

УДК: 616.333–008.6–085–036.8:615.243.3

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ  
В ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ  
РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ**

**Марина ЩЕРБИНИНА, Виктория ГЛАДУН,**  
Днепропетровский национальный университет  
им. Олеся Гончара, Факультет медицинских  
технологий диагностики и реабилитации,  
г. Днепро, Украина

**Summary**

**Efficiency of ursodeoxycolic acid (UDCA) in the therapy of gastroesophageal reflux disease (GERD)**

**Objective:** to study the clinical efficacy of UDCA in patients with GERD using the international questionnaire GerdQ.

**Materials and methods.** Patients with GERD for 6 weeks received therapy: 1st group (n = 44) pantoprazole 40 mg/day; 2nd group (n = 46) pantoprazole (40 mg/day) and UDCA (10 mg/kg/day). The results of the questionnaire were evaluated before and at the end of the observation period.

**Results.** The total score of questionnaires before treatment: 1st group  $15 \pm 4.37$ , 2nd group –  $16 \pm 4.96$  ( $p > 0.05$ ), in the category B, respectively,  $4.45 \pm 0.68$  and  $4.39 \pm 0.64$  ( $p > 0.05$ ); after treatment: 1st group,  $14 \pm 2.46$ , 2nd group  $7 \pm 2.21$  ( $p < 0.05$ ), in the category B,  $3.81 \pm 0.61$  and  $1.31 \pm 0.2$  respectively ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions.** Additional inclusion of UDCA in the therapy scheme of GERD compared with monotherapy with pantoprazole increases its effectiveness by 1.5 times. Reduction of the score of the questionnaire for category B after treatment is evidence of the presence of the biliary component in the pathogenesis of GERD.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, GerdQ questionnaire, ursodeoxycholic acid

**Введение**

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) продолжает сохранять актуальность как общетерапевтическая проблема. Это обусловлено высокими показателями распространенности заболевания во всех возрастных группах, отсутствием тенденции к самоограничению и склонностью к персистенции в течение длительного времени. Так, по статистическим оценкам распространенность ГЭРБ среди населения составляет: в Северной Америке – 18,1–27,8%, в Европе – 8,8–25,9%, в Восточной Азии – 2,5–7,8%, на Ближнем Востоке – 8,7–33,1%, в Австралии – 11,6%, в Южной

Америке – 23,0% [4]. Ориентируясь даже на наименьшие показатели представленного диапазона, очевидно, что ГЭРБ охватывает широкие слои населения во всем мире и, согласно современным прогнозам, бремя болезни может увеличиваться.

ГЭРБ рассматривают как квазиэндогенное заболевание, связанное, в первую очередь, с дискоординацией моторно-эвакуаторной функции верхних отделов пищеварительного тракта, в результате которой агрессивные субстанции из желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) попадают в пищевод. Со временем воздействие составляющих рефлюксата приводит к изменению структуры его слизистой оболочки по пути метаплазия (пищевод Барретта) – дисплазия – неоплазия (аденокарцинома) [1].

В качестве базисных препаратов в лечении ГЭРБ рекомендованы ингибиторы протонной помпы (ИПП). Однако кислотоснижающая терапия в большинстве случаев оказывает лишь временный симптоматический эффект, не воздействуя на основные звенья патогенеза ГЭРБ. Есть мнение, что у значительного числа пациентов имеет место доминирование не кислых, а смешанных (с участием желчи) рефлюксов [8]. Под *билиарным рефлюксом* понимают ретроградное попадание желчи из ДПК в анатомически выше расположенные органы – желудок, пищевод и даже ротовую полость. До недавнего времени симптом горечи во рту считался характерным исключительно для заболеваний билиарной системы, однако фактически это проявление «высокого», достигающего ротовой полости патологического дуоденогастроэзофагального рефлюкса (ДГЭР) [11].

Результаты ряда исследований показали, что имеющие наибольшее клиническое значение осложненные формы ГЭРБ часто развиваются в результате действия желчи, а не только соляной кислоты. Принято считать, что ДГЭР коррелирует с тяжестью воспаления в слизистой оболочке пищевода: при неэрозивной ГЭРБ встречается в 50% случаев, тогда как при эрозивной ГЭРБ – в 79%, а при пищеводе Барретта – в 95% случаев [6, 9].

