

Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: современное состояние проблемы

Ю. П. Успенский, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹, проф. кафедры²

Ю. А. Фоминых, к.м.н., доцент, доцент кафедры²

А. А. Гнутов, ассистент кафедры¹

¹Кафедра факультетской терапии им. проф. В. А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

²Кафедра внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Duodenogastroesophageal reflux: current state of issue

Yu. P. Uspenskiy, Yu. A. Fominykh, A. A. Gnutow

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov;
Saint Petersburg, Russia

Резюме

В статье представлены данные о современных взглядах на проблему дуоденогастроэзофагеального рефлюкса, рассматриваются ключевые особенности физиологии желчных кислот, роль желчных кислот в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода. В обзоре приведены актуальные методы диагностики дуоденогастроэзофагеального рефлюкса, обсуждаются подходы к медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, желчные кислоты, фиброоптическая спектрофотометрия билирубина, суточная импеданс-pH-метрия.

Summary

The article presents data on modern views on the problem of duodenogastroesophageal reflux, examines the key features of the physiology of bile acids, the role of bile acids in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. The review presents current methods for diagnosing duodenogastroesophageal reflux, discusses treatment approaches.

Key words: duodenogastroesophageal reflux, bile acids, fibrooptic spectrophotometry of bilirubin, daily impedance-pH-metry.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что за последние 40 лет произошел значительный рост заболеваемости аденокарциномой пищевода, в то время как 5-летняя выживаемость пациентов с данным заболеванием не превышает 18% [1].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и пищевод Барретта являются основными доказанными факторами риска аденокарциномы пищевода. В свою очередь, хорошо известны основные факторы патогенеза ГЭРБ: недостаточность нижнего пищеводного сфинктера, преобладающие расслабления нижнего пищеводного сфинктера и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы [2]. Также в последнее время уделяется большое внимание роли дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР) в патогенезе ГЭРБ и пищевода Барретта.

Предполагается, что недифференцированные мультипотентные стволовые клетки в базальном слое эпителия пищевода либо зрелые клетки путем

трансдифференциации могут дифференцироваться в цилиндрический эпителий под воздействием дуоденогастроэзофагеального рефлюкса, основными компонентами которого являются соляная кислота, пепсин, желчь и ферменты поджелудочной железы, при этом наиболее важная роль отводится желчным кислотам – как изолированно, так и в сочетании с соляной кислотой [3, 4]. Желчные кислоты являются основной частью органического компонента желчи и представляют собой продукт обмена холестерина, синтезирующийся в гепатоците. Синтез желчных кислот является основным способом утилизации холестерина в организме. К первичным желчным кислотам, синтезирующимся в гепатоците, относятся холевая и хенодезоксихолевая кислоты. В просвет желчного капилляра желчные кислоты секретируются в виде конъюгатов с таурином и глицином. Конъюгация увеличивает ионизацию и растворимость желчных кислот

в просвете тонкой кишки во время пищеварения при pH 6–7 и повышает резистентность к преципитации под воздействием ионов Ca^{2+} . Также в результате конъюгации молекула всегда имеет отрицательный заряд и поэтому непроницаема для клеточных мембран.

Большая часть желчных кислот реабсорбируется в дистальном отделе тонкой кишки и с portalным кровотоком транспортируется обратно в печень (энтерогепатическая циркуляция), однако небольшое количество желчных кислот поступает в толстую кишку, где они частично деконъюгируются и дегидроксилируются ферментами анаэробной микрофлоры с образованием вторичных желчных кислот – литохолевой, деоксихолевой, урсодезоксихолевой. Желчные кислоты подразделяются на гидрофобные (холевая, деоксихолевая и литохолевая) и гидрофильные (урсодезоксихолевая и хенодезоксихолевая) [5, 6].

Таблица

Функции желчных кислот на различных уровнях в организме человека (по [8] с дополнениями)

