



# Роль дуоденогастроэзофагеального рефлюкса в прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от эзофагита до аденокарциномы

О.А. Сторонова\*, А.В. Параскевова, А.А. Макушина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

**Цель:** представить данные о роли желчных кислот в прогрессировании пищевода Баррета (ПБ) и развитии дисплазии и аденокарциномы пищевода (АКП) и дать обоснование применению урсодезоксихолевой кислоты дополнительно к базовой терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

**Основные положения.** Распространенность ГЭРБ в мире составляет 13,98 %. При отсутствии необходимого лечения или несоблюдении рекомендованных схем и длительности приема препаратов развиваются такие осложнения ГЭРБ, как стриктура, кровотечение, ПБ, который, в свою очередь, является фактором риска развития АКП. Базовой терапией ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), однако до 40 % пациентов не отвечают полностью на монотерапию ИПП, что свидетельствует о необходимости учитывать среди факторов патогенеза ГЭРБ персистенцию слабокислых и слабощелочных рефлюксов, наличие которых возможно диагностировать при проведении суточной рН-импедансометрии. Доказано, что рефлюкрат имеет преимущественно кислый характер у 50 % больных ГЭРБ, кислый с желчным компонентом — у 39,7 %, и 10,3 % пациентов имеют желчный рефлюкс. Слабощелочной характер рефлюктата, обусловленный наличием дуоденального содержимого, достоверно увеличивает частоту развития кишечной метаплазии с дисплазией и АКП по сравнению с кислыми значениями рН. Следовательно, купирование дуоденального рефлюкса может быть важным этапом профилактики развития АКП. Среди компонентов дуоденального содержимого, оказывающего повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода, наиболее изучена роль желчных кислот. Присутствие гидрофобных желчных кислот, а именно дезоксихолевой кислоты (ДХК), связано с окислительным повреждением ДНК в очагах цилиндроклеточной метаплазии кишечного типа. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК), гидрофильная желчная кислота, является природным конкурентным ингибитором ДХК и предотвращает повреждение ДНК и активацию ядерного фактора-кВ (NF-кВ), вызванные токсичными желчными кислотами в эпителиальных клетках пищевода при ПБ. Цитопротективный эффект УДХК, направленный на предотвращение повреждения ДНК и повышение репаративной возможности клеток в метаплазированном эпителии ПБ, позволяет рассматривать этот препарат в качестве средства химиопрофилактики у пациентов с диагнозом ГЭРБ.

**Заключение.** Добавление к базовой терапии препаратов УДХК патогенетически обосновано у пациентов с ГЭРБ в случае наличия дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. Назначение комплексной терапии снизит частоту развития эрозивного эзофагита, прогрессирования ПБ с развитием дисплазии и аденокарциномы, обусловленных воздействием желчных кислот.

**Ключевые слова:** дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, желчная кислота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Баррета, аденокарцинома пищевода, рН-импедансометрия, урсодезоксихолевая кислота

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Сторонова О.А., Параскевова А.В., Макушина А.А. Роль дуоденогастроэзофагеального рефлюкса в прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от эзофагита до аденокарциномы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(3):90–98. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-90-98>

## The Role of Duodenogastroesophageal Reflux in the Progression of Gastroesophageal Reflux Disease: From Esophagitis to Adenocarcinoma

Olga A. Storonova\*, Anna V. Paraskevova, Anastasiia A. Makushina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Aim:** to present data on the role of bile acids in the progression of Barrett's esophagus (BE) and the development of esophageal dysplasia and adenocarcinoma and to provide a rationale for the use of ursodeoxycholic acid in addition to basic therapy in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD).

**Key points.** The prevalence of GERD in the world is 13.98 %. In the absence of the necessary treatment or non-compliance with the recommended regimens and duration of drug use, complications of GERD develop such as stricture, bleeding, BE, which, in turn, is a risk factor for the development of esophageal adenocarcinoma (EAC). The basic therapy for GERD is proton pump inhibitors (PPIs), but up to 40 % of patients do not fully respond to PPI monotherapy, which indicates the need to consider, among the factors in the pathogenesis of GERD, the persistence of weakly acidic and weakly alkaline refluxes, the presence of which can be diagnosed by performing 24-hour impedance-pH monitoring. It has been proven that refluxate is predominantly acidic in nature in 50 % of patients with GERD, acidic with a bile component in 39.7 %, and 10.3 % of patients have bile reflux. The weakly alkaline nature of reflux, due to the presence of duodenal contents, significantly increases the incidence of intestinal metaplasia with dysplasia and EAC compared to acidic pH values. Therefore, stopping duodenal reflux may be an important step in preventing the development of EAC. Among the components of duodenal contents that have a damaging effect on the mucous membrane of the esophagus, the role of bile acids has been most studied. The presence of hydrophobic bile acids, namely deoxycholic acid (DCA), is associated with oxidative DNA damage in lesions of intestinal-type columnar cell metaplasia. Ursodeoxycholic acid (UDCA), a hydrophilic bile acid, is a natural competitive inhibitor of DCA and prevents DNA damage and nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) activation caused by toxic bile acids in BE epithelial cells. The cytoprotective effect of UDCA, aimed at preventing DNA damage and increasing the reparative capacity of cells in the metaplastic epithelium of the BE, allows us to consider this drug as a means of chemoprophylaxis in patients diagnosed with GERD.

**Conclusion.** The addition of UDCA drugs to the basic therapy is pathogenetically justified in patients with GERD in the presence of duodenogastroesophageal reflux. Prescribing complex therapy will reduce the incidence of esophagitis, progression of BE with the development of dysplasia and adenocarcinoma caused by exposure to bile acids.

