



УДК 616.329-008.843.3+616.366-002

Н.Г. Гравировская, Л.Н. Мосийчук, Н.Ю. Ошмянская, О.П. Петишко

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

*Институт гастроэнтерологии НАМН Украины,**Украина, 49074, Днепрпетровск, пр. Газеты «Правда», 96. E-mail: gastro.grav@gmail.com*

Цель: определить функциональное состояние желчевыводящей системы при ГЭРХ во взаимосвязи со степенью поражения слизистой оболочки пищевода.

Материалы и методы: методом ультразвуковой поэтапной локации с применением стандартного раздражителя у 115 пациентов с установленным диагнозом ГЭРБ определена взаимосвязь основного заболевания с расстройствами билиарного тракта. Степень воспалительного процесса слизистой градуировали в соответствии с гистологической классификацией рефлюкс-эзофагита F.Ismail-Beigi в модификации KLHeilmann.

Результаты: различные варианты нарушения моторно-эвакуаторной функции билиарной системы выявлены у 89 (77,4%) пациентов с ГЭРБ как в виде сокращения ЛП, а так и в виде его пролонгации, отложенной ПР, дискинезии ЖП. Признаки дисфункции СфО определялись у 85 (73,9%) пациентов с ГЭРБ.

Выводы: установлена взаимосвязь снижения тонуса СфО, которое обуславливает неритмичное и излишнее истечение желчи в ДПК с тяжестью течения основного заболевания, возможно, через дисмоторику ДПК, дуодено-гастроэзофагеальный рефлюкс, при котором на слизистую пищевода воздействует щелочной рефлюксат, имеющий большее повреждающее действие, чем кислое содержимое желудка.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, билиарная система, сфинктер Одди.

N.G. Gravirovskaya, L.N. Mosiychuk, N.Yu. Oshmyanskaya

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND FUNCTIONAL DISORDERS OF THE BILIARY TRACT

*State Institution «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine»,**96 pr. «Pravda», Dnipropetrovsk, Ukraine, 49074. E-mail: gastro.grav@gmail.com*

Purpose: to determine the functional state of the biliary system at Gastroesophageal reflux disease (GERD) depending on the degree of esophageal mucosal lesions.

Material and methods: 115 patients with GERD were studied. Functional state of the biliary system was performed by dynamic ultrasound-based diagnostic medical imaging technique with using standard stimulus of gallbladder. Morphological study of the esophageal mucosa was done in all patients with GERD. The degree of inflammation was graduated according to the histological classification of reflux esophagitis F.Ismail-Beigi in the modification KLHeilmann

Results: different violations motor-evacuation function of the biliary system were detected in 89 (77.4%) patients with GERD: reduction of LP, as well as its prolongation, deferred primary reaction, gallbladder dyskinesia. Ultrasound signs of dysfunction the sphincter of Oddi were detected in 85 (73.9%) patients with GERD.

Summary: the positive relationship between reduced tone the sphincter of Oddi, which leads to erratic and excessive bile outflow in the duodenum, and the severity of GERD was revealed. Such relationship might be because of dysmotoric duodenum and duodeno-gastro-esophageal reflux, wherein alkaline contents of the reflux damage esophagus much more than gastric acidic contents.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, biliary system, the sphincter of Oddi.



В настоящее время в гастроэнтерологии большое внимание уделяется функциональной патологии органов пищеварения. Как показали исследования последнего десятилетия, расстройства моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) достаточно широко распространены и могут становиться ведущим патогенетическим фактором, запускающим развитие многих распространенных гастроэнтерологических заболеваний. К таким заболеваниям можно отнести гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), функциональную диспепсию, дискинезии двенадцатиперстной кишки (ДПК), желчевыводящих путей и сфинктера Одди (СФО), синдром раздраженного кишечника. ГЭРБ относится к пулу рефлюксных болезней, ведущий симптом которой — изжога — встречается у половины населения Земли [1]. Желудочно-пищеводный рефлюкс по мере развития болезни приводит к воспалительным изменениям в слизистой оболочке пищевода (рефлюкс-эзофагит) с последующим формированием пептических язв, возникновением кровотечений и других серьезных осложнений [2,3]. Пищевод, желудок, ДПК со СФО, желчевыводящая система, поджелудочная железа составляют в функциональном отношении единую, взаимосвязанную систему. Их иннервация имеет общее происхождение, что предопределяет их тесную координацию. Желчевыводящая система, как и ДПК, иннервируется нервными симпатическими и парасимпатическими структурами. В желчном пузыре, пузырном и общем желчном протоках имеются нервные сплетения и ганглии, которые тесно скомутированы с автономной нервной системой ДПК, ее сплетениями, что играет существенную роль в координации между билиарной системой и желудочно-кишечным трактом [4,5,6]. Основным принципом всей регулирующей системы является разноуровневая саморегуляция (в том числе, местновырабатываемыми гормонами и биологически активными веществами) [7,8].