Организм	Выведение холестерина
Печень	Гепатоцит - Встраивание в мембрану гепатоцита транспортеров для желчных кислот и фосфолипидов - Индукция оттока желчи за счет осмотического действия и абсорбция липидов в желчных путях - Стимуляция митоза во время регенерации печени - Регулирование экспрессии генов путем активации FXR (фарнезоидный рецептор) – желчные кислоты являются эндогенными лигандами для данного рецептора, его активация приводит к снижению уровня холестерин-7-альфагидроксилазы (CYP7A1) – фермента, являющегося лимитирующим звеном в синтезе желчных кислот из холестерина - Стимуляция синтеза и секреции FGF-15/19 (фактор роста фибробластов)
	Эндотелиальные клетки Регулирование кровотока в печени посредством активации TGR 5 (рецептор, связанный с G-белком, присутствующий на синусоидальных эндотелиальных клетках. Его активация приводит к высвобождению оксида азота и расширению сосудов, что в свою очередь приводит к усилению синусоидального кровотока)
Желчные пути	Просвет желчных протоков - Солюбилизация и транспорт холестерина и органических анионов - Солюбилизация и транспорт катионов тяжелых металлов
	Холангиоциты - Стимуляция секреции бикарбоната - Стимуляция пролиферации при обструкции желчных протоков
	Эпителий желчного пузыря - Модуляция цАМФ-опосредованной секреции бикарбонатов и жидкости эпителием желчного пузыря - Стимуляция секреции муцина
Тонкая кишка	Просвет тонкой кишки - Мицеллярная солюбилизация липидов - Активация липазы - Антимикробное действие - Денатурация белка, способствующая более быстрому протеолизу протеазами поджелудочной железы
	Энтероцит - Регулирование экспрессии генов через ядерные рецепторы (активация FXR в энтероцитах подвздошной кишки после активного захвата или желчных кислот приводит к продукции фактора роста фибробластов FGF-15/19. FGF 15/19 поступает в печень по воротной вене и снижает интенсивность синтеза желчных кислот, подавляя активность холестерин-7-альфагидроксилазы [CYP7A1]) - Стимуляция секреции антимикробных факторов энтероцитами
Толстая кишка	Мышечный слой Стимуляция моторики
	Энтероцит толстой кишки Повышают секрецию жидкости и электролитов за счет осмотического действия
Буря жировая ткань	Влияние на термогенез через TGR 5

Желчные кислоты выполняют многочисленные функции в организме человека, участвуют в метаболизме липидов и глюкозы, регулируют собственный синтез и поддерживают нормальное функционирование кишечного микробиома (см. табл.) [7].

Вместе с тем, несмотря на наличие методов, утвержденных для диагностики кислотного гастроэзофагеального рефлюкса, в диагностике ДГЭР общепринятого «золотого стандарта» нет. Существуют четыре метода диагностики ДГЭР, каждый из которых обладает преимуществами и недостатками: холесцинтиграфия, фиброоптическая спектрофотометрия билирубина, фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) с аспирацией гастроэзофагеального содержимого и суточная импеданс-Н-метрия.

Динамическая сцинтиграфия гепатобилиарной системы (холесцинтиграфия)

Представляет собой метод оценки функционального состояния желчевыделительной системы. Меченый технецием-99m (^{99m}Tc) радиофармпрепарат вводится внутривенно, после чего поглощается гепатоцитами и секретируется с желчью, что позволяет визуализировать дренаж желчи через желчевыводящие пути в двенадцатиперстную кишку, а также дуоденогастральные и дуоденогастроэзофагальные рефлюксы. Перед исследованием пациент должен голодать в течение 4 часов, само исследование занимает 1,5–2,0 часа. Для повышения диагностической ценности метода возможно применение желчегонных завтраков или фармакологических агентов, таких как холецистокинин. Холесцинтиграфия

является неинвазивным исследованием, более чувствительным в отношении выявления ДГЭР по сравнению с аспирацией гастроэзофагеального содержимого при фиброгастродуоденоскопии.

В то же время оценка результатов холесцинтиграфии может быть затруднена из-за перекрытия анатомических структур на двухмерном изображении. Так, диагностика ДГЭР небольшого объема может быть особенно сложной из-за близости антрального отдела желудка к левой доле печени и двенадцатиперстной кишке. Холесцинтиграфия не дает точной количественной оценки объема, концентрации или состава рефлюксата. Кроме того, периодический характер ДГЭР в совокупности с отсутствием возможности долгосрочного мониторинга при данном виде исследования ограничивает его диагностическую ценность.

