konkov M.Yu., Ponomarev A.B., Napalkova N.N., Nechayev V.M., Ivashkin V.T. Morphofunctional changes of esophagus at gastroesophageal reflux disease in relation to type of refluxate. *Klin perspektivy gastroenterol gepatol* 2014; (5):6.
6. Лапина Т.Л., Склянская О.А., Напалкова Н.Н., Картавенко И.М., Белятко Е.А., Подымова С.Д., Ивашкин В.Т. Пищевод Баррета после гастрэктомии: патогенетическое значение желчного рефлюкса. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2009; 19(4):75-8.
6. Lapina T.L., Sklyanskaya O.A., Napalkova N.N., Kartavenko I.M., Belyatko Ye.A., Podymova S.D., Ivashkin V.T. Barret's esophagus after gastrectomy: pathogenic role of bile reflux. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2009; 19(4):75-8.
7. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P., et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(10):1161-81.
8. Картавенко И.М., Лапина Т.Л., Коньков М.Ю., Склянская О.А., Копривица Н.Б., Ивашкин В.Т. Морфофункциональная оценка двенадцатиперстной кишки у больных с функциональной диспепсией. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2008; 18(5):23-32.
8. Kartavenko I.M., Lapina T.L., Konkov M.Yu., Sklyanskaya O.A., Koprivitsa N.B., Ivashkin V.T. Morphofunctional estimation of duodenum in patients with functional dyspepsia. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2008; 18(5):23-32.
9. Matsuhisa T., Arakawa T., Watanabe T., Tokutomi T., Sakurai K., Okamura S., et al. Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a multicenter study of 2283 cases. *Dig Endosc* 2013; 25(5):519-25.
10. O'Connor H.J., Wyatt J.I., Dixon M.F., Axon A.T. *Campylobacter* like organisms and reflux gastritis. *J Clin Pathol* 1986; 39:531-4.
11. Park S., Chun H.J. Helicobacter pylori infection following partial gastrectomy for gastric cancer *World J Gastroenterol* 2014; 20(11):2765-70.
12. Li X.B., Lu H., Chen H.M., Chen X.Y., Ge Z.Z. Role of bile reflux and Helicobacter pylori infection on inflammation of gastric remnant after distal gastrectomy. *J Dig Dis* 2008; 9(4):208-12.
13. Aprea G., Canfora A., Ferronetti A., Giugliano A., Guida F., Braun A., et al. Morpho-functional gastric pre- and post-operative changes in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy for gallstone related disease. *BMC Surg* 2012; 12(Suppl 1):5.
14. Баранская Е.К., Ивашкин В.Т. Клинический спектр предраковой патологии желудка. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2002; 12(3):7-14.
14. Baranskaya Ye.K., Ivashkin V.T. Clinical spectrum of premalignant diseases of the stomach. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2002; 12(3):7-14.
15. Sitarz R., Maciejewski R., Polkowski W.P., Offerhaus G. Gastroenterostoma after Billroth antrectomy as a premalignant condition. *World J Gastroenterol* 2012; 18(25):3201-6.
16. Tersmette A.C., Offerhaus G.J., Tersmette K.W., Giardiello F.M., Moore G.W., Tytgat G.N., Vandendriucke J.P. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 1990; 50:6486-9.
17. Northfield T.C., Hall C.N. Carcinoma of the gastric stump: risks and pathogenesis. *Gut* 1990; 31:1217-9.
18. Costarelli V. Bile acids as possible human carcinogens: new tricks from an old dog. *Int J Food Sci Nutr* 2009; 60(Suppl 6):116-25.
19. Bernstein H., Bernstein C., Payne C.M., Dvorak K. Bile acids as endogenous etiologic agents in gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol* 2009; 15(27):3329-40.
20. Perez M.J., Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection. *World J Gastroenterol* 2009; 15(14):1677-89.
21. Keitel V., Kubitz R., Häussinger D. Endocrine and paracrine role of bile acids. *World J Gastroenterol* 2008; 14(37):5620-9.
22. Raufman J.P., Cheng K., Zimniak P. Activation of muscarinic receptor signaling by bile acids: physiological and medical implications. *Dig Dis Sci* 2003; 48:1431-44.
23. Stein H.J., Kauler W.K., Feussner H., Siewert J.R. Bile acids as component of the duodenogastric refluxate: detection, relationship to bilirubin, mechanism of injury, and clinical relevance. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:66-73.
24. Allen A., Flemström G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 288:1-19.

25. *Vang S., Longley K., Steer C.J., Low W.C.* The unexpected uses of urso- and tauroursodeoxycholic acid in the treatment of non-liver diseases. *Glob Adv Health Med* 2014; 3(3):58-69.
26. *Ratziu V.* Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid: pro. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36(Suppl 1):41-5.
27. *Thao T.D., Ryu H.C., Yoo S.H., Rhee D.K.* Antibacterial and anti-atrophic effects of a highly soluble, acid stable UDCA formula in *Helicobacter pylori*-induced gastritis. *Biochem Pharmacol* 2008; 75(11):2135-46.
28. *Stefaniwsky A.B., Tint G.S., Speck J., Shefer S., Salen G.* Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis. *Gastroenterology* 1985; 89(5):1000-4.
29. *Ozkaya M., Erten A., Sahin I., Engin B., Ciftçi A., Cakal E., et al.* The effect of ursodeoxycholic acid treatment on epidermal growth factor in patients with bile reflux gastritis. *Turk J Gastroenterol* 2002; 13(4):198-202.
30. *Dixon M.F., Mapstone N.P., Neville P.M., Moayyedi P., Axon A.T.* Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia. *Gut* 2002; 51:351-5.
31. *Nakos A., Zezos P., Liratzopoulos N., Efraimidou E., Manolas K., Moschos J., Molivas E., Kouklakis G.* The significance of histological evidence of bile reflux gastropathy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Med Sci Monit* 2009; 15(6):313-8.
32. *Минушкин О.В., Масловский Л.В., Шулепова А.Г., Назаров Н.С.* Лечение больных с рефлюкс-эзофагитом после гастрэктомии или резекции желудка. *Клин перспективы гастроэнтерол гепатол* 2013; 13(2):33-40.
32. *Minushkin O.V., Maslovsky L.V., Shuleshova A.G., Nazarov N.S.* Treatment of patients with reflux-esophagitis after gastrectomy or stomach resection. *Klin perspektivy gastroenterol gepatol* 2013; 13(2):33-40.
33. *Chen T.F., Yadav P.K., Wu R.J., Yu W.H., Liu C.Q., Lin H., Liu Z.J.* Comparative evaluation of intragastric bile acids and hepatobiliary scintigraphy in the diagnosis of duodenogastric reflux. *World J Gastroenterol* 2013; 19(14):2187-96.
34. *Zhang Y., Yang X., Gu W., Shu X., Zhang T., Jiang M.* Histological features of the gastric mucosa in children with primary bile reflux gastritis. *World J Surg Oncol* 2012; 10:27.