

Жовчний рефлюкс і особливості його патогенезу та лікування при хронічному панкреатиті

Н. Б. Губергриц, Н. В. Бєляєва

Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: фізіологічний і патологічний жовчні рефлюкси, патогенез, хронічний панкреатит, клініка, діагностика, лікування

Кожне задоволення в житті,
у тому числі травлення,
супроводжує свій присмак гіркоти.

Ш.Т. Лаво, французький філолог

Уперше дуоденогастральний рефлюкс (ДГР) був описаний ще в 1833 р. William Beaumont у пацієнта зі шлунковою фістулою [33].

Хоча справжня поширеність ДГР невідома, вона має тенденцію до збільшення, що пов'язано з підвищенням поширеності станів, які сприяють гастро-дуоденальній дисмоториці, таких як цукровий діабет 2-го типу, бариатричні операції, прийом опіоїдних аналгетиків або інших препаратів, що уповільнюють спорожнення шлунка (антихолінергічні засоби, антидепресанти, леводопа тощо) [27].

Слід визнати, що ДГР може бути як патологічним, тобто виникати при розладах травлення з порушеннями моторики, так і фізіологічним [15]. Низка авторів вважають ДГР захисним механізмом, який дозволяє протистояти активізації дрімлячої інфекції *Helicobacter pylori* (Нр) (див. нижче). При послабленні ДГР підвищується ризик виразки дванадцятипалої кишки (ДПК) [3, 8, 14, 28]. Інші автори, навпаки, вважають ДГР фактором виникнення та прогресування цього захворювання [6, 7, 24, 38]. Ще класики гастроентерології вважали ДГР важливим патогенетичним механізмом виразкової хвороби [5], та й сьогодні існує термін «біліогенна виразка» для позначення патогенезу захворювання у пацієнтів, які перенесли холецистектомію і/або мають виражений ДГР [23].

При ДГР Нр виявляють рідше. У інфікованих осіб відзначають зворотну залежність між частотою рефлюксу і кількістю бактерій. Висунуто припущення: у інфікованих Нр ДГР призводить до поступового «витіснення» мікроорганізмів зі слизової оболонки, що викликає зміну морфологічної картини у вигляді зменшення активності гастриту (знижується ступінь інфільтрації поліморфно-ядерними лейкоцитами), а потім і хронічного запалення [17]. Аналізуючи вищесказане, можна відзначити протилежність висновків:

з одного боку, жовчні кислоти викликають запальні зміни, а з іншого — зменшують активність гастриту і хронічне запалення шляхом витіснення Нр [9, 19].

І якщо ДГР, гастроезофагеальний рефлюкс (ГЕР) в низці випадків можна вважати фізіологічними, то дуоденогастроезофагеальний рефлюкс (ДГЕР) — завжди є патологічним [2].

При патологічному ДГР розвивається жовчний рефлюкс-гастрит (гастрит типу С), а при ДГЕР — ще і жовчний рефлюкс-езофагіт [22, 29, 30].

Виділяють три принципових механізми формування жовчного рефлюксу [2]:

- неспроможність сфінктерного апарату: дуоденальний вміст може вільно досягати шлунка і стравоходу через пілоричний і нижній стравохідний сфінктер;
- антродуоденальна дисмоторика — порушення координації між антральним, пілоричним відділами шлунка і ДПК, які керують напрямком потоку дуоденального вмісту;
- ліквідація природного антирефлюксного бар'єра.

Факторами ризику розвитку первинного ДГР є дисфункція жовчного міхура і дуоденальна дисмоторика. Вторинний ДГР нерідко розвивається після операцій на шлунку (резекція воротаря, пілоропластика) або жовчному міхурі/жовчовивідних шляхах (холецистектомія, біліарна сфінктеротомія).

Вторинний ДГР частіше розвивається через недостатність пілоричного жому, яка, зі свого боку, частіше є наслідком анатомічних змін після оперативних втручань (гастректомії, резекції шлунка, гастроентеростомії, ентоеростомії, ваготомії). Частою причиною ДГР стає дуоденостаз і пов'язана з ним дуоденальна гіпертензія [2, 11]. Це пояснює високу частоту ДГР і ДГЕР після холецистектомії і при зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози (ПЗ).

Звернемося до патогенезу ДГР і ДГЕР при хронічному панкреатиті (ХП), а саме при зовнішньосекреторній недостатності ПЗ. Щоб не заглиблюватися в фізіологічні взаємозв'язки між ДПК і ПЗ, скажемо лише, що забезпечена надійна залежність між наявністю в ДПК нутрієнтів і зовнішньою секрецією ПЗ. Так, якщо в ДПК знаходяться негідролізовані або недостатньо гідролізовані нутрієнти, що надійшли зі шлунка, то до ПЗ надходить команда: «Подайте-но травні ферменти у просвіт ДПК!» Ця команда здійснюється через стимуляцію S- і I-клітин слизової оболонки ДПК білками, жирами і іонами H^+ . Коли необхідна кількість ферментів, бікарбонатів, кількість панкреатичного секрету надійде в ДПК і станеться достатній гідроліз нутрієнтів, стимуляція ПЗ слабшає. Від неї в міжтравному періоді ДПК не вимагає ферментів або вимагає мінімальну їхню кількість.