**Keywords:** duodenogastroesophageal reflux, bile acid, gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma, impedance-pH monitoring, ursodeoxycholic acid

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Storonova O.A., Paraskevova A.V., Makushina A.A. The Role of Duodenogastroesophageal Reflux in the Progression of Gastroesophageal Reflux Disease: From Esophagitis to Adenocarcinoma. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(3):90–98. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-90-98>

В мире неуклонно растет распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), в связи с чем вопросы, связанные с ее диагностикой и лечением, не теряют актуальности и занимают значимое место в гастроэнтерологии. Симптомы заболевания снижают качество жизни пациента, влекут за собой изменение образа его жизни, а также требуют порой постоянного приема лекарственных препаратов и проведения хирургического вмешательства. Согласно данным, полученным в недавнем метаанализе, в который вошло 102 исследования, мировая распространенность ГЭРБ составила 13,98 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ): 12,47–15,56 %) [1].

В России в последние годы проведен ряд крупных исследований, посвященных анализу распространенности изжоги и собственно ГЭРБ. В 2006–2007-х годах в 6 городах — Санкт-Петербурге, Красноярске, Казани, Кемерове, Рязани и Саранске — проводили опрос населения, и среди 7828 опрошенных 47,5 % респондентов указали, что когда-либо испытывали изжогу [2]. В другом многоцентровом исследовании, результаты которого были опубликованы в 2022 г., анкетированы 7216 пациентов поликлиник в возрасте от 18 до 90 лет, далее в ходе работы проанализированы 6132 анкеты. По результатам этого исследования, распространенность ГЭРБ среди пациентов поликлиник составила 34,2 % [3].

При отсутствии необходимого лечения или несоблюдении рекомендованных схем и длительности приема препаратов развиваются такие осложнения ГЭРБ, как стриктура, кровотечение, пищевод Баррета (ПБ), который, в свою очередь, является фактором риска развития аденокарциномы пищевода (АКП) [4].

L.N. Eusebi et al., обобщив результаты 44 исследований, провели метаанализ, по данным которого частота гистологически верифицированного ПБ у пациентов с ГЭРБ составила 7,2 % (95% ДИ: 5,4–9,3 %), тогда как эндоскопические признаки ПБ были выявлены у 12,0 % больных (95% ДИ: 5,5–20,3 %) [5]. При этом риск развития АКП у пациентов с ПБ без дисплазии эпителия составляет около 0,2–0,5 % в год, при наличии дисплазии низкой степени ежегодный риск увеличивается до 0,7 %, а у пациентов с дисплазией высокой степени риск развития неоплазии составляет уже около 7 % в год [6]. В России, по данным эпидемиологических исследований, заболеваемость раком пищевода в 2010 г. составляла 5,2 случая на 100 000 населения, а в 2020 г. — 5,4 случая на 100 000 населения [7]. Среднегодовой темп прироста заболеваемости составил 0,96 %, рост заболеваемости за 10 лет — 10,18 % [8].

В основе патогенеза ГЭРБ лежит нарушение функции пищеводно-желудочного перехода

в сочетании с нарушением клиренса пищевода [4, 9]. Патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) вызывает высвобождение воспалительных цитокинов и хемокинов, способствующих развитию эзофагита и его клинических проявлений [10].

Согласно Монреальской классификации, клинические проявления у пациентов с ГЭРБ разделяют на пищеводные и внепищеводные. Среди пищеводных жалоб в первую очередь следует выделить изжогу и регургитацию как наиболее специфичные для больных ГЭРБ [11, 12].

В сознании многих врачей с развитием изжоги и повреждением слизистой оболочки традиционно связано наличие кислого рефлюкса, который купируется приемом антисекреторных препаратов, что, собственно, способствует заживлению эрозивного поражения пищевода у пациентов с ГЭРБ. Ранее такое заживление рассматривалось как терапевтический успех, но в настоящее время становится понятно, что интенсивность симптомов, в частности изжоги, плохо коррелирует с наличием и степенью тяжести эзофагита, а симптомы могут сохраняться, несмотря на заживление эрозий. Эта взаимосвязь наиболее отчетливо проявляется в более низких показателях ответа на антисекреторную терапию у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) по сравнению с эрозивной формой заболевания. Следовательно, не только наличие кислого рефлюкса является причиной развития изжоги. Поэтому неудивительно, что за последнее десятилетие произошла смена парадигмы в отношении пациентов с изжогой, особенно касаясь пациентов с НЭРБ [13].

