Здоров'я України

М.Ю. Зак, к.м.н., Придніпровський науковий центр НАН України і МОН України, м. Дніпропетровськ

Гастроканцеропревенція у хворих на рефлюкс-гастрит: роль та місце урсодезоксихолевої кислоти

Хронічний гастрит – одне з найпоширеніших захворювань травної системи. За літературними даними, у дорослій популяції поширеність хронічного гастриту у різних країнах і в різних вікових групах коливається в межах від 20-40%. Однак оцінити дійсну поширеність захворювання досить важко. Це пов'язано, по-перше, з відносною складністю його точної діагностики, адже потрібна обов'язкова морфологічна верифікація діагнозу, по-друге – з великою частотою малосимптомних форм захворювання, у зв'язку з чим багато пацієнтів не звертаються за медичною допомогою. Тривалий перебіг хронічного гастриту сприяє глибоким дистрофічним змінам слизової оболонки шлунка з високою ймовірністю розвитку дисплазії та ентеролізації, що створює умови для гастроканцерогенезу.

М.Ю. Зак

Однією з важливих складових патогенезу хронічного гастриту є дуоденогастральний рефлюкс. Згідно із Сіднейською класифікацією хронічних гастритів рефлюкс-гастрит відноситься до гастриту типу С. Порушення захисних механізмів слизової оболонки служить пусковою ланкою патологічної дії дуоденального вмісту. Відомо, що жовчні кислоти та лізолецитин пошкоджують фосфоліпіди клітинних мембран, обумовлюють дистрофічні та гіперпластичні зміни шлункового епітелію. Сьогодні обговорюється думка про те, що дуоденогастральний рефлюкс відкриває шлях для формування неоплазії, причому канцерогенне ураження слизової оболонки виникає тим частіше, чим більш виражений рефлюкс. При рефлюкс-гастриті у жовчі було виявлено високий вміст малонового діальдегіду, який підвищує її агресивні властивості. У той же час відкритими залишаються питання щодо частоти виникнення дуоденогастрального рефлюкса та його вираженості у пацієнтів з атрофічним гастритом, а також особливостей хелікобактерної персистенції при дуоденогастральному рефлюксі.

Гастрит, асоційований із біліарним рефлюксом, носить первинний та вторинний характер. Первинний рефлюкс-гастрит обумовлений порушенням гастродуоденальної моторики, яка розвивається внаслідок хронічного запалення слизової оболонки шлунка, секреторних, інкреторних та функціональних змін. У клінічній практиці частіше спостерігається вторинний дуоденогастральний рефлюкс, який є наслідком анатомічних змін, пов'язаних з оперативними втручаннями: резекцією шлунка, гастроентеростомією, ентеростомією, ваготомією, холецистектомією. Це призводить до ліквідації природного антирефлюксного бар'єра та обумовлює формування хронічного дуоденогастрального рефлюкса – патологічного закиду дуоденального вмісту у шлунок.

Специфічних клінічних ознак рефлюкс-гастриту не існує. Проте вважається, що непрямими клінічними ознаками дуоденогастрального рефлюкса можуть бути гіркота у роті та жовтий наліт на корені язика. При симптомах диспепсії з метою верифікації діагнозу проводять ендоскопічне дослідження з біопсією слизової оболонки шлунка для з'ясування наявності, ступеня та стадії гастриту, а також інфікування H. pylori. Макроскопічна картина при рефлюкс-гастриті характеризується гіперемією та набряком слизової оболонки, які розповсюджуються циркулярно від пілоричного відділу в проксимальному напрямку. При цьому на слизовій оболонці часто виявляють плями жовчі, відзначається закид жовчі з дванадцятипалої кишки у шлунок або високий уміст жовчі в просвіті шлунка.

