

УДК 616.33-008.17

А.В. НОВИЦЬКА, доцент

/Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ/

Хронічний хімічний гастрит, асоційований з рефлюксом жовчі (рефлюкс-гастрит): сучасні підходи до лікування з урахуванням особливостей механізмів розвитку

Резюме

В статті розкрито патогенетичні ланки розвитку рефлюкс-гастриту, наведено дані про сучасні підходи до комплексного лікування рефлюкс-гастриту та роль урсодезоксихолевої кислоти як препарату патогенетичного лікування.

Ключові слова: хронічний хімічний гастрит, рефлюкс-гастрит, урсодезоксихолева кислота, Урсохол-Дарниця

Хронічний гастрит (ХГ) – це група хронічних захворювань шлунка, що характеризуються запальними, дистрофічними змінами слизової оболонки шлунка, порушенням фізіологічної регенерації та поступовим розвитком атрофії залозистого епітелію, появою кишкової метаплазії.

Хронічний гастрит є надзвичайно поширеною патологією: більшість дослідників вважає, що у розвинутих країнах на ХГ хворіє понад 1/3 дорослого населення

Класифікація

Протягом останніх 30 років було розроблено декілька класифікацій ХГ. Згідно з Х'юстонською класифікацією (1996), що є модифікацією Сіднейської класифікації (1990), виділяють 4 види ХГ.

1. Неатрофічний (поверхневий) гастрит, найбільш частою причиною якого є інфікування *Helicobacter pylori* (HP). В попередніх класифікаціях даний тип ХГ визначався як «поверхневий гастрит», «хронічний антральний гастрит», «гастрит типа В», «гіперсекреторний гастрит».
2. Атрофічний аутоімунний гастрит, причиною якого є наявність антитіл до парієтальних клітин слизової оболонки тіла шлунка. В попередніх класифікаціях даний тип ХГ визначався як «дифузний гастрит тіла шлунка», «гастрит типа А».
3. Атрофічний мультифокальний пангастрит, що супроводжується ураженням антрального відділу та тіла шлунка у вигляді множинних вогнищ атрофії. В попередніх класифікаціях даний тип ХГ визначався як «гастрит антрума та тіла шлунка», «змішаний гастрит типа А та В».
4. Особливі форми гастриту: хімічний – його розвиток пов'язаний з жовчним рефлюксом або з прийомом несте-

роїдних протизапальних препаратів (НПЗП), алкоголем («гастрит типа С», «реактивний», «рефлюкс-гастрит»); радіаційний; лімфоцитарний; гранулематозний; еозинофільний; гігантський гіпертрофічний та ін.

В розвитку різних клінічних форм ХГ бере участь сукупність різноманітних етіологічних чинників та факторів ризику, серед яких виділяють дві загальні групи чинників: екзогенні та ендогенні. До екзогенних відносять інфікування HP, аліментарні фактори, зловживання алкоголем, тютюнокуріння, тривалий прийом медикаментів (НПЗП, кортикостероїди, цитостатики та ін.), вплив на слизову хімічних агентів, іонізуючого випромінювання, інфікування іншими бактеріями (не HP), вірусами, паразитами, грибовою інфекцією. До ендогенних відносять жовчний рефлюкс, аутоімунні фактори, ендогенні метаболічні інтоксикації (уремія, гіперурікемія тощо), гіпоксемія, хронічна інфекція, ендокринна дисфункція, гіповітаміноз.

Особливості етіологічного фактора та патогенезу рефлюкс-гастриту

В основі формування хронічного хімічного гастриту лежить дуоденогастральний рефлюкс (жовчний рефлюкс). Це патологічний процес ретроградного закиду жовчі з дванадцятипалої кишки (ДПК) в шлунок, що призводить до ураження слизової оболонки шлунка (СОШ), переважно антрального відділу жовчними кислотами (ЖК), їх солями, панкреатичними ферментами, лізолецитином та іншими компонентами дуоденального вмісту [1]. Серед механізмів розвитку жовчного рефлюксу виділяють такі:

- недостатність замикальної функції пілоруса;
- антродуоденальна дисмоторика – порушення координації між антральним, пілоричним відділами шлунка та ДПК;

- дуоденостаз та пов'язане з ним підвищення тиску в ДПК;
- відсутність природного антирефлюксного бар'єра (після оперативних втручань, в першу чергу – після часткової гастректомії) [2–4].

