



І. А. Коруля, М. С. Романенко

Національна медична академія
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

Гастроезофагеальний і дуоденогастральний рефлюкс: механізми виникнення та шляхи корекції

Викладено основні механізми виникнення гастроезофагеального та дуоденогастрального рефлюксів. Описано основні захворювання та стани, пов'язані з ними. Представлено патогенетичне обґрунтування призначення прокінетичних препаратів за наявності гастроезофагеального та дуоденогастрального рефлюксів.

Ключові слова: гастродуоденальний рефлюкс, дуоденогастральний рефлюкс, механізми виникнення, прокінетики, «Мотиліум».

Гастродуоденальний та дуоденогастральний рефлюкси супроводжують або є однією з провідних причин виникнення багатьох захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), переважно його верхніх відділів [1].

Нижній стравохідний сфінктер (НСС) — головний бар'єр між кислим вмістом шлунка та вмістом порожнини стравоходу (переважно лужним). Раніше вважали, що НСС є переважно не функціональним, а анатомічним бар'єром. Подальші дослідження виявили наявність товстого м'язового кільця, яке спрямоване косо вгору від малої до великої кривизни шлунка. Середня довжина цього кільця становить 31 мм. Воно відповідає зоні стравоходу, в якій тиск, виміряний манометрично, досягає максимальних значень. Крім того, до складу нижнього фізіологічного бар'єра стравоходу входить частина правої ніжки діафрагми. Доведено, що її скорочення — головний механізм підтримки тонусу НСС при підвищеному тиску в черевній порожнині, що запобігає зворотному рефлюксу. НСС є сегментом тонічно скорочених гладеньких м'язів у дистальному відділі стравоходу довжиною 3–4 см. У здорових осіб у стані спокою тонус НСС становить 10–30 мм. рт. ст. Мінімальний тиск НСС визначається після їди, максимальний — уночі. Тонус НСС переважно міогенний. Оскільки

ки тонус НСС знижується під дією атропіну, можна говорити про наявність нейрональної регуляції. При голодуванні та прийомі їжі на міогенні властивості гладеньких м'язів НСС впливають також гормони та інші речовини [7].

Базальний тонус НСС пригнічується при ковтанні, коли відбувається розслаблення всієї гладенької мускулатури стравоходу. Розслаблення НСС стимулюється блукаючим нервом через прегангліонарні холінергічні волокна та постгангліонарні нехолінергічні та неадренергічні нервові волокна. Механізми, які сприяють розслабленню НСС, ідентичні таким, які пригнічують всю гладеньку мускулатуру стравоходу. Нехолінергічний та неадренергічний нейротрансмітер, котрий передає цей сигнал, недостатньо вивчено. Припускають, що це може бути вазоактивний інтестинальний поліпептид, пептид гістидинізолейцин та оксид азоту. З огляду на те, що всі три речовини потенційно беруть участь у багатьох механізмах, дія кожного з них або їх поєднана дія може бути дуже важливою. Роль діафрагми в розслабленні НСС також важлива, оскільки під час розслаблення НСС волокна ніжки діафрагми не виявляють електричну активність, тоді як купол діафрагми зберігає свій тонус [7].

Інший феномен виявлено під час досліджень механізмів **гастроезофагеального рефлюксу (ГЕР)**. Установлено, що ГЕР виникає також у здорових осіб з нормальним базальним тонусом

НСС при його транзиторному розслабленні, не пов'язаному з ковтанням. У хворих з езофагітом частота транзиторного розслаблення НСС (ТРНСС), поєданого з кислим рефлюксом, значно вище, ніж у здорових осіб. Періодичні розслаблення НСС є головним механізмом виходу повітря при відрижці, тому цей феномен розцінюють як фізіологічний. Розтягнення шлунка поєднується з вираженим розслабленням НСС.