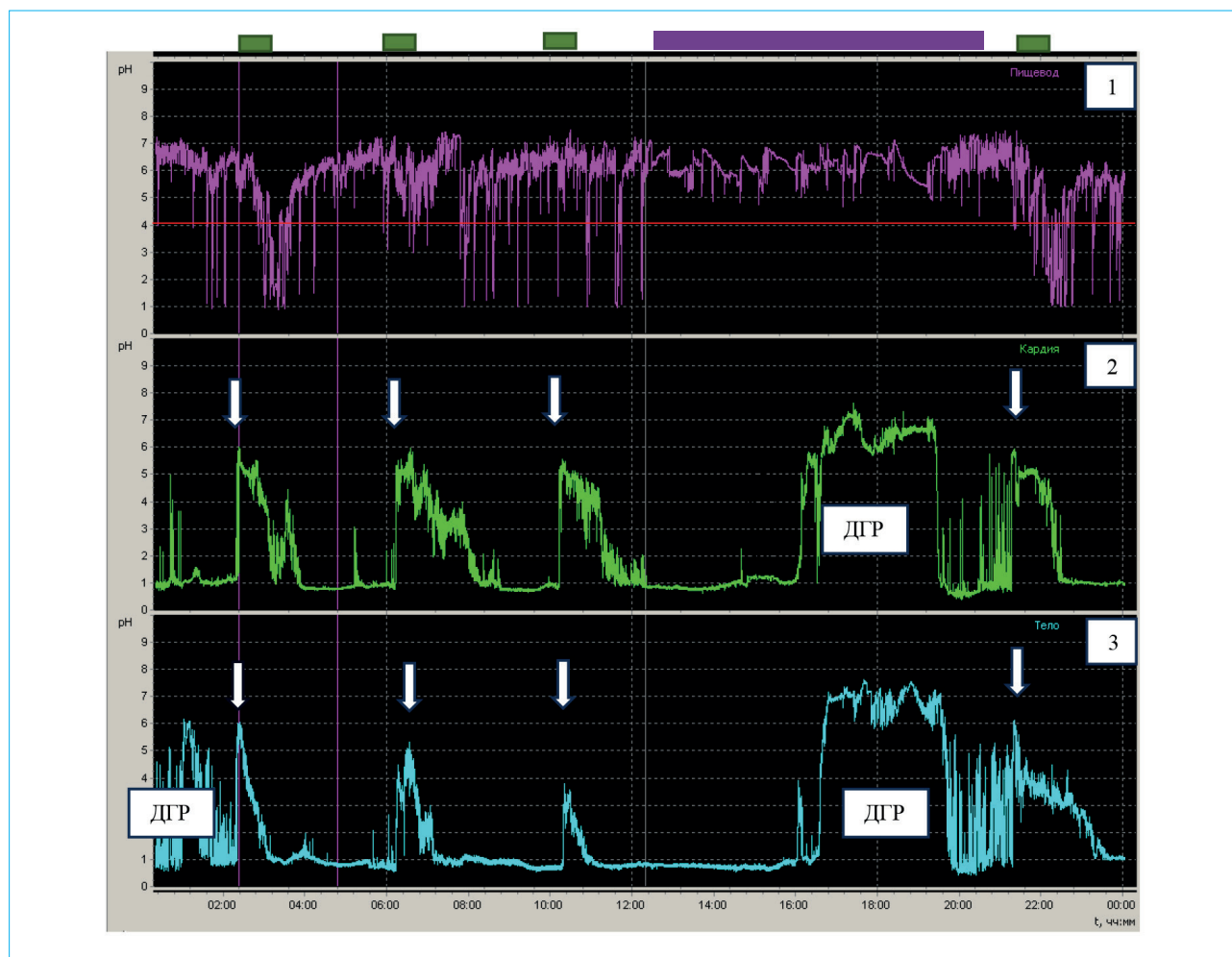
Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР), обычно называемый «желчным рефлюксом», представляет собой заброс содержимого двенадцатиперстной кишки, включая желчь, через желудок в пищевод. Дуоденогастральный рефлюкс (ДГР), состояние, обязательно предшествующее ДГЭР, может возникать спорадически в межпищеварительный период и постпрандиально у здоровых добровольцев [14], а у больных ГЭРБ — также при нарушении антродуоденальной координации в ночные и утренние часы [15]. Объективным методом диагностики ДГР признана рН-метрия желудка, графики которой представлены на рисунке 1. Рефлюкс определяется как увеличение рН в желудке выше 5,0 (до 8,0) единиц, которое не связано с приемом пищи. ДГР считается выраженным, если длительность всех его эпизодов превышает 10 % времени мониторинга рН желудка.

Для верификации в просвете пищевода рефлюктата, содержащего желчные кислоты, трипсин, лизолецитин, были предложены различные методики. В ранних работах в конце прошлого века исследователи определяли наличие желчи, трипсина и щелочных веществ в аспирационном материале, при проведении эндоскопической биопсии и сцинтиграфии [16–18]. Позже более современным методом количественной оценки содержания уровня билирубина в рефлюктате был признан метод

оптоволоконной спектрофотометрии, основанный на определении абсорбционного спектра билирубина (например, с помощью аппарата Bilitec™ 2000 производства американской компании «Medtronic») [19]. В дальнейшем широкое применение получил метод многоканальной внутрипищеводной рН-импедансометрии, способный идентифицировать наличие рефлюкса в пищевод независимо от рН забрасываемого рефлюктата, то есть появилась возможность определять не только кислые ( $\text{pH} < 4$ ), но и слабокислые ( $4 < \text{pH} < 7$ ) и слабощелочные ( $\text{pH} > 7$ ) ГЭР, а также их физические характеристики (жидкость, газ, смешанный состав). Одновременно с введением в широкую клиническую практику рН-импедансометрии пищевода использование Bilitec™ 2000 практически полностью прекратилось. Однако следует учитывать, что выявление «некислого» или «щелочного» рефлюкса не является полным эквивалентом «желчного рефлюкса», поскольку амбулаторные исследования рН и Bilitec™ 2000 в отсутствие кислотосупрессивной терапии показали, что ДГЭР может возникать и при кислых показателях рН [20–22].

Среди компонентов дуоденального содержимого, оказывающих повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода, наиболее изучена роль желчных кислот. Установлено, что конъюгированные с таурином желчные соли (тауродезоксихолат и таурохолат) оказывают более выраженный повреждающий эффект на слизистую пищевода при кислом значении рН (константа диссоциации обеих кислот ( $\text{pK}_a$ ) составляет 1,9), что определяет их синергизм с соляной кислотой в патогенезе эзофагита. Следует отметить, что конъюгированные желчные кислоты в кислой среде ослабляют токсичное действие пепсина на слизистую оболочку пищевода. Неконъюгированные желчные кислоты более токсичны при рН в пределах 5–8 единиц. Таким образом, при подавлении кислотопродукующей функции желудка повреждающее действие рефлюктата, содержащего неконъюгированные желчные кислоты, усиливается. Приведенные данные могут объяснять недостаточный клинический ответ на монотерапию антисекреторными препаратами у 15–20 % больных [23, 24].