Фиброоптическая спектрофотометрия билирубина (Bilitec 2000)

Метод, разработанный Паоло Бечи с коллегами в 1993 году, основан на принципе поглощения света определенной длины волны билирубином. Цилиндрическая головка зонда Bilitec ($9,5 \times 4,0$ мм) содержит два светодиода: синий (излучающий свет длиной волны 470 нм, что максимально близко пику поглощения билирубина 450 нм) и эталонный зеленый (565 нм). Излучаемый свет проходит через 2-миллиметровый зазор в головке зонда, отражается белым колпачком из поливинилхлорида и возвращается на фотодиод в проксимальной головке зонда. Когда в рефлюксате присутствует билирубин, он, попадая в щель между излучающим и поглощающим светодиодами, поглощает синий свет. Измеряя разницу в поглощении между двумя излучаемыми длинами волн, можно определить концентрацию билирубина в рефлюксате. Зонд вводится трансназально в дистальный отдел пищевода (на 5 см выше уровня нижнего пищеводного сфинктера) натошак, исследование длится 24 часа. Пациент продолжает нормальную повседневную деятельность, придерживаясь строгой «белой» диеты, чтобы избежать помех от окрашенной пищи или напитков, которые влияют на показатели поглощения при спектрофотометрии.

Исследования показывают статистически значимую корреляцию между концентрациями билирубина и желчных кислот, показывая, что билирубин является подходящим маркером желчного рефлюкса. Таким образом, исследование позволяет судить о наличии ДГЭР, длительности экспозиции и концентрации билирубина. Однако клиническое применение системы фиброоптической спектрофотометрии остается ограниченным как за счет влияния на результат pH рефлюксата, так и необходимости соблюдения пациентом строгой диеты во время исследования.

ФГДС с аспирацией гастроэзофагеального содержимого

ФГДС позволяет проводить визуальную оценку слизистой оболочки пищевода и желудка, выполнять

биопсию тканей. Эндоскопически признаками дуоденогастрального рефлюкса являются наличие желчи в желудке, эритема слизистой оболочки желудка, утолщение складок желудка, эрозии. Гистологические данные, получаемые при выполнении биопсии слизистой оболочки желудка, включают фовеолярную гипертрофию, кишечную метаплазию и острое или хроническое воспаление. В связи с неспецифичностью данных признаков возможно дополнительное выполнение аспирации содержимого пищевода и желудка с дальнейшим биохимическим анализом на содержание желчных кислот. Периодический характер ДГЭР ограничивает диагностическую ценность данного метода определения желчного рефлюкса.

Суточная импеданс-pH-метрия

На многоканальном зонде импеданс-pH-метра расположены 6–8 электродов. Степень, в которой содержимое пищевода препятствует прохождению электрического тока между любой парой соседних электродов, позволяет определить состояние болюса (газ, жидкость или смесь), а также направление прохода болюса. pH-датчики зонда обеспечивают определение pH рефлюксата, что позволяет регистрировать эпизоды кислого, слабокислого и некислого рефлюкса. Предварительно откалиброванный зонд вводится трансназально в желудок натошак, при этом один pH-датчик расположен на 5 см ниже нижнего пищеводного сфинктера, а другой на 5 см выше. Исследование выполняется амбулаторно, пациент ведет нормальную повседневную деятельность, при этом документируя ключевые события, включая приемы пищи, появление симптомов и периоды положения лежа. Суточная внутрипросветная импеданс-pH-метрия очень чувствительна для всех типов рефлюкса независимо от кислотности или состава рефлюксата. Суточная импеданс-pH-метрия предоставляет данные о количестве, высоте распространения и о природе эпизодов рефлюкса, а также позволяет коррелировать данные показатели с симптоматикой пациента. Импеданс-pH-метрия имеет преимущество перед фиброоп-

тической спектрофотометрией в разрезе выполнения процедуры за счет меньшего диаметра зонда. Вместе с тем импеданс-pH-метрия не позволяет непосредственно определять наличие в просвете пищевода желчи или желчных кислот, вместо этого используя комбинацию данных о pH и импедансе болюса, позволяющих косвенно судить о химическом составе рефлюксата. Однако Ф. Паче и соавт. в исследовании, посвященном оценке результатов одновременного проведения суточной импеданс-pH-метрии и фиброоптической спектрофотометрии у пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ и у пациентов с атипичной симптоматикой ГЭРБ, сделали вывод о том, что некий рефлюкс, выявляемый при импеданс-pH-метрии, и ДГЭР представляют собой разные явления [3, 9, 10, 11, 12].

Вышеописанные методы диагностики, а особенно появление метода фиброоптической спектрофотометрии, позволили исследовать патогенетическую роль ДГЭР в отношении ГЭРБ и пищевода Баррета.