Основним виявом дисфункції НСС є ГЕР. Зниження тиску в НСС зменшує ефективність езофагеальногастрального бар'єра, оскільки існує невідповідне розслаблення НСС, при якому абдомінальний тиск починає перевищувати тиск НСС. У всіх хворих періодично з'являються скарги на печію та регургітацію. Крім того, можуть бути скарги на біль у грудній клітці некардіального походження, неприємні відчуття в ділянці шиї при ковтанні, кашель та експіраторна задишка. Для кислого рефлюксу при низькому тиску НСС характерний езофагіт з утворенням ерозій, виразок та стриктур стравоходу. При нормальному тиску НСС, навіть за однакової частоти рефлюксів, ступінь ураження стравоходу значно менше [7].

Дуоденогастральний рефлюкс (ДГР), клінічними виявами якого можуть бути епігастральний біль або дискомфорт, відрижка повітрям, гіркота в роті тощо, є важливою клінічною проблемою. Розвиток ДГР провокують недостатність сфінктерного апарату ШКТ, порушення замикальної здатності воротаря, підвищений інтрадуоденальний тиск, антродуоденальна дисмоторика, що спричиняє ретроградний рух дуоденального вмісту, агресивний рефлюктат, який збільшує об'єм шлункового вмісту. В розвитку ДГР важливу роль відіграють порушення антродуоденальної координації та стан воротаря, які взаємопов'язані зі станом нитрергічної регуляції та дисбалансом гастроінтестинальних гормонів [3, 17, 19, 20].

При розвитку ДГР патогенетичне значення мають пошкоджуюча дія панкреатичних ферментів (трипсину), жовчних кислот (насамперед лізолецитину) на слизову оболонку шлунка, стравоходу і ротової порожнини, що призводить до руйнування захисного муцинового бар'єра слизової оболонки шлунка та стравоходу. Зворотна дифузія іонів водню у підслизовий шар шлунка та пошкодження жовчними кислотами рефлюктата мембран клітин епітелію спричиняють збільшення чутливості до чинників агресії — соляної кислоти, пепсину, *Helicobacter pylori*.

ДГР має місце при багатьох захворюваннях ШКТ, особливо його верхніх відділів: функціональній диспепсії, гастроезофагеальній рефлюкс-

ній хворобі (ГЕРХ), гастритах, ерозіях та пептичних виразках дванадцятипалої кишки та/або шлунка, раку шлунка, дуоденостазі, дисфункціях сфінктера Одді (ДСО), постхолецистектомічному синдромі (ПХЕС), а також після хірургічних втручань (у 52,6 % випадків після ушивання дуоденальної виразки, в 15,5 % випадків — після холецистектомії). Виявлено взаємозв'язок структурної перебудови шлункового слизу з вмістом жовчних кислот у шлунку [3]. За даними деяких досліджень [15, 18], ДГР асоціюється зі структурною перебудовою слизової оболонки шлунка та розвитком кишкової метаплазії, вищим ступенем колонізації тіла шлунка *H. pylori*.

Найпоширенішим захворюванням серед хвороб органів травлення, яке пов'язане з наявністю рефлюксу (ГЕР та ДГР), є ГЕРХ. Частота ГЕРХ стрімко зростає з кожним роком, що пов'язано зі збільшенням тривалості життя, частим застосуванням препаратів, які знижують тонус НСС, високою частотою цукрового діабету, ожиріння, широким застосуванням ерадикаційної терапії *H. pylori* [5, 10, 14, 21]. Патогенез ГЕРХ зумовлений взаємодією низки механізмів, яка обтяжується чинниками довкілля та чинниками пацієнта, зокрема генетичною схильністю, вагітністю, ожирінням, нейромускулярною дисфункцією, порушеннями у харчуванні тощо. Одним із провідних патофізіологічних механізмів розвитку та прогресування ГЕРХ є дисфункція НСС, зокрема збільшення частоти його ТРНСС.