Сфинктерный аппарат пузырного протока ЖП представлен сфинктером Люткенса, билиарных протоков — сфинктерами Мирицци и Одди. Следует отметить, что мускулатура сфинктера Одди развивается независимо от дуоденальной мышечной системы, что обеспечивает ее относительную автономность, но при этом сохраняется четкая скоординированность работы системы желчевыделения и мышечной активности ДПК [7,8,9]. В основе расстройств функций желчевыделительной системы лежат нарушения, характеризующиеся несогласованным, несвоевременным, недостаточным или чрезмерным сокращением желчного пузыря, желчных протоков и/или сфинктеров внепеченочных желчных протоков [10,11,12,13].

Для обозначения нарушений функционирования желчевыводящей системы в настоящее время принят термин «функциональные расстройства билиарного тракта» (Римский консенсус III, 2006). Дисфункцию билиарного тракта, согласно данной классификации, подразделяют на два типа:

- функциональное расстройство желчного пузыря;
- функциональное расстройство сфинктера Одди.

Сфинктер Одди, регулирующий поступление желчи и панкреатического сока в ДПК, — это фиброзно-мышечный футляр, окружающий конечные участки общего желчного и панкреатического протоков и общий канал в месте их прохождения через стенку ДПК [8]. Функциональные расстройства сфинктера Одди протекают с

преобладающим спазмом или состоянием дилатации и возможным развитием рефлюксов в билиарный или панкреатический проток и/или произвольным истеканием пищеварительных соков в ДПК [11]. Органом-мишенью каскада рефлюксов может выступать желчевыводящая система с развитием бескаменного или калькулезного холецистита, поджелудочная железа с развитием билиарного панкреатита, желудок, ДПК и пищевод с развитием гастродуоденита, гастрита, эзофагита [14,15,16]. К особенностям дисфункции СФО относится ее частая сочетаемость с поражениями гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, включая неспецифические нарушения двигательной активности пищевода, замедленное опорожнение желудка и синдром раздраженной кишки. Учитывая наличие такой связи, можно предположить, что у некоторых пациентов с дисфункцией СФО имеется генерализованное нарушение моторики желудочно-кишечного тракта и что терапия, направленная только на нормализацию функции СФО, не приведет к полному исчезновению симптомов [8,17,18].

В связи с тем, что анатомически и через нервную и гормональную регуляцию желчевыводящая система и ЖКТ связаны, логично было бы предположить, что в развитии ГЭРБ определенную роль играет следующая цепочка: функциональные расстройства ЖП — желчные протоки с системной сфинктеров — ДПК — желудка — пищевода.

Цель исследования — определить функциональное состояние желчевыводящей системы при ГЭРБ во взаимосвязи со степенью поражения слизистой оболочки пищевода.

Материал и методы

Обследованы 115 пациентов с установленным диагнозом ГЭРБ. Среди обследованных 51 (44,3%) мужчин и 64 (55,6%) женщин в возрасте от 27 до 77 лет, средний возраст составил $(44,81 \pm 4,22)$ лет. Определение функционального состояния желчевыделительной системы проводили методом ультразвуковой локации на аппарате Kransbulla Sonoscor 30, конвексным датчиком 5,0 Гц. В качестве желчегонного завтрака применяли стандартную дозировку раствора сорбита — 20,0 г на 50 мл воды, температурой 37,0 С. Объем ЖП рассчитывался автоматически по замерам в двух проекциях показателя длины, ширины и толщины органа. Замеры производили до и после приема раствора сорбита на 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30 мин и далее через каждые 10 мин до возвращения ЖП к исходному объему. Затем рассчитывали основные показатели, характеризующие функциональное состояние ЖП и СФО: продолжительность латентного периода, наличие, продолжительность и объем первичной реакции, время максимального сокращения пузыря, объем максимального выброса желчи, длительность латентного периода.