Золотого стандарту діагностики дуоденогастрального рефлюкса на сьогодні не існує. У якості методів функціональної діагностики використовують 24-годинну pH-метрію, рентгеноскопію та ультразвукове дослідження шлунка. Сучасним методом діагностики біліарних закидів є pH-моніторингова система Bilitec 2000, яка досить якісно оцінює жовчний рефлюкс і pH у шлунку. M.W. Barrett та співавт. показали високу чутливість цього обладнання для моніторингу жовчного рефлюксу in vivo і трохи меншу чутливість – in vitro, із часткою псевдонегативних результатів близько 23%.

Жовчні кислоти, які мають детергентні властивості, сприяють солюбілізації ліпідів мембран поверхневого епітелію. При цьому негативний вплив жовчнних кислот на шлунковий епітелій залежить від їх концентрації, кон'югації, pH навколишнього середовища та проміжку часу, протягом якого слизова оболонка має контакт із жовчю.

При низьких значеннях pH (гіперацидності) слизову оболонку пошкоджують тільки тауринові кон'югати, а при високих значеннях pH (гіпоацидність) саме некон'юговані жовчні кислоти проявляють негативний ефект. Крім цього, значний пошкоджуючий вплив чинить лізолецитин, який утворюється під впливом панкреатичної фосфоліпази А з лецитину. Лізолецитин сприяє збільшенню зворотної дифузії іонів водню, а також посиленню вивільнення гістаміну та гастрину. В останні роки обговорюється можлива взаємодія жовчних кислот з певним підтипом мускаринових рецепторів, локалізованих на головних клітинах, унаслідок чого у слизовій оболонці шлунка розвиваються активне запалення, атрофія залоз, інтестинальна метаплазія та вогнищева гіперплазія. Крім цього, закид жовчі, змінюючи хімічний склад поверхні шлункового епітелію, потенціює дію інших патогенних факторів: інфекції H. pylori і шлункового соку. За результатами дослідження S.L. Chen та співавт., було встановлено взаємозв'язок між біліарним рефлюксом та виразністю пошкодження слизової оболонки шлунка. Так, виражений рефлюкс корелював з активним запаленням (r=0,3949; p<0,05), хронічним запаленням (r=0,8938; p=0,0001), атрофією слизової оболонки шлунка (r=0,4619; p<0,005) та колонізацією H. pylori у тілі шлунка (r=0,8938; p=0,0001). У цій роботі, як і в деяких інших, було продемонстровано подвійний патогенний ефект: біліарного рефлюксу та H. pylori. За відсутності інфікування H. pylori внаслідок закидів лужного вмісту з дванадцятипалої кишки та зміни pH можлива бактеріальна контамінація мікрофлорою нижніх відділів травного тракту.

Наявність H. pylori-інфекції асоціюється з підвищеним вмістом жовчнних кислот шлунка, ця залежність має лінійний характер (r=0,466; p<0,001). Окрім лізолецитину жовчні кислоти також істотно пошкоджують незахищену слизову оболонку. У дослідженнях О.Я. Бабака та W. Kawiorski зі співавт. встановлено, що при пошкодженні захисного бар'єра слизової оболонки шлунка лізолецитином, солями жовчних кислот зворотна дифузія H^+ зростає в 2,0-4,0 раза. Це призводить до виснаження інтрацелюлярної буферної системи, вивільнення HCl, гістаміну, пепсину та сприяє збільшенню проникності капілярів і появі геморагій. Жовчні кислоти, руйнуючи слизову оболонку, викликають дегрануляцію мастоцитів, а при тривалому впливі дуоденального вмісту виявляються виражена редукція й омолодження останніх із розвитком хронічного атрофічного гастриту.