В проведенном недавно систематическом обзоре С. Basnayake et al., включающем в себя 66 научных статей, изучалась распространенность ДГЭР среди пациентов с ГЭРБ. При анализе аспирационного содержимого из пищевода, проведенном в 5 работах, и выполнении оптоволоконной спектрофотометрии, выбранной методом диагностики в 23 исследованиях, распространенность ДГЭР среди больных ГЭРБ варьировала в пределах 20–94 и 10–97 % соответственно, при этом разница не достигала статистически значимых различий. При этом процент времени, в течение которого был зарегистрирован ДГЭР методом оптоволоконной спектрофотометрии, по данным разных авторов, составлял от 2,4 до 19 % от времени исследования [25].



**Рисунок 1.** pH-метрия пищевода, кардиального отдела и тела желудка: 1 — график pH в пищеводе (кислые ГЭР — снижение pH ниже 4 единиц); 2 — график pH в кардиальном отделе желудка; 3 — график pH в теле желудка; зеленая горизонтальная линия — прием пищи; белая стрелка — буферное действие пищи; фиолетовая горизонтальная линия — положение лежа; ДГР — дуоденогастральный рефлюкс (здесь и далее — собственные данные клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко)

**Figure 1.** pH-metry of the esophagus, cardia and body of the stomach: 1 — pH graph in the esophagus (acid GER — decrease in pH below 4 units); 2 — pH graph in the cardia; 3 — pH graph in the body of the stomach; green horizontal line — food intake; white arrow — buffering effect of food; purple horizontal line — lying position; ДГР — duodenogastric reflux (hereinafter — own data from the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology)

Согласно полученным данным, чаще ДГЭР выявляется у пациентов с эрозивной рефлюксной болезнью (ЭРБ), чем НЭРБ (22–80 % vs. 10–63 % соответственно). Анализ 23 работ доказал, что в группе больных ЭРБ, осложненной пищеводом Баррета, распространенность и степень выраженности ДГЭР были достоверно выше по сравнению с группой пациентов с ЭРБ с неосложненным течением, НЭРБ и группой здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ). Распространенность рефлюкса среди больных с ПБ варьировала от 50 до 100 %, а процент времени регистрации ДГЭР был определен в пределах от 7,8 до 48 % [25].

Кроме того, при анализе 8 исследований у больных с гистологически доказанным ПБ изучалась взаимосвязь распространенности ДГЭР с длиной сегмента ПБ, наличием или отсутствием признаков дисплазии и АКП. Авторы показали, что большая распространенность и длительность ДГЭР имели место среди пациентов с развитием дисплазии, АКП и длинным сегментом ПБ, нежели у больных без дисплазии, аденокарциномы пищевода или с коротким сегментом ПБ. Таким образом, становится очевидным, что присутствие в рефлюкate содержимого двенадцатиперстной кишки существенно утяжеляет течение ГЭРБ [25].

Показано, что наличие в рефлюктате гидрофобных желчных кислот, а именно дезоксихолевой кислоты (ДХК), связано с окислительным повреждением ДНК в очагах цилиндроклеточной метаплазии кишечного типа. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК), гидрофильная желчная кислота, является природным конкурентным ингибитором ДХК и предотвращает повреждение ДНК и активацию ядерного фактора- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), вызванные токсичными желчными кислотами в эпителиальных клетках при ПБ [26–28].

Представляет интерес работа X. Huo et al., в которой изучалось повреждающее воздействие слабокислой среды желудка ( $pH = 5,5$ ) в комбинации с желчными кислотами на слизистую оболочку пищевода. В проведенных *in vitro* исследованиях биоптатов пищевода у больных ПБ было продемонстрировано, что слабокислые растворы желчных солей, сходные по составу с желудочным соком пациентов, получающих антисекреторную терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП), генерируют активные формы кислорода и вызывают окислительное повреждение ДНК в метаплазированном цилиндроклеточном эпителии пищевода Баррета и дальнейшее развитие аденокарциномы. Таким образом, повреждение ДНК, вызванное рефлюксом желудочного сока у пациентов, получающих ИПП, может способствовать канцерогенезу пищевода Баррета и лежать в основе растущей частоты развития АКП, несмотря на широкое использование ИПП. Кроме того, авторы подробно изучили роль гена *p38* в реакции ПБ на окислительное повреждение ДНК эпителия и в последующей репарации под воздействием токсичных желчных кислот. Было продемонстрировано, что активация *p38* вызывает уменьшение доли клеток, вступающих в S-фазу деления, что может дать этим клеткам время для восстановления их поврежденной ДНК перед репликацией. А добавление в эксперименте УДХК способствовало увеличению активности *p38*, что доказывает ее высокую эффективность в предотвращении повреждения ДНК и повышении репаративной возможности клеток в метаплазированном эпителии. Эти результаты выявили новые потенциальные мишени для химиопрофилактики у пациентов с пищеводом Баррета [29].

В другой экспериментальной работе, проведенной на крысах, китайские исследователи смоделировали развитие дуоденогастроэзофагеального рефлюкса путем выполнения животным эзофагодуоденостомии. Далее авторы определяли влияние уровня pH рефлюктата на развитие аденокарциномы пищевода спустя 40 недель после оперативного вмешательства. Было показано, что слабощелочной характер рефлюктата, обусловленный наличием дуоденального содержимого, достоверно увеличивает частоту развития кишечной метаплазии с дисплазией и АКП по сравнению с группой с кислыми значениями pH ( $p < 0,01$ ). Следовательно,

купирование дуоденального рефлюкса может быть важным этапом профилактики развития АКП [30].

