

Билиарный рефлюкс: современные представления и возможности терапии

Билиарный рефлюкс – заброс желчи из двенадцатиперстной кишки в полость желудка с возможным попаданием в пищевод и развитием повреждений слизистых оболочек этих органов. Агрессивные компоненты дуоденального содержимого представлены желчными кислотами, лизолецитином и трипсином. Роль нежелчных факторов агрессии, а также их взаимоотношение с классическим желудочно-пищеводным кислотным рефлюксом стали предметом дискуссий и определенных терминологических противоречий. Подходы к лечению билиарного рефлюкса также отличаются от общепризнанной стратегии антисекреторной терапии при кислотном рефлюксе. Большее значение приобретают нормализация моторики гастродуоденальной зоны и применение урсодезоксихолевой кислоты для изменения состава рефлюктата.

Патогенез и сложности терминологии

В норме желчь не попадает в желудок. Но при слабости сфинктерного аппарата и повышении давления в двенадцатиперстной кишке ее содержимое может забрасываться не только в желудок, но и в пищевод. Это может происходить у пациентов, которые перенесли резекционные операции (гастрэктомию, холецистэктомию), при недостаточности пилоруса и нижнего пищеводного сфинктера, синдроме избыточного бактериального роста в двенадцатиперстной кишке, функциональных расстройств гастродуоденальной зоны и желчевыводящих путей.

Первоначально для обозначения рефлюкса дуоденального содержимого использовали термин «щелочной рефлюкс», основанный на результатах суточной внутрипищеводной pH-метрии. Предполагали, что внутрипищеводный pH >7,0 может быть использован в качестве непрямого маркера желчи (С.А. Pelegrini, 1978). Однако впоследствии было доказано, что основной причиной повышения pH в пищеводе являются гиперсекреция слюны и/или продукция бикарбоната подслизистыми пищеводными железами, а заброс желчи в желудок и пищевод не коррелирует с защелачиванием (K.R. De Vault, 1993; S. Singh, 1993). Таким образом, термин «щелочной рефлюкс» оказался несостоятельным, а полученные данные стимулировали поиск новых методов изучения состава рефлюктата, кроме внутрипищеводной pH-метрии.

По мнению А.О. Буверова (2006) и других авторов термин «дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс» (ДГЭР) более точно отражает суть явления и патогенетически связывает его с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). ГЭРБ определяется как заболевание с развитием характерных симптомов и/или воспалительного поражения дистальной части пищевода вследствие повторяющегося заброса в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого (Т.Л. Лапина, В.Т. Ивашкин, 2003).

Основным агрессивным компонентом дуоденального содержимого признаны желчные кислоты. Изучая состав дуоденогастроэзофагеального рефлюктата, параллельно с мониторингом pH, D. Nehra и соавт. (1999) показали, что суммарная концентрация желчных кислот у пациентов с эрозивным эзофагитом составляет в среднем 124 ммоль/л, а с пищеводом Барретта и/или стриктурой – более 200 ммоль/л. В контрольной группе этот показатель был равен 14 ммоль/л. Пул желчных кислот, забрасываемых в дистальный отдел пищевода, был представлен в основном хенолевой, таурохолевой и гликохолевой кислотами. Хотя ДЭГР наблюдали при различных значениях pH, была обнаружена корреляция между кислыми рефлюксами и попаданием в пищевод тауриновых конъюгатов желчных кислот.

Определение соотношения билиарного и кислотного компонентов рефлюктата имеет значение при оценке прогноза и назначении терапии. Установлено, что конъюгированные желчные кислоты (в первую очередь тауриновые конъюгаты) и лизолецитин

обладают более выраженным повреждающим эффектом на слизистую оболочку пищевода при кислотном pH, что определяет их синергизм с соляной кислотой в патогенезе эзофагита. Неконъюгированные желчные кислоты и трипсин, наоборот, более токсичны при нейтральном и слабощелочном pH, поэтому их повреждающее действие в присутствии ДГЭР усиливается на фоне медикаментозного подавления кислотного рефлюкса (M.F. Vaezi, 1999; J.E. Richter, 2001; D. Nehra, 2003). Эти данные могут объяснять факт отсутствия адекватного клинического ответа на прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) у 15-20% больных ГЭРБ. Более того, длительное поддержание пищевода pH, близкого к нейтральным значениям, может выступать в роли патогенетического фактора метаплазии и дисплазии эпителия, которые являются предраковыми состояниями (G. Tutgat, 2003). С.А. Gutchow и соавт. (2002) убедительно продемонстрировали роль билиарного рефлюкса в сочетании с кислотным рефлюксом в патогенезе цилиндрической метаплазии пищевода и аденокарциномы пищевода.