А що ж відбувається при ХП, тобто при панкреатичній недостатності? Природно, що при зменшенні кількості функціонально активних ацинарних клітин ПЗ (атрофія, фіброз) вона не може забезпечити надходження в ДПК потрібної кількості ферментів, тобто такої, яка необхідна для повного гідролізу нутрієнтів. Негідролізовані нутрієнти затримуються в ДПК в надії компенсувати нестачу ферментів часом, тобто в очікуванні того, що панкреатичні ферменти, які надходять в зниженій кількості, але протягом тривалого часу, все ж забезпечать необхідний гідроліз компонентів хімусу. Саме таким шляхом формуються дуоденостаз і хронічна дуоденальна гіпертензія при ХП із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ. Клінічний результат — тяжкість, біль, розпирання, дискомфорт у верхніх відділах живота, тобто диспепсія. Крім того, дуоденостаз рефлекторним шляхом викликає збудження блювотного центру для зниження тиску в ДПК, що призводить до нудоти і блювання, що не приносить полегшення, тому що подразнення центру триває. Рефлекторному збудженню блювотного центру сприяють також розтягнення стінок головної панкреатичної протоки (характерно для обструктивного панкреатиту), загальної жовчної протоки (наприклад, у разі жовчнокам'яної хвороби при біліарному ХП), інтоксикація, типова для вираженого загострення панкреатиту. У результаті нудота посилюється, збільшується ймовірність блювання. Виходячи з описаних вище патогенетичних механізмів болю і диспепсії, стає абсолютно очевидним, що основний шлях їх усунення — призначення сучасних ферментних препаратів. Евакуювавшись в ДПК зі шлунка разом із хімусом, мінімікросфери ферментного препарату забезпечать швидкий і повний гідроліз компонентів цього хімусу в ДПК, що сприятиме ліквідації дуоденостазу.

При розвитку дуоденостазу у пацієнтів із ХП він нерідко є причиною не тільки компенсованої, але і суб-і навіть декомпенсованої хронічної дуоденальної гіпертензії. При цьому рефлюкс у вірсунгіанову протоку призводить до погіршення ХП (ентерокіназа, потрапляючи в ПЗ, викликає внутрішньоорганну активацію трипсिनотену); рефлюкс в загальну жовчну протоку призводить до розвитку холециститу; рефлюкс у шлунок, а потім і в стравохід — до формування

рефлюкс-гастриту, жовчного ДГЕР. Далі постійний рефлюкс викликає формування діафрагмальної грижі, яка зустрічається при ХП досить часто. Звичайно, рефлюксні явища клінічно виливаються у відрижку, печію, а в низці випадків виникають стравохідні болі.

Традиційно симптомами ДГЕР і ГЕР вважають гіркоту в роті, печію, відрижку [17]. За відчуття гіркої смаку відповідають пов'язані з G-білками рецептори типу T2R, що локалізуються не тільки в ротовій порожнині, а й у верхніх дихальних шляхах, де вони відіграють роль бар'єра на шляху поширення інфекційних агентів [17, 34].

Методи виявлення ДГР включають його візуалізацію при ендоскопії, виявлення жовчних солей у шлунковому соку, вимірювання концентрації білірубину в шлунковому соку за допомогою волоконно-оптичного спектрофотометра або радіосцинтиграфію (останні три дослідження в клінічній практиці зазвичай не виконуються, а застосовуються в наукових цілях) [27]. На даний час у клінічну практику впроваджується новий метод фіброоптичної спектрофотометрії, заснований на визначенні абсорбційного спектра білірубину («Bilitec 2000»). Цей метод призначений саме для діагностики ДГР і ДГЕР [17].

Слід зазначити, що таку ендоскопічну ознаку, як наявність жовчі в шлунку, не завжди слід відносити саме до рефлюкс-гастриту. Деякі автори справедливо, на наш погляд, вважають, що ДГР може бути спровокований самою процедурою ендоскопії [13, 57]. Що стосується рефлюкс-езофагіту, то ДГЕР може призводити до розвитку тяжкого езофагіту, метаплазії стравохідного епітелію і навіть аденокарциноми, що розвивається на тлі останньої [50, 51].

За результатами ендоскопії виділяють 3 ступеня ДГР залежно від кольору рефлюктату: від світло-жовтого прозорого (I ступінь) до яскраво-жовтого (II ступінь) і зеленого (III ступінь).

Мабуть, основним методом діагностики ДГР і ДГЕР є добова інтрагастральна і внутрішньостравохідна рН-метрія. ДГР визначається як будь-яке збільшення рН тіла шлунка вище від 5, не пов'язане з прийомом їжі. ДГР вважають вираженим, якщо епізоди рефлюксів перевищують 10% часу моніторингування.

На сьогодні для діагностики використовують імпеданс-рН-моніторингування, яке зробило можливим реєстрацію всіх епізодів рефлюксів, незалежно від характеру рефлюктату (газ, рідина, змішаний рефлюктат) і його рН. Це дало можливість диференціювати кислотні (рН <4), слабокислотні (рН 4–7) і слаболужні (рН >7) рефлюкси [21].

Основною метою терапії є зменшення вираженості симптоматики за допомогою лікарських засобів. Однозначної думки щодо необхідності проведення фармакотерапії за відсутності симптомів у даний час немає.

Лікування патологічних станів, пов'язаних з жовчним рефлюксом, починають з дієти. При цьому беруть до уваги вплив харчових продуктів на секрецію жовчі. Однак ефект дієти сумнівний [40, 41].

Основними препаратами для лікування гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби залишаються інгібітори протонної помпи (ІПП). Їх рекомендують

і при ДГР. Ефективність прийому деяких ІПП при ДГР оцінювали в неконтрольованих або невеликих контрольованих дослідженнях з різними результатами. Механізм їх дії при цій патології не зовсім ясний. Вважається, що жовчні кислоти викликають пошкодження через свої детергентні властивості, однак при більш високих значеннях рН останні преципітуються, а при більш низьких значеннях рН здатні справляти більший ушкоджуючий ефект на слизову оболонку шлунка. Застосування ІПП супроводжується вираженим підвищенням рН і зменшенням шкідливого впливу жовчних кислот на слизову оболонку шлунка.

При наявності ДГР і ДГР одночасно з ІПП повинні бути призначені прокінетики і препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) [22]. Застосовують також антациди, альгірати, холестирамін, суцральфат, баклофен. Зокрема, антациди, що містять карбонат кальцію і карбонат магнію, здатні зв'язувати токсичні жовчні кислоти [1, 4, 17, 26, 37, 45, 55]. У кількох неконтрольованих і одному контрольованому дослідженні вивчали ефективність суцральфату, який забезпечував гістологічне, але не симптоматичне поліпшення. У невеликих контрольованих випробуваннях досліджували також ефективність застосування холестираміну у поєднанні з альгіратами і простагландином E2 у лікуванні пацієнтів із ДГР, проте ці препарати виявилися неефективними. Деякі автори рекомендують для лікування ДГР діоктаедричний смектит (Смекту) [26].

