



Ю. А. Филиппов¹, М. Ю. Зак²

¹ Областная клиническая больница имени И. И. Мечникова, Днепр

² Черноморский национальный университет имени Петра Могилы,
Николаев

Современная парадигма хронического гастрита, ассоциированного с билиарным рефлюксом

Рассмотрены современные представления о механизмах формирования и прогрессирования хронического гастрита, ассоциированного с желчным рефлюксом. Освещены основные факторы возникновения дуоденогастрального рефлюкса. Особое внимание уделено проблеме рефлюкс-гастрита как пусковому механизму формирования предканцерозных изменений желудочного эпителия и роли инфекции *Helicobacter pylori* при данной форме хронического гастрита. Представлены результаты собственного исследования состояния слизистой оболочки желудка при разных морфологических формах хронического гастрита, ассоциированного с билиарным рефлюксом. Проанализированы современные подходы к диагностике и лечению рефлюкс-гастрита.

Ключевые слова: хронический гастрит, рефлюкс-гастрит, дуоденогастральный рефлюкс, *Helicobacter pylori*, предраковые изменения слизистой оболочки желудка.

Рефлюкс-гастрит (РГ) развивается в результате патологического заброса содержимого двенадцатиперстной кишки (ДПК) в желудок, что обуславливает травматизацию слизистой оболочки (СО) желудка компонентами рефлюксата. По Сиднейско-Хьюстонской классификации хронических гастритов (ХГ) РГ относится к ХГ типа С [10], а по недавно принятой Киотской классификации — к гастриту, который возникает вследствие специфических причин [18].

Имеются данные о том, что РГ чаще диагностируют у мужчин, чем у женщин (соотношение мужчин и женщин составляет 1,5:1). Заболевание более характерно для пациентов старше 40 лет. У мужчин 40–60 лет частота РГ в два раза и более выше, чем у женщин того же возраста, а после 60 лет показатели у мужчин и женщин почти одинаковы [19, 24, 25].

Повреждение желудка при РГ в первую очередь связано с негативным влиянием на СО желчных кислот (ЖК). ЖК обладают детергентными свойствами и способствуют солубилизации липидов мембран поверхностного эпителия. Такой эффект зависит от концентрации, уровня конъюгации и гидроксирования ЖК. Важным

фактором в патогенезе РГ является рН желудочного содержимого. Установлено, что конъюгированные ЖК (в первую очередь тауриновые конъюгаты) и лизолецитин обладают более выраженным негативным влиянием на СО желудка при кислой рН, что определяет их синергизм с соляной кислотой в патогенезе РГ. Неконъюгированные ЖК и трипсин более токсичны при нейтральной и слабощелочной рН, что объясняет их негативное воздействие на СО в результате кислотосупрессивной терапии. Токсичность неконъюгированных ЖК обусловлена преимущественно их ионизированными формами, которые легче проникают через СО желудка и пищевода. Указанные факты объясняют отсутствие клинического ответа на монотерапию антисекреторными препаратами у пациентов с ХГ и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, которые ассоциируются с билиарным рефлюксом [2, 11].

Компоненты дуоденального содержимого, повреждающие СО желудка, представлены не только ЖК, ализолецитином и трипсином. В исследованиях Р. Inverizzi и соавт. установлено, что при нарушении защитного барьера СО желудка лизолецитином и солями ЖК обратная диффузия H^+ возрастает в 2,0–4,0 раза. Это приводит к истощению интрацеллюлярной буферной систе-

мы, высвобождению HCl, гистамина, пепсина и способствует увеличению проницаемости капилляров, появлению геморрагий. ЖК вызывают дегрануляцию тучных клеток СО, а при длительном воздействии дуоденального содержимого развивается атрофия желудочной паренхимы [34]. Интересным является экспериментальное исследование Y. Shi и соавт., которые изучали влияние дезоксихолевой кислоты на апоптоз и изменения белковых профилей в клетках желудочного эпителия в ответ на повреждение ЖК. Авторами установлено, что дезоксихолевая кислота значительно повышает апоптоз желудочных эпителиоцитов [45].

Морфологические изменения при РГ характеризуются фовеолярной гиперплазией, отеком и пролиферацией гладкомышечных клеток в собственной пластинке СО на фоне умеренного воспаления. Фовеолярную гиперплазию определяют как экспансию слизистых клеток. При РГ она охватывает исключительно поверхностный эпителий и этим отличается от хеликобактерного гастрита, для которого характерна гиперплазия не только поверхностного, но и ямочного эпителия. Эпителий становится уплощенным, насыщенным базофилами и РНК, почти не содержит слизи. В клетках эпителия отмечают вакуолизацию цитоплазмы, пикноз ядер, некробиоз и некроз, что является стартом для образования эрозий. Впоследствии формируются атрофические изменения, сопровождающиеся нарушениями процессов клеточного обновления, развитием метаплазии, что увеличивает риск неоплазии [1, 6, 17].