Причастность смешанного рефлюкса в формировании эрозивной формы ГЭРБ и ее осложнений была подтверждена данными суммарной концентрации желчных кислот в рефлюксате. У пациентов с эрозивным эзофагитом этот показатель составил 124 ммоль/л,

при пищевом Барретта – более 200 ммоль/л и, для сравнения, 14 ммоль/л в группе здоровых добровольцев. Пул желчных кислот был в основном представлен хеновой, таурохолевой и гликохолевой кислотами [7].

В этой связи для оптимизации терапевтической тактики привлекает возможность использования *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК). Известно, что при постоянном применении препараты УДХК вытесняют из общего пула желчных кислот токсичные фракции в пользу нетоксичных. Так, при пероральном приеме доля УДХК в общем пуле желчных кислот увеличивается с 5% до 60% [12]. Преобладание в рефлюксате гидрофильных субстанций желчных кислот в меньшей степени раздражает слизистую оболочку желудка и пищевода, значительно снижая цитотоксическое действие рефлюксата.

Целью данной работы явилось изучение клинической эффективности использования УДХК у пациентов с ГЭРБ с помощью международного опросника GerdQ.

### Материалы и методы

Международный опросник GerdQ рекомендован врачам первичного звена для диагностики и наблюдения за динамикой ГЭРБ без применения инструментальных методов обследования [3, 5]. Анкета включает вопросы о самочувствии пациента за последние 7 дней и состоит из трех групп вопросов – по 2 вопроса в каждой. *Группа А* – вопросы о наличии симптомов, свидетельствующих в пользу диагноза «ГЭРБ»: изжога и регургитация (характеристики ГЭРБ по Монреальскому определению). *Группа В* – вопросы о симптомах, частое появление которых ставит диагноз «ГЭРБ» под сомнение: тошнота и боль в эпигастрии. *Группа С* – вопросы о влиянии заболевания на качество жизни (подтверждающие наличие ГЭРБ): нарушение сна и прием дополнительных медикаментов в связи с имеющимися симптомами.

Анализ результатов анкеты проводится по сумме баллов: каждый из 6 пунктов сформированной шкалы оценивается от 0 до 3 баллов, максимально возможная сумма баллов составляет 18. Диагноз «ГЭРБ» устанавливается при общей сумме баллов от 8 и более. Лечение считается эффективным в случае наличия изжоги, регургитации или расстройств сна не более чем 1 раз в неделю. Если ответы по данным вопросам включают 2 и более дня в

неделю, рекомендуется пересмотреть тактику лечения.

В критерии отбора пациентов данного исследования входили наличие диспепсических жалоб, характерных для ГЭРБ, и отсутствие тяжелой сопутствующей патологии любых органов и систем. Пациенты самостоятельно заполняли международный опросник GerdQ. В целом в исследование были включены 90 человек, из них 53 мужчины и 37 женщины в возрасте от 18 до 41 года (средний возраст  $29,3 \pm 5,2$  года). После постановки на основании результатов анкетирования диагноза «ГЭРБ» были сформированы две группы наблюдения, сопоставимые количественно, по полу и возрасту, входящих в них людей.

Первой группе пациентов ( $n=44$ ) был предложен курс пантопразола 40 мг/сут. Пациенты второй группы ( $n=46$ ) получали пантопразол (40 мг/сут) и УДХК с однократным приемом суточной дозы (10 мг/кг) сразу после ужина. Лечение проведено амбулаторно с клиническим мониторингом через 2 и 4 недели путем телефонного опроса. Результаты анкетирования оценивали до и в конце периода наблюдения – через 6 недель приема назначенных препаратов. Все пациенты подписали добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена методами вариационной статистики с помощью программы Microsoft Excel.

### Результаты

До начала терапии по результатам анкетирования индивидуальный балл каждого пациента превышал 8, что явилось основанием для постановки диагноза «ГЭРБ»; в первой группе ( $n=44$ ) общий балл анкет составил  $15 \pm 4,37$ , во второй ( $n=46$ ) –  $16 \pm 4,96$  ( $p > 0,05$ ).

Согласно рекомендациям по использованию опросника GerdQ [3, 5] вероятность эрозивного поражения слизистой оболочки пищевода рассматривается при общем балле симптомов от 8 до 10 в 48,5% случаев, от 11 до 18 баллов – в 60,7%. Учитывая, что показатели общего балла у 64 (71,1%) пациентов превышали 12, предполагали возможное наличие у них эрозивных изменений слизистой оболочки пищевода, поэтому дополнительно контролировали состояние пациентов по динамике клинических симптомов. Отдельно были рас-

считаны показатели категории В, по которым до начала лечения первой и второй группами были набраны соответственно  $4,45 \pm 0,68$  и  $4,39 \pm 0,64$  ( $p > 0,05$ ) баллов.