Для определения взаимосвязи основного заболевания с расстройствами билиарного тракта проведено морфологическое исследование слизистой пищевода. Материалом для изучения ее структурных изменений стали биоптаты, полученные во время эзофагогастродуоденоскопии. Для гистологических исследований биоптаты фиксировали в 10-процентном растворе нейтрального формалина, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 3-5 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином, фотографировались с помощью иммерсионного объектива при увеличении X1000 светового микроскопа XSP-139TP



(«Ulab», Украина), фотоаппаратом «Canon PowerShot A630» (Япония). Межклеточные пространства эпителия пищевода были измерены с помощью программного обеспечения ImageJ 1.45S («National Institutes of Health», USA). Основными морфологическими признаками эзофагита считали утолщение базального слоя эпителия и увеличение высоты сосочков. Комбинация этих двух признаков встречалась в 48,7% случаев и коррелировала с наличием лимфоплазмодитарной ($r = 0,32$; $p = 0,009$) и нейтрофильной инфильтрацией ($r = 0,33$; $p = 0,007$). Степень воспалительного процесса градуировали в соответствии с гистологической классификацией рефлюкс-эзофагита F.Ismail-Beigi в модификации KLHeilmann. Эта классификация подразделяет воспаление на три степени: степень 0 — слизистая оболочка пищевода (СОП) без выраженных морфологических изменений; степень I — поражение поверхностных слоев эпителия с плоскими эрозиями, инфильтрация его эозинофилами и нейтрофилами, при этом толщина базального слоя не превышает 20% толщины эпителия и/или высота сосочков не превышает 70% толщины эпителия; степень II — поражение эпителия с глубокими эрозиями, поверхностные дефекты эпителия за пределами эрозий, покрыты фибрином; имеет место интенсивная лейкоцитарная инфильтрация эпителия и подслизистого слоя, толщина базального слоя составляет более 20% толщины эпителия, а высота сосочков превышает 70% толщины эпителия. На основании морфологического исследования СОП больные делились на три соответствующие группы.

Для статистического анализа данных использовали дескриптивную статистику: сравнение средних значений переменных осуществляли с применением параметрических методов (t-критерия Стьюдента) нормального распределения данных признаков, которые выражены в интервальной шкале. Все расчеты выполняли в программе SPSS 9.0 for Windows.

Результаты и их обсуждение

Средние показатели функционального состояния желчевыводящей системы укладывались в норму со значительным разбросом данных по величине: объем

ЖП у больных, страдающих ГЭРБ, в среднем составил $(30,57 \pm 16,32)$ мл, латентный период — $(3,27 \pm 1,15)$ мин, время максимального сокращения — $(35,38 \pm 12,64)$ мин, эффективность желчеотделения — $(55,92 \pm 19,94)$ мл, время восстановления объема ЖП — на $(68,00 \pm 24,70)$ мин. Объем ЖП более 40 мм был выявлен у 22 чел. (19,3%), менее 20 см³ — у 43 чел. (37,3%), причем увеличенный ЖП более характерен для мужчин ($r = 0,375$ $p < 0,0001$). Кроме того, объем ЖП положительно коррелировал с ИМТ (индексом массы тела) ($r = 0,407$, $p = 0,001$).

При рассмотрении индивидуальных показателей различные варианты нарушения моторно-эвакуаторной функции билиарной системы установлены у 89 (77,4%) пациентов. Латентный период (ЛП) продолжительностью менее 5 мин. отмечен у большинства больных 76 (66,1%), из них менее 1 мин — у 15 (13,0%) чел. Пролонгированный ЛП (5-10 мин) наблюдался у 18 чел. (15,6%), значительно удлиненный ЛП (10-30 мин) — у 21 (18,3%) чел., что является признаком спазма СфО. Длительность ЛП имела обратную корреляционную связь с наличием и количеством холевой кислоты в аспирате из желудка ($r = -0,243$, $p = 0,020$).

Первичная реакция (ПР), т.е. увеличение объема ЖП за счет прибывающей из печени желчи, отмечалась в большинстве случаев — у 70 (60,9%) чел. — и была в пределах физиологической нормы у 59 (51,3%) из них, чаще наблюдалась у женщин, чем у мужчин. У 11 (9,6%) пациентов ПР была атипичной: наблюдалось отсутствие изменений объема ЖП до 7-10 мин после приема раздражителя, после чего начиналось увеличение его объема, продолжавшееся от 5 до 20 мин, что является косвенным признаком спазма сфинктера Мирицци и/или Люткенса. Отсутствовала ПР у 45 (39,1%) обследованных, сокращение ЖП начиналось в таких случаях с 1 мин после приема желчегонного завтрака. Всего же раннее, быстрое и активное сокращение ЖП без ПР или с краткой ПР наблюдалось у 42 (36,5%) больных и было признаком недостаточности СфО. Кроме описанных стандартных типов сокращения ЖП отмечено необычное, двухпиковое или волнообразное сокращение с укороченным периодом расслабления, что свидетельствовало о достаточно серьезном вегетативном дисбалансе (рис. 1).