М. Vaezi с соавт. в исследовании, в котором проводились комбинированный 24-часовой мониторинг pH и фиброоптическая спектрофотометрия билирубина у пациентов с ГЭРБ и у пациентов с пищеводом Баррета, показали, что чаще всего наблюдается сочетание кислотного рефлюкса и ДГЭР. Так, у пациентов с осложненным течением пищевода Баррета сочетание кислотного рефлюкса и ДГЭР встречалось в 100 % случаев, с неосложненным – в 89 %, с рефлюкс-эзофагитом – в 79 и 50 % случаев у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью [13].

D. Nehra с соавт. выполняли длительную (в течение 15 часов) аспирацию жидкого содержимого просвета пищевода с одновременным мониторингом pH у 10 бессимптомных контрольных пациентов и 30 пациентов с ГЭРБ, в том числе 10 с пищеводом Баррета. Были выявлены значительно более высокие концентрации конъюгированных первичных желчных кислот, преимущественно тауро- и гликохолевой кислоты, но также значительно более высокие доли вторичных конъюгированных желчных кислот,

тауро- и гликодезоксихолевой кислот у пациентов с рефлюкс-эзофагитом и пищеводом Баррета, чем в контрольной группе. Также у пациентов с рефлюкс-эзофагитом и пищеводом Баррета было выявлено наличие неконъюгированных желчных кислот в рефлюксате, что может быть объяснено деконъюгацией желчных кислот ферментами микрофлоры желудка и тонкой кишки за счет наличия у данных пациентов синдрома избыточного бактериального роста на фоне длительного приема ингибиторов протонной помпы [14]. Также выявлено, что у значительного количества пациентов с ГЭРБ, не отвечающих на терапию ингибиторами протонной помпы, наблюдается сочетание кислотного и желчного рефлюкса, частота которого увеличивается с увеличением степени тяжести эзофагита [15].

В исследованиях *in vitro* / *ex vivo* было показано, что в плоскоклеточных клетках пищевода (эксплантаты и клеточные линии) воздействие неконъюгированных желчных кислот при нейтральном pH увеличивает экспрессию провоспалительных медиаторов (интерлейкин-8, циклооксигеназа-2, простагландин E2) [16, 17]. R. Zhang с соавт. показал, что гликохенодезоксихолевая, гликодезоксихолевая, таурохолевая, таурохенодезоксихолевая, тауредезоксихолевая кислоты и их смеси могут ингибировать рост и индуцировать апоптоз культивируемых нормальных эпителиальных клеток слизистой оболочки пищевода человека [18]. Также в ряде исследований было показано, что желчные кислоты увеличивают экспрессию транскрипционного фактора CDX2 как в нормальных плоскоклеточных клетках пищевода, так и в линиях клеток аденокарциномы [19, 20]. Кроме того, было доказано, что желчные кислоты могут вызывать окислительный стресс и повреждение ДНК в клетках пищевода эпителия [21]. В исследовании, проведенном K. Dvorak и соавт., была обнаружена экспрессия транспортеров желчных кислот в биоптатах, полученных от пациентов с пищеводом Баррета, особенно в образцах без признаков дисплазии и с низкой степенью дисплазии, что может свидетельствовать в пользу концепции, согласно которой

кишечная метаплазия возникает в ответ на воздействие желчных кислот во время ДГЭР [22].

В моделях на животных было показано, что формирование дуоденоэзофагоанастомоза с тотальной гастрэктомией у крыс приводило к формированию кишечной метаплазии, тяжелой дисплазии, плоскоклеточной карциномы и аденокарциномы пищевода [23]. Более того, в хирургических моделях на крысах было продемонстрировано, что изолированный заброс дуоденального содержимого в большей степени влияет на развитие эзофагита и кишечной метаплазии по сравнению с кислотным рефлюксом [24].

С учетом этих данных ДГЭР можно рассматривать как независимый фактор риска развития осложнений ГЭРБ. В то же время дуоденогастральный рефлюкс, который является физиологическим явлением и происходит чаще всего ночью и в постприанциальный период, при избыточной своей частоте может приводить к развитию дисплазии, кишечной метаплазии, язвенной болезни желудка и злокачественных новообразований желудка [25, 26]. Кроме того, дуоденогастральный рефлюкс является необходимым условием для развития ДГЭР, и было показано, что его частота значительно повышается у пациентов после холецистэктомии [10, 27, 28]. В норме в межпищеварительный период желчный пузырь расслаблен, происходит накопление и концентрация желчи. При поступлении жиров в двенадцатиперстную кишку после приема пищи энтероэндокринные клетки двенадцатиперстной кишки секретируют холецистокинин, который вызывает сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди. После холецистэктомии желчь непрерывно поступает в двенадцатиперстную кишку, что обуславливает высокую вероятность дуоденогастрального рефлюкса.