Роль прокінетиків у лікуванні ДГР і рефлюкс-гастриту в контрольованих дослідженнях до сьогодні детально не вивчена, хоча в клінічній практиці при цьому стані вони застосовуються дуже широко [9].

УДХК (Урсоност) займає значне місце і ефективна в лікуванні цілої низки захворювань жовчного міхура, жовчних шляхів, печінки, а також рефлюкс-гастриту і рефлюкс-езофагіту.

Виділена майже 120 років тому, УДХК у практичній медицині стала застосовуватися з середини 70-х років ХХ століття, після опису її здатності десадурації жовчі і розчинення холестеринових каменів.

У міру накопичення клінічного досвіду були отримані інші дані щодо позитивного впливу УДХК на внутрішньопечінкову циркуляцію жовчі, метаболізм гепатоцитів і слизову оболонку верхньої частини травного тракту, що значно розширило показання до її застосування.

На сьогодні УДХК використовується при жовчнокам'яній хворобі, холестатичних захворюваннях печінки, вірусних, алкогольних гепатитах, неалкогольному стеатогепатиті, холестерозі жовчного міхура, рефлюкс-гастритах, рефлюкс-езофагіті та інших станах [25, 47].

У печінці з холестерину синтезуються холева і хенодезоксихолева кислоти (первинні жовчні кислоти). З них у кишечнику в результаті реакцій декон'югації і дегідроксилювання під впливом кишкової мікрофлори утворюються дезоксихолева і літохолева кислоти (вторинні жовчні кислоти). УДХК — третинна гідрофільна жовчна кислота, яка утворюється із хенодезоксихолевої кислоти. УДХК становить не більше 5% від загального пулу жовчних кислот, що містяться

в жовчі. Гідрофобні властивості жовчних кислот і пов'язана з ними токсичність нарастають у такому порядку: холева кислота → УДХК → хенодезоксихолева кислота → дезоксихолева кислота → літохолева кислота. Такий зв'язок гідрофобності і токсичності жовчних кислот обумовлений тим, що гідрофобні кислоти ліпофільні. Це забезпечує їх проникнення в ліпідні шари, зокрема в клітинні мембрани і мембрани мітохондрій, що викликає порушення їх функцій і загибель [16, 31].

Більш висока полярність УДХК корелює з меншою тенденцією до утворення міцел, чим пояснюють відсутність токсичності цієї кислоти. При призначенні в дозі 13–15 мг/кг/сут УДХК заміщує токсичні жовчні кислоти і становить близько половини пулу жовчних кислот у жовчі [12, 16, 18].

Призначення УДХК сприяє підвищенню її концентрації в рефлюктаті і шлунковому соку. У результаті зменшується пошкодження слизової оболонки рефлюктатом [46], тоді як протизапальні й імуномодуючі властивості УДХК корисні щодо послаблення симптомів. Крім того, УДХК сприяє нормалізації моторики травного тракту [44]. Цей ефект дуже до речний для пригнічення ДГР і ДГЕР.

Останнім часом доведено ще один механізм дії УДХК при біліарному рефлюкс-езофагіті. Вивчається патогенетична роль жовчних кислот і касети гена фактора транскрипції CDX-2 у канцерогенезі при стравоході Барретта: відзначено, що експресія mRNA протеїну CDX-2 і фактора росту ендотелію судин (VEGF) підвищена. Вона ще збільшується при ацидифікації стравоходу і закиданні дезоксихолевої кислоти при стравоході Барретта. G. Burnat (2010) показав, що при рефлюксі УДХК подальшого зростання експресії mRNA CDX-2 і VEGF не відбувається, що знижує ризик малігнізації [36]. При прийомі УДХК змінюється відсоткове співвідношення жовчних кислот і знижується тяжкість езофагіту. Цитопротекторний ефект УДХК послужив підставою для застосування її при гастриті і езофагіті, обумовлених ДГР і ДГЕР. Витіснення пулу гідрофобних жовчних кислот і запобігання індукованому ними апоптозу епітеліоцитів веде до редукції клінічної симптоматики та ендоскопічних ознак пошкодження слизової оболонки шлунка і стравоходу [4, 12, 42, 52]. Подібний ефект наявний і при лікуванні літніх хворих [10, 20, 35].

Ефективність УДХК у лікуванні жовчного рефлюкс-гастриту була показана в експериментальних і клінічних наукових дослідженнях.

T. Kawamura et al. (1989) викликали в експериментальних щурів стресове пошкодження шлунка. Попереднє призначення УДХК захищало шлунок експериментальної тварини від ульceraції, при цьому рівень каталази в сироватці крові і тканині шлунка був істотно нижчий, ніж у тварин з групи контролю. Крім того, УДХК в даному експерименті продемонструвала антиоксидантний ефект [43].

У 2008 році групою вчених були опубліковані результати експерименту із застосування УДХК у мишей, інфікованих Нр. Миші з Нр-позитивним гастритом були розділені на дві групи: 1-ша отримувала УДХК, а 2-га — плацебо. Результати експерименту показали зменшення колонізації Нр на слизовій

оболонці шлунка. Це вплинуло на ступінь вираженості гастриту, яка оцінювалася за активністю мієлопероксидази, що свідчить про наявність поліморфно-ядерних лейкоцитів у тканині шлунка. Даний показник визначався на 4-, 6- і 8-му тижнях прийому УДХК, причому зазначалося його зниження на 60, 40 і 37,5% відповідно. Було показано, що УДХК при гастриті знижує рівень малатдегідрогенази і кисневих радикалів, що може запобігти апоптозу при Нр-позитивному гастриті. Таким чином, на експериментальній моделі була показана ефективність застосування УДХК не тільки при ураженнях, викликаних ДГР, а й при гастритах, причиною яких є Нр [54]. Це важливий аспект застосування УДХК в силу того, що, як було зазначено вище, у патогенезі рефлюкс-гастритів жовчні кислоти і Нр мають синергізм в пошкоджувальному впливі на слизову оболонку шлунка і стравоходу.