Считается, что указанные морфологические изменения специфичны для РГ. Вследствие стереотипности изменений СО желудка был введен гистологический индекс дуоденогастрального рефлюкса (ДГР). Данный индекс был разработан на основании данных биопсии антрального отдела желудка или дистального отдела культи желудка у пациентов с РГ. При расчете индекса учитывают наличие и выраженность следующих гистологических параметров: отек СО желудка (Е), кишечная метаплазия (ИМ), хроническое воспаление (СІ) и колонизация *Helicobacter pylori*. Формула определения индекса билиарного рефлюкса (BRI) была выведена на основе ступенчатого логистического регрессионного анализа:

$$BRI = 7 \cdot E + 3 \cdot IM + 4 \cdot CI - 6 \cdot H. pylori.$$

Каждому гистологическому параметру патологоанатомы присваивают оценку от 0 до 3, что соответствует уровням: отсутствие параметра, легкая, умеренная или высокая степень соответственно. BRI выше 14 указывает на наличие ДГР (что соответствует уровню ЖК более 1 ммоль/л,

то есть выше уровня верхней границы физиологической нормы) с чувствительностью 70 % и специфичностью 75 %. Основываясь на этих данных, некоторые авторы используют BRI в качестве диагностического критерия в клинических исследованиях [17, 36].

Дуоденогастральный рефлюкс

Главной причиной развития РГ является ДГР, который может быть как физиологическим, так и патологическим, то есть возникать при нарушениях гастродуоденальной моторики. Выделяют следующие механизмы развития патологического ДГР [19]:

- несостоятельность сфинктерного аппарата — дуоденальное содержимое может свободно достигать желудка и пищевода через пилорический и нижний пищеводный сфинктеры;
- антродуоденальная дисмоторика — нарушение координации между антральным и пилорическим отделами желудка и ДПК;
- ликвидация естественного антирефлюксного барьера (после частичной резекции желудка и других оперативных вмешательств).

Дуоденальное содержимое нередко является частью желудочного сока: его выявляют у 20—25 % лиц, которым проводили верхнюю эндоскопию. У больных, страдающих патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ретроградный заброс дуоденального содержимого при проведении эзофагогастродуоденоскопии диагностируют в 45—90 % случаев [3, 4]. Некоторые авторы рассматривают ДГР как защитную реакцию организма в ответ на поступление в ДПК желудочного сока с высокой кислотно-пептической активностью и подчеркивают его важную роль в регуляции желудочной секреции [14, 26, 42].

В докторской диссертации Л. М. Салова делает вывод о том, что желчный рефлюкс играет большую физиологическую роль в регулировании кислотности в зоне антрального отдела желудка и ДПК. Исследуя ДГР у больных хроническим гастродуоденитом, автор отводит ему роль антиязвенного протектора. У таких больных повышенная кислотность в теле желудка сочетается с нормально функциональным ДГР, что способствует компенсации антрального ощелачивания [19]. Основываясь на данных суточной интрагастральной рН-метрии, А. А. Сторонова и соавт. сделали вывод о том, что ДГР постоянно присутствует у здоровых людей, в общей сложности занимает около 40 % времени суток и усиливается ночью. Общее количество ДГР у здоровых людей составляет в среднем 60—68, тогда как у больных язвенной болезнью ДПК — 27—

32 раза. Обнаружено также, что у больных язвенной болезнью ДПК средняя продолжительность рефлюкса вдвое меньше, чем у здоровых людей, характерно отсутствие его ночной активации, рефлюкс не распространяется проксимальнее антрального отдела желудка [23]. Эти результаты позволили авторам предположить протективную роль ДГР. Однако, несмотря на упомянутые работы, выявившие «положительную» роль ДГР, по нашему мнению [16], которое совпадает с выводами авторитетных исследований, длительный билиарный рефлюкс обладает повреждающим действием на СО желудка и пищевода [1, 2, 6].

В развитии ДГР наряду с антиперистальтическим механизмом играет роль повышение давления в ДПК и как следствие — развитие хронической дуоденальной непроходимости (ХДН) [2]. Некоторые исследователи предлагают выделять три стадии синдрома ХДН: компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную. При компенсированной (или латентной) стадии замыкательная функция привратника сохраняется, при субкомпенсированной — нарастает гипертензия в ДПК, появляются антиперистальтические сокращения, возникает застой желчи и секрета поджелудочной железы, ДПК постепенно расширяется, истощается ее нервно-мышечный аппарат, что приводит к расслаблению привратника и заброса дуоденального содержимого в желудок, развивается ДГР. Желудок также расширяется в результате повреждения его ЖК и лизолецитином, формируется РГ. При декомпенсированной стадии гипертензия и усиленная перистальтика ДПК сменяются гипотонией и атонией, нередко — дилатацией, что приводит к развитию порочного круга: дуоденальное содержимое свободно передвигается сквозь зияющий привратник. Длительный стаз в ДПК приводит к инфицированию содержимого и обуславливает развитие уже хронического дуоденита с прогрессирующей атрофией СО, появлением в ней эрозий и язв [5, 12, 13].

Вторичный билиарный гастрит

РГ, который возник в результате холецистэктомии (ХЭ), рассматривают как вторичный. Согласно данным, от 51 до 89 % пациентов после ХЭ имеют патологический ДГР, что создает условия для развития РГ, кишечной метаплазии и рака желудка [32, 51]. Заслуживает внимания работа А. Zullo и соавт., которые наблюдали за пациентами в течение 6 мес после ХЭ. Установлено, что у 58 % больных возник РГ (диагностика с помощью BRI). Причем клиническая симптоматика в послеоперационный период не соот-

ветствовала гистологическим данным: BRI был положительным у 58 % пациентов после ХЭ, а клинические симптомы в виде диспепсии выявлены только у 41,9 % из них. Уровень *H. pylori*-инфицированности у этих пациентов после операции не отличался от дооперационного показателя, несмотря на высокие значения показателей ДГР [20].