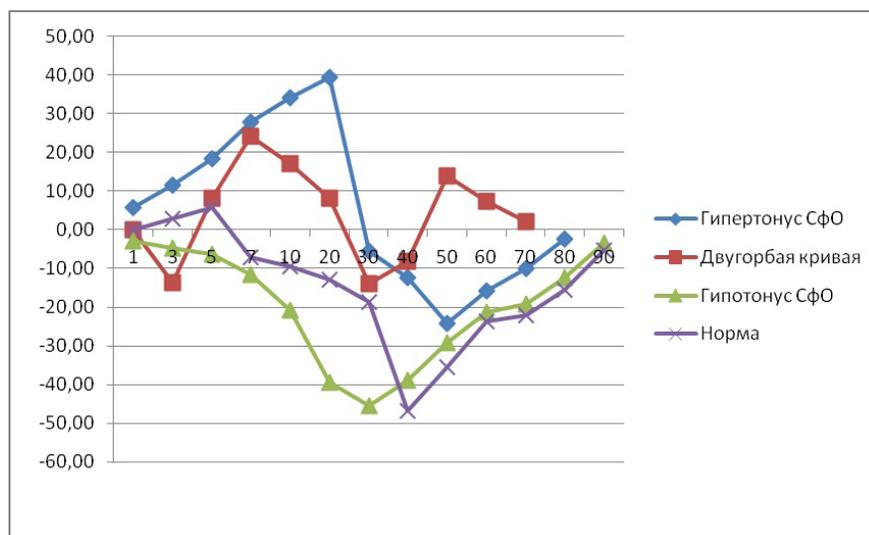


Рис. 1. Кривые сокращения ЖП



Характер выявленных нарушений со стороны функционального состояния ЖП представлен в табл. 1. Установлено, что дискинезия ЖП наблюдалась у 2/3 обследо-

ванных, причем чаще в виде ускоренного сокращения ЖП. Дистония встречалась в 2 раза реже, чем дискинезия, с преобладанием гипотонии (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика функционального состояния желчного пузыря у обследованных больных

Вид дисфункции ЖП	Функциональное состояние ЖП у обследованных больных (n=115)					
	Время максимального сокращения ЖП (мин)			Эффективность желчеотведения (см ³)		
	частота		M±	частота		M±
	n	%		n	%	
Дискинезии:	69	60,0	37,7±			
гиперкинезия	40	34,8	24,0±			
гипокинезия	29	25,2	51,8±			
дистонии:				38	29,6	48,9±
гипертония				14	12,2	86,5±
гипотония				24	20,9	21,2±

Отчетливой зависимости степени поражения слизистой пищевода от функционального состояния ЖП не установлено (табл. 2). Гипертонус ЖП встречался у пациентов с неповрежденной СОП чаще, чем при наличии воспаления СОП — в 15,3% против 8,9% случаев. В то же время, при отсутствии признаков эзофагита лишь у 16,8% больных имело место неэффективное желчеотделение, а

при наличии воспалительного процесса с эрозированием СОП гипотония ЖП определялась в 1,5 раза чаще — в 25,0% случаев. Следует отметить, что сочетание дискинезии и дистонии у одного и того же больного установлено лишь в 21 случае (18,3%), наиболее частое сочетание гипотонии и гиперкинезии ЖП — у 15 (13,0%) чел.