А. В. Stefaniwsky et al. (1985) застосовували УДХК у хворих після операцій на шлунку в дозі 1000 мг/добу протягом місяця. У хворих були наявні епігастральний біль, нудота і блювання жовчю. У плацебо-контрольованому дослідженні оцінювався вплив УДХК на клінічну симптоматику і гістологічні показники слизової оболонки шлунка. У результаті лікування за допомогою УДХК значно зменшилися інтенсивність і частота болю, майже зникли нудота і блювання. За період терапії частка УДХК у жовчі, отриманій зі шлункового вмісту, зросла до 50% від загальної кількості жовчних кислот [53]. Ефективність лікування рефлюкс-гастриту за допомогою УДХК, підтверджена ендоскопічним дослідженням, була відзначена і у хворих після холецистектомії.

М. Ozkaya et al. (2002) [48] досліджували вплив УДХК на рівень епідермального фактора росту в слизовій оболонці шлунка. Даний індуктор проліферації епітеліальних клітин слизової оболонки шлунка секретується у відповідь на пошкодження слизової оболонки, а також є фактором захисту і загоєння слизової оболонки шлунка у хворих із біліарним рефлюкс-гастритом після проведеної холецистектомії. У дослідженні брав участь 31 пацієнт з ДГР і різними ступенями гастриту. Після 6-тижневого курсу лікування УДХК у 29% пацієнтів спостерігалось повне зникнення ендоскопічних симптомів захворювання, а у решті пацієнтів вилікування було частковим. Однак рівень епідермального фактора росту значно знижувався у всіх пацієнтів на тлі лікування УДХК. Низький рівень вивільнення фактора росту епідерміса можна пояснити загоєнням слизової оболонки шлунка після курсу лікування. Проте автори вважають, що необхідні подальші дослідження для того, щоб з'ясувати, чи має УДХК прямий вплив на епідермальний фактор росту або цей взаємозв'язок опосередкований [48].

У подвійному сліпому дослідженні хворим з рефлюкс-гастритом і диспептичними скаргами призначали УДХК по 150 мг 2 рази на добу протягом 14 днів. Результати лікування УДХК були значно кращі, ніж плацебо [39].

В іншому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні 26 пацієнтів з диспепсією були розділені на дві групи: пацієнти першої групи отримували УДХК по 300 мг на добу протягом 20 днів,

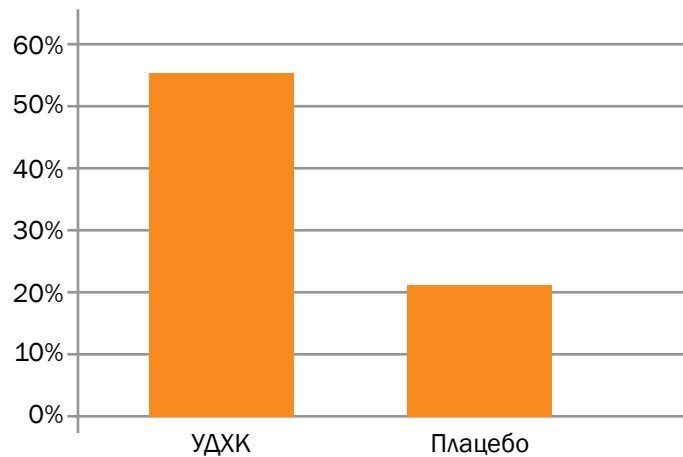


Рис. 1. Частота зменшення вираженості симптомів у пацієнтів з рефлюкс-гастритом при лікуванні УДХК порівняно із плацебо (за L. Aggio et al., 1986 [32]).

пацієнти другої групи отримували плацебо. Значне зменшення скарг досягнуто у 55% хворих першої групи, тоді як у другій групі подібний результат був наявний тільки у 21% хворих (рис. 1) [32].

Р. Pazzi et al. (1989) призначали УДХК у дозі 300 мг на добу протягом місяця одній групі пацієнтів із рефлюкс-гастритом, тоді як решта хворих отримували плацебо. У групі УДХК отримано зменшення вираженості симптомів на 50% (використовували шкалу тяжкості симптомів), а в групі плацебо подібний ефект зареєстрований тільки у $1/10$ хворих. Клінічне поліпшення в групі УДХК корелювало з ендоскопічною картиною [49].

Р. Ventura et al. (1996) у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні отримали зменшення або повне зникнення диспептичних скарг у 80,4% хворих, які приймали УДХК по 250 мг 2 рази на добу протягом 2 місяців [56].

Е. В. Онучина із співавт. (2010) провели дослідження, яке підтвердило ефективність УДХК у лікуванні хворих зі стравоходом Барретта. Автори обстежили 62 хворих з довжиною метаплазії менше ніж 3 см. Методом рандомізації хворі були розділені на дві групи. Хворі першої групи отримували омепразол у добовій дозі 40 мг, а хворі другої групи омепразол у тій самій дозі поєднували з прийомом УДХК у добовій дозі 10 мг/кг. Результати оцінювали через п'ять років. Комбінована терапія омепразолом і УДХК сприяла позитивній динаміці, яка полягала у відсутності метаплазії у 32,3% хворих, тоді як у групі омепразолу такий результат досягався вірогідно рідше — тільки у 6,5% пацієнтів. Частота діагностики ерозивного езофагіту в групі омепразолу знизилася з 80,6 до 51,6% (недостовірно), тоді як у групі комбінованої терапії — з 86,7 до 16,1% ($p < 0,001$). Імовірність персистування стравохідних скарг на тлі монотерапії ІПП була в 2,8 раза, а болі в епігастрії — в 6,0 раза вищою порівняно з групою хворих зі стравоходом Барретта, які отримували омепразол і УДХК. До моменту завершення дослідження в групі з УДХК позастрохідні скарги і тяжкість в епігастрії зовсім були відсутні, тоді як у групі тільки ІПП частота таких скарг становила відповідно 16,1 і 22,6%. У групі ІПП + УДХК неопластичну прогресію не реєстрували в жодному випадку.