Найбільш поширені причини виникнення дуоденогастрального рефлюксу

1. Набута недостатність пілоруса, пов'язана з оперативними втручаннями: резекція шлунка, гастроентеростомія, ентєростомія, ваготомія, холецистектомія.
2. Вроджена недостатність пілоруса.
3. Захворювання, перебіг яких супроводжується вираженою дискінезією ДПК та жовчовивідних шляхів, дуоденостазом та підвищенням тиску в ДПК: дуоденальна виразка, дуоденіт, жовчнокам'яна хвороба, холецистит та ін.
4. Травми, кила, пухлини органів черевної порожнини, що призводять до механічного здавлювання ДПК та підвищення тиску в даному відділі кишки.
5. Вагітність, коли в деяких випадках плід може здавлювати ДПК, підвищуючи тиск у ній.
6. Тривалий неконтрольований прийом спазмолітиків, міорелаксантів, що призводить до зниження тону сфінктера пілоруса.

Жовчні кислоти як компоненти жовчі розглядаються в якості класичних руйнівних факторів щодо СОШ. Виділяють провідні механізми ураження СОШ жовчними кислотами [5–7]:

- цитотоксична дія – пряме ураження епітеліоцитів;
- стимуляція запалення СОШ: ураження поверхневого епітелію викликає стереотипну запальну реакцію з виділенням цитокинів, з міграцією в зону ураження нейтрофілів, лімфоцитів та інших клітинних елементів, з набряком та гіперемією тканин;
- розвиток дистрофічних та некробіотичних процесів у СОШ внаслідок падіння трансмембранного потенціалу СОШ, що сприяє зворотній дифузії іонів водню (H^+) у СОШ з подальшим розвитком локального тканинного ацидозу;
- деградація наявного захисного слизу;
- зниження продукції гідрокарбонатів та муцину;
- порушення процесів регенерації епітелію СОШ;
- солюбілізація ліпідів мембран поверхневого епітелію;
- участь у канцерогенезі.

Особливості клінічної картини рефлюкс-гастриту

При реактивному ХГ уражаються переважно антральний та пілоричний відділи шлунка, часто ураження має характер ерозивного гастриту. Клінічна картина реактивного ХГ характеризується наявністю больового та диспептичного синдромів. Біль в епігастрії та пілородуоденальній зоні часто буває доволі інтенсивною, виникає через 1–1,5 години після їжі. Характерне блювання з домішками жовчі, що приносить полегшення, у ранковій годині хворі часто відмічають наявність гіркого присмаку в роті, відрижку жовчю. У хворих, яким проведено оперативне втручання,

нудота, блювання жовчю, біль в епігастральній зоні вважаються клінічними симптомами рефлюкс-гастриту. Проте нерідко, незважаючи на наявність виражених ознак тяжкого антрального атрофічного рефлюкс-гастриту, захворювання може мати безсимптомний перебіг.

Діагностика

Діагностика хронічного хімічного гастриту, асоційованого з рефлюксом жовчі, проводиться за стандартними підходами до діагностики будь-якого варіанту ХГ та включає такі методи: клінічний, ендоскопічний з морфологічною оцінкою біоптатів, діагностування інфекції *HP*, дослідження секреторної функції шлунка (інтрагастральна рН-метрія), рентгенологічне дослідження [8].

Ендоскопічна картина

Особливості ендоскопічної картини рефлюкс-гастриту: ознаки запалення СОШ виявляються, в основному, в антральному відділі шлунка (набряк, гіперемія, може бути контактна кровотоочивість), часто наявні ерозії СОШ, виявляється дуоденогастральний рефлюкс (вміст шлунка забарвлений у жовтий колір; воротар, через який в шлунок порційно надходить жовч, зяє).

Морфологічні особливості біоптатів при рефлюкс-гастриті

Результатом постійного ушкодження СОШ кишковим вмістом, насамперед ЖК, є дистрофічні та некробіотичні зміни шлункового епітелію. Характерними є фовеолярна гіперплазія, набряк та проліферація гладеньком'язових клітин у власній пластинці на фоні помірного запалення. Фовеолярну гіперплазію визначають як експансію слизових клітин. При рефлюкс-гастриті вона охоплює виключно поверхневий епітелій. Епітелій стає різко сплосченим базифільним, насиченим РНК і майже не містить муцину. У клітинах епітелію відзначаються груба вакуолізація цитоплазми, пікноз ядер, некробіоз і некроз, який вважається початком виникнення ерозій. З часом наростають атрофічні зміни, що супроводжуються прогресуванням проліферативних процесів та розвитком дисплазії різного ступеня вираженості, а це збільшує ризик малігнізації [9, 10].