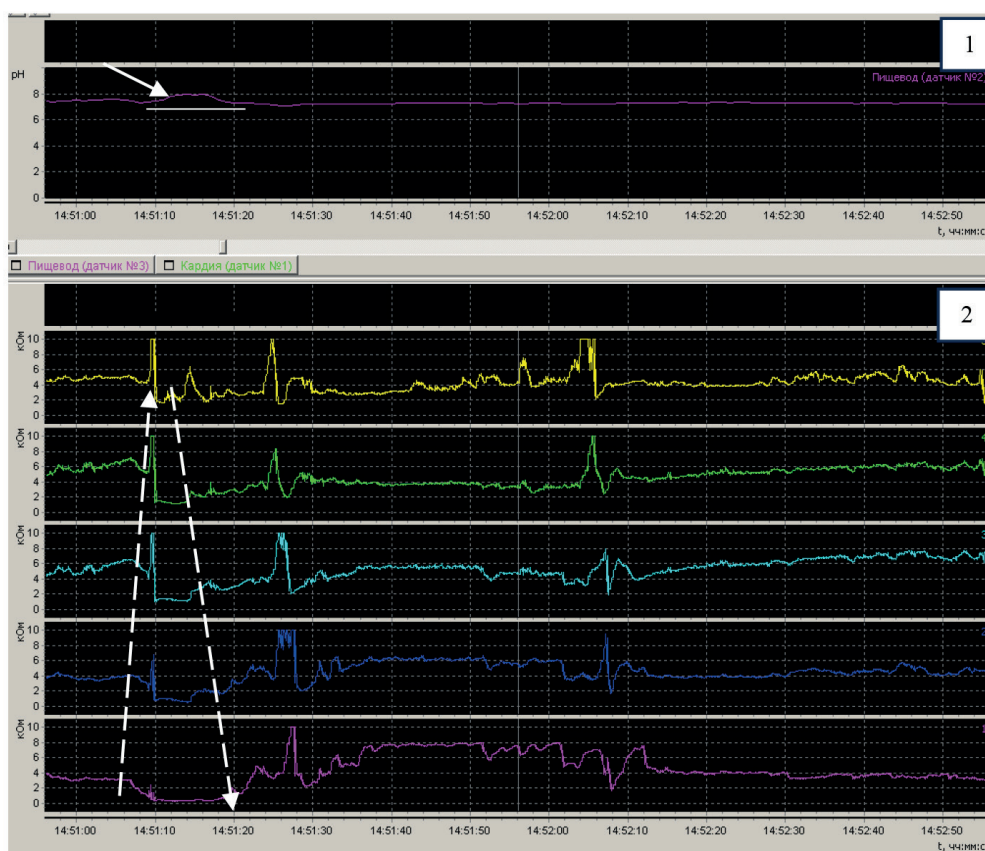
Цитопротективное действие УДХК было доказано в экспериментальной работе E. Ojima et al., проведенной на лабораторных крысах. Исследуемые животные после создания модели развития у них ДГЭР были разделены на основную группу, которая получала корм с добавками УДХК в течение 40 недель, и контрольную группу, которая питалась кормом без добавок. В группе, принимавшей УДХК, эзофагит был менее выраженным, частота развития ПБ была значительно ниже ( $p < 0,05$ ), случаи рака пищевода не наблюдались, в то время как в контрольной группе было выявлено несколько случаев АКП ( $p < 0,05$ ). Количество УДХК в желчи было равно  $32,7 \pm 11,4$  ммоль/л в группе крыс, получавшей этот препарат, и  $0,82 \pm 0,33$  ммоль/л в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Кроме того, интенсивность экспрессии NF- $\kappa$ B была выше в контрольной группе, чем в группе УДХК ( $p < 0,05$ ). Таким образом, цитопротективное действие УДХК может быть использовано с целью профилактики развития аденокарциномы пищевода [31].

Как отмечалось выше, УДХК защищает клетки пищевода от окислительного стресса, вызванного цитотоксичными желчными кислотами. В недавней работе американские исследователи изучали цитопротективный эффект препаратов, содержащих УДХК, в отношении слизистой оболочки пищевода у 29 больных ГЭРБ с гистологически подтвержденным ПБ и наличием ДГЭР. Пациентам проводилось лечение УДХК в суточной дозе 13–15 мг/кг массы тела в течение 6 месяцев. Клиническую эффективность УДХК определяли путем оценки изменений в составе желчных кислот в содержимом желудка и маркеров окислительного повреждения ДНК в биоптатах из сегмента ПБ. Концентрацию желчных кислот измеряли методом жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии. Исходно количество УДХК составляло 18,2 % от общего показателя конъюгированных и неконъюгированных желчных кислот. После курса лечения препаратами УДХК содержание этой кислоты значительно увеличилось и составило 93,4 % от общего количества желчных кислот ( $p < 0,0001$ ). Таким образом, при анализе желудочного содержимого у этих больных наблюдались положительные изменения в составе желчных кислот в сторону увеличения нетоксичных форм. Экспрессия маркеров окислительного повреждения ДНК оценивалась в биоптатах пищевода Баррета иммуногистохимическим методом. Экспрессия тканевых биомаркеров (8-гидроксидезоксигуанозин, 8OhdG; маркеров клеточной пролиферации (Ki67) и апоптоза (расщепленная каспаза-3)) не изменилась после 6 месяцев лечения УДХК. Полученные данные указывают на необходимость дальнейшего изучения терапевтического спектра применения УДХК при рефлюкс-эзофагите и ПБ [32].