До характерних морфологічних ознак рефлюкс-гастриту належить феномен фовеолярної гіперплазії – проліферація непосмугованих м'язових клітин у власній пластинці, а також зміни у продукції муцинів, які відіграють важливу роль у гастропротекції. Модифікація муцинів, яка виявляється імуногістохімічним методом, призводить до реактивних/регенеративних змін: порушується експресія мембранного муцина (MUC1), який відповідає за процеси адгезії та полярності, секреторних муцинів (MUC5AC і MUC6). Виявлені зміни відрізняються від H. pylori-асоційованого гастриту, при якому зменшується експресія MUC5AC на поверхневому епітелії, а муцин MUC6 поширюється на поверхню мукоцитів.

У прогностичному відношенні вкрай важливим є ще один аспект формування рефлюкс-гастриту та його канцерогенного потенціалу. Персистенція запалення з гіперпродукцією вільних радикалів, мікроциркуляторні зміни ведуть до порушення процесів клітинного відновлення. Зазначене обумовлює більш частий розвиток при рефлюкс-гастриті, у порівнянні з аналогічною за віком популяцією без дуоденогастрального рефлюкса, атрофії та кишкової метаплазії слизової оболонки шлунка. Так, у дослідженні M.J. Park встановлено, що жовчні кислоти як агресивні агенти збільшують інтенсивність перекисного окиснення ліпідів у слизовій оболонці шлунка, зумовлюють потужний дестабілізуючий мембранний ефект. Відомо про більш високий ризик розвитку раку кишкового типу в культі шлунка, що було продемонстровано результатами як експериментальних, так в епідеміологічних досліджень.

Сьогодні добре відомо, що наявність та виразність запального інфільтрату, атрофії СО шлунка не свідчать про наявність у хворого клінічних симптомів диспепсії. Диспепсичний синдром, як правило, виникає внаслідок порушень шлункової секреції, гастродуоденальної моторики, вісцеральної чутливості.

Відповідно до сучасних позицій хронічний гастрит – це виключно клініко-морфологічний діагноз. З метою підвищення якості оцінки ризику розвитку рака шлунка у хворих на хронічний гастрит у 2008 р. група експертів запропонувала нову систему оцінки гастриту – OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment). У ній застосовується інтегральна оцінка гістологічних ознак вираженості запалення та атрофії гастриту. Під ступенем гастриту мається на увазі вираженість сумарної запальної інфільтрації (нейтрофільними лейкоцитами і мононуклеарними клітинами), під стадією – вираженість атрофії. Така система має дати досить повну характеристику гастриту та визначити

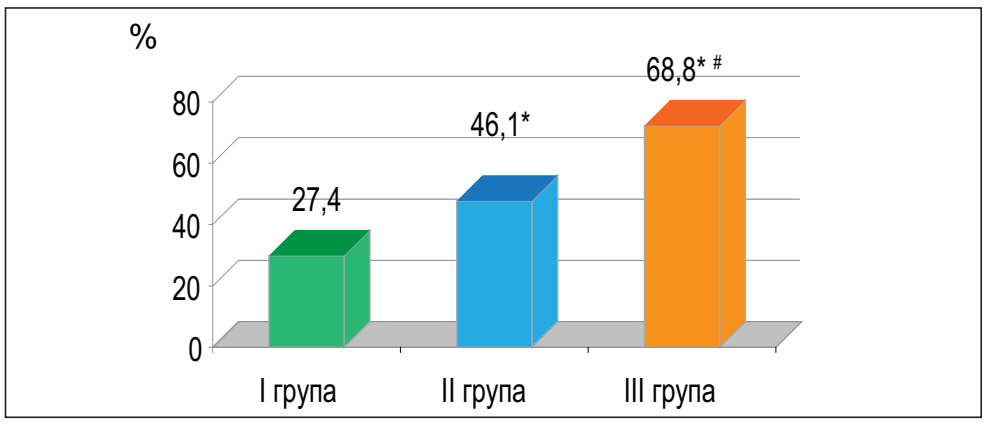

Рис. 1. Частота виявлення дуоденогастрального рефлюксу за даними pH-моніторингу

Примітки:* p<0,01 – достовірна різниця між показниками I та II груп;
# p<0,01 – достовірна різниця між показниками II та III груп.