Принципи лікування хронічного хімічного гастриту, асоційованого з рефлюксом жовчі

При будь-якій формі ХГ, в тому числі при рефлюкс-гастриті, до схеми лікування слід обов'язково включати заходи загального характеру для поліпшення стану: нормалізація способу життя, режиму праці та відпочинку, відмова від тютюнокуріння, зловживання алкоголем, за можливості – обмеження прийому або відміни деяких лікарських засобів, що мають ушкоджувальну дію на СОШ (насамперед НПЗП), дотримання хворим принципів раціонального лікувального харчування (часте, дрібне харчування до 5–6 раз на добу, їжа має бути механічно, хімічно та термічно

щадною щодо слизової оболонки гастродуоденальної зони при одночасному збереженні фізіологічної повноцінності харчового раціону).

Медикаментозну терапію проводять виключно диференційовано залежно від клінічної форми ХГ та з урахуванням основних ланок патогенезу, вираженості морфологічних змін слизової оболонки, стану секреторної та моторної функції шлунка та ДПК.

Лікування рефлюкс-гастриту потрібно розпочинати, в першу чергу, з лікування основного захворювання або корекції основного чинника, що призвело до появи жовчного рефлюксу та розвитку рефлюкс-гастриту. Патогенетичне лікування хронічного хімічного гастриту, асоційованого з рефлюксом жовчі, має включати призначення прокінетиків, цитопротекторів, препаратів урсодезоксихолевої кислоти, за необхідності – антихелікобактерні, антисекреторні препарати.

Препарати для покращання моторної та евакуаторної функції шлунка та кишечника

Прокінетики

Фармакологічна дія даних препаратів полягає у посиленні антропілоричної та пілородуоденальної моторики, внаслідок чого прискорюється спорожнення шлунка, ДПК та знижується внутрішньошлунковий та внутрішньодуоденальний тиск. Препарати також запобігають спонтанному розслабленню сфінктерів та сприяють підвищенню тону сфінктерів, особливо верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), внаслідок чого зменшується вірогідність закиду рефлюктанту. Прискорення евакуації вмісту шлунка одночасно з підвищенням тону нижнього стравохідного сфінктера також запобігає розвитку дуоденогастроезофагеального рефлюксу.

Прокінетик першого покоління – метоклопрамід – неселективний блокатор дофамінергічних рецепторів, діє через тригерні зони мозку, внаслідок чого підвищується тону сфінктерів ШКТ, вивільнюється ацетилхолін у травному каналі, покращується моторно-евакуаторна функція стравоходу, шлунка, тонкої та товстої кишки. Прокінетик другого покоління (селективний блокатор дофамінергічних рецепторів) – домперидон – має перевагу внаслідок більш вираженої клінічної ефективності та відсутності побічних явищ, притаманних метоклопраміді (негативний вплив на нервову та ендокринну системи), внаслідок того, що не проникає через гематоенцефалічний бар'єр [11]. Метоклопрамід та домперидон призначають по 1 таблетці (10 мг) 3 рази на добу за 15–20 хвилин до їжі. Прокінетик третього покоління – препульсид – препарат з найбільш вираженими прокінетичними властивостями відізняний з фармацевтичного ринку внаслідок його негативного впливу на серцево-судинну систему, насамперед через можливість викликати життєзагрожуючі порушення серцевого ритму [12]. Прокінетик з подвійним механізмом дії – ітоприду гідрохлорид, механізм його дії забезпечується пригніченням ацетилхолінестерази з посиленням моторики ШКТ та антагонізмом до допамінових D2-рецепторів, що також призводить до стимулювання моторики. Прокінетичний ефект пов'язаний зі збільшенням вивільнення ацетилхоліну, стимуляцією мускаринових рецепторів, посиленням

перистальтики травної трубки, збільшенням тиску нижнього стравохідного сфінктера при його недостатності, посиленням моторики шлунка. Застосовується по 50 мг (1 таблетці) внутрішньо перед їжею 3 рази на добу. Побічні ефекти у вигляді збільшення продукції пролактину відмічаються дуже рідко порівняно з домперидоном, у якого вони спостерігаються частіше. Препарат не проходить через гематоенцефалічний бар'єр, не має центральних побічних ефектів і у нього відсутні нейроендокринні побічні ефекти (екстрапірамідні розлади) [13].

Препарати для захисту СОШ – цитопротектори

При хронічному рефлюкс-гастриті рекомендовано застосовувати в якості цитопротектора два препарати: вісмуту трикалію дицитрат та сукральфат. Вісмуту трикалію дицитрат (Де-нол) призначають по 120 мг 3 рази на добу за 30 хвилин до їжі та 4-й раз – перед сном, або 240 мг 2 рази на добу за 1 годину до їжі вранці та ввечері. Сукральфат (Вентер) призначається за 30–60 хвилин до їжі та на ніч по 500–1000 мг 4 рази на добу, або по 1000 мг 2 рази на добу. Важливою особливістю сукральфату є здатність зв'язувати кон'юговані ЖК, найбільший ефект проявляється при значенні рН=2. При підвищенні рН зв'язування погіршується, тому при рефлюкс-гастриті недоцільно призначати одночасно сукральфат та антисекреторні препарати [14].