S. Kunsch с соавт. в исследовании с использованием суточной pH-метрии и фиброоптической спектрофотометрии билирубина показал, что у пациентов с ГЭРБ и холецистэктомией в анамнезе достоверно чаще происходит заброс дуоденального содержимого в просвет пищевода, чем у пациентов с ГЭРБ без перенесенной холецистэктомии [1].

В популяционном ретроспективном когортном исследовании, проведенном J. Freedman с коллегами, было выявлено, что у пациентов с холецистэктомией в анамнезе имеется повышенный риск развития аденокарциномы пищевода по сравнению с пациентами без холецистэктомии. Вместе с тем было отмечено, что данная ассоциация не может объяснить рост заболеваемости аденокарциномой пищевода, так как не наблюдается соответствующего увеличения частоты холецистэктомии [29], несмотря на то что эпидемиологические данные говорят об устойчивом росте заболеваемости желчнокаменной болезнью в мире [30].

Терапия ДГЭР в настоящее время остается актуальной проблемой. Возможные подходы включают назначение следующих групп препаратов.

Ингибиторы протонной помпы

Назначение ингибиторов протонной помпы пациентам с ГЭРБ со смешанным рефлюксом (кислотный рефлюкс и ДГЭР) приводит к уменьшению количества ДГЭР, вероятно, за счет одновременного уменьшения продукции соляной кислоты и уменьшения объема болюса. Тем не менее часть пациентов с ДГЭР не отвечают на терапию ингибиторами протонной помпы [3, 31].

Прокинетики

Агонист ГАМК_B-рецепторов баклофен снижает частоту транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, которые лежат в основе патофизиологических механизмов как кислотного рефлюкса, так и ДГЭР. Было показано, что прием баклофена снижает частоту ДГЭР и уменьшает клиническую симптоматику у пациентов с ГЭРБ, не отвечающих на терапию ингибиторами протонной помпы [32]. Более того, баклофен повышает постприанциальное давление нижнего пищеводного сфинктера у здоровых людей и пациентов с ГЭРБ. Однако клиническое применение баклофена ограничено в связи с плохой переносимостью.

Лезогаберан является новым агонистом ГАМК_B-рецепторов, который действует в основном через периферическую часть рецепторов. В плацебо-контролируемом исследовании

в параллельных группах в дозе 65 мг два раза в день лезогаберан повышал постпрандиальное давление нижнего пищеводного сфинктера и снижал частоту рефлюксов и транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера. Переносимость лезогаберана в клинических исследованиях была хорошей.

Итоприд, являющийся антагонистом дофаминовых рецепторов D2 и ингибитором ацетилхолинэстеразы, применяется для лечения функциональной диспепсии. У здоровых испытуемых итоприд в дозе 50 мг три раза в день снижал частоту рефлюксов и транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера. Римонабант, селективный антагонист каннабиноидных рецепторов первого типа, воздействуя на эндоканнабиноидный тонус в кишечнике и (или) центральной нервной системе, снижал частоту рефлюксов и транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера у здоровых добровольцев [33].

Препараты урсодезоксихолевой кислоты

Показано, что препараты урсодезоксихолевой кислоты при назначении в суточной дозе 13–15 мг/кг в день замещают пул цитотоксичных гидрофобных желчных кислот на гидрофильные желчные кислоты, обладающие цитопротективным эффектом. Исследования химиопрофилактической роли урсодезоксихолевой кислоты в отношении пищевода Баррета противоречивы. Так, было показано, что 8-недельное пероральное лечение урсодезоксихолевой кислотой предотвращало повреждение ДНК и активацию NF-κB, вызванную перфузией дезоксихолевой кислоты, за счет увеличения экспрессии антиоксидантов [34]. Вместе с тем в другом исследовании назначение данных препаратов пациентам с пищеводом Баррета не повлияло на уровни маркеров окислительного повреждения ДНК, клеточной пролиферации и апоптоза в метаплазированном эпителии пищевода Баррета [35].

Эзофаго- / гастропротекторы

Назначение ребамипида в сочетании с ингибиторами протонной помпы при лечении пациентов с рефрактер-

ной формой ГЭРБ может оказаться потенциально эффективным за счет улучшения кровотока в слизистой оболочке пищевода, снижения концентрации свободных радикалов при окислительном стрессе [36].