В то же время в течение 5-летнего проспективного рандомизированного исследования по изучению эффективности лечения ПБ у пожилых пациентов под наблюдением находились две группы больных: группа А непрерывно получала монотерапию ИПП (омепразол 20 мг 2 раза в сутки), в группе Б было назначено комбинированное лечение ИПП (омепразол 20 мг 2 раза в сутки) и препаратом УДХК (в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки). В конце периода наблюдения в группе, находившейся на монотерапии ИПП, отмечено снижение частоты ПБ на 6,7 % случаев, тогда как у пациентов, получавших комбинированное лечение ИПП и препаратом УДХК, частота ПБ снизилась на 32,3 % ( $p = 0,03$ ). Через 5 лет лечения эзофагит диагностирован у 53,3 % пациентов группы А и лишь у 12,9 % лиц группы Б ( $p = 0,002$ ). Отдельно следует отметить, что в обеих группах до начала лечения дисплазия не определялась. В группе А через 5 лет монотерапии ИПП дисплазия возникла у 16,7 % пациентов (ОШ = 0,08; 95% ДИ: 0,00–1,44;  $p = 0,06$ ). В группе Б через 5 лет наблюдения дисплазия

не была диагностирована ни у одного из пациентов. Отличие по группам частоты развития дисплазии приближались к достоверно значимому уровню (ОШ = 13,59; 95% ДИ: 0,72–257,49;  $p = 0,06$ ). Таким образом, авторами сделан вывод о более высокой эффективности комбинированной терапии ИПП и препаратом УДХК по сравнению с монотерапией ИПП пищевода Баррета и эзофагита у пожилых пациентов [33].

На сегодняшний день рН-импедансометрия, признанная «золотым стандартом» диагностики ГЭРБ, является в клинической практике единственным методом исследования, позволяющим оценить физические и химические характеристики рефлюксата [34–38]. В литературе употребляется термин «щелочной рефлюкс», но очевидно, что «чистый» щелочной рефлюкс возможен лишь у пациентов с полным прекращением секреции соляной кислоты, то есть при состоянии анацидности, о которой можно с уверенностью говорить лишь при условии тотальной гастрэктомии. В клинической практике у большинства больных рефлюктат представляет



**Рисунок 2.** рН-импедансометрия пищевода: 1 — график рН в пищеводе; 2 — графики импеданса в пищеводе; во время рефлюкса (пунктирная стрелка) в пищеводе регистрируются слабощелочные значения рН — 8 единиц (сплошная стрелка)

**Figure 2.** pH impedance monitoring of the esophagus: 1 — graph of pH in the esophagus; 2 — impedance graphs in the esophagus; during reflux (dashed arrow), weakly alkaline pH values are recorded in the esophagus — 8 units (solid arrow)

собой смесь щелочного дуоденального секрета и кислого желудочного сока, что и определяет значение внутрипищеводного pH, а именно концентрацию ионов  $H^+$ , в зависимости от преобладания того или иного компонента, что и возможно определить при проведении pH-импедансометрии.

В научной работе, выполненной в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, изучалась степень повреждения слизистой оболочки пищевода в зависимости от характера воздействующего на нее рефлюктата. Пациентам с ГЭРБ ( $n = 151$ ) была выполнена суточная pH-импедансометрия на приборе отечественного производства «Гастроскан-ИАМ» (НПП «Исток-Система», Фрязино), эзофагогастродуоденоскопия, морфологическое исследование биопсийного материала проведено в 111 случаях. При изучении биоптатов оценивали степень выраженности и активность воспаления, наличие и тип метаплазии, наличие и степень выраженности дисплазии. В дальнейшем результаты объективного, эндоскопического и морфологического исследований сопоставляли с показателями суточной pH-импедансометрии для определения морфофункциональных особенностей ГЭРБ в зависимости от характера рефлюктата. В результате анализа полученных данных авторы сделали вывод, что в группе больных ГЭРБ с преимущественно щелочным рефлюктатом (рис. 2) степень и активность воспаления не отличалась от группы больных ГЭРБ с преимущественно кислым характером рефлюктата, однако в данной группе отмечалось более частое развитие кишечной метаплазии эпителия пищевода и дисплазии, которые были выявлены у 42,9 и 9,5 % больных соответственно [39].

Основными группами препаратов, используемыми в лечении ГЭРБ, являются ИПП и калий-конкурентные блокаторы протонной помпы. В качестве дополнительной терапии в различных комбинациях, в том числе с перечисленными антисекреторными препаратами, можно применять блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, урсодезоксихолевую кислоту, эзофагопротекторы, альгинаты, антациды, прокинетики, ребамипид [4, 40].

На сегодняшний день в клинической практике наиболее часто врачи назначают ИПП. Однако

до 40 % пациентов не отвечают полностью на монотерапию ИПП [41], что свидетельствует о необходимости учитывать, помимо воздействия соляной кислоты, другие факторы патогенеза ГЭРБ, а именно нарушение пищеводного клиренса, персистенцию слабокислых и слабощелочных рефлюксов и др. В диссертационной работе А.С. Трухманова показано, что гастроэзофагеальный рефлюктат имеет преимущественно кислый характер у 50 % больных ГЭРБ, кислый с желчным компонентом — у 39,7 %, и 10,3 % пациентов имеют желчный рефлюкс [42]. Следовательно, в таком случае дополнительно могут быть назначены в различных комбинациях антациды, препараты УДХК, прокинетики, гастропротекторы и другие лекарственные средства. Основанием для применения УДХК при эзофагите и ПБ, обусловленными ДГЭР, служит ее цитопротективный эффект, в том числе высокая эффективность в предотвращении повреждения ДНК и повышение репаративной возможности клеток в метаплазированном эпителии пищевода Баррета, о которых было сказано выше.