Антисекреторні препарати

Антисекреторні препарати призначають з метою нейтралізації та пригнічення секреції соляної кислоти та пепсину. Відомо, що за умов гіперацидності шлунка ЖК проявляють більш агресивну дію щодо СОШ, тому при рефлюкс-гастриті необхідно обов'язково коригувати шлункову секрецію шляхом призначення відповідних препаратів. Використовують дві групи препаратів, що мають різний механізм дії, але призводять до однакового результату – знижують кислотність у шлунку, захищаючи СОШ від ушкоджуючої дії ЖК: інгібітори протонної помпи (ІПП) та антациди.

Інгібітори протонної помпи відносяться до найпотужніших антисекреторних препаратів. Через гальмування активності Na^+/K^+ -АТФази в парієтальних клітинах шлунка блокується заключна стадія секреції соляної кислоти (НСІ), що призводить майже до 100% пригнічення продукції НСІ. На теперішній час в Україні дозволені 5 препаратів ІПП: омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол, езомепразол. Омепразол призначають в дозі 20–40 мг на добу, лансопразол – 30–60 мг, пантопразол – 40–80 мг на добу, вранці та ввечері за 30 хвилин до їжі, рабепразол – 20 мг вранці до їжі 1 раз на добу, езомепразол – 20 мг вранці до їжі 1 раз на добу.

Алюмінійвмісні антациди та альгірати. Призначення їх показано завдяки наявності різноманітних механізмів дії: нейтралізація соляної кислоти, інактивування пепсину, активна адсорбція ЖК та лізолецитину. Зменшується негативний вплив ЖК на СОШ та стимулюється утворення муцину, який додатково захищає внутрішню оболонку шлунка. Використовують антациди трьох поколінь: фосфалюгель (фосфат алюмінію в комбінації з антипептиком агар-агаром); алюмінієво-магнієві антациди (маалокс, міланта, мегалак та ін.); алюмінієво-магнієві антациди у поєднанні з алгіновою кислотою (топалкан, топаал, гавіскон). Додавання іонів магнію

та алгінової кислоти за рахунок піноутворення підвищує час перебування антациду в шлунку та флотуючий ефект препарату над вмістом шлунка. Істотною перевагою антацидів є швидкість їх дії, тому ці препарати слід розглядати як засіб невідкладної допомоги, насамперед для усунення або зниження інтенсивності печії, меншою мірою – для ліквідації болю за грудиною або в епігастральній ділянці. Недолік антацидів – короткочасність їх дії (1,5–2,5 год) та складність застосування (4–5 разів на добу через 30–40 хвилин після їжі або за 30 хвилин до їжі) [15].

Особливе місце в комплексному лікуванні хронічного хімічного гастриту, асоційованого з рефлюксом жовчі, належить препаратам урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), що на сьогоднішній день розглядається як стандарт лікування жовчного рефлюксу [16].

Урсодезоксихолева кислота як діюча речовина препарату Урсохол®

Лікування з використанням УДХК є одним із суттєвих досягнень сучасної гепатології та гастроентерології взагалі. УДХК – гідрофільна нецитотоксична ЖК з багатьма позитивними лікувальними властивостями в досить низьких концентраціях присутня в жовчі людини. Вперше УДХК була виділена з жовчі полярного ведмеда у 1902 році шведським професором О. Hammarsten і отримала назву урсохолоїнова кислота (*ursus* – лат. «ведмідь»). Факти ефективного застосування сухої ведмежої жовчі були відомі вже досить давно: більше 2000 років тому лікарі давнього Китаю емпірично використовували її для лікування захворювань печінки та біліарного тракту. Промислова розробка методів синтезу УДХК з холевої кислоти розпочалася з другої половини ХХ сторіччя (Т. Kanazawa, Японія, 1957). Широке клінічне застосування препаратів УДХК в світі відбувається протягом останніх 30–40 років, розроблено основні показання та протипоказання. Проте, незважаючи на здобутки, науково-практичний інтерес до УДХК не вщухає дотепер у зв'язку з отриманням все нових і нових даних щодо механізмів дії препарату, особливо на субклітинному рівні, та можливістю розширення показань до застосування. Дослідження в галузі молекулярної біології ЖК розкривають їх роль як сигнальних молекул із системними властивостями регульовального характеру. Жовчні кислоти подібно до деяких гормонів можуть зв'язуватися зі специфічними рецепторами клітинного ядра, контролюючи таким чином транскрипцію та експресію білків, можуть модулювати внутрішньоклітинні шляхи передачі сигналів. Так, УДХК стимулює Ca^{2+} - та α -PKC-залежні механізми секреції в гепатоцитах, інші ЖК за допомогою альтернативних шляхів передачі сигналів можуть сприяти розвитку холестази [17].