Секвестранты желчных кислот / альгинаты

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 134 пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ добавление альгината в качестве дополнительной терапии к терапии ингибиторами протонной помпы снизило тяжесть и частоту изжоги, а также количество дней с ночной симптоматикой [37]. Данный эффект, вероятно, обусловлен формированием механического барьера – «плота» на поверхности желудочного содержимого [38].

Холестирамин – ионообменная смола, связывающая желчные кислоты. В неконтролируемом исследовании у нескольких пациентов с желчным рефлюкс-гастритом назначение холестирамина имело положительный эффект, однако данное наблюдение не было подтверждено в более позднем рандомизированном двойном слепом исследовании или в других крупных клинических исследованиях. Исследования с применением холестирамина у пациентов с ДГЭР не проводились [26].

Заключение

В обзоре приведен ряд потенциальных механизмов, с помощью которых ДГЭР может вносить лепту в патогенез и клиническую картину ГЭРБ и пищевода Баррета. Данные о повышенной частоте дуоденогастрального рефлюкса и ДГЭР у пациентов, перенесших холецистэктомию, требуют проведения дальнейших исследований. Новые терапевтические опции в виде прокинетиков (лезогаберан) и эзофагогастропротекторов (ребамипид), а также давно известные препараты, такие как урсодезоксихолевая кислота и секвестранты желчных кислот, требуют изучения для разработки эффективных схем лечения пациентов с ДГЭР с целью профилактики развития пищевода Баррета, а также с целью канцеропревенции в отношении аденокарциномы пищевода.

Список литературы

1. S. Kunsch et al. Increased Duodeno-Gastro-Esophageal Reflux (DGER) in Symptomatic GERD Patients with a History of Cholecystectomy. *Z Gastroenterol*, 2009; 47: 744–748.
2. Маев И.Б., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Щегланова М.П. Аденокарцинома пищевода: факторы риска и современные стратегии скрининга. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол* 2017; 27 (2): 4–12. [Mayev I.V., Andreyev D.N., Kucheryavy Yu.A., Scheglanova M.P. Esophageal adenocarcinoma: risk factors and modern screening strategy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017; 27 (2): 4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-2-4-12>]
3. J. Tack. Review article: role of pepsin and bile in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (1): 48–54.
4. M.F. Dixon, P.M. Neville, N.P. Mapstone, P. Moayyedi, A.T.R. Axon. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastroesophageal reflux? *Gut* 2001; 49: 359–363.
5. Ильченко А.А. Желчные кислоты в норме и при патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 4: 3–13. [Ilchenko A.A. Bile acids in health and disease. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2010; 4: 3–13]
6. В.Б. Гриневич, Е.И. Сас. Физиологические эффекты желчных кислот. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2017; 2: 87–91. [Grinevich V.B., Sas E.I. Physiological effects of bile acids. *RMJ. Medical review*. 2017; (2): 87–91]
7. Евсютина Ю.В., Ивашкин В.Т. Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол* 2018; 28 (2): 4–10. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-4-10. [Yevsyutina Yu.V., Ivashkin V.T. Metabolism of bile acids, liver diseases and microbiome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018; 28 (2): 4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-2-4-10>]
8. A.F. Hofmann, L.R. Hagey. Bile Acids: Chemistry, Pathochemistry, Biology, Pathobiology, and Therapeutics. *Cell. Mol. Life Sci*. 2008; 65: 2461–2483.
9. Thomas A. Eldredge, Jennifer C. Myers, George K. Kiroff, Jonathan Shenfine. Detecting Bile Reflux – the Enigma of Bariatric Surgery. *Obesity Surgery* 2018; 28: 559–566.
10. Ш.З. Галиев, Н.Б. Амиров. Дуоденогастральный рефлюкс как причина развития рефлюкс-гастрита. *Вестник современной клинической медицины*. 2015; 8 (2): 50–61. [S.Z. Galiev, N.B. Amirov. Duodenogastric reflux as a cause of reflux-gastritis. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2015; 8 (2): 50–61]
11. А.Ф. Юсупова, Н.М. Валиуллина, А.Х. Одинцова. Динамическая сцинтиграфия гепатобилиарной системы в диагностике постхолецистэктомического синдрома. *Казанский медицинский журнал*. 2007; 88 (1): 44–46. [A.F. Yusupova, N.M. Valiullina, A. Kh. Odintsova. Dynamic scintigraphy of hepatobiliary system in the diagnosis of post-cholecystectomy syndrome. 2007; 88 (1): 44–46]
12. F. Pace, O. Sangaletti, S. Pallotta, P. Molteni, G. Bianchi Porro. Biliary reflux and non-acid reflux are two distinct phenomena: A comparison between 24-hour multichannel intraesophageal impedance and bilirubin monitoring. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2007; 42: 1031–1039.
13. M.F. Vaezi, J.E. Richter. Role of Acid and Duodenogastroesophageal Reflux in Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*, 1996; 111: 1192–1199.
14. D. Nehra, P. Howell, C.P. Williams, J.K. Pye, J. Beynon. Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease: influence of gastric acidity. *Gut*, 1999; 44: 598–602.
15. Monaco L, Brilliantino A, Torelli F, Schettino M, Izzo G, Cosenza A, Di Martino N. Prevalence of bile reflux in gastroesophageal reflux disease patients not responsive to proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (3): 334–338.
16. A. Kawabea et al. Production of prostaglandin E2 via bile acid is enhanced by trypsin and acid in normal human esophageal epithelial cells. *Life Sciences*, 2004; 75: 21–34.
17. S.P. Duggan et al. An integrative genomic approach in oesophageal cells identifies TRB3 as a bile acid responsive gene, downregulated in Barrett's oesophagus, which regulates NF-κB activation and cytokine levels. *Carcinogenesis*, 2010; 31 (5): 936–945.
18. Zhang R, Gong J, Wang H, Wang L. Bile salts inhibit growth and induce apoptosis of cultured human normal esophageal mucosal epithelial cells. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (41): 6466–6471.