Таким образом, роль желчных кислот в повреждении слизистых оболочек достоверно установлена. Изолированный, т.е. не имеющий примеси соляной кислоты, рефлюкс дуоденального содержимого возможен только в условиях полного анацидного состояния, например, после тотальной гастрэктоми. Гораздо чаще встречается смешанный рефлюкс. Вместе с тем доказана возможность повреждения слизистой оболочки пищевода вследствие ДГЭР при гипо- или анацидности, в том числе медикаментозной (на фоне приема ИПП). С учетом важной роли желчных кислот в повреждении слизистой оболочки пищевода при ДГЭР термин «билиарный рефлюкс» также имеет право на существование. А локализация повреждения описывается терминами «билиарный рефлюкс-гастрит» или «эзофагит».

Клиника и диагностика

Специфических симптомов билиарного рефлюкс-гастрита или эзофагита нет. M.F. Vaezi и J.E. Richter (1995) отмечают, что в отличие от классического кислотного рефлюкса, ДГЭР реже проявляется изжогой, регургитацией и дисфагией. Чаше, чем при кислотном рефлюксе, выявляются симптомы диспепсии. На заброс желчи в желудок и пищевод могут указывать жалобы на боль в эпигастрии после еды, тошноту, горечь во рту, рвоту желчью. У пациентов, получающих лечение ГЭРБ, перечисленные симптомы не проходят и даже могут усиливаться на фоне приема ИПП, что объясняется вышеописанными взаимодействиями билиарного и кислотного рефлюксов. Поскольку билиарный рефлюкс нарушает процессы полного пищеварения в двенадцатиперстной кишке, могут наблюдаться кишечный дискомфорт и нарушения стула, а при длительном хроническом течении также признаки мальнутриции: потеря в весе, общая слабость, анемия, сухость кожи.

В любом случае на основании симптомов билиарный рефлюкс можно только заподозрить. Для подтверждения диагноза необходимо тщательное обследование. Программа-минимум включает эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС); ультразвуковое исследование печени, поджелудочной железы и желчного пузыря; общий и биохимический анализы крови с определением фракций билирубина. Эти исследования позволяют подтвердить наличие рефлюкс-гастрита и/или эзофагита, предраковых изменений слизистых оболочек (после гистологического исследования биоптатов), сопутствующих заболеваний или аномалий развития перечисленных органов, которые могут быть причиной ДГЭР.

Золотым стандартом диагностики билиарного рефлюкса считается фиброоптическая спектроскопия, основанная на определении абсорбционного спектра билирубина как основного маркера желчи. Метод и прибор были зарегистрированы в 1993 г. под названием Bilitec 2000. Портативный фотометр позволяет регистрировать частоту и продолжительность поступления желчи в желудок и пищевод в течение суток, а в сочетании с 24-часовой pH-метрией дает более полный профиль рефлюксной болезни.

Комбинация пищеводной pH-метрии и хроматографического исследования рефлюктата позволяет оценить профиль забрасываемых в пищевод желчных кислот и его корреляцию с уровнем pH, но этот метод доступен только для клинических исследований.

Лечение

Поскольку билиарный рефлюкс и его последствия (рефлюкс-гастрит и рефлюкс-эзофагит) обусловлены органическими заболеваниями гастродуоденальной зоны или резекционными хирургическими вмешательствами, то на первый план выходят лечение основного заболевания или коррекция послеоперационных синдромов, послуживших причиной ДЭГР.