За наявності ГЕР та ДГР засобами патогенетичної терапії є сучасні препарати прокінетичної дії, які позитивно впливають на антродуоденальну моторику, регулюють моторно-евакуаторну функцію ШКТ, запобігають закиду кислого та лужного вмісту в шлунок та стравохід. При ДГР разом із прокінетиками призначають препарати урсодезоксихолової кислоти, ефект яких пояснюється витісненням із ентерогепатичної циркуляції токсичніших первинних та вторинних жовчних кислот.

Одним з найбільш вивчених, ефективних та доступних для широкого застосування лікарських засобів із групи прокінетиків є домперидон (оригінальний препарат «Мотиліум», «Джонсон і Джонсон Україна»), котрий є антагоністом допамінових рецепторів з периферичною дією та в мінімальній концентрації проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Клінічні дослідження показали, що застосування домперидону підвищує тиск у нижніх відділах стравоходу, поліпшує антродуоденальну моторику та прискорює звільнення шлунка. Ефективність препарату для корекції моторно-евакуаторних

порушень підтверджено результатами численних клінічних досліджень [9, 12, 13, 16].

У великої кількості пацієнтів існує потреба у проведенні антигелікобактерної терапії, що може призвести до посилення моторно-евакуаторних порушень у пацієнтів із *H. pylori*-асоційованими захворюваннями [2, 21]. Так, у недавньому дослідженні зв'язку порушень моторики ШКТ із *H. pylori* та ерадикацією встановлено, що ерадикаційна терапія не лише не вирішує проблему моторних порушень у пацієнтів із *H. pylori*-асоційованими захворюваннями верхніх відділів ШКТ, а й у деяких випадках погіршує їх: після проведення ерадикації *H. pylori* частота моторно-евакуаторних порушень у пацієнтів зростала на 9,1%. Додаткове призначення препарату «Моти-

ліум» сприяло зниженню частоти моторно-евакуаторних порушень: частота ГЕР знизилась на 41,9%, ДГР — на 11,2% [2].

В Україні згідно з уніфікованим клінічним протоколом надання первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба», затвердженого наказом МОЗ України № 943 від 31 жовтня 2013 р. для лікування пацієнтів за наявності порушень моторики гастродуоденальної зони слід призначати стимулятори перистальтики. Тривалість лікування становить 1–2 міс.

Отже, за наявності ГЕР і ДГР патогенетично обґрунтованим є призначення прокінетичних препаратів із доведеною ефективністю та безпечністю.