Таблица 2

Функция СфО и ЖП при различной степени поражения слизистой пищевода у больных ГЭРБ

Состояние билиарной системы	Степень воспалительного процесса СОП, абс. к. (%)		
	без воспалительного процесса (n=59)	I степень (n=28)	II степень (n=27)
гипотония СфО	12 (20,3)	15 (51,7)	15 (55,6)
гипертония СфО	28 (47,5)	13 (44,8)	2 (7,4)
нормотония СфО	19 (32,2)	1 (3,4)	10 (37,0)
гипотония ЖП	10 (16,4)	7 (24,1)	7 (25,9)
гипертония ЖП	9 (15,3)	3 (10,3)	2 (7,4)
нормотония ЖП	40 (67,8)	19 (65,5)	21 (77,8)

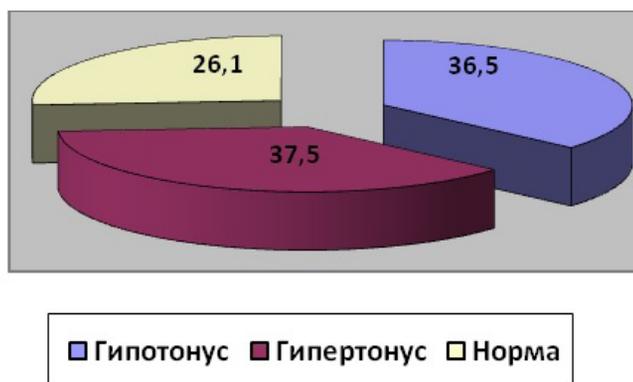


Рис. 2. Состояние СфО у больных с ГЭРБ.



Признаки дисфункции СфО определялись у 85 (73,9%) пациентов с ГЭРБ, причем гипотония и гипертония СфО встречались с одинаковой частотой (рис. 2) Установлено, что снижение тонуса СфО связано с нерегулярным приемом пищи, а гипертонус — с психоэмоциональным напряжением (чувством тревоги) и приемом острой пищи ($r = -0,312$, $p = 0,001$; $r = -0,318$, $p = 0,006$; $r = -0,428$, $p = 0,006$). Латентный период желчного рефлекса при гипотонусе СфО составил $(2,76 \pm 0,10)$ мин, а при гипертонусе был достоверно больше — $(6,93 \pm 0,31)$ мин. Гипотонус СфО положительно коррелировал с наличием холевой кислоты в содержимом желудка, с выраженностью изжоги и ее продолжительностью ($r = 0,395$, $p = 0,02$; $r = 0,401$, $p = 0,003$; $r = 0,316$, $p = 0,0001$). Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между тонусом нижнего пищеводного сфинктера и СфО, а также временем максимального сокращения ЖП и обратная зависимость степени воспаления в слизистой пищевода и тонуса СфО, т.е. вследствие нарушения регуляторных механизмов происходит параллельное снижение тонуса СфО и тонуса НПС, что влечет за собой возрастание степени воспаления СОП. ($r = 0,315$, $p = 0,026$; $r = 0,494$; $p = 0,045$ и $r = -0,366$, $p < 0,0001$). Так, при наличии эрозий и воспаления в СОП гипотонус СфО отмечался у 30 (53,5%) больных, в то время как при отсутствии воспалительного процесса незначительно выраженные признаки сниженного тонуса СфО имели место лишь в 12 (20,3%) случаях.

Таким образом, снижение тонуса СфО, которое обуславливает неритмичное и излишнее истечение желчи в ДПК, взаимосвязано с тяжестью течения основного заболевания, возможно, через дисмоторику ДПК, дуодено-гастро-эзофагеальный рефлюкс, при котором на слизистую

пищевода воздействует щелочной рефлюксат, имеющий большее повреждающее действие, чем кислое содержимое желудка [20].

Выводы

1. Различные варианты нарушения моторно-эвакуаторной функции билиарной системы установлены у 89 (77,4%) пациентов с ГЭРБ как в виде сокращения ЛП, так и в виде его пролонгации, отложенной ПР, дискинезии ЖП, которая наблюдалась у 69 (60,0%) обследованных, чаще всего в виде ускоренного сокращения ЖП, и дистонии с преобладанием пониженного желчного выброса. Признаки дисфункции СфО определялись у 85 (73,9%) пациентов с ГЭРБ, причем гипотония и гипертония СфО встречались с одинаковой частотой.

2. Снижение тонуса СфО связано с нерегулярным приемом пищи, а гипертонус — с психоэмоциональным напряжением (чувством тревоги) и приемом острой пищи ($r = -0,312$, $p = 0,001$; $r = -0,318$, $p = 0,006$; $r = -0,428$, $p = 0,006$). Гипотонус СфО положительно коррелировал с наличием холевой кислоты в содержимом желудка, с выраженностью изжоги и ее продолжительностью ($r = 0,395$, $p = 0,02$; $r = 0,401$, $p = 0,003$; $r = 0,316$, $p = 0,0001$).