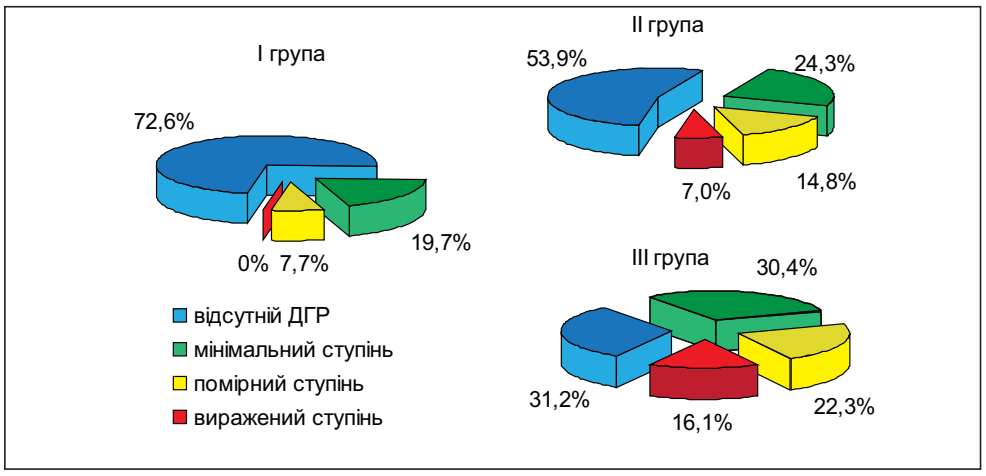

Рис. 2. Вираженість дуоденогастрального рефлюксу (ДГР) за даними pH-моніторингу

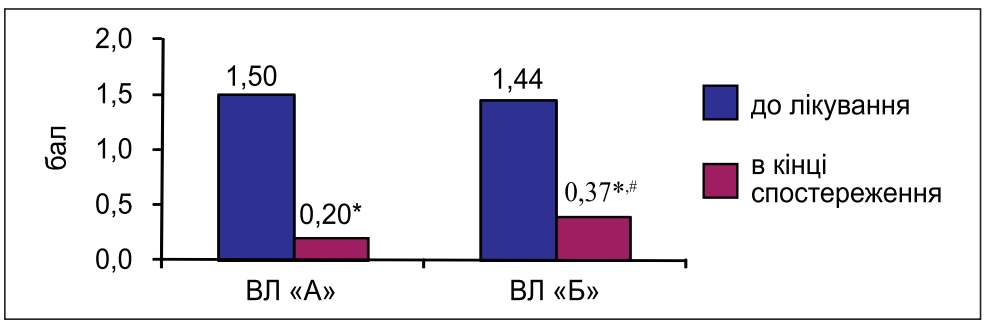

Рис. 3. Динаміка середніх значень ступеня запалення у слизовій оболонці шлунка в результаті комплексного лікування у обстежених хворих

*p<0,001 – достовірність у порівнянні з показником до лікування;
#p<0,05 – достовірність у порівнянні з показником через 6 міс від початку лікування.

його динаміку. Мається на увазі, що ризик раку тим вищий, чим більше виражена атрофія та чим більший обсяг ураження. Пацієнти з атрофією III і IV стадій належать до групи високого ризику розвитку некардіального раку шлунка.