Применение антисекреторной терапии ИПП при билиарном рефлюксе, как уже отмечалось, не всегда оправданно ввиду возможного повышения токсичности неконъюгированных желчных кислот при достижении гипоацидного состояния.

Антацидные и обволакивающие средства нейтрализуют соляную кислоту, связывают лизолецитин и желчные кислоты, а также повышают устойчивость слизистой оболочки к действию повреждающих агрессивных факторов, однако их действие кратковременно и не влияет на причины рефлюкса.

Для восстановления нормальной моторики ЖКТ назначают прокинетики, что обусловлено их способностью к стимуляции опорожнения желудка, нормализации двигательной активности верхних отделов пищеварительного тракта, уменьшению частоты спонтанных расстройств нижнего пищеводного сфинктера, нормализации оттока желчи, нормализации рефлекса опорожнения желчного пузыря в ответ на прием пищи.

Единственным патогенетически обоснованным воздействием на собственно билиарный компонент рефлюктата является назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), действие которой реализуется на уровне энтерогепатической циркуляции желчных кислот. УДХК – третичная гидрофильная желчная кислота, которая в норме синтезируется в гепатоцитах и тонкой кишке, является естественным компонентом желчи, но в отличие от первичных и вторичных гидрофобных желчных кислот не токсична. Содержание УДХК в общем пуле желчных кислот не превышает 5%, дополнительное введение УДХК извне дозозависимо повышает это соотношение. При систематическом приеме препаратов УДХК она становится основной желчной кислотой в гепатоцитах и в составе желчи, вытесняя из энтерогепатического оборота токсичные желчные кислоты – хеновую, хенодесоксихолевую, литохолевую – путем конкурентного ингибирования их всасывания в кишечнике.

У пациентов с билиарным рефлюксом УДХК замещает гидрофобные желчные кислоты в составе рефлюктата и предотвращает индуцированный ими апоптоз эпителиоцитов, что ведет к редукции клинической симптоматики и эндоскопических признаков повреждения слизистых оболочек желудка и пищевода.

В плацебо-контролируемых исследованиях с участием больных, перенесших резекционные операции на желудке, а также имевших ДЭГР другой этиологии, прием УДХК ассоциировался с достоверной редукцией симптомов рефлюкса в течение 1 мес (A.V. Stefaniwsky et al., 1985; P. Pazzi et al., 1989). Это сопровождалось увеличением доли УДХК до 50% от общего пула желчных кислот в аспирате желчи из желудка при одновременном уменьшении содержания хеновой, деоксихолевой и хенодесоксихолевой кислот.

Эндоскопия с гистологическим исследованием биоптатов, проведенная после 6 нед терапии УДХК у пациентов с билиарным рефлюксом после холецистэктоми, показала, что в 29% случаев произошла полная редукция признаков рефлюкс-гастрита, а в остальных случаях отмечалась положительная динамика. Это сопровождалось статистически достоверным снижением экспрессии маркера эпителиального повреждения – эпидермального фактора роста (M. Ozkaya et al., 2002).

На украинском фармацевтическом рынке заслуживает внимания качественный и доступный препарат **Урсолит** (Мега Лайфсайенсиз) в капсулах с дозировкой по 250 мг урсодезоксихолевой кислоты. Кроме лечения билиарного рефлюкс-гастрита, **Урсолит** используется при терапии холестатических заболеваний печени, а также применяется для медикаментозного растворения холестериновых конкрементов желчного пузыря.

1 Эффективность препарата Урсолит у пациентов с хроническим гепатитом разной этиологии с синдромом холестаза изучалась в исследовании О.И. Федив и соавт. (2014). На фоне базисной терапии препаратом Урсолит в дозе 10-15 мг/кг/сут в течение 1 мес наблюдались купирование абдоминального болевого синдрома, симптомов диспепсии, кожного зуда; редукция астено-невротических проявлений (утомляемости и раздражительности). Клиническое улучшение сопровождалось нормализацией лабораторных маркеров холестаза и цитолиза: общего билирубина, холестерина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, триглицеридов, АЛТ, АСТ. Под влиянием Урсолита также наблюдалась положительная динамика оценок качества жизни по опросникам SF-36, GSRS.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