Доказано, что вторичный РГ может возникать вследствие операций на желудке, тонком кишечнике и желчевыводящих путях (папиллосфинктеротомии, эндоскопическом стентировании или холедоходуоденостомии (при патологиях, не связанных со злокачественными новообразованиями)). Если у пациентов, которые не были прооперированы, ДГР в основном влияет на антральный отдел желудка, то у пациентов, перенесших операции на желчных путях, ДГР влияет как на антральный отдел, так и на тело желудка [12, 51]. Таким образом, оперативные вмешательства по поводу заболеваний желудка, билиарной системы и кишечника являются важным фактором формирования вторичного РГ.

Дуоденогастральный рефлюкс и инфекция *H. pylori*

Дискутабельным остается вопрос о взаимодействии таких патогенных факторов развития ХГ, как *H. pylori* и желчь. В известной работе М. L. Hanninen продемонстрировано, что под действием основных компонентов желчи — хенодезоксихолевой и дезоксихолевой кислот происходит разрушение *H. pylori in vitro* [20, 32]. В исследованиях у пациентов, перенесших ХЭ, получены разные результаты относительно степени *H. pylori*-обсемененности СО желудка. По данным А. Р. Санникова, частота *H. pylori*-инфицирования после ХЭ не изменяется, иногда — увеличивается. Автор предположил синергизм двух патогенных факторов в возникновении патологических изменений в СО желудка у пациентов после ХЭ [20]. Однако, по данным I. Atak, степень *H. pylori*-инфицирования после ХЭ снижается [28].

По данным Ю. М. Степанова и А. П. Самотуги, у больных хроническим атрофическим РГ в желудке содержание желчных кислот в 1,5 раза больше, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$), но не выше, чем у больных РГ без атрофии. Авторы установили, что наличие инфекции *H. pylori* ассоциируется с повышенным содержанием ЖК в желудочном аспирате, эта зависимость имеет линейный характер [22]. В другом исследовании этих же авторов была выявлена прямая зависимость между уровнем ЖК в желудочном соке и

наличием *H. pylori*, что в сочетании с ДГР негативно влияет на состояние СО желудка [21].

Нет однозначных данных о влиянии *H. pylori* на течение РГ у больных, перенесших резекцию желудка или операцию на кишечнике. Известно, что частота гастрита культуры, вызванного *H. pylori*, увеличивается после резекции желудка и снижается после операций на желчевыводящих путях. По данным С. I. Choi, у больных после резекции желудка по Бильрот-2 (операция защищает культуру желудка от желчного рефлюкса) установлены более высокие показатели обсемененности *H. pylori* и более низкие показатели воспаления СО желудка (по данным эндоскопии) [30]. Напротив, у больных, которым была выполнена резекция желудка по Бильрот-1, показатели воспаления СО желудка были выше, а уровень обсемененности *H. pylori* — ниже [33].

В исследовании Х. В. Li и соавт. установлено, что показатели хронического воспаления, активности, атрофии и кишечной метаплазии в СО желудка после резекции дистальной части желудка у *H. pylori*-положительных больных были значительно выше, чем у *H. pylori*-негативных. На основании этих данных авторы пришли к выводу о том, что и ДГР, и инфицированность *H. pylori* отягощают течение РГ [37]. К. Fall и соавт. выявили, что степень воспалительных изменений и толстокишечной метаплазии коррелирует со степенью колонизации *H. pylori* и продолжительностью билиарного рефлюкса [31].

Предложен следующий механизм совместного влияния ДГР и *H. pylori* на СО желудка. Абсорбция желчи на поверхности СО желудка не только оказывает прямой повреждающий эффект, но и усиливает действие пепсина и соляной кислоты. Это создает условия для транслокации *H. pylori* в проксимальном направлении. У *H. pylori*-негативных пациентов вследствие ДГР и изменения рН в сторону гипоацидности возможна бактериальная контаминация желудка микрофлорой дистальных отделов желудочно-кишечного тракта [4, 29].

Дуоденогастральный рефлюкс и предраковые изменения слизистой оболочки желудка

Одним из актуальных и окончательно нерешенных является вопрос о роли ДГР в желудочном канцерогенезе. В скандинавском исследовании проанализирована возможная взаимосвязь между ДГР и раком желудка у пациентов после ХЭ. Изучены данные 251 672 пациентов из Шведского национального регистра госпитализированных больных, перенесших ХЭ в период

с 1970 по 1997 г. Все случаи заболевания раком желудка были обнаружены по данным Шведского регистра заболеваемости раком. В качестве сравнения использовали показатели заболеваемости раком среди всего населения Швеции. Для обеих групп вычислили стандартизированные коэффициенты заболеваемости. Выяснилось, что у больных, перенесших ХЭ, на 11 % выше риск возникновения рака дистального отдела желудка. Такая взаимосвязь установлена только у мужчин в течение 10 лет после операции. У женщин не выявлено изменения риска заболеваемости. У мужчин со сроком после операции более 10 лет такая связь также не наблюдалась [38].