Список літератури

1. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Дуоденогастральный рефлюкс: от клиники до лечения // Новости медицины и фармации. — 2012. — № 407. — С. 9–12.
2. Кашников В.С. Клинико-патогенетическое обоснование комплексного подхода к профилактике и лечению *Helicobacter pylori*-ассоциированного поражения верхних отделов пищеварительного тракта у детей: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — М., 2012.
3. Кушниренко И.В., Майкова Т.В., Сиротенко И.А. Нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка. Современные методы их коррекции при хроническом гастродуодените // Новости медицины и фармации. — 2011. — № 382. — С. 13–17.
4. Наказ МОЗ України № 943 від 31.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі». Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба». Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба». http://www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/2013_943GERX/2013_943_ukr_pmd_GERX.doc.
5. Ткач С.М. Ренессанс альгинатов и антацидов в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Сучасна гастроентерол. — 2015. — № 2 (82). — С. 57–65.
6. Харченко Н.В., Джанелидзе Д.Т., Марухно И.С., Герасименко О.М. Применение препаратов альгиновой кислоты в терапии больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Сучасна гастроентерол. — 2014. — № 2 (76). — С. 47–51.
7. Хендерсон Дж. М. Патология органов пищеварения: Пер. с англ. — 3-е изд., испр. — М.: БИНОМ, 2013. — 272 с.
8. Щербинина М.Б. Современные патофизиологические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Оптимизация терапии // Сучасна гастроентерол. — 2013. — № 6 (74). — С. 76–83.
9. Ahmad N., Keith-Ferris J., Gooden E., Abell T. Making a case for domperidone in the treatment of gastrointestinal motility disorders // Curr. Opin. Pharmacol. — 2006. — N 6 (6). — P. 571–576.
10. Boeckxstaens G., El-Serag H., Smout A. et al. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future // Gut. — 2014. — Vol. 63 (7). — P. 1185–1193.
11. Bredenoord A.J., Pandolfino J.E., Smout A.J. Gastro-oesophageal reflux disease // Lancet. — 2013. — Vol. 381. — P. 1933–1942.
12. Friedenberg F.K., Parkman H.P. Delayed gastric emptying: whom to test, how to test, and what to do // Curr. Treat. Options Gastroenterol. — 2006. — N 9 (4). — P. 295–304.
13. Hiyama T., Yoshihara M., Haruma K. et al. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — N 22. — P. 304–310.
14. Kahrilas P.J. GERD pathogenesis, pathophysiology, and clinical manifestations // Cleveland Clin. J. Med. — 2003. — Vol. 70, suppl. 5. — P. S4–19.
15. Mabrut J.Y., Collard J.M., Baulieux J. Duodenogastric and gastroesophageal bile reflux // J. Chir. (Paris). — 2006. — N 143 (6). — P. 355–365.
16. Reddymasu S.C., Soykan I., McCallum R.W. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology // Am. J. Gastroenterol. — 2007. — N 102 (9). — P. 2036–2045.
17. Sanjeevi A. Gastric Motility // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2007. — N 23 (6). — P. 625–630.
18. Sheng-Liang Chen, Jian-Zhong Mo, Zhi-Jun Cao. et al. Effects of bile reflux on gastric mucosal lesions in patients with dyspepsia or chronic gastritis // World J. Gastroenterol. — 2005. — N 11 (18). — P. 2834–2837.
19. Sheng-Liang Chen, Jie-Ru Ji, Ping Xu. et al. Effect of domperidone therapy on nocturnal dyspeptic symptoms of functional dyspepsia patients // World J. Gastroenterol. — 2010. — N 7. — P. 613–617.
20. Sivarao D.V., Mashimo H., Goyal R.K. Pyloric sphincter dysfunction in nNOS-/- and W/Wv mutant mice: Animal models of gastroparesis and duodeno-gastric reflux // Gastroenterol. — 2008. — Vol. 135 (4). — P. 1258–1266.
21. Xie T., Cui X., Zheng H. et al. Meta-analysis: eradication of *Helicobacter pylori* infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — Vol. 25 (10). — P. 1195–1205.

И. А. Коруля, М. С. Романенко

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев

Гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюкс: механизмы возникновения и пути коррекции

Изложены основные механизмы возникновения гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов. Описаны основные заболевания и состояния, связанные с ними. Представлено патогенетическое обоснование назначения прокинетических препаратов при наличии гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов.

Ключевые слова: гастродуоденальный рефлюкс, дуоденогастральный рефлюкс, механизмы возникновения, прокинетики, «Мотилиум».

I. A. Korulya, M. S. Romanenko

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Gastroesophageal and duodenogastric reflux: mechanisms and ways of correction

The article describes the basic mechanisms of occurrence gastroesophageal and duodenogastric reflux. The basic diseases and conditions, associated with the presence of gastroesophageal and duodenogastric reflux, have been described. The pathogenetic substantiation was given for administration of the prokinetic drugs in case of gastroesophageal and duodenogastric reflux presence.

Key words: gastroesophageal reflux, duodenogastric reflux, mechanisms of origin, prokinetics, *Motilium*. □

Контактна інформація

Коруля Ірина Анатоліївна, к. мед. н., доцент

04201, м. Київ, вул. Кондратюка, 8, КМКЛ № 8, кафедра гастроентерології, дієтології і ендоскопії

Тел. (44) 432-04-73. E-mail: gastro_endo@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 16 жовтня 2015 р.