

Т.Д. Звягинцева, д.м.н., профессор, А.И. Чернобай, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Дуоденогастральный рефлюкс в практике врача-гастроэнтеролога: очевидные опасности и скрытая угроза

Исследования последних лет свидетельствуют о высоком росте числа заболеваний, симптоматика которых обусловлена наличием патологического дуоденогастрального рефлюкса (ДГР). Высокая распространенность ДГР (в 45-98% случаев), частое сочетание с функциональной диспепсией, хроническим гастритом (включая и рефлюкс-гастрит типа С), язвенной болезнью, раком желудка, ГЭРБ (в 20% случаев), пищеводом Барретта, дуоденостазом, дисфункцией сфинктера Одди (ДСО), постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС) и другой патологией усложняет их течение и терапию. ДГР встречается после хирургических вмешательств (в 52,6% случаев после ушивания дуоденальной язвы, в 15,5% случаев после холецистэктомии). ДГР может быть причиной тяжелого эзофагита, метаплазии пищевода и даже плоскоклеточного рака пищевода, развивающегося на фоне метаплазии.

Имеются сообщения о частом развитии признаков поражения дыхательной системы, синдрома некоронарогенной боли в грудной клетке на фоне ДГР. ДГР также является причиной рецидивирующего катарального фарингита и пароксизмального ларингоспазма у некоторых пациентов. Galli J. и соавт. (2002) на основании клинических наблюдений предполагают роль билиарного рефлюкса в развитии рака гортани у больных, перенесших гастрэктомию или операцию Бильрот-2.

В 32% случаев встречается «чистый» ДГР, что позволяет позиционировать его как изолированный диагноз.

Патогенез

При патологическом ДГР желчь в составе рефлюксата ретроградно попадает из двенадцатиперстной кишки в анатомически выше расположенные органы — желудок и пищевод. Распространенной причиной патологических рефлюксов являются дисфункции сфинктеров, разделяющих полые органы. Компоненты дуоденального содержимого, повреждающие слизистую оболочку, представлены желчными кислотами, лизолецитином и трипсином. Наибольшим агрессивным потенциалом при забросе дуоденального содержимого обладают желчные кислоты. Доказано, что конъюгированные желчные кислоты (в первую очередь таурин-овые конъюгаты) и лизолецитин обладают более выраженным повреждающим эффектом на слизистую желудка и пищевода при кислотном рН, что определяет их синергизм с соляной кислотой в патогенезе гастрита и эзофагита.

Неконъюгированные желчные кислоты и трипсин более токсичны при нейтральном и слабощелочном рН, т.е. их повреждающее действие в присутствии ДГР усиливается на фоне медикаментозного подавления кислотного рефлюкса. Токсичность неконъюгированных желчных кислот обусловлена преимущественно их ионизированными формами, которые легче проникают через слизистую оболочку желудка и пищевода. Приведенные данные могут объяснить факт отсутствия адекватного клинического ответа на монотерапию антисекреторными препаратами у 15-20% больных, если не учитывается имеющийся ДГР.

Длительное воздействие содержащихся в желчи желчных кислот на слизистую оболочку желудка вызывают дистрофические и некробиотические изменения поверхностного эпителия желудка и приводят к состоянию, называемому рефлюкс-гастритом (гастрит С). Наличие инфекции *Helicobacter pylori* усиливает повреждающее действие рефлюксата на слизистую оболочку желудка (СОЖ).

ДГР способствует нарушению моторики различных отделов пищеварительной трубки, а также деятельности сфинктерных аппаратов, что обеспечивает доступ агрессивных субстанций рефлюксата в вышележащие отделы, и приводит к отклонениям в работе пищеварительного конвейера, влияет на полостное и мембранное пищеварение, всасывание основных пищевых ингредиентов, витаминов, макро- и микроэлементов, изменяет водный баланс.

Агрессивное действие ДГР на СОЖ проявляется в виде нарастающей атрофии, метаплазии и дисплазии, которые считаются потенциально небезопасными в плане гастроинтестинального канцерогенеза.

Смесь желчи с панкреатическим соком является агрессивной средой, разрушающей слизистый барьер желудка и способствующей усилению обратной диффузии водородных ионов, и приводит к образованию эрозивно-язвенных поражений СОЖ.