Результаты авторитетного исследования N. P. Mapstone и соавт. свидетельствуют о том, что рефлюкс желчи является независимым фактором риска развития кишечной метаплазии, которая не только локализуется в дистальных отделах желудка, но и распространяется в проксимальном направлении. ДГР обуславливает усиление пролиферации эпителиоцитов, что увеличивает вероятность возникновения неопластического клона эпителиальных клеток [39]. Заслуживает внимания работа M. M. Shenouda и соавт., в которой проанализированы частота развития РГ и рефлюкс-эзофагита у пациентов, перенесших лапароскопическое шунтирование желудка по поводу ожирения. В исследовании приняли участие 20 пациентов, которые до операции не имели симптомов рефлюкса. Эзогастродуоденоскопию (ЭГДС) с биопсией и аспирацией желудочного сока выполняли до операции и через 6 мес после операции. В послеоперационный период РГ развился в 18 обследованных. Причем гистопатологические изменения имели прямую зависимость с уровнем билирубина в желудочном аспирате ($p < 0,001$). У двух пациентов с уровнем билирубина в аспирате более 20 мг/дл диагностированы тяжелый эзофагит, эрозивный гастрит и кишечная метаплазия. Высокий риск развития вторичного РГ у пациентов, перенесших гастрощунтирование, вызывает настороженность, и эта проблема требует дальнейших исследований [44].

В большом исследовании T. Matsuhisa и соавт. выявлена взаимосвязь между атрофическим гастритом, желудочной метаплазией и рефлюксом ЖК, а также наличие хеликобактерной инфекции. В исследовании приняли участие 2283 пациента с ЖК в желудочном содержимом натощак. Пациентов распределили на группы по уровню концентрации ЖК. Выявлено, что риск развития атрофического гастрита не связан с на-

личием ДГР ни у *H. pylori*-позитивных, ни у *H. pylori*-негативных пациентов. Однако развитие кишечной метаплазии ассоциируется с повышением концентраций ЖК в желудке у *H. pylori*-негативных пациентов [40].

В недавних исследованиях установлено, что ЖК имеют собственный, не связанный с *H. pylori* механизм повреждающего воздействия на желудочный эпителий. В эксперименте *in vitro* на культуре клеток было показано, что ЖК приводит к кишечной метаплазии СО желудка путем экспрессии *Cdx2* и *MUC2*. Причем экспрессия этих маркеров зависит от концентрации хенодесоксихолевой кислоты [17, 50]. Заслуживает внимания работа китайских исследователей, которые проанализировали результаты 24 745 гастробиопсий. Частота кишечной метаплазии существенно отличалась в 17 муниципальных районах (от 16,79 до 38,56%) и прямо пропорционально коррелировала с возрастным диапазоном 40–70 лет, мужским полом, язвой желудка, желчным рефлюксом, инфекцией *H. pylori*, атрофическим гастритом, дисплазией, раком желудка, хроническим и острым воспалением, а также с валовым внутренним продуктом на душу населения ($p < 0,01$). Многофакторный регрессивный анализ показал, что валовый внутренний продукт на душу населения можно рассматривать как независимый фактор риска развития кишечной метаплазии [35].

Диагностика рефлюкс-гастрита

Известно, что специфической клинической картины РГ не существует. Клинические проявления РГ во многом зависят от характера желудочной секреции (гипо-, нормо- или гипоацидность), а также от наличия желудочно-пищеводного рефлюкса [2, 19]. При сборе анамнеза у данной категории больных важно обращать внимание на хирургические вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей [1, 4].

Наиболее распространенным на сегодняшний день методом диагностики, при котором выявляют ДГР, является ЭГДС. К изменениям, которые определяют при ЭГДС, относятся гиперемия, отек, окраска содержимого желудка в желтый цвет. Привратник чаще всего зияет. Наиболее распространенными эндоскопическими изменениями при ДГР являются: эритема СО, утолщение складок желудка, эрозии, атрофия, петехии. Принято определять следующие макроскопические (эндоскопические) критерии степени ДГР: 1-я степень (минимальная) — примеси желчи или наличие жидкости светло-желтого цвета в

желудке, 2-я степень (умеренная) — в просвете желудка жидкость желтого цвета, 3-я степень (выраженная) — в просвете желудка жидкость желто-зеленого цвета, на стенках антрального отдела желудка хлопья желчи [16].

Наиболее доступным в практической деятельности методом верификации ДГР является внутрижелудочный рН-мониторинг. При этом определяют рН в теле желудка и антральном отделе. Для ДГР характерно повышение рН в антральном отделе выше 4,0, не связанное с приемом пищи. По данным рН-мониторинга патологический ДГР устанавливают тогда, когда количество щелочных забросов ($pH > 4,0$) составляет более 10% времени. Также определяют количество длительных щелочных забросов — волн с $pH > 4,0$ продолжительностью более 5 мин.

Важным методом диагностики ДГР является аспирация желудочного содержимого с последующим биохимическим исследованием. Биохимический анализ желудочного содержимого позволяет определить наличие, состав и концентрацию ЖК [11, 27].