Водночас у 16,1% хворих із групи ІПП на тлі кишкової метаплазії виявили розвиток дисплазії. Ці дані переконливо демонструють ефективність УДХК у лікуванні хворих зі стравоходом Барретта [20].

Досліджували також ефективність УДХК в дозі 1000 мг/добу у 12 пацієнтів з ДГР після попередньої операції на шлунку. При вивченні вмісту жовчних кислот у шлунковому вмісті під час лікування відбулася зміна рівня УДХК. П'ять пацієнтів протягом 4 тижнів приймали плацебо, а потім протягом 4 тижнів – УДХК; на тлі прийому плацебо у цих пацієнтів ефекту не було, але після призначення УДХК симптоматика суттєво зменшилася. Додатково 7 пацієнтів отримували лікування УДХК з подальшим призначенням плацебо; у всіх було зафіксовано клінічне поліпшення, проте у 3 з них відзначався рецидив симптомів після прийому плацебо. Будь-яких змін ендоскопічної та гістологічної картини відзначено не було [27].

Безумовно, в низці випадків при рефрактерності до консервативного лікування виникає необхідність в ендоскопічних і оперативних втручаннях для полегшення ДГЕР і ліквідації викликаних ним ускладнень, зокрема метаплазії стравохідного епітелію

[17, 37]. Можливість хірургічного лікування може розглядатися тільки у пацієнтів з тяжкими симптомами, як правило, у випадках розвитку ДГР унаслідок попередньої операції. Зазвичай застосовувані втручання включають ізоперистальтичну петлю тонкої кишки (Хенлі), ентероентеростомію Брауна і холедохоеюностомію за Roux-en-Y, яка може бути застосована для відведення жовчі безпосередньо від жовчовивідних шляхів після холецистектомії. Ці процедури можуть бути ефективні в зменшенні вираженості симптомів, проте несуть в собі ризик таких ускладнень, як виразки, стаз, формування безоара [27].

Одним із ефективних препаратів УДХК є Урсоност (компанія «Органосін»). Урсоност має європейську якість, зручну форму випуску для дозування пацієнтам з різною масою тіла, вигідне співвідношення вартості/ефективності.

На закінчення хотілося б навести слова царя Соломона: «Чаша життя була б прісною, якщо в ній не було б хоч краплі гіркоти». Головне, щоб ця гіркота не призвела до патологічних процесів. Будемо сподіватися на УДХК, яка теж гірка, як жовчна кислота, зате корисна.

Література:

1. Антациды при желчном рефлюксе. In vitro исследование связывания желчных кислот ионами магния и кальция. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение: Гастроэнтерология*. 2017. № 2. С. 65–67.
2. Бабак О. Я. Желчный рефлюкс: современные взгляды на патогенез и лечение. *Сучасна гастроентерологія*. 2003. № 1. С. 28–30.
3. Бордин Д. С., Беляева Г. С. Дуоденогастральный рефлюкс и показатели вегетативного тонуса у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *Гастробюметень: материалы 2-й объединенной Всероссийской, всеармейской научной конференции*. 2000. № 1–2. Прил. 1. С. 13.
4. Буеверов А. О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты. *Consilium Medicum*. 2005. Т. 7, № 6. С. 460–463.
5. Василенко В. Х., Гребенев А. Л., Шептулин А. А. Язвенная болезнь: современные представления о патогенезе, диагностике, лечении. М.: Медицина, 1987. 288 с.
6. Вахрушев Я. М., Муравцева О. В. Комплексная оценка действия ингибиторов секреции соляной кислоты на функциональное состояние желудка при язвенной болезни. *Тер. архив*. 2006. № 2. С. 35–38.
7. Витебский Я. Д., Иванов Г. Г., Левкина А. А. Характеристика ночной секреции желудка у больных язвенной болезнью и ее связь с дуоденогастральным рефлюксом. *Тер. архив*. 1980. № 2. С. 48–57.
8. Волков В. С., Колесникова И. Ю. Дуоденогастральный рефлюкс и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки — расставим точки над «і». *Верхневолжский мед. журнал*. 2010. Т. 8, Вып. 1. С. 26–29.
9. Галиев Ш. З., Амиров Н. Б. Дуоденогастральный рефлюкс как причина развития рефлюкс-гастрита. *Вестник современной клинической медицины*. 2015. Т. 8, Вып. 2. С. 50–61.
10. Григорьева И. Н. Урсодезоксихолевая кислота во внутренней медицине. М.: Медпрактика М, 2012. 152 с.
11. Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М., Голубова О. А., Фоменко П. Г. Дуоденальная гипертензия в практике гастроэнтеролога. *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2012. № 4. С. 48–51.
12. Зак М. Ю., Клименко М. О. Дуоденогастральный рефлюкс: клінічне значення та підходи до терапії. *Здоров'я України*. 2018. № 5. С. 36–37.
13. Кімакович В. Й., Грубнік В. В., Мельниченко Ю. А., Тумак І. М. Діагностична і лікувальна ендоскопія травного каналу. Львів: Мс, 2003. 208 с.
14. Коротько Г. Ф. Желудочное пищеварение в технологическом ракурсе. *Кубанский научный мед. вестник*. 2006. № 7–8. С. 17–22.
15. Коротько Г. Ф. Физиология системы пищеварения. Краснодар: ООО БК «Группа Б», 2009. 608 с.
16. Лазебник Л. Б., Ильченко Л. Ю., Голованов Е. В. Урсодезоксихолевая кислота. К 100-летию обнаружения. *Consilium medicum*. 2002. № 2, Прилож. С. 10–14.
17. Лапина Т. Л., Буеверов А. О. Горечь во рту: интерпретация гастроэнтеролога. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2013. № 3. С. 18–24.
18. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР Медицина, 2001. 264 с.
19. Мазуренко Н. Н., Заблудский А. Н., Товсташов А. Л., Матющенко О. В. Дуоденогастральный рефлюкс и *Helicobacter pylori*: морфологическая оценка у детей. *Доказательная гастроэнтерология*. 2016. № 3. С. 3–9.
20. Онучина Е. В., Цуканов В. В., Осипенко М. Ф. Применение препарата УДХК (Урсосан) в терапевтическом ведении больных пищеводом Барретта. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2010. № 12. С. 96–101.
21. Пасечников В. Д., Пасечников Д. В., Гогуев Р. К. Рефрактерность к проводимой терапии гастроэзофагеальной