Таким образом, наличие в рефлюктате пищевода содержимого двенадцатиперстной кишки может приводить к прогрессированию пищевода Баррета и развитию дисплазии и аденокарциномы. Эффективность терапии препаратами УДХК обусловлена снижением доли гидрофобных токсичных желчных кислот в желчи с одновременным увеличением доли гидрофильной УДХК. Учитывая высокую распространенность щелочного и смешанного рефлюкса среди пациентов с диагнозом ГЭРБ и более тяжелое ее течение, добавление к базовой терапии препаратов УДХК представляется целесообразным в подавляющем большинстве случаев. Данная стратегия может снизить частоту развития эзофагита и пищевода Баррета, обусловленных воздействием компонентов дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. Цитопротективный эффект УДХК, направленный на предотвращение повреждения ДНК и повышение репаративной возможности клеток в метаплазированном эпителии, позволяет рассматривать этот препарат в качестве метода химиопрофилактики у пациентов с диагнозом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

## Литература / References

1. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U., Conway B.R., Ghorri M.U. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): Systematic review with meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):5814. DOI: 10.1038/s41598-020-62795-1
2. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология ГЭРБ в России» (МЭГРЕ): первые итоги. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2009;6:4–12. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasilyev Yu.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A., et al. Multicenter study “Epidemiology of GERD in Russia” (MEGRE): First results. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2009;6:4–12. (In Russ.).]
3. Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., Соловьева А.В., Абдулхаков С.Р., Кириленко Н.П. и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив.* 2022;94(1):48–56. [Bordin D.S., Abdulkhakov R.A., Osipenko M.F., Solovyeva A.V., Abdulkhakov S.R., Kirilenko N.P., et al. Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia. *Tерапевтический архив.* 2022;94(1):48–56. (In Russ.).] DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201322
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Липина Т.Л., Сторонова О.А., Запратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассо-

- циации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
5. Eusebi L.H., Cirota G.G., Zagari R.M., Ford A.C. Global prevalence of Barrett's esophagus and esophageal cancer in individuals with gastro-oesophageal reflux: A systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2021;70(3):456–63. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321365
  6. Shaheen N.J., Falk G.W., Iyer P.G., Gerson L.B.; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(1):30–50. DOI: 10.1038/ajg.2015.322
  7. *Здравоохранение в России*. 2021: Статистический сборник/Росстат. М., 2021. [Healthcare in Russia. 2021: Statistical digest/Rosstat. Moscow, 2021. (In Russ.)]. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2021.pdf>
  8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. (In Russ.)].
  9. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B., Yadlapati R., Spechler S.J. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):27–56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538
  10. Ustaoglu A., Nguyen A., Spechler S., Sifrim D., Souza R., Woodland P. Mucosal pathogenesis in gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(12):e14022. DOI: 10.1111/nmo.14022
  11. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900–20. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
  12. Numans M.E., Lau J., de Wit N.J., Bonis P.A. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med*. 2004;140(7):518–27. DOI: 10.7326/0003-4819-140-7-200404060-00011
  13. Ang D., Sifrim D., Tack J. Mechanisms of heartburn. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008;5(7):383–92. DOI: 10.1038/ncpgasthep1160
  14. Koek G.H., Vos R., Sifrim D., Cuomo R., Janssens J., Tack J. Mechanisms underlying duodenogastric reflux in man. *Neurogastroenterol Motil*. 2005;17(2):191–9. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2004.00633.x
  15. Шептулин А.А., Сторонова О.А., Павлов П.В. Тертычный А.С., Проценко Д.Д., Феоктистова К.В. Билиарный рефлюкс-гастрит: особенности патогенеза, диагностики и лечения. *Клиническая медицина*. 2023;101(7–8):404–9. [Sheptulin A.A., Storonova O.A., Pavlov P.V., Tertychny A.S., Protsenko D.D., Feoktistova K.V. Biliary reflux gastritis: Features of pathogenesis, diagnostics and treatment. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2023;101(7–8):404–9. (In Russ.)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-404-409
  16. Gotley D.C., Morgan A.P., Cooper M.J. Bile acid concentrations in the refluxate of patients with reflux esophagitis. *Br J Surg*. 2005;75(6):587–90. DOI: 10.1002/bjs.1800750632
  17. Nasrallah S.M., Johnston G.S., Gadacz T.R., Kim K.M. The significance of gastric bile reflux seen at endoscopy. *J Clin Gastroenterol*. 1987;9(5):514–7. DOI: 10.1097/00004836-198710000-00004
  18. Drane W.E., Karvelis K., Johnson D.A., Silverman E.D. Scintigraphic evaluation of duodenogastric reflux. Problems, pitfalls, and technical review. *Clin Nucl Med*. 1987;12(5):377–84. DOI: 10.1097/00003072-198705000-00011
  19. Vaezi M.F., Lacamera R.G., Richter J.E. Validation studies of Bilitec 2000: An ambulatory duodenogastric reflux monitoring system. *Am J Physiol Liver Physiol*. 1994;267(6 Pt 1):G1050–7. DOI: 10.1152/ajpgi.1994.267.6.G1050
  20. Koek G.H., Lerut J., Sifrim D., Lerut T., Janssens J. The role of acid and duodenal gastroesophageal reflux in symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):2033–40. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03863.x
  21. Vaezi M.F., Richter J.E. Synergism of acid and duodenogastric reflux in complicated Barrett's esophagus. *Surgery*. 1995;117(6):699–704. DOI: 10.1016/S0039-6060(95)80015-8
  22. Pauwels A., Blondeau K., Mertens V., Farre R., Verbeke K., Dupont L.J., et al. Gastric emptying and different types of reflux in adult patients with cystic fibrosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(7):799–807. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04786.x
  23. Vaezi M.F., Richter J.E. Duodenogastric-oesophageal reflux. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000;14(5):719–29. DOI: 10.1053/bega.2000.0120
  24. Бувеев А.О., Лапина Т.Л. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофагита. *Фарматека*. 2006;116(1):1–5. [Bueverov A.O., Lapina T.L. Duodenogastric reflux as a cause of reflux esophagitis. *Farmateka*. 2006;116(1):1–5. (In Russ.)].
  25. Basnayake C., Geeraerts A., Pauwels A., Koek G., Vaezi M., Vanuytsel T., et al. Systematic review: Duodenogastric (biliary) reflux prevalence, symptoms, oesophageal lesions and treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(6):755–78. DOI: 10.1111/apt.16533
  26. Peng S., Huo X., Rezaei D., Zhang Q., Zhang X., Yu C., 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 Liver Physiol*. 2014;307(2):G129–39. DOI: 10.1152/ajpgi.00085.2014
  27. Souza R.F. From reflux esophagitis to esophageal adenocarcinoma. *Dig Dis*. 2016;34(5):483–90. DOI: 10.1159/000445225
  28. Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д., Пирогова И.Ю., Чесноков Е.В., Кодзоева Х.Б., и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(6):22–9. [Mayevskaya M.V., Nadinskaia M.Yu., Lunkov V.D., Pirogova I.Yu., Chesnokov E.V., Kodzoeva K.B., et al. An effect of ursodeoxycholic acid on inflammation, steatosis and liver fibrosis and atherogenesis factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Results of the USPEH study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;29(6):22–9. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29
  29. Huo X., Dunbar K.B., Zhang X., Zhang Q., Spechler S.J., Souza R.F. In Barrett's epithelial cells, weakly acidic bile salt solutions cause oxidative DNA damage with response and repair mediated by p38. *Am J Physiol Liver Physiol*. 2020;318(3):G464–78. DOI: 10.1152/ajpgi.00329.2019
  30. Cheng P., Li J.S., Gong J., Zhang L.F., Chen R.Z. Effects of refluxate pH values on duodenogastric reflux-induced esophageal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2011;17(25):3060–5. DOI: 10.3748/wjg.v17.i25.3060
  31. Ojima E., Fujimura T., Oyama K., Tsukada T., Kinoshita J., Miyashita T., et al. Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma in a rat model by ursodeoxycholic acid. *Clin Exp Med*. 2015;15(3):343–50. DOI: 10.1007/s10238-014-0301-x