Використання системи OLGA, безумовно, якісно підвищує прогнозування перебігу хронічного гастриту, але в цій класифікації не враховано наявність критичних передракових змін: кишкової метаплазії та дисплазії. Спостереження за такими хворими свідчить про те, що в одних випадках зазначені стани десятиріччями існують без прогресування, а в інших – з моменту встановлення передракового стану до розвитку аденокарциноми проходить менше одного року. Тому питання ризику розвитку раку шлунка у пацієнтів з уже сформованими кишковою метаплазією та дисплазією є безперечно актуальним. Існують дані про те, що дисрегенераторні зміни у шлунковому епітелії перш за все пов'язані з порушеннями у системі клітинного оновлення. У клінічних та експериментальних дослідженнях було показано, що дистальний рак шлунка асоціюється зі значним підвищенням проліферативної активності на тлі зниженої відповіді з боку апоптозу. Зазначені факти обгрунтовують доцільність використання маркерів проліферації та апоптозу у прогнозуванні розвитку раку шлунка у хворих на хронічний гастрит.

Наведені дані переконливо доводять роль жовчних кислот у формуванні запальних та дисрегенераторних змін при рефлюкс-гастриті. Проте сьогодні відсутні чіткі дані, які б свідчили про взаємозв'язок між морфологічними формами хронічного гастриту, з одного боку, та наявністю та вираженістю дуоденогастрального рефлюкса, з іншого. Потребує визначення вплив урсодезоксихолевої кислоти на динаміку показників запалення та клітинного оновлення у слизовій оболонці шлунка при рефлюкс-гастриті.

Таким чином, гастрит, асоційований з рефлюксом жовчі, незважаючи на відсутність стандартів діагностики й лікування, при використанні комплексного підходу може бути вчасно виявлений, і для його терапії існують досить надійні, безпечні й ефективні препарати.

Матеріали та методи

Дослідження дуоденогастрального рефлюкса складалося з двох етапів. На першому етапі визначали наявність та вираженість дуоденогастрального рефлюкса на стадії формування шлункової атрофії. Для цього було обстежено 357 хворих на хронічний гастрит: 223 (62,5%) жінки та 134 (37,5%) чоловіки у віці від 30 до 65 років (середній вік 50,8±2,7 року). Відповідно до наявності та стадії атрофії слизової оболонки шлунка всіх учасників дослідження було розподілено на три клінічні групи: I група – 117 хворих на неатрофічний гастрит, II група – 128 пацієнтів з атрофічним гастритом: I та II стадії атрофії за системою OLGA, III група – 112 осіб із безпосередньо передраковими змінами слизової оболонки шлунка: III та IV стадії атрофії за системою OLGA. Верифікація діагнозу здійснювалася на підставі стандартних патогістологічних технологій: дослідження проводили у 5 гастробіоптатах, які були отримані згідно з рекомендаціями системи OLGA. У гістологічних препаратах визначали ступінь гастриту – вираженість запальної інфільтрації нейтрофільними лейкоцитами та мононуклеарними клітинами. Крім стадії атрофії встановлювали тип метаплазії: пілорична, тонкокишкова (повна), товстокишкова (неповна). Дисплазію визначали як низьку або високу.

Діагностику дуоденогастрального рефлюкса здійснювали за допомогою внутрішньошлункового pH-моніторингу. За період моніторингу визначали загальну кількість лужних закидів із pH>5 та кількість тривалих лужних періодів – кількість лужних хвиль тривалістю понад 5 хв.

На другому етапі у 75 пацієнтів з атрофічним H. pylori-негативним рефлюкс-гастритом проводили аналіз впливу урсодезоксихолевої кислоти (Урсофальку) на клінічний перебіг захворювання та морфологічні показники слизової оболонки шлунка. Для цього хворих розподілили на дві клінічні групи. Групу «А» склали 35 пацієнтів, яким крім базового лікування призначали Урсофальк у дозі 10-15 мг/кг маси тіла тривалістю від 3 до 6 місяців залежно від тяжкості атрофії та ступеня дуоденогастрального рефлюкса; у групу «Б» було включено 30 хворих, які отримували базове лікування – гастропротектор сукрольфат та прокінетик донперідон у стандартному режимі прийому. Згідно з відомими стандартами динаміку ендоскопічних, морфологічних та імуногістохімічних показників визначали через 6 місяців з початку лікування.