По мнению некоторых исследователей, недостаток внутривисцерального или внутрижелудочного рН-мониторирования заключается в том, что нельзя с точностью определить, когда заканчивается постпрандиальный период. Для преодоления этого недостатка в последние годы для диагностики билиарного рефлюкса используют Bilitestest — фиброоптическую спектрофотометрию, которая основывается на определении абсорбционного спектра билирубина [48].

Из неинвазивных методов диагностики ДГР заслуживает внимание ультразвуковое исследование с водной нагрузкой. При патологическом забросе дуоденального содержимого в желудок на эхограмме периодически регистрируется ретроградное движение пузырьков газа и жидкости от привратника к телу желудка. При рентгеноскопии желудка характерным признаком ДГР является регургитация бария из ДПК в желудок [7].

Наиболее физиологическим методом определения ДГР является радионуклидная билиарная скинтиграфия с меченым радиоизотопом технеция. Исследования, проведенные в последние годы, выявили корреляцию между тяжестью гистологических изменений в желудочном эпителии и наличием ДГР по данным скинтиграфии. Учитывая физиологичность и хорошую воспроизводимость результатов в странах с развитой медицинской инфраструктурой, гепатобилиарную скинтиграфию используют как рутинный клинический метод диагностики [49].

Результаты собственных исследований

Проведено комплексное обследование 357 больных ХГ (223 (62,5 %) женщины и 134 (37,5 %) мужчины в возрасте от 30 до 65 лет (средний возраст — $(50,8 \pm 2,7)$ года). В зависимости от наличия и выраженности атрофии (по системе OLGA) пациентов распределили на три группы: неатрофический гастрит (НАГ) — I группа, ХГ с легкой атрофией (ЛАГ) — II группа, ХГ с тяжелой атрофией (ТАГ) — III группа.

По данным рН-мониторинга ДГР установлен у 27,4, 46,0 и 68,8 % больных из групп I, II и III соответственно. Зафиксированы особенности в степени выраженности ДГР. Если среди больных НАГ доминировала минимальная степень ДГР, среди пациентов с ЛАГ — минимальная и умеренная, то среди больных с ТАГ — умеренная и выраженная. При проведении корреляционного анализа у больных с атрофическими изменениями СО установлена взаимосвязь между количеством длительных щелочных рефлюксов и стадией атрофии ($r = +0,52$; $p < 0,05$), между процентом времени $pH > 4,0$ и бугристым рельефом СО желудка по данным гастроскопии ($r = +0,59$; $p < 0,05$).

По уровню ЖК в желудочном аспирате ДГР был определен у 17,1 % больных I группы, 25,8 % — II группы и 47,4 % — III группы. Обращал внимание тот факт, что средние значения концентрации ЖК при выраженной степени ДГР у больных III группы были в 2,0 раза ($(0,630 \pm 0,054)$ ммоль/л против $(0,311 \pm 0,021)$ ммоль/л; $p < 0,05$) и в 1,6 раза ($(0,630 \pm 0,054)$ ммоль/л против $(0,390 \pm 0,031)$ ммоль/л; $p < 0,05$) выше, чем у лиц I и II групп соответственно. У больных III группы была установлена корреляционная взаимосвязь между уровнем ЖК и стадией кишечной метаплазии ($r = +0,62$; $p < 0,05$).

При анализе влияния билиарного рефлюкса на морфологическое состояние СО желудка установлено, что независимо от морфологической формы ХГ персистенция *H. pylori* возможна только при минимальном ДГР, тогда как умеренный и выраженный ДГР является неблагоприятным фактором для жизнедеятельности бактерии.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ХГ желчный рефлюкс имеет важное значение в формировании тяжелой атрофии и передканцерозных изменений желудочного эпителия. По нашим данным, инфекция *H. pylori* запускает каскад воспалительных и дистрофических изменений в СО желудка, тогда как при прогрессировании атрофии роль инфекции уменьшается. Нельзя исключить, что выраженность ДГР обуславливает неблагоприятные условия для персистенции *H. pylori*.

Лечение

Терапия РГ направлена на нейтрализацию повреждающих СО компонентов дуоденального содержимого и нормализацию пропульсивной способности желудка и ДПК. Кислотосупрессивная терапия позволяет снизить повреждающее действие соляной кислоты и пепсина, а также способствует нормализации антрум-дуоденальной моторики. Лечение РГ предусматривает назначение прокинетики, антацидов, препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), ингибиторов протонной помпы (при сочетании ДГР и желудочной гиперацидности) и гастроцитопротекторов [8, 15].

К препаратам, которые применяют для восстановления моторной функции гастродуоденальной зоны относятся прокинетики: метоклопрамид, домперидон, итоприда гидрохлорид, агонисты 5-HT₄-серотониновых рецепторов (мосаприд, тегасерод), агонисты опиоидных рецепторов (тримебутина малеат). В последнее время использование метоклопрамида ограничено в связи с тем, что этот препарат проникает через гематоэнцефалический барьер и может вызвать большое количество побочных эффектов. Заслуживает внимания новый прокинетик с комбинированным механизмом действия — итоприда гидрохлорид. Его эффект основан на подавлении ацетилхолинэстеразы и антагонизме к дофаминовым D₂-рецепторам. Прокинетическое действие итоприда связано с увеличением высвобождения ацетилхолина и стимуляцией мускариновых рецепторов. Возможность длительного приема без побочных эффектов и хорошие результаты лечения выгодно отличают итоприда гидрохлорид от других препаратов этой группы [3].