В Україні препарат УДХК випускається під назвою Урсохол®. Стандартні показання до призначення препарату: первинний біліарний цироз печінки, біліарний рефлюкс-гастрит та рефлюкс-езофагіт; холестеринові жовчні камені в жовчному міхурі, первинний склерозуючий холангіт, вірусні гепатити В, С, гострі та хронічні гепатити різної етіології з ознаками холестази, токсичні та алкогільні ураження печінки, фіброз та цироз печінки, кістозний фіброз печінки (муковісцидоз), холестатичні захворювання у дітей (в тому числі атрезія внутрішньопечінкових жовчних шляхів), холестаз після трансплантації печінки, холестаз при парентеральному харчу-

ванні, дискінезія жовчовивідних шляхів, профілактика уражень печінки при використанні гормональних контрацептивів та цитостатиків.

До нових напрямлень застосовування УДХК відноситься комплексне лікування дисліпідемії (гіперхолестеринемії), гепатоцелюлярної карциноми, холангіокарциноми, колоректального раку та варикозного розширення вен стравоходу [18].

Механізми дії УДХК

В жовчі людини домінують холева (ХК), хенодезоксихолева (ХДХК) та дезоксихолева (ДХК) кислоти – за властивостями вони є гідрофобними, цитотоксичними, з вираженою детергентною дією. Доля УДХК, що є гідрофільною та нецитотоксичною, в пулі ЖК незначна і становить близько 1–5%. В результаті ентерогепатичної циркуляції – циркуляції ЖК між кишечником та печінкою – пул ЖК рециркулює протягом доби від 4 до 12 разів залежно від прийому їжі. В печінці з холестерину синтезуються первинні ЖК – ХК та ХДХК, які виділяються з жовчю після їх кон'югації з таурином та гліцином. При наступній декон'югації в клубовій кишці під впливом кишкової флори з первинних ЖК утворюються вторинні ЖК – ДХК, літохолева, 7-кетолітохолева. Частина з них знову всмоктується в кишці і через порталну систему реабсорбується печінкою. Після резорбції печінкою вторинна ЖК – 7-кетолітохолева перетворюється на третинну ЖК – УДХК.

До основних фармакологічних ефектів УДХК відносять: антихолестатичну, цитопротекторну, антиапоптичну, холеретичну, імуномодуючу, антифібротичну дію, літолітичну, гіпохолестеринемічну, протипухлинну, протизапальну, антиоксидантну та захисну дію.

Антихолестатичний ефект. При холестазі (незалежно від етіології) в гепатоцитах накопичуються ЖК. Залежно від їх цитотоксичного потенціалу, ЖК можуть викликати ушкодження клітин, включаючи апоптоз та некроз. Наслідком цього є вивільнення цитокинів та хемокинів, що призводить до розвитку запалення, фіброзу, а також цирозу печінки. Терапевтична концепція при холестазі полягає у зниженні концентрації ендогенних гідрофобних ЖК, що мають виражену цитотоксичну дію на гепатоцити та епітелій жовчних шляхів. При прийомі внутрішньо УДХК зв'язується з рецепторами ЖК в клубовій кишці, конкурентно витісняючи звідти пул токсичних гідрофобних ендогенних ЖК, що призводить до зменшення їх всмоктування в кишечнику та надходження до печінки по системі порталної вени. При систематичному прийомі УДХК стає основною ЖК в сироватці крові та становить близько 40–50% загальної кількості ЖК в крові, відбувається дозозалежне збільшення її частки в пулі ЖК до 50–75%. Одночасно вміст більш ліпофільної ЖК – ХДХК – знижується від 40 до 16%. Таким чином, змінюється якісний склад рідкої частини жовчі [19].

Цитопротективний ефект зумовлює вбудовування УДХК у фосфоліпідний шар клітинної мембрани, що сприяє її стабілізації та підвищенню стійкості клітин до пошкодження токсичними ЖК, продуктами етанолу, іншими ксенобіотиками. Цитопротективна дія УДХК спрямована на гепатоцити та жовчні протоки [20].