3. Установлена прямая взаимосвязь снижения тонуса нижнего пищеводного сфинктера, тонуса СфО и временем максимального сокращения ЖП и обратная зависимость степени воспаления в слизистой пищевода и тонуса СфО, т.е. происходит параллельное снижение тонуса СфО и тонуса НПС и возрастает степень воспаления в СОП. ($r = 0,315$, $p = 0,026$; $r = 0,494$, $p = 0,045$ и $r = -0,366$, $p < 0,0001$).

ЛИТЕРАТУРА

- Шептулин А.А. Диагностика и лечение нарушений моторики желудочно-кишечного тракта / А.А. Шептулин / РМЖ. – 1997. – № 22.
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь : учебно-метод. пос. / И.В. Маев, Е.С. Вьючнова, Е.Г. Лебедева [и др.]. – М.: ВУНЦМЗ РФ. – 2000. – 52 с.
- Якубчик Т.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Т.Н. Якубчик / Клиническая гастроэнтерология. – Учебное пособие. – Гродно: ГрГМУ, 2011. – 308 с.
- Furness J В Types of nerves in the enteric nervous system / J В Furness, M. Costa / Neumscienc Australia. – 1987. – №5. – P. 1–20.
- Surgical anatomy of the pancreato-biliary ductal system / GS Dowdy, GW Waldron, WG Brown [et al.] / Arch Surg. – 1992. – №84. – P. 229.
- Padbury P. Anatomy. Chapter 1. In: Toouli J, editor. Surgery of the biliarytract / P. Padbury, D. Azoulay / New York: Churchill Livingstone. – 1993. – P. 3–19.
- Boyden EA The accessory gallbladder: an embryological and comparative study of aberrant biliary vesicles occurring in man and the domestic animals / EA Boyden, RA Schwegler / Philadelphia: WB Saunders. – 1985. – P. 3834–3843.
- Минушкин О. Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта (патофизиология, диагностика и лечебные подходы) / О. Н. Минушкин. – М., 2002, 216 С.
- Duodenogastric reflux and Helicobacter pylori infection in chronic gastritis—evaluation of risk factor significance and risk factor interactions / Z. Kopanski, A. Cienciala, Z. Ulatowski / Folia Med Cracov. – 1995. – №36. – P. 21–32.
- Калинин А. В. Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение / А. В. Калинин / Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – №3. – С. 25–34.
- Харченко Н.В., Черненко В.В., Радонежская Е.В. Постхолецистэктомический синдром или дисфункция сфинктера Одди? // Здоров'я України, – 2003. – №8(69). – С.32–33.
- Ильченко А.А. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта / А.А. Ильченко / Consilium medicum: приложение Гастроэнтерология. -Маев И.В. Болезни билиарного тракта: диагностика и лечение : учебное пособие / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Ю.А. Кучерявый. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2010. – 88 с.
- Маев И.В. Болезни билиарного тракта: диагностика и лечение : учебное пособие / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Ю.А. Кучерявый. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2010. – 88 с.
- Тюрюмин Я.Л. Рефлюкс ассоциированные заболевания (обзор лит-ры) / Я.Л. Тюрюмин. – Режим доступа : <http://www.drturumin.c>
- Rosman AS. Efficacy of UDCA in treating bile reflux gastritis / AS. Rosman / Gastroenterology. – 1987; 92(1): 269–272.
- Pazzi P. Effect of UDCA on biliary dyspepsia in patients without gallstones / P. Pazzi, G. Stabellini / Cur Their Res. – 1985; 37: 685–690.
- Sphincter of Oddi hypomotility and its relationship with duodenal-biliary reflux, plasma motilin and serum gastrin / Zhen-Hai Zhang, Shuo-Dong Wu, Bing Wang [et al.] / World J Gastroenterol. – 2008. – Jul 7; 14(25). – P. 4077–4081.
- Manometric study of the lower esophageal sphincter and esophagus in subtotal gastrectomy patients / CA Marcovechio Fonseca, JC Martinez, A Piesciotto [et al.] / Dis Esophagus. – 2008. – №21. – P. 118–124.
- Alkaline Reflux Esophagitis in Patients with Total Gastrectomy and Roux en Y Esojejunostomy / Daniela Matei, Razvan Dadu, Raluca Prundus [et al.] / J Gastrointestin Liver Dis September. – 2010. – Vol.19. – № 3. – P. 247–252.