Антациды используют с целью нейтрализации соляной кислоты, адсорбции ЖК и изолецитина, а также для восстановления защитных свойств СО желудка. Важную роль в терапии ХГ, в том числе ассоциированного с билиарным рефлюксом, играют соли висмута. Во многочисленных исследованиях показано, что препараты висмута образуют защитный слой на пораженных участках СО желудка, предохраняя ее от воздействия агрессивных факторов, стимулируют секрецию слизи и гидрокарбоната, ингибируют активность пепсина, оберегают эпителиальные факторы роста от распада, способствуя регенерации клеток эпителия, улучшают микроциркуляцию, стимулируют секрецию гастрозащитных простагландинов [17].

УДХК способствует переходу токсичных ЖК в водорастворимую форму, значительно уменьшает

агрессивные свойства рефлюктата. Нейтрализация пула гидрофобных ЖК тормозит их повреждающее действие на СО желудка и пищевода. Благодаря этим свойствам УДХК обеспечивает гастропротекцию у больных РГ: уменьшает воспалительный инфильтрат и предотвращает индуцированный ЖК апоптоз эпителиоцитов [9].

Эффективность УДХК в лечении желчного РГ была доказана в ряде экспериментальных и клинических исследований [43, 46]. Так, в экспериментальном исследовании T. D. Thao и соавт. показано, что у *H. pylori*-положительных крыс использование УДХК способствует уменьшению плотности воспалительного инфильтрата. Авторы пришли к выводу о том, что применение УДХК эффективно не только при поражениях, вызванных ДГР, но и при гастритах, ассоциированных с *H. pylori* [47]. M. Ozkaya и соавт. исследовали влияние УДХК на уровень эпидермального фактора роста в СО желудка у больных с РГ, перенесших холецистэктомия. После 6-не-

дельного курса лечения УДХК у 29 % пациентов наблюдали полное исчезновение эндоскопических симптомов заболевания, у остальных эффект от лечения был частичным. Уровень эпидермального фактора роста значительно снижался у всех пациентов на фоне лечения УДХК, что свидетельствует об исчезновении активного воспаления в СО желудка [41].

Таким образом, ХГ, ассоциированный с билиарным рефлюксом, имеет патогенетические особенности, которые обуславливают длительно персистирующее воспаление, что вызывает формирование метаплазии и повышает риск развития неоплазии.

Приведенные факты указывают на необходимость повышения внимания клиницистов к проблеме РГ. Необходимо провести исследования, направленные на определение роли билиарного рефлюкса в возникновении и прогрессировании ХГ, взаимосвязи между ДГР и *H. pylori*, оптимизацию лечения данного контингента больных.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование — Ю. Ф.; сбор и обработка материала, написание текста — М. З.

Список литературы

1. Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исакова В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада-Х, 1998. — 496 с.
2. Бабак О. Я. Желчный рефлюкс: современные взгляды на патогенез и лечение // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 1. — С. 28—30.
3. Белоусов С. С., Муратов С. В., Ахмад А. М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и дуоденогастральный рефлюкс. — Н. Новгород: Изд-во Нижегород. Гос. мед. акад., 2005. — 120 с.
4. Галиев Ш. З., Амиров Н. Б. Дуоденогастральный рефлюкс как причина развития рефлюкс-гастрита // Вестн. совр. клин. мед. — 2015. — Т. 8, вып. 2. — С. 50—61.
5. Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М., Голубов О. А., Фоменко П. Г. Дуоденальная гипертензия в практике гастроэнтеролога // Вестн. Клуба Панкреатологов. — 2012. — № 4. — С. 48—51.
6. Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г., Беляева Н. В. Желчный рефлюкс: современные теория и практика. — М.: Форте принт, 2014. — 36 с.
7. Декларацийний патент на корисну модель 31161 А61В5/00. Спосіб діагностики дуоденогастрального рефлюксу / Л. М. Мосійчук, Т. В. Майкова, І. В. Кушніренко та ін. — Заявка № u200714120 від 17.17.2007; опубл. 25.03.2008. — Бюл. № 6.
8. Зак М. Ю. Взаимосвязь между желчными кислотами желудочного содержимого и морфологическими изменениями в слизистой оболочке желудка у пациентов с хроническим гастритом // Актуальні питання медичної науки та практики: 36. наук. пр. — Запоріжжя, 2010. — № 77, кн. 2. — С. 115—118.
9. Зак М. Ю. Гастроканцеропревенція у хворих на рефлюкс-гастрит: роль та місце урсодезоксихолевой кислоты // Здоров'я України. Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія» — 2015. — № 2 (36). — С. 28—29.
10. Зак М. Ю. Классификация хронического гастрита: от Сиднейской системы к системе OLGA // Сучасна гастроентерол. — 2010. — № 6 (56). — С. 116—126.
11. Зак М. Ю., Мосійчук Л. М. Хронічний гастрит і передрак плунка: практ. посіб. — Дніпропетровськ, 2011. — 71 с.
12. Звягинцева Т. Д., Чернобай А. И. Дуоденогастральный рефлюкс в практике врача-гастроэнтеролога: очевидные опасности и скрытая угроза // Здоровье Украины. — 2012. — № 3. — С. 11.
13. Звягинцева Т. Д., Шаргород И. И. Хроническая дуоденальная непроходимость и принципы консервативной терапии // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерол. (тематический номер). — 2011. — № 367.
14. Лапченко Е. С., Преображенская Т. М., Галаева Е. В., Лоранская И. Д. Состояние слизистой оболочки желудка у больных с дуоденогастральным рефлюксом // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 9. — С. 25—29.
15. Мосійчук Л. Н., Зак М. Ю. Хронический гастрит: современный взгляд на проблему // Новости медицины и фармации. — 2010. — № 21 (349).
16. Мосійчук Л. М., Зак М. Ю. Хвороби стравоходу та плунка: практ. посіб. — Дніпропетровськ, 2012. — 59 с.
17. Осипенко М. Ф., Ливзан М. А. Подходы к диагностике и терапии гастрита, ассоциированного с рефлюксом желчи // Лечащий врач. — 2012. — № 2. — С. 50—53.
18. Отчет о Киотском международном консенсусе по гастриту, ассоциированному с *Helicobacter pylori* // Сучасна гастроентерол. — 2016. — № 1 (87). — С. 35—53.
19. Салова Л. М. Дуоденогастральный рефлюкс (клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. ...д-ра мед. наук. — М., 2000. — 39 с.
20. Санников О. Р. Оптимизация диагностики дуоденогастрального рефлюкса после холецистэктомии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Пермь, 2007. — 22 с.
21. Степанов Ю. М., Коваленко О. М., Опшмянська Н. Ю. Значення кишкової метаплазії та дисплазії у морфологічній діагностиці хворих на хронічний рефлюкс-гастрит // Гастроентерол. — № 1 (51). — 2017.