19. T. Liu et al. Regulation of Cdx2 expression by promoter methylation, and effects of Cdx2 transfection on morphology and gene expression of human esophageal epithelial cells. *Carcinogenesis*, 2007; 28 (2): 488–496.
20. D. J. Morrow et al. Pathogenesis of Barrett's esophagus: Bile acids inhibit the Notch signaling pathway with induction of CDX2 gene expression in human esophageal cells. *Surgery*, 2009; 146(4): 714–722.
21. K. R. McQuaid, L. Laine, M. B. Fennerty, R. Souza, S. J. Spechler. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011; 34: 146–165.
22. K. Dvorak et al. Expression of Bile Acid Transporting Proteins in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2009 February; 104 (2): 302–309.
23. Hashimoto N. Cholecystectomy and Duodenogastric Reflux: Reflux of Duodenal Content Induces Esophageal Carcinogenesis. *Clin Surg*. 2018; 3: 1867.
24. D. Sun et al. Bile acids but not acidic acids induce Barrett's esophagus. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8 (2): 1384–1392.
25. J. E. Richter. Duodenogastric Reflux-induced (Alkaline) Esophagitis. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 2004; 7: 53–58.
26. M. F. Dixon, P. M. Neville, N. P. Mapstone, P. Moayyedi, A. T. R. Axon. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastric-oesophageal reflux? *Gut* 2001; 49: 359–363.
27. S. Kuran. Bile reflux index after therapeutic biliary procedures. *BMC Gastroenterology*, 2008; 8: 4.
28. E. Mercan, U. Duman, D. Tihan, E. Dilektasli, K. Senol. Cholecystectomy and duodenogastric reflux: interacting effects over the gastric mucosa. *Springer Plus*, 2016; 5: 1970.
29. Jacob Freedman, Weimin YE, Erik Naslund, and Jesper Lagergren. Association Between Cholecystectomy and Adenocarcinoma of the Esophagus. *Gastroenterology* 2001; 121: 548–553.
30. Успенский Ю. П., Иванов С. В., Вовк А. В. Эволюция подходов к лечению желчнокаменной болезни. *Дневник Казанской медицинской школы* 2018; 4(22): 109–116. [Uspenskiy Y. P., Ivanov S. V., Vovk A. V. The evolution of approaches to the gallstone disease treatment. *Diary of the Kazan Medical School* 2018; 4 (22). 109–116]
31. Kunsch S. et al. Impact of Pantoprazole on Duodenogastric-Reflex (DGER). *Z Gastroenterol* 2009; 47: 277–282.
32. G. H. Koek, D. Sifrim, T. Lerut, J. Janssens, J. Tack. Effect of the GABA_B agonist baclofen in patients with symptoms and duodenogastric-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut*, 2003; 52: 1397–1402.
33. E. Scarpellini, D. Ang, A. Pauwels, A. De Santis, Tim Vanuytsel, J. Tack. Management of refractory typical GERD symptoms. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2016; 13: 281–294.
34. S. Peng et al. In Barrett's esophagus patients and Barrett's cell lines, ursodeoxycholic acid increases antioxidant expression and prevents DNA damage by bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014; 307: 129–139.
35. B. Banerjee et al. Clinical Study of Ursodeoxycholic Acid in Barrett's Esophagus Patients. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2016; 9 (7): 528–533.
36. Мартынов А. И., Шентулин А. А., Маев И. В., Казюлин А. Н., Каратеев А. Е., Мелехов А. В., Палиева Л. К., Райхельсон К. Л. Новые возможности цитопротекции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резюме Экспертного совета и обзор литературы). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; 30 (2): 7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14> [Martynov A. I., Sheptulin A. A., Mayev I. V., Kazyulin A. N., Karateev A. Y., Melekhov A. V., Pal'gova L. K., Raikhel'son K. L. New Prospects of Cytoprotection in the Treatment and Prevention of Gastric and Intestinal Diseases (Resolution of an Expert Council and Literature Review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020; 30 (2): 7–14. [In Russ.]]
37. Reimer C. et al. Concentrated Alginate as Add-On Therapy in Gastro-Esophageal Reflux Disease (GERD) Patients with Inadequate Response to Once Daily Proton Pump Inhibitor (PPI): A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Gastroenterology*, 2015; 148: 135–136.
38. Ю. П. Успенский, И. Г. Пахомова, Е. И. Ткаченко. Первый в России опыт использования «Гевискона» в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Русский медицинский журнал*. 2007; 15 (22): 1–4 [Yu. P. Uspenskiy, I. G. Pakhomova, E. I. Tkachenko. The first experience of using Gaviscon in Russia in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Russian Medical Journal*, 2007; 15 (22): 1–4].