32. Banerjee B., Shaheen N.J., Martinez J.A., Hsu C.-H., Trowers E., Gibson B.A., et al. Clinical study of ursodeoxycholic acid in Barrett's esophagus patients. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016;9(7):528–33. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0276
33. Цуканов В.В., Онухина Е.В., Каспаров Э.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Опыт длительной терапии пациентов с пищеводом Барретта. *Фарматека*. 2015;265(2):62–5. [Tsukanov V.V., Onuchina E.V., Kasparov E.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. The experience of prolonged therapy of patients with Barrett's esophagus. *Farmateka*. 2015;265(2):62–5. (In Russ.)].
34. Трухманов А.С., Кайбышева В.О. рН-импедансометрия пищевода. Пособие для врачей. Под ред. Ивашкина В.Т. М.: ИД «Медпрактика-М», 2013. [Trukhmanov A.S., Kaibysheva V.O. pH-impedancemetry of the esophagus. A manual for doctors. Moscow: "Medpraktika-M" Publ., 2013. (In Russ.)].
35. Sifrim D., Fornari F. Esophageal impedance-pH monitoring. *Dig Liver Dis*. 2008;40(3):161–6. DOI: 10.1016/j.dld.2007.10.023
36. Трухманов А.С., Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Внутриводная рН-импедансометрия в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;1:16–25. [Trukhmanov A.S., Kaibysheva V.O., Storonova O.A., Ivashkin V.T. Intraesophageal p-impedance measurement in diagnostics of gastroesophageal reflux disease. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2014;1:16–25. (In Russ.)].
37. Gyawali C.P., Yadlapati R., Fass R., Katzka D., Pandolfino J., Savarino E., et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2024;73(2):361–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330616
38. Roman S., Gyawali C.P., Savarino E., Yadlapati R., Zerbib F., Wu J., et al.; GERD consensus group. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(10):1–15. DOI: 10.1111/nmo.13067
39. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Коньков М.Ю., Пономарев А.Б., Напалкова Н.Н. и др. Морфофункциональные изменения в пищеводе при ГЭРБ в зависимости от характера рефлюктата. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;5:28–36. [Kaibysheva V.O., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Konkov M.Yu., Ponomarev A.B., Napalkova N.N., et al. Esophageal morphofunctional changes at gastroesophageal reflux disease in relation to the type of refluxate. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2014;5:28–36. (In Russ.)].
40. Iwakiri K., Fujiwara Y., Manabe N., Ihara E., Kuriyashi S., Akiyama J., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. *J Gastroenterol*. 2022;57(4):267–85. DOI: 10.1007/s00535-022-01861-z
41. Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrilas P.J., Roman S., Savarino E., et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(4):e14075. DOI: 10.1111/nmo.14075
42. Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. [Trukhmanov A.S. Gastroesophageal reflux disease: Clinical variants, prognosis, treatment. *Abstract of the Dissertation of Cand. Sci. (Med.)*. Moscow, 2008. (In Russ.)].

## Сведения об авторах

**Сторонова Ольга Андреевна\*** — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: storonova\_o\_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

**Параскевова Анна Владимировна** — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: paraskevova\_a\_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1662-2352>

**Макушина Анастасия Алексеевна** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: makushina\_a\_a@student.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1390-2981>

## Information about the authors

**Olga A. Storonova\*** — Cand. Sci. (Med.), Physician at the Department of Functional Diagnostics, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: storonova\_o\_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

**Anna V. Paraskevova** — Cand. Sci. (Med.), Physician at the Department of Functional Diagnostics, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: paraskevova\_a\_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1662-2352>

**Anastasiia A. Makushina** — Postgraduate at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: makushina\_a\_a@student.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1390-2981>

Поступила: 06.04.2024 Принята: 23.05.2024 Опубликовано: 30.06.2024  
Submitted: 06.04.2024 Accepted: 23.05.2024 Published: 30.06.2024

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author