- рефлюксної болізни: определение, распространенность, причины, алгоритм диагностики и ведение больных. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2011. № 2. С. 27–36.
22. Передерий В. Г., Ткач С. М., Кузенко Ю. Г., Скопиченко С. В. Кислотозависимые заболевания. К.: «ААБ» и «ВСБ», 2008. 425 с.
 23. Пономарев А. А., Куликов Е. П. Необычные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Рязань: Узорочье, 2003. 343 с.
 24. Рысс Е. С. Введение в гастроэнтерологию : учеб. пособие. СПб.: СпецЛит, 2005. 175 с.
 25. Скворцова Т. Э., Ситкин С. И., Радченко В. Г., Селиверстов П. В., Ткаченко Е. И. Желчнокаменная болезнь: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике. М., 2014. 40 с.
 26. Сторонова О. А., Трухманов А. С. Практическому врачу о продолжительной интрагастральной рН-метрии : пособие для врачей / Под ред. В. Т. Ивашкина. М.: Медпрактика-М, 2012. 16 с.
 27. Ткач С. М., Кузенко Ю. Г. Дуоденогастральный рефлюкс: современный взгляд на старую проблему. *Здоров'я України*. 2019. № 2. С. 34–35.
 28. Филимонов Р. М., Широкова К. И. О значении дуоденогастрального рефлюкса желчи при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у подростков. *Клин. медицина*. 1981. № 3. С. 56–57.
 29. Чернин В. В. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. М.: Мед. информ. агентство, 2010. 528 с.
 30. Чернин В. В. Хронический гастрит. Тверь: Триада, 2006. 304 с.
 31. Юрьев К. Л. Адemetионин при болезнях печени. Доказательное досье. *Укр. мед. часопис*. 2011. № 3. С. 63–69.
 32. Aggio L., Mastropaolo G., Di Mario F., Cannizzaro R., Naccarato R. Use of ursodeoxycholic acid in the treatment of functional dyspepsia (a double-blind versus placebo study). *Minerva Dietol. Gastroenterol*. 1986. Vol. 32, No 3. P. 303–306.
 33. Beaumont W. Experiments and observations on the physiology of digestion. Plattsburgh: F. P. Allen, 1833.
 34. Behrens M., Meyerhof W. Oral and extraoral bitter taste receptors. *Results Probl. Cell Differ*. 2010. Vol. 52. P. 87–99.
 35. Bozikas A., Marsman W. A., Rosmolen W. D., van Baal J. W., Kulik W., ten Kate F. J., Krishnadath K. K., Bergman J. J. The effect of oral administration of ursodeoxycholic acid and high-dose proton pump inhibitors on the histology of Barrett's esophagus. *Dis. Esophagus*. 2008. Vol. 21, No 4. P. 346–354.
 36. Burnat G., Majka J., Konturek P. C. Bile acids are multifunctional modulators of the Barrett's carcinogenesis. *J. Physiol. Pharmacol*. 2010. Vol. 61, No 2. P. 185–192.
 37. Elhak N. G., Mostafa M., Salah T., Haleem M. Duodenogastroesophageal reflux: results of medical treatment and anti-reflux surgery. *Hepatogastroenterology*. 2008. Vol. 55. P. 120–126.
 38. Fein M., Fuchs K. H., Bohrer T., Freys S. M., Thiede A. Fiberoptic technique for the 24-hour bile reflux monitoring. *Dig. Dis. Sci*. 1996. Vol. 41, No 1. P. 216–225.
 39. Frigerio G. Ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of dyspepsia: a report of a multicenter controlled trial. *Curr. Ther. Res*. 1979. Vol. 26. P. 214–224.
 40. Gad El-Hak N. A., El-Hemaly M., Hamdy E., Abd El-Raouf A., Mostafa M., Haleem M. Bile reflux measurement and its contribution to the severity of reflux esophagitis. *Saudi J. Gastroenterol*. 2007. Vol. 13. P. 180–186.
 41. Gawron A. J., Hirano I. Advances in diagnostic testing for gastroesophageal reflux disease. *World J. Gastroenterol*. 2010. Vol. 14. P. 3750–3756.
 42. Huo X., Juergens S., Zhang X., Rezaei D., Yu C., Strauch E. D., Wang J. Y., Cheng E., Meyer F., Wang D. H., Zhang Q., Spechler S. J., Souza R. F. Deoxycholic acid causes DNA damage while inducing apoptotic resistance through NF- κ B activation in benign Barrett's epithelial cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2011. Vol. 301, No 2. P. G278–286.
 43. Kawamura T., Koizumi F., Ishimori A. Effect of ursodeoxycholic acid on water immersion restraint stress ulcer of rats. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 1989. Vol. 86, No 10. P. 2373–2378.
 44. Kruis W., Haddad A., Phillips S. F. Chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids alter motility and fluid transit in the canine ileum. *Digestion*. 1986. Vol. 34, No 3. P. 185–195.
 45. Kunsch S., Neesse A., Linhart T., Nell C., Gress T. M., Ellenrieder V. Prospective evaluation of duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease patients refractory to proton pump inhibitor therapy. *Digestion*. 2012. Vol. 86. P. 315–322.
 46. Kurtz W. Therapeutischewirkungen der ursodeoxycholsaure (UDC) anleber und magen-darm-trakt. *Verdauungskrankheiten*. 1992. Vol. 10. P. 153–162.
 47. Leonetti G., Urbano V., Forte A., Bosco M. R., Nasti A. G., Simonelli I., Tchikoka B., Bezzi M. Polypoid lesions of the gallbladder: diagnostic and therapeutic problems. *G. Chir*. 2005. Vol. 26, No 4. P. 139–142.
 48. Ozkaya M., Erten A., Sahin I., Engin B., Ciftci A., Cakal E., Caydere M., Demirbas B., Ustun H. The effect of ursodeoxycholic acid treatment on epidermal growth factor in patients with bile reflux gastritis. *Turk. J. Gastroenterol*. 2002. Vol. 13, No 4. P. 198–202.
 49. Pazzi P., Scalia S., Stabellini G. Bile reflux gastritis in patients without prior gastric surgery: therapeutic effects of ursodeoxycholic acid. *Cur. Ther. Res*. 1989. Vol. 45. P. 476–487.
 50. Richter J. E. Duodenogastric reflux-induced (alkaline) esophagitis. *Curr. Treat. Opin. Gastroenterol*. 2004. Vol. 7. P. 53–58.
 51. Richter J. E. Importance of bile reflux in Barrett's esophagus. *Dig. Dis. Sci*. 2001. Vol. 8. P. 208–216.
 52. Siddiqui A., Rodriguez-Stanley S., Zubaidi S., Miner P. B. Jr. Esophageal visceral sensitivity to bile salts in patients with functional heartburn and in healthy control subjects. *Dig. Dis. Sci*. 2005. Vol. 50, No 1. P. 81–85.
 53. Stefaniwsky A. B., Tint G. S., Speck J., Shefer S., Salen G. Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis. *Gastroenterology*. 1985. Vol. 89. P. 1000–1004.
 54. 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. Vol. 75, No 11. P. 2135–2146.