Для цитирования: Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А., Гнутов А. А. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: современное состояние проблемы. *Медицинский алфавит*. 2020; (37): 11–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-37-11-16>.

For citation: Uspenskiy Yu. P., Fominykh Yu. A., Gnutov A. A. Duodenogastric-oesophageal reflux: current state of issue. *Medical alphabet*. 2020; (37): 11–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-37-11-16>.



DOI: 10.33667/2078-5631-2020-37-16-20



V. A. Akhmedov



O. V. Gaus

Микробиота кишечника и критические состояния

В. А. Ахмедов, д.м.н., проф., зав. кафедрой медицинской реабилитации ДПО
К. А. Кашева, студентка VI курса лечебного факультета
О. В. Гаус, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

Intestinal microbiota and critical conditions

V. A. Akhmedov, K. A. Kasheva, O. V. Gaus
 Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Резюме

Кардинальная трансформация микробиоты кишечника по составу, количеству и продуктам метаболизма негативно влияет на эффективность терапии пациентов с крайней степенью тяжести заболевания. Нарушение функций кишечной микробиоты является прогностическим параметром и одной из основных причин возникновения осложнений, присоединения инфекций и развития сепсиса. В настоящее время используются шкалы, оценивающие состояние и прогноз больных, однако микробиота не входит в этот перечень исследуемых показателей. В последние 10 лет стало возможным более подробно изучить и охарактеризовать микроорганизмы кишечника. В настоящем обзоре приведены анализ литературы о значении бактерий кишечника у пациентов с крайней степенью тяжести заболевания, сведения о возможных осложнениях и лечении нарушений, связанных с дисфункцией кишечной микробиоты.

Ключевые слова: микробиота, пациенты с крайней степенью тяжести заболеваний, критическое состояние, реанимация и интенсивная терапия, инфекционные осложнения.

Summary

The cardinal transformation of the intestinal microbiota in composition, quantity and metabolic products negatively affects the effectiveness of therapy in patients with extreme severity of the disease. Dysfunction of the intestinal microbiota is a prognostic parameter and one of the main causes of complications, infections and the development of sepsis. Currently, scales are used that assess the condition and prognosis of patients, but the microbiota is not included in this list of the studied parameters. In the last 10 years, it has become possible to study and characterize intestinal microorganisms in more detail. This review provides an analysis of the literature on the importance of intestinal bacteria in patients with extreme severity of the disease, information on possible complications and treatment of disorders associated with dysfunction of the intestinal microbiota.

Key words: microbiota, patients with extreme severity of diseases, critical condition, resuscitation and intensive care, infectious complications.