Результати та обговорення

У результаті дослідження було встановлено, що передракові зміни та атрофічний гастрит значно частіше асоціювалися з дуоденогастральним рефлюксом, ніж неатрофічний гастрит (рис. 1). Так, дуоденогастральний рефлюкс мав місце у хворих III групи у 2,5 раза (χ^2=37,68; p=0,018) та у 1,5 раза (χ^2=11,58; p=0,0007) частіше, ніж у пацієнтів I та II груп відповідно (рис. 1), а у хворих II групи – у 1,7 раза частіше, ніж у пацієнтів I групи (χ^2=8,41; p=0,003) (рис. 1).

Визначено, що при неатрофічному гастриті переважав мінімальний ступінь дуоденогастрального рефлюкса, при атрофічному гастриті – мінімальний та помірний, а при передракових змінах – помірний та виражений (рис. 2). Так, сумарно помірний та виражений ступені дуоденогастрального рефлюкса зафіксовані у 43 (38,4%) хворих III групи та у 28 (21,8%) пацієнтів II групи (p>0,05); у осіб I групи виражений дуоденогастральний рефлюкс був відсутній, а помірний – зафіксований у 9 (7,7%) пацієнтів (χ^2=29,01; p=0,005 – порівняно з III групою; χ^2=8,52, p=0,003 – порівняно з II групою).

Певний інтерес представляли параметри pH-моніторингу, що характеризують дуоденогастральний рефлюкс. Найбільш виражені ознаки дуоденогастрального рефлюкса зафіксовані у хворих II та III груп. Так, показник кількості тривалих лужних періодів (відсоток часу pH>5 більше 5 хв) спостерігався у II та III групах, відповідно, у 1,7 раза (p<0,05) та у 2,1 раза (p<0,01) частіше, ніж у I групі.

При проведенні кореляційного аналізу у хворих III групи було визначено кореляційний взаємозв'язок між кількістю тривалих лужних періодів та стадією атрофії.

Таким чином, передракові зміни та атрофічний гастрит значно частіше, ніж неатрофічний гастрит, асоціюються з дуоденогастральним рефлюксом. Паралельно з частотою розвитку останнього підвищувався і його ступінь вираженості. Причому, якщо при неатрофічному гастриті та атрофічному гастриті дуоденогастральний рефлюкс домінував у денний час, то при передракових змінах частота розвитку останнього удень та вночі різниці не мала.

У результаті комплексного лікування, незалежно від його варіантів, у всіх хворих спостерігалася позитивна клінічна динаміка.

На кінець спостереження абдомінальний біль мав виключно епізодичний характер та суб'єктивно оцінювався хворими як мінімальний. Проте диспепсичний синдром (особливо такий, як гіркота у роті) у групі А зустрічався значно рідше (p>0,05), ніж у групі Б (табл.). Суттєвих відмінностей у динаміці інших клінічних показників при використанні різних варіантів лікування не спостерігалося (табл.).

Проведена терапія позитивно впливала на морфологічний стан слизової оболонки шлунка. У результаті лікування за обома варіантами спостерігалося зменшення щільності запального інфільтрату. Але у групі А регрес запалення був більш вираженим, ніж у групі Б (рис. 3). Якщо до лікування ступені лімфоплазмоцитарної інфільтрації між групами не відрізнялись, то до кінця спостереження ступінь запалення у цих пацієнтів був у 2,2 раза (p<0,05) нижчий, ніж у пацієнтів групи Б (рис. 3). Встановлено, що наприкінці спостереження лімфоцитарна інфільтрація була відсутня у 21 (77,8%) та у 13 (56,5%) хворих груп А та Б відповідно.