55. Vaezi M. F., Richter J. E. Double reflux: double trouble. *Gut*. 1999. Vol. 44. P. 590–592.
56. Ventura P., Girola M., Germogli R. A double-blind controlled trial of the efficacy and safety of taurohydrodeoxycholic acid in the treatment of dyspeptic disturbances associated with gall-stones or other

hepatic disorders. *Clin. Drug Invest.* 1996. Vol. 11, No 2. P. 77–83.

57. 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. Vol. 46, No 4. P. 269–274.

УДК 616.366-008.811.3 : 616.37-002.2]-092-08

doi: 10.33149/vkp.2021.02.07

UA Жовчний рефлюкс і особливості його патогенезу та лікування при хронічному панкреатиті

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беяєва

Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: фізіологічний і патологічний жовчний рефлюкс, патогенез, хронічний панкреатит, клініка, діагностика, лікування

Дуоденогастральний рефлюкс (ДГР) може бути як патологічним, тобто виникати при розладах травлення з порушеннями моторики, так і фізіологічним. Низка авторів вважають ДГР захисним механізмом, який дозволяє протистояти активізації дрімаючої інфекції *Helicobacter pylori*. При послабленні ДГР підвищується ризик виразки дванадцятипалої кишки. Інші автори, навпаки, вважають ДГР фактором виникнення та прогресування цього захворювання. Якщо ДГР, гастроєзофагеальний рефлюкс у деяких випадках можна вважати фізіологічними, то дуоденогастроєзофагеальний рефлюкс (ДГЕР) — завжди патологічний.

Виділяють три принципових механізми формування жовчного рефлюксу: неспроможність сфінктерного апарата: дуоденальний вміст може вільно досягати шлунка і стравоходу через пілоричний і нижній стравохідний сфінктер; антродуоденальна дисмоторика — порушення координації між антральним, пілоричним відділами шлунка і дванадцятипалою кишкою, які керують напрямком потоку дуоденального вмісту; ліквідація природного антирефлюксного бар'єру.

Вторинний ДГР частіше розвивається через недостатність пілоричного жому, яка, зі свого боку, частіше є наслідком анатомічних змін після оперативних втручань (гастректомії, резекції шлунка, гастроентеростомії, ентероентеростомії, ваготомії). Частою причиною ДГР стає дуоденостаз і пов'язана з ним дуоденальна гіпертензія. Це пояснює високу частоту ДГР і ДГЕР після холецистектомії при хронічному панкреатиті і при зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози. Традиційно симптомами ДГЕР і гастроєзофагеального рефлюксу вважають гіркоту у роті, печію, відрижку. За відчуття гіркого смаку відповідають пов'язані з G-білками рецептори типу T2R, що локалізуються не тільки у ротовій порожнині, а й у верхніх дихальних шляхах, у яких вони відіграють роль бар'єра на шляху поширення інфекційних агентів.

Методи виявлення ДГР включають його візуалізацію при ендоскопії, виявлення жовчних солей у шлунковому соку, вимірювання концентрації білірубину у шлунковому соку за допомогою волоконно-оптичного спектрофотометра або радіосцинтиграфію (останні три дослі-

дження у клінічній практиці зазвичай не виконуються, а застосовуються з науковою метою). Наразі у клінічну практику впроваджують новий метод фіброоптичної спектрофотометрії, заснований на визначенні абсорбційного спектра білірубину («Bilites 2000»). Цей метод призначений саме для діагностики ДГР і ДГЕР.

Основним методом діагностики ДГР і ДГЕР є добова інтрагастральна і внутрішньостравохідна рН-метрія. ДГР визначається як будь-яке збільшення рН тіла шлунка вище 5, не пов'язане з прийомом їжі. ДГР вважають вираженим, якщо епізоди рефлюксів перевищують 10% часу моніторингування.

Основним препаратом лікування ДГР і ДГЕР є урсодезоксихолева кислота, яка зменшує ступінь ушкодження слизової оболонки шлунка і стравоходу. Це продемонстровано низкою доказових досліджень.

Одним із ефективних препаратів урсодезоксихолевої кислоти є Урсоност (компанія «Органосін»). Урсоност має європейську якість, зручну форму випуску для дозування пацієнтам з різною масою тіла, вигідне співвідношення вартість/ефективність.