22. Степанов Ю. М., Самотуга О. П. Нітросполуки шлункового соку при рефлюкс-гастриті // Сучасна гастроентерол. — 2009. — № 6. — С. 32—37.
23. 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.
24. Ткаченко Е. И., Голофеевский В. Ю., Саблин О. А. Клинические и функционально-морфологические особенности хронического рефлюкс-гастрита // Рос. гастроэнтерол. журн. — 1999. — № 1. — С. 9—17.
25. Циммерман Я. С. Гастроэнтерология: руководство. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Гэотар-Медиа, 2015. — 816 с.
26. Циммерман Я. С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. — М.: МЕДпресс-информ, 2013. — 224 с.
27. Чернобровий В. М., Мелашенко С. Г. Гастрозофагеальна рефлюксна хвороба: основні акценти сучасної диференційованої та контрольованої фармакотерапії // Сучасна гастроентерол. — 2016. — № 14 (87). — С. 54—60.
28. Atak I., Ozdil K., Yucel M. et al. The effect of laparoscopic cholecystectomy on the development of alkaline reflux gastritis and intestinal metaplasia // Hepatogastroenterol. — 2012. — Vol. 59, N 113. — P. 59—62.
29. Chen S. L., Mo J. Z., Cao Z. J. et al. Effects of bile reflux on gastric mucosal lesions in patients with dyspepsia or chronic gastritis // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11, N 18. — P. 2834—2847.
30. Choi C. I., Baek D. H., Lee S. H. Comparison between billroth-II reconstruction after laparoscopic distal gastrectomy // J. Gastrointest Surg. — 2016. — Vol. 20 (6). — P. 1083—1090.
31. Fall K., Ye W., Nyren O. Risk for gastric cancer after cholecystectomy // Am. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 102, N 6. — P. 1180—1184.
32. Hanninen M. L. Sensitivity of *Helicobacter pylori* to different bile salts // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 1991. — Vol. 10. — P. 515—518.
33. Hoya Y., Taki T., Watanabe A. Durable flap-valve mitigation of duodenogastric reflux, remnant gastritis and dumping syndrome following billrothi reconstruction // J. Gastrointest. Surg. — 2016. — Vol. 20 (4). — P. 772—775.
34. Inverizzi P. Ursodeoxycholic acid inhibits induction of the human intestinal epithelial nitric oxide synthase // Hepatol. — 1995. — Vol. 22, N 4, Pt. 2. — P. 361A.
35. Jiang J. X., Liu Q., Zhao B. Risk factors for intestinal metaplasia in a southeastern Chinese population: an analysis of 28,745 cases // J. Cancer Res. Clin. Oncol. — 2017. — Vol. 143 (3). — P. 409—418.
36. Kuran S., Parlak E., Aydog G. et al. Bile reflux index after therapeutic biliary procedures // BMC Gastroenterol. — 2008. — Vol. 11, N 8. — P. 4. doi: 10.1186/1471-230X-8-4.
37. Li X. B., Lu H., Chen H. M. et al. Role of bile reflux and *Helicobacter pylori* infection on inflammation of gastric remnant after distal gastrectomy // J. Dig. Dis. — 2008. — Vol. 9, N 4. — P. 208—212.
38. Mac Dowall J. E., Willis P., Prescott R. et al. Cell proliferation in type C gastritis affecting the intact stomach // Clin. Pathol. — 2000. — Vol. 53. — P. 784—787.
39. Mapstone N. P., Neville P. M., Moayyedi P. et al. Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia // BMC Gastroenterol. — 2008. — Vol. 8. — P. 4—8.
40. Matsuhisa T., Arakawa T., Watanabe T. Relation between the stomach and the risk of atrophic intestinal metaplasia: a multicenter study of 2283 cases // Endosc. — 2013. — Vol. 25, N 5. — P. 519—525.
41. Ozkaya M., Erten A., Sahin I. et al. The effect of ursodeoxycholic acid treatment on epidermal growth factor in patients with bile reflux gastritis // Turk. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 13, N 4.
42. Pohl D., Tutuian R. Reflux monitoring: pH-metry, bilitec and oesophageal impedance measurements // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 23 (3). — P. 299—311.
43. Rocha M. S., Herbella F. A., Del Grande J. C. Effects of ursodeoxycholic acid in esophageal motility and the role of the mucosa. An experimental study // Dis. Esophagus. — 2011, May. — Vol. 24 (4). — P. 291—294.
44. Shenouda M. M., Harb S. E., Mikhail S. A. et al. Bile gastritis following laparoscopic single anastomosis gastric bypass: pilot study to assess significance of bilirubin level in gastric aspirate // Obes. Surg. — 2017. — Vol. 28. — P. 25—31.
45. Shi Y., Wei Y., Zhang T. et al. Deoxycholic acid could induce apoptosis and trigger gastric carcinogenesis on gastric epithelial cells by quantitative proteomic analysis // Gastroenterol. Res. Pract. — 2016. — Article ID 9638963, 10 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9638963>.
46. Souza R. F. From reflux esophagitis to esophageal adenocarcinoma // Dig Dis. — 2016. — Vol. 34 (5). — P. 483—490.
47. Thao T. D., Ryu H. C., Yoo S. H. et al. Antibacterial and anti-atrophic effects of a highly soluble, acid stable UDCA formula in *Helicobacter pylori*-induced gastritis // Biochem. Pharmacol. — 2008. — Vol. 75, N 11. — P. 2135—2146.
48. Tibbling G. L., Blackadder L., Franzo T., Kullman E. Gastric bile monitoring: an in vivo and in vitro study of Bilitec reliability // Scand. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 37, N 11. — P. 1334—1337.
49. Tulchinsky M., Ciak B. W., Delbeke D. et al. SNM Practice guideline for hepatobiliary scintigraphy // Journal of Nuclear Medicine Technology. — Vol. 38, N 4. — 2010. — P. 210.
50. Xu Y., Watanabe T., Tanigawa T. et al. Bile acids induce Cdx2 expression through the farnesoid X receptor in gastric epithelial cells // J. Clin. Biochem. Nutr. — 2010. — Vol. 46, N 1. — P. 81—86.
51. Zullo A., Rinaldi V., Hassan C. et al. Gastric pathology in cholecystectomy patients: role of *Helicobacter pylori* and bile reflux // J. Clin. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 27, N 4. — P. 335—338.