Таблиця. Динаміка клінічного перебігу рефлюкс-гастриту в ході лікування

Показник	А (n=35)				Б (n=30)			
	До лікування		Наприкінці спостереження		До лікування		Наприкінці спостереження	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Абдомінальний біль	30	85,7	4	11,4	26	86,7	9	29,9
Шлункова диспепсія	35	100,0	6	17,1	30	100,0	8	26,7
Кишкова диспепсія	21	59,9	6	17,1	20	66,7	7	23,3
Болючість при пальпації у епігастрії	35	100,0	2	5,7	30	100,0	2	6,6

У ході аналізу стану показників клітинного оновлення визначено, що прогресування перебудовних змін у слизовій оболонці шлунка сприяло поступовому підвищенню показників індексу поліферації (ІП) та індексу апоптозу (ІА). Найбільш високі значення було встановлено у вогнищах неповної (товстокишкової) метаплазії та при дисплазії. Серед обстежених хворих на неатрофічний гастрит та на початкових стадіях атрофії співвідношення між показниками індексу проліферації та індексу апоптозу суттєво не відрізнялось. Ситуація, коли клітинне зростання значно перевищує фізіологічну клітинну загибель, може розглядатися як стан з високим канцерогенним ризиком. Враховуючи зазначену обставину, динаміку показників клітинного оновлення на тлі лікування визначали саме у хворих на атрофічний гастрит з порушенням у системі клітинного оновлення.

Під впливом варіанту лікування «А» спостерігалося вірогідне, у 1,3 раза (p<0,05), зменшення індексу проліферації, у той час як суттєвих змін з боку індексу апоптозу не сталося. Навпаки, у частини хворих наприкінці спостереження зафіксоване підвищення індексу апоптозу (p>0,05).

У пацієнтів із варіантом лікування «Б» також спостерігалося зниження індексу проліферації та індексу апоптозу, але ця динаміка була незначною (p>0,05), тобто зберігався суттєвий розрив між індексами проліферації та апоптозу (p<0,05) (рис. 8, 9).

Таким чином, лікування за варіантом А сприяло зникненню розриву між значеннями індексу проліферації та індексу апоптозу (p>0,05) та, як наслідок, значному зменшенню гастроканцерогенного ризику.

Таким чином, проведене дослідження висвітлює значну роль дуоденогастрального рефлюкса у формуванні атрофічних та передканцерогенних змін шлункового епітелію при рефлюкс-гастриті. Доведено, що III та IV стадії атрофії значно частіше, порівняно з неатрофічним гастритом та атрофією I, II стадій, асоціюються з тривалими епізодами дуоденогастрального рефлюкса.

Використання у комплексному лікуванні урсодезоксихолевої кислоти (Урсофальку) протягом 3 міс у порівнянні зі стандартною терапією антацидами та прокінетиками забезпечує більш потужний вплив на зникнення симптомів диспепсії, регрес запалення та відновлення системи клітинного оновлення у слизовій оболонці шлунка.

Отримані дані дозволяють рекомендувати урсодезоксихолеву кислоту (Урсофальк) у якості базового препарату для терапії рефлюкс-гастриту. Особливо актуальним є його використання при атрофії, метаплазії та дисплазії шлункового епітелію.

Список літератури знаходиться в редакції.

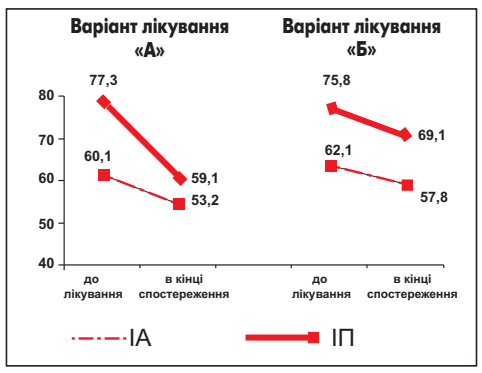

Рис. 4. Динаміка індексу проліферації (ІП) та індексу апоптозу (ІА) у хворих на рефлюкс-гастрит у вогнищах кишкової метаплазії та дисплазії в ході комплексного лікування