Патогенетические механизмы развития ДГР:

- несостоятельность сфинктерного аппарата: дуоденальное содержимое может свободно достигать желудка и пищевода через пилорический и нижний пищеводный сфинктеры;
- антродуоденальная дисмоторика — нарушение координации между антральным, пилорическим отделами желудка и двенадцатиперстной кишкой, которые управляют направлением тока дуоденального содержимого;
- ликвидация естественного антирефлюксного барьера (после частичной гастрэктомии).

Клиническая картина и диагностика

Клинические проявления ДГР характеризуются преобладанием диспептических симптомов — отрыжкой воздухом или кислотой, тошнотой, изжогой, рвотой желчью, горечью во рту, не проходящей или усиливающейся на фоне приема ИПП.

Боли в животе носят периодический характер, чаще схваткообразный, иногда провоцируются физической нагрузкой, стрессовыми ситуациями или наблюдаются после операции (резекции желудка, ваготомии, холецистэктомии) и при дуоденальной непроходимости.

Следует подчеркнуть, что в «чистом» виде ДГР встречается редко, в большинстве случаев он диагностируется на фоне других заболеваний ЖКТ, прежде всего гастродуоденальной патологии, что накладывает отпечаток на клиническую симптоматику рефлюкса, в значительной степени маскируя ее.

В отличие от «классического» кислотного рефлюкса, проявляющегося изжогой, регургитацией и дисфагией, ассоциация ДГР с соответствующей симптоматикой выражена слабее, однако чаще, чем при кислотном рефлюксе, выявляются симптомы диспепсии. Пациенты могут предъявлять жалобы на боль в эпигастрии, усиливающуюся после приема пищи, иногда достигающую значительной интенсивности.

Диагноз ДГР устанавливается на основании инструментальных методов исследования.

Суточная рН-метрия позволяет оценить профиль внутрижелудочной рН (при желчном рефлюксе значение интрагастральной рН > 7) и высоту рефлюкса.

Билиметрия позволяет выявить желчные кислоты в соскобе с поверхности языка, что подтверждает наличие патологического дуоденогастроэзофагеального рефлюкса.

Ультразвуковая диагностика ДГР (эхография с водной нагрузкой): в случае заброса щелочного содержимого двенадцатиперстной кишки в кислую среду желудка, т.е. при дуоденогастральном рефлюксе, на эхограммах периодически, соответственно забросу в желудок дуоденального содержимого, регистрируется ретроградное движение пузырьков газа (энтогенных участков) и жидкости от привратника к телу желудка.

При трансиллюминационном гемомотородинамическом мониторинге (по Сигалу) в качестве параметра дуоденогастрального рефлюкса используют разницу амплитуды моторной волны в луковице двенадцатиперстной кишки и антральном отделе желудка и

при ее значении более 8 мм судят об имеющемся ДГР.

При фиброгастроуденоскопии обнаруживается очаговая гиперемия, отек слизистой оболочки желудка. Содержимое желудка окрашено в желтый цвет. Привратник, из которого в желудок порционно поступает желчь, зияет. При изучении биоптатов слизистой оболочки желудка выявляют гиперплазию ямочного эпителия, некробиоз и некроз клеток эпителия, отек и полнокровие собственной пластинки без признаков выраженного воспаления, иногда обнаруживаются признаки выраженной атрофии СОЖ.

При рентгеноскопии желудка характерным признаком ДГР является регургитация бария из двенадцатиперстной кишки в желудок.

Наиболее точный метод диагностики билиарного рефлюкса — фиброоптическая спектродометрия (Bilitec, 2000), основанная на определении абсорбционного спектра билирубина.

В качестве метода неинвазивной диагностики, заменяющего фиброоптическую спектродометрию, предлагается радионуклидная билиарная скintiграфия с меченым ^{99m}Tc меклофенином.

Лечение

Лечение ДГР представляет сложную задачу и включает назначение прокинетики, антацидов, препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), сорбентов.

Медикаментозное лечение желчного рефлюкса проводят в комплексе с базисной терапией основного заболевания на фоне приверженности диетическим рекомендациям. Терапия ДГР направлена на нейтрализацию раздражающего действия компонентов дуоденального содержимого на слизистую оболочку желудка и пищевода и на нормализацию пропульсивной способности ЖКТ.