Антиапоптичний ефект. Підвищення концентрації неполярних (гідрофобних) ЖК в гепатоцитах може бути причиною підвищеної

проникливості мітохондріальних клітин, що призводить до ініціації запрограмованої смерті клітин. Навпаки, полярна та гідрофільна УДХК запобігає підвищенню проникності мембран мітохондрій. УДХК також перешкоджає виходу цитохрому С з мітохондрій, блокує активацію каспаз і тим самим запобігає апоптозу гепатоцитів і холангіоцитів [21].

Холеретична дія. УДХК стимулює біліарну секрецію ендогенних ЖК та інших органічних аніонів. В гепатоцитах УДХК активує MAP-кіназу, стимулюючи інтеграцію мембранних білків (таких як MRP2) в каналцеві мембрани гепатоцитів, в результаті чого підвищується секреторна здатність гепатоцитів. УДХК стимулює також секрецію інших компонентів жовчі, не пов'язаних з ЖК. Результатом індукції холерезу, багатого на бікарбонати, є збільшення пасажу жовчі і підвищення виведення токсичних жовчних кислот через кишечник [19].

Імуномодуляція. Зв'язок між холестатичними захворюваннями печінки та імунними процесами відомий давно. Виявлення антимітохондріальних антитіл (АМА) використовується в діагностиці первинного біліарного цирозу. УДХК має низку імуномодулюючих ефектів: знижує експресію молекул гістосумісності HLA 1-го класу на гепатоцитах та HLA 2-го класу – на холангіоцитах [22], які забезпечують контроль імунної відповіді. УДХК нормалізує природну кілерну активність лімфоцитів у пацієнтів з первинним біліарним цирозом (ПБЦ), а також нормалізує функцію лімфоцитів у пацієнтів з ПБЦ [23].

Антифібротична дія. На ранніх стадіях ПБЦ (стадії I та II) УДХК перешкоджає розвитку фіброзу, затримуючи його прогресування в цироз. Достовірно зменшує ризик розвитку варикозного розширення вен, що позитивно корелює з тривалістю прийому препарату. Достовірно затримує прогресування фіброзу у хворих на муковісцидоз та алкогольний стеатогепатит [24–26].

Зменшення літогенності та літолітичний ефект. УДХК має здатність попереджати утворення та розчиняти холестеринові жовчні камені. Вирізняють основні патогенетичні фактори, що сприяють утворенню холестеринових жовчних каменів: 1) гіперсекреція холестерину в жовч та/або дисбаланс між секрецією ЖК, фосфоліпідів та холестерину, збільшення частки ДХК в жовчі; 2) наявність у жовчі глікопротеїдів, наприклад муцину, які прискорюють формування кристалів моногідрату холестерину; 3) зниження скоротливої активності жовчного міхура, що призводить до затримки його спорожнення. В численних дослідженнях було виявлено позитивний ефект УДХК щодо перших двох факторів (18Ф), що призводить до зменшення насиченості жовчі холестерином та зниження літогенного індексу (співвідношення вмісту холестерину до вмісту ЖК та ліпідів) до значень менше 1. Також утворення рідких кристалів за участі УДХК сприяє розчиненню холестерину, що міститься в жовчних каменях у кристалічній формі [27–30].

Гпохолестеринемічний ефект та нормалізація ліпідного обміну. УДХК – це єдина ЖК, що на відміну від інших гальмує всмоктування холестерину в клубовій кишці, пригнічує синтез та секрецію холестерину і підвищує екскрецію ліпопротеїдів дуже низької густини (ЛПДНГ). УДХК через стимуляцію фарнезоїд-Х-рецептора- α активує декілька механізмів утилізації ліпідів: збільшення кількості ядерних рецепторів, що активуються пероксисомними проліфераторами (PPAR), збільшення кількості тканинних рецепторів до

ЛПДНГ, активація ліпопротеїнази плазми. Крім того, холестерол-7 α -гідроксилаза (СYP7A1), що також активується під впливом УДХК, контролює рівень холестерину в печінці [17, 21].

Протипухлинний ефект УДХК відбувається шляхом запобігання специфічним для раку товстої кишки клітинним мутаціям, асоційованим з ретровірусами ДНК-последовностей (retrovirus-associated DNA sequences – Ras), та пригнічення експресії на пухлинних клітинах циклооксигенази-2. В експериментах встановлено, що екстракти жовчі тварин через мітохондріальні шляхи викликали апоптоз у клітинах холангіокарциноми, з чим пов'язують антиканцерогенний ефект УДХК [17, 31]. Клінічно доведено позитивний вплив УДХК на первинну та вторинну профілактику колоректального раку. Так, після проведення колектомії з приводу високодиференційованої аденоми протягом трьох років спостереження рецидивів відмітили у 12% пацієнтів, що приймали УДХК протягом 6 місяців, на відміну від групи плацебо, серед пацієнтів якої рецидивів відмічено у 39% хворих [32].