Ю. А. Філіппов¹, М. Ю. Зак²

¹ Обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова, Дніпро

² Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв

Сучасна парадигма хронічного гастриту, асоційованого з біліарним рефлюксом

Розглянуто сучасні уявлення про механізми формування та прогресування хронічного гастриту, асоційованого з жовчним рефлюксом. Висвітлено основні чинники виникнення дуоденогастрального рефлюксу. Особливу увагу приділено проблемі рефлюкс-гастриту як пусковому механізму формування передканцерозних змін шлункового епітелію та ролі інфекції *Helicobacter pylori* при цій формі хронічного гастриту. Наведено результати власного дослідження стану слизової оболонки шлунка за різних мор-

фологічних форм хронічного гастриту, асоційованого з біліарним рефлюксом. Проаналізовано сучасні підходи до діагностики та лікування рефлюкс-гастриту.

Ключові слова: хронічний гастрит, рефлюкс-гастрит, дуоденогастральний рефлюкс, *Helicobacter pylori*, передракові зміни слизової оболонки шлунка.

Yu. A. Filippov¹, M. Yu. Zack²

¹ Regional Clinical Hospital n. a. I. I. Mechnykov, Dnipro

² Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolayiv

The modern paradigm of the chronic gastritis, associated with bile reflux

The authors considered the modern concepts of the mechanisms of formation and progression of chronic gastritis associated with bile reflux. The main factors responsible for the onset of duodenogastric reflux have been elucidated. A particular attention is paid to the problem of reflux gastritis, as a trigger for the formation of precancerous changes in the gastric epithelium, and the role of *H. pylori* infection in this form of chronic gastritis. The authors presented the results of own study of the state of the gastric mucosa under various morphological forms of chronic gastritis associated with bile reflux. Modern approaches to the diagnosis and treatment of reflux-gastritis have been analyzed.

Key words: chronic gastritis, reflux gastritis, duodenogastric reflux, *Helicobacter pylori*, precancerous changes in the stomach mucosa. □

Контактна інформація

Зак Максим Юрійович, к. мед. н., ст. наук. співр.
49005, м. Дніпро, а/с 484. Тел./факс (56) 713-45-40

Стаття надійшла до редакції 13 лютого 2018 р.