Необходимо отметить, что все пациенты хорошо переносили терапию. Не было зарегистрировано существенных побочных действий, аллергических или других реакций, которые бы стали причиной отказа от участия в исследовании. После 2-х недель лечения не было выявлено существенных отличий в динамике купирования клинических симптомов у пациентов каждой из групп. В первой группе ( $n=44$ ) периодические жалобы сохранились у 37 человек (84%), во второй ( $n=46$ ) – у 36 пациентов (78%). Однако после 4-х недель терапии эти показатели заметно улучшились среди пациентов второй группы ( $n=46$ ): у 35 человек (76%) было достигнуто полное купирование симптомов. В первой группе ( $n=44$ ) число таких пациентов составило лишь половину: 23 человека (53%).

Через 6 недель терапии по результатам подсчета общего балла анкет первая группа ( $n=44$ ) набрала  $14 \pm 2,46$ , вторая ( $n=46$ ) –  $7 \pm 2,21$  ( $p < 0,05$ ). Аналогичны изменения претерпели показатели по категории В, которые для первой и второй групп составили соответственно  $3,81 \pm 0,61$  и  $1,31 \pm 0,2$  ( $p < 0,01$ ) баллов.

Таким образом, применение пантопразола (40 мг/сут) в течение 6 недель позволило достичь полного купирования диспепсических симптомов только у половины пациентов: 23 человека (53%) первой группы показали индивидуальный балл анкеты менее 8. Более эффективной оказалась сочетанная терапия пантопразолом (40 мг/сут) и УДХК (10 мг/кг/сут). В этой группе при повторном анкетировании показатель менее 8 баллов был зарегистрирован у 36 (78%) пациентов.

### Обсуждение результатов

Международный опросник GerdQ был неоднократно тестирован в клинической практике и имеет доказанную диагностическую ценность. В одном из последних исследований, посвященных этой проблеме, еще раз была подтверждена чувствительность метода (65,4%) и его высокая специфичность (91,7%) [10]. Пациенты без труда отвечают на вопросы анкеты, анализ результатов которой позволяет сделать определенные выводы.

В начале исследования у пациентов на основе анкетирования был подтвержден диа-

гноз «ГЭРБ». Первая группа ( $n=44$ ) в течение 6 недель получала классическую антисекреторную терапию одним из современных представителей класса ИПП – пантопразолом (40 мг/сут). Итоговое анкетирования показало, что полное купирование симптомов, беспокоящих пациентов, имело место только у половины из них. Полученные нами данные перекликаются с другими исследованиями, согласно которым число пациентов, не ответивших частично или полностью на стандартную дозу ИПП 1 р/сут в течение 4-8 нед. достигает 40-50% [1, 2]. В этой связи введен термин «пациенты с ГЭРБ, не отвечающие на терапию ИПП» (англ. «PPI non-responders»), т.е. пациенты, рефрактерные к проводимой терапии.

Учитывая роль билиарного рефлюкса в патогенезе ГЭРБ, второй группе пациентов ( $n=46$ ), кроме пантопразола в такой же суточной дозе, была добавлена УДХК (10 мг/кг/сут). Это позволило существенно улучшить результаты лечения: количество пациентов, ответивших на терапию, возросло в 1,5 раза.

Попадание желчи в желудок происходит при дуоденогастральном рефлюксе. Последний обусловлен недостаточностью замыкательной функции привратника, хроническим дуоденостазом и связанной с ним гипертензией в ДПК. Этот рефлюкс может возникать как функциональное нарушение моторики, либо, в преобладающем большинстве случаев, на фоне воспалительных изменений этой области.

Участие такого механизма отчетливо прослеживается по снижению баллов категории В в конце наблюдения. Раздел В отражает косвенные клинические проявления, связанные с ГЭРБ. Болевые ощущения в подложечной области могут свидетельствовать о воспалительных состояниях верхних отделов пищеварительного тракта, вызывающих состояния гастро- или дуоденостаза, признаками которых является тошнота. Подобные явления сопровождают многие заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта (гастриты, дуодениты, язвенную болезнь, гепатобилиарную патологию, поражения поджелудочной железы и др.).