Протизапальна дія УДХК зумовлена зменшенням продукування біологічно активних речовин, насамперед трансформувально-го фактора росту- α та прозапального фактора некрозу пухлин- α , інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-6 [33, 34].

Антиоксидантний ефект виникає внаслідок стабілізації мембран та обмеження оксидативного стресу через збільшення рівня глутатіону [31].

Особливості призначення препарату УДХК – Урсохолу

При лікуванні хронічного хімічного гастриту, асоційованого з рефлюксом жовчі, Урсохол призначають, починаючи з дози 500 мг на добу (або 10 мг/кг маси тіла дітям та дорослим) – по 250 мг на 2 прийоми вранці та ввечері через 1 годину після прийому їжі. Тривалість лікування визначається індивідуально і становить від 2 тижнів до 6 місяців (в більшості випадків – 1–2 місяці). Препарат має хороший профіль безпеки, побічні реакції розвиваються рідко у вигляді діареї, підвищення рівня трансаміназ сироватки крові, алергічних реакцій, шкірного свербіжу, іноді нудоти, болю в епігастральній ділянці. При призначенні обов'язково враховуються протипоказання до застосування: підвищена чутливість до компонентів препарату, гострі запальні захворювання кишечника, жовчного міхура та жовчовивідних шляхів; цироз печінки в стадії декомпенсації; виражені порушення функції нирок, підшлункової залози; період вагітності та грудного вигодовування, кальциновані жовчні конкременти, повна обструкція жовчовивідних шляхів.

Висновки

Проведений аналіз основних механізмів розвитку хронічного реактивного хімічного гастриту, асоційованого з рефлюксом жовчі і основних фармакологічних ефектів УДХК, дозволяє зробити висновок не тільки про доцільність, а й про необхідність призначення препарату УДХК (Урсохол) в складі комплексної терапії даної патології як препарату першої лінії. При застосуванні УДХК досягається кращий клінічний результат як у найближчі строки –

у вигляді скорочення термінів досягнення ремісії захворювання та подовження її тривалості, так і у віддаленій період – у вигляді зменшення частоти загострень, розвитку ускладнень та зменшення ймовірності розвитку пухлини.