УДК 616.366-008.811.3 : 616.37-002.2]-092-08

doi: 10.33149/vkp.2021.02.07

RU Желчный рефлюкс и особенности его патогенеза и лечения при хроническом панкреатите

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беяєва

Многопрофильная клиника «Инто-Сана», Одесса, Украина

Ключевые слова: физиологический и патологический желчные рефлюксы, патогенез, хронический панкреатит, клиника, диагностика, лечение

Дуоденогастральный рефлюкс (ДГР) может быть как патологическим, т. е. возникать при расстройствах пищеварения с нарушениями моторики, так и физиологическим. Ряд авторов считают ДГР защитным механизмом, который позволяет противостоять активизации дремлющей инфекции *Helicobacter pylori*. При ослабевании ДГР повышается риск пептической язвы двенадцатиперстной кишки. Другие авторы, напротив, считают ДГР фактором возникновения и прогрессирования этого заболевания. Если ДГР, гастроэзофагеальный рефлюкс в ряде случаев можно считать физиологическими, то дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЕР) — всегда патологический.

Выделяют три принципиальных механизма формирования желчного рефлюкса: несостоятельность сфінктерного 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.

Вторичный ДГР чаще развивается из-за недостаточности пилорического жома, которая, в свою очередь, чаще является следствием анатомических изменений после оперативных вмешательств (гастрэктомии, резекции желудка, гастроэнтеростомии, энтероэнтеростомии, ваготомии). Частой причиной ДГР становится дуоденостаз и связанная с ним дуоденальная гипертензия. Это объясняет высокую частоту ДГР и ДГЭР после холецистэктомии при хроническом панкреатите и при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

Традиционно симптомами ДГЭР и гастроэзофагеального рефлюкса считают горечь во рту, изжогу, отрыжку. За ощущение горького вкуса отвечают сопряженные с G-белками рецепторы типа T2R, локализующиеся не только в ротовой полости, но и в верхних дыхательных путях, в которых они играют роль барьера на пути распространения инфекционных агентов.

Методы выявления ДГР включают его визуализацию при эндоскопии, обнаружение желчных солей в желудочном соке, измерение концентрации билирубина в желудочном соке с помощью волоконно-оптического спектрофотометра или радиосцинтиграфии (последние три исследования в клинической практике обычно не выполняются, а применяются в научных целях). В настоящее время в клиническую практику внедряется новый метод фиброоптической спектрофотометрии, основанный на определении абсорбционного спектра билирубина («Bilitec 2000»). Этот метод предназначен именно для диагностики ДГР и ДГЭР.

Основным методом диагностики ДГР и ДГЭР является суточная интрагастральная и внутрипищеводная pH-метрия. ДГР определяется как любое увеличение pH тела желудка выше 5, не связанное с приемом пищи. ДГР считают выраженным, если эпизоды рефлюксов превышают 10% времени мониторингования.

Основным препаратом для лечения ДГР и ДГЭР является урсодезоксихолевая кислота, которая уменьшает степень повреждения слизистой оболочки желудка и пищевода. Это продемонстрировано в ряде доказательных исследований.

Одним из эффективных препаратов урсодезоксихолевой кислоты является Урсоност (компания «Органосин»). Урсоност имеет европейское качество, удобную форму выпуска для дозирования пациентам с различной массой тела, выгодное соотношение стоимость/эффективность.

EN Biliary reflux and features of its pathogenesis and treatment in chronic pancreatitis

N. B. Gubergits, N. V. Byelyayeva

Multifield Clinic "Into-Sana", Odessa, Ukraine

Key words: physiological and pathological biliary refluxes, pathogenesis, chronic pancreatitis, clinical picture, diagnosis, treatment

Gastroduodenal reflux (GDR) can be both pathological, which means it can occur in digestive disorders with motor disorders, and physiological. A number of authors consider GDR to be a protective mechanism that can resist the activation of a dormant *Helicobacter pylori* infection. The risk of peptic duodenal ulcer increases with a weakening of GDR. Other authors, on the contrary, view GDR as a factor in the onset and progression of this disease. If GDR and gastroesophageal reflux in some cases may be considered physiological, then duodenogastroesophageal reflux (DGER) is always pathological.

There are three principal mechanisms for the formation of bile reflux: inconsistency of the sphincter apparatus: the duodenal contents can freely reach the stomach and esophagus through the pyloric and lower esophageal sphincters; antroduodenal dysmotility — a violation of coordination between the antrum, pyloric parts of the stomach and duodenum, which control the direction of the flow of duodenal contents; elimination of the natural antireflux barrier. Secondary GDR develops more frequently due to insufficiency of the pyloric pulp, which, in turn, is more often the result of anatomical changes after surgery (gastrectomy, gastric resection, gastroenterostomy, enteroenterostomy, vagotomy). Duodenostasis and associated duodenal hypertension are the common causes of GDR. This explains the high frequency of GDR and DGER after cholecystectomy in chronic pancreatitis and in exocrine pancreatic insufficiency.

Typically, bitterness in the mouth, heartburn, and belching are the symptoms of DGER and gastroesophageal reflux. G-protein conjugated receptors of the T2R type are responsible for the sensation of bitter taste, which are localized not only in the oral cavity, but also in the upper respiratory tract where they act as a barrier to the spread of infectious agents.

Techniques for detecting GDR include imaging by endoscopy, detecting bile salts in gastric juice, measuring the concentration of bilirubin in gastric juice using a fiber optic spectrophotometer, or radio scintigraphy (the latter three studies are usually not performed in clinical practice, but are used for scientific purposes). Currently, a new technique of fiber-optic spectrophotometry based on the determination of the bilirubin spectrum absorption is being introduced into clinical practice (Bilitec 2000). This technique is intended specifically for the diagnosis of GDR and DGER.

The main method for diagnosing GDR and DGER is daily intragastric and intraesophageal pH-metry. GDR is defined as any increase in gastric body pH above 5 not associated with food intake. GDR is considered significant if reflux episodes exceed 10% of the monitoring time.

Ursodeoxycholic acid is the main drug for the treatment of GHD and DGER, which reduces the degree of damage to the gastric mucosa and esophagus. This has been demonstrated in a number of evidence-based studies. One of the effective drugs of ursodeoxycholic acid is Ursonost (Organosin company). Ursonost has a European quality, a convenient dosage form for patients with different body mass, an advantageous cost/effectiveness ratio.