Препараты, применяемые для восстановления моторики желудочно-кишечного тракта и устранения ДГР:

- антагонисты дофаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон);
- агонисты 5-HT₄ серотониновых рецепторов (мосаприд, тегасерод);
- препараты комбинированного действия: антагонисты периферических дофаминовых D₂-рецепторов и блокаторы ацетилхолинэстеразы (итоприда гидрохлорид), агонисты мотилиновых рецепторов (эритромицин), агонисты опиоидных периферических рецепторов (тримебутина малеат), неселективные блокаторы синтеза NO и др.

В клинической практике эритромицин как прокинетик не применяется из-за выраженных побочных эффектов; тегасерод — из-за повышения на фоне его приема риска развития инфаркта миокарда; цизаприд — из-за нарушения сердечной проводимости.

Фармакологические эффекты метоклопрамида (D₂-антагонист и 5-HT₄-агонист) и домперидона (D₂-антагонист) связаны с блокадой дофаминовых рецепторов. Антагонисты дофаминовых рецепторов повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, усиливают сократительную способность желудка и препятствуют его релаксации, ускоряют эвакуацию из желудка и улучшают антроуденальную координацию, способствуя тем самым устранению ДГР. Эффективность этих препаратов в восстановлении моторики желудка составляет 70%.

Следует помнить, что препараты этой группы (в основном это относится к метоклопрамиду, который проникает через



Т.Д. Звягинцева

гематоэнцефалический барьер) могут вызывать большое количество побочных эффектов: мышечный гипертонус, гиперкинезы, сонливость, беспокойство, депрессию, а также эндокринные нарушения (гиперпролактинемия, галакторея). Частота развития побочных эффектов достигает 25-30%.

Препараты назначаются по 1 табл. (10 мг) 3 раза в сутки в среднем на 2 недели и по 1 табл. в режиме «по требованию».

Препарат комбинированного действия, являющийся одновременно антагонистом дофаминовых рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы, — итоприда гидрохлорид. Он усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение, оказывает противорвотный эффект в результате взаимодействия с D₂-рецепторами триггерной зоны (эффективность препарата — 57-81%). Назначается в суточной дозе 150 мг.

Мосаприда цитрат — селективный прокинетик, агонист 5-HT₄-рецепторов серотонина эффективно усиливает перистальтику верхних отделов ЖКТ у больных с ДГР. Назначается по 1 табл. (5 мг) 3 раза в сутки (таблетки растворяются во рту).

Антагонист периферических опиоидных рецепторов — тримебутина малеат. Он является универсальным регулятором моторики, оказывает спазмолитическое (антагонист NMDA-рецепторов) или прокинетическое действие в зависимости от исходного состояния моторики ЖКТ (эффективность — 83%). Тримебутин оказывает стимулирующее влияние на III фазу миграционного моторного комплекса, что приводит к улучшению пропульсивной перистальтики ЖКТ и доказанному уменьшению ДГР. Назначается в таблетках по 100-200 мг 3 раза в сутки (суточная доза — 600 мг), при выраженных проявлениях ДГР (рвота, боль) — внутривенно и внутримышечно по 50-100 мг.

Кроме прокинетики при наличии билиарного рефлюкса применяются антациды и цитопротекторы, сорбенты для нейтрализации соляной кислоты и адсорбции желчных кислот и лизолецитина, а также с целью повышения устойчивости слизистой оболочки к действию повреждающих агрессивных факторов.

Основанием для применения УДХК при гастрите и эзофагите, обусловленных ДГР, служит ее цитопротекторный эффект. УДХК способствует переходу желчных кислот, содержащихся в забрасываемом содержимом, в водорастворимую форму, что уменьшает агрессивные свойства рефлюксата. Вытеснение пула гидрофобных желчных кислот и предотвращение индуцированного ими апоптоза эпителиоцитов ведут к редукции клинической симптоматики (устраняется горькая отрыжка, рвота желчью, чувство дискомфорта и эпигастральная боль, усиливающаяся после приема пищи) и эндоскопических признаков повреждения слизистой оболочки желудка и пищевода. При билиарном рефлюксе УДХК назначается в дозе 500 мг/сут в два приема на протяжении двух месяцев.

Таким образом, ДГР как патологический рефлюкс осложняет течение многих функциональных и органических заболеваний ЖКТ, что диктует необходимость его правильной клинической интерпретации, своевременной диагностики, особенно в случаях неуспешного лечения кислотозависимых состояний ИПП, и проведения медикаментозной коррекции, при которой главный акцент должен быть направлен на современные селективные прокинетики в сочетании с препаратами УДХК.