Таким образом, возможно рассматривать 2 механизма реализации позитивного действия УДХК в лечении ГЭРБ. С одной стороны, это снижение агрессивности рефлюксата за счет замещения УДХК токсичных желчных кис-

лот, что облегчает течение болезни. С другой, УДХК устраняет проблемы реологии желчи, способствует улучшению моторики билиарной системы, которая посредством локальных взаимодействий, например, через холецистокининовую систему, оказывает влияние на двигательную активность пилородуоденальной области.

Повышение эффективности при сочетанной терапии ГЭРБ, вероятнее всего, связано с нормализацией на фоне УДХК секреторной и моторной функций билиарной системы. Динамика снижения показателя баллов по категории В ( $p < 0,01$ ), как ответ на УДХК, подтверждает это предположение.

### Выводы

1. Исследование показало более высокую клиническую эффективность при ГЭРБ сочетанного применения пантопразола и УДХК по сравнению с монотерапией пантопразолом. Дополнительное включение УДХК в схему терапии привело к повышению ее эффективности в 1,5 раза.

2. Достоверное снижение суммы баллов анкеты по категории В после лечения свидетельствует в пользу наличия билиарной составляющей в патогенезе ГЭРБ.

### Библиография

1. Boeckxstaens G.E. *Review article: the pathophysiology of gastroesophageal reflux disease*. In: *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007, nr. 26, p. 149-160. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03372.x
2. Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P., Ribolsi M. *Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease*. In: *World J. Gastroenterol.*, 2013; nr. 19 (39), p. 6529-6535.
3. Dent J., Vakil N., Jones R., et al. *Validation of the reflux disease questionnaire for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in primary care*. In: *Gut*, 2007; nr. 56, suppl. 111, p. 328-333.
4. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. *Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review*. In: *Gut*, 2014; nr. 63(6), p. 871-880. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
5. Jones R., Junghard O., Dent J., et al. *Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care*. In: *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2009, Nov. 15, nr. 30 (10), p. 1030-1038.
6. Lagergren J., Bergstrom R., Lindgren A., Nyren O. *Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma*. In: *N. Engl. Med.*, 1999, nr. 340, p. 825-831.
7. Nehra D. *Composition of the refluxate. Barrett's esophagus*. In: *John Libbey Eurotext*, Paris, 2003, nr. 1, p. 18-22.
8. Tytgat G.N.J. *What is the rate of occurrence of esophageal columnar metaplasia after long-term PPI therapy?* In: *Barrett's esophagus*. John Libbey Eurotext, Paris, 2003, nr. 1, p. 73-77.
9. Vaezi M.F., Richter J.E. *Synergism of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barrett's esophagus*. In: *Surgery*, 1995, nr. 117, p. 699-704.
10. Кайбышева В.О., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С. и др. *Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики ГЭРБ*. В: *РЖГГК*, 2013, № 5, с. 15-23.
11. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. *Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни*. В: *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*, 2012, № 4, с. 18-22.
12. Надинская М.Ю. *Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах*. В: *Consilium Medicum*, 2003, том 5, № 6, с. 318-322.

### Марина Борисовна Щербинина,

доктор медицинских наук, профессор,  
декан Факультета медицинских  
технологий и реабилитации  
Днепропетровский национальный университет  
им. Олеся Гончара,  
тел.: +30677804231,  
e-mail: scherbinina@ua.fm

CZU: 616.892-02:616.37-002

TULBURĂRILE SOMATOFORME  
ȘI PANCREATITA CRONICĂ

Violetta UCRAINȚEVA<sup>1</sup>, Ion ȚÎBÎRNĂ<sup>1</sup>,  
Mircea REVENCO<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>USMF Nicolae Testemițanu, Departamentul Medicină  
Internă, disciplina Medicină internă – semiologie,

<sup>2</sup>USMF Nicolae Testemițanu, Catedra Psihiatrie,  
Narcologie și Psihologie Medicală

### Summary

#### *Somatiform disorders and chronic pancreatitis*

*Diagnosis of chronic pancreatitis needs a comprehensive approach, especially when implementing a differential diagnosis of clinical manifestations of patient complaints and manifestations at the level of clinical research. In modern medicine, specialists face a symptomatology which is characteristic for chronic pancreatitis, but with any laboratory instrumental data, they encounter a divergence of the patient's complaints and physical condition and the function of the pancreas gland. The*