Список використаної літератури

1. Fiorckermeier V. Cholestatic Liver Disease. – Dr Falk Pharma GmbH, 2001. – 118 p.
2. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. – К.: Интерфарма, 2000. – 175 с.
3. Neuberger J. Immune effects of ursodeoxycholic acid. In: Berg P., Lohse A., Tiegs G., Wendel A. Autoimmune Liver Disease. – Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers, 1997. – P. 93–103.
4. Stefaniwsky A. et al. Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis // Gastroenterol. – 1985. – P. 1000–1004.
5. Hunt R.H. Helicobacter pylori. Basic mechanisms to clinical cure / R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. – Kluwer Academic Publishers, 2000. – 689 p.
6. Tarnawski F. Cellular and molecular mechanisms of ulcer healing. Is quality of mucosal scar affected by treatment? / F. Tarnawski, K. Tanue, A.M. Santos et al. // Scand. J. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 9, Suppl. 210.
7. Катеренчук І.П. Складові виразкоутворення і раціонального лікування пептичних виразок // Новини медицини і фармацевтики. – 2011.
8. Клинічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний гастрит. Наказ МОЗ України від 13.06.2005 р. №271.
9. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада-Х, 1998. – 496 с.
10. Ткаченко Е.И., Голофеевский В.Ю., Саблин О.А. Клинические и функционально-морфологические особенности хронического рефлюкс-гастрита // Росс. гастроэнтерол. журн. – 1999. – №1. – С. 9–17.
11. Вуколов А.В., Кубышкин В.А. Рефлюкс-эзофагит: терапия или хирургия? // Эндоскоп. хирургия. – 1996. – №1. – С. 25–30.
12. Буеверов А.О., Лапина Т.Л. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофагита // Фарматека. – 2006. – №1. – С. 1–5.
13. Мязин Р.Г. Сравнение прокинетики итотрида и домперидона при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пациентов с функциональной диспепсией // Рус. мед. журн. – 2010. – Вып. №6 (355).
14. Звягинцева Т.Д., Гаманенко Я.К. Хронический гастрит // Ліки України. – 2012. – №3–4 (2). – С. 28–35.
15. Кендзерская Т.Б., Христин Т.Н., Хухлина О.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: старая проблема – новые акценты // Здоров'я України. – 2008.
16. Бабак О.Я. Желчный рефлюкс: современные взгляды на патогенез и лечение // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – №1 (11). – С. 28–30.
17. Satdarshan P.S. Monga, Philip T. Cagle. Molecular Pathology of Liver Diseases. – 2011. – 957 p.
18. Губська О.Ю. Роль та місце препаратів урсодезоксихолевой кислоти в лікуванні хронічної патології печінки та гепатобіліарної системи // Ліки України. – 2013. – №2 (168). – С. 10–12.
19. Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis // Nat clin pract gastr. – 2006. – №3 (6). – P. 318–328.
20. Guldutuna S., Zimmer G., Imhof M. et al. Molecular aspects of membrane stabilization by ursodeoxycholate // Gastroenterology. – 1993. – Vol. 104 (6). – P. 1736–1744.
21. Amaral J.D., Viana R.J., Ramalho R.M. et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid // J. of Lipid Research. – 2009. – Vol. 9. – P. 1721–1734.
22. Hirano F., Tanaka H., Makino Y. et al. Effects of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid on major histocompatibility complex class I gene expression // J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 31 (1). – P. 55–60.
23. Nishigaki Y., Ohnishi H., Moriwaki H., Muto Y. Ursodeoxycholic acid corrects defective natural killer activity by inhibiting prostaglandin E2 production in primary biliary cirrhosis // Dig. Dis. Sci. – 1996. – Vol. 41 (7). – P. 1487–1493.
24. Rudic J.S., Poropat G., Krstic M.N. et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – Vol. 12. – CD000551.
25. Shi J., Wu C., Lin Y. et al. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 1529.
26. Huet P.M., Vincent C., Deslaurier J. et al. Portal hypertension and primary biliary cirrhosis: effect of long-term ursodeoxycholic acid treatment // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 135. – P. 1552.
27. Ikerigami T., Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications // Hepatol. Res. – 2008. – Vol. 38, №2. – P. 123–131.
28. Lammer F., Nuebrand M.W., Bittner R. et al. S-3 guidelines for diagnosis and treatment of gallstones / German Society for Digestive and Metabolic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary Tract // Z. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 45 (9). – P. 971–1001.
29. Jungst C., Kullak-Ublick G. A., Jungst D. Gallstone disease: Microlithiasis and sludge // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 20, №6. – P. 1053–1062.
30. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей. – М.: Анахарсис, 2006. – 448 с.
31. Радченко О.М. Урсодезоксихолева кислота: досягнення, перспективи та проблеми застосування // Рац. фармакотерапія. – 2012. – №2. – С. 28–32.
32. Alberts D.S., Martinez M.E., Hess L.M. et al. Phase III trial of desoxycholic acid to prevent colorectal adenoma recurrence // J. Natl. Cancer Inst. – 2005. – Vol. 36 (1). – P. 49–54.
33. Silva J.G., Zeitune J.M., Sipahi A.M. et al. Ursodeoxycholic acid does not interfere with in vivo Helicobacter pylori colonization // Rev. Hosr. Clin. – 2000. – Vol. 55. – P. 201–206.
34. Буфан М.М. Ефективність застосування урсодезоксихолевой кислоти в комплексному лікуванні хворих на хронічний гастрит із моторно-евакуаторною дисфункцією гастродуоденальної зони // Медицина транспорту України. – 2013. – №4. – С. 86–92.

Резюме

Хронический химический гастрит, ассоциированный с рефлюксом желчи (рефлюкс-гастрит): современные подходы к лечению с учетом особенностей механизмов развития
А.В. Новицкая

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

В статье раскрыты патогенетические звенья развития рефлюкс-гастрита, приведены данные о современных подходах к комплексному лечению рефлюкс-гастрита и роль урсодезоксихолевой кислоты в качестве препарата патогенетического лечения.

Ключевые слова: хронический химический гастрит, рефлюкс-гастрит, урсодезоксихолева кислота, Урсохол-Дарница

Summary

Chronic Chemical Gastritis Associated with Bile Reflux (Reflux Gastritis): Current Treatment Approaches Taking into Account the Development Mechanisms
A.V. Novytska

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

The article explores pathogenesis of reflux gastritis, presents data on new approaches to integrated treatment of reflux gastritis and the role of ursodeoxycholic acid as pathogenetic treatment.

Key words: chronic chemical gastritis, reflux-gastritis, bile reflux, ursodeoxycholic acid, Ursochol

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.