

О. Н. Родионова, Н. В. Трубина, Э. Ю. Реутова, Р. В. Видикер, А. Р. Бабаева

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Волгоградский государственный медицинский университет

Helicobacter pylori (*H. pylori*) является классической «медленной инфекцией» человека, чрезвычайно распространенной во всем мире [1]. Современная медицина признает, что эта бактерия играет основную роль в возникновении и развитии таких заболеваний, как хронический антральный гастрит, пептическая язвенная болезнь, рак желудка и MALT-лимфома [2–5]. В литературе интенсивно обсуждается роль инфекции *H. pylori* в этиологии функциональной диспепсии (ФД) [6, 7].

Оценка результатов и выводов проведенных исследований о частоте встречаемости *H. pylori*-инфекции у больных ФД позволяет прийти к заключению, что они не отличаются однозначностью и, более того, часто противоречат друг другу. Мета-анализ результатов работ [8–10] свидетельствует о том, что, по данным большинства авторов (за редким исключением), пилорический хеликобактер чаще обнаруживается у данной категории пациентов (в 60–70% случаев), чем у лиц контрольной группы соответствующего пола и возраста (35–40% случаев), хотя и не столь часто, как, например, у больных с дуоденальными язвами (95%). Однако статистическая достоверность различий была подтверждена далеко не во всех исследованиях. Представляют интерес и практическую значимость данные о том, что *H. pylori* чаще обнаруживается при варианте ФД с эпигастральным болевым синдромом и реже — при ФД с постпрандиальным дистресс-синдромом [11, 12].

Эволюция взглядов о роли хеликобактериоза в патогенезе ФД прошла путь от представления о бактерии как о комменсале до признания ее одним из патогенетических факторов этого заболевания. Установлено, что у *H. pylori*-положительных больных ФД нарушения двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки (в частности, ослабление моторики антрального отдела, замедление эвакуации из желудка) выражены в большей степени, чем у *H. pylori*-отрицательных пациентов [13]. Считается, что инфицирование хеликобактером слизистой оболочки желудка приводит к развитию хронического хеликобактерного гастрита, сопровождающегося у ряда пациентов нарушением функции водителя ритма желудка, недостаточной фундальной релаксацией, расширением антрального отдела желудка с ослаблением его постпрандиальной моторики. Другими словами, развитие симптомов ФД следует рассматривать как следствие длительного хронического воспаления в слизистой оболочке желудка, индуцируемое *H. pylori*-инфекцией, которое ведет к нарушениям моторики и висцеральной чувствительности гастродуоденальной зоны [14]. В ингибирующем действии *H. pylori* на моторику желудка участвуют цитокины (IL-1 β , IL-6, IL-8) и фактор некроза опухоли-альфа g(TNF- α), продукция которых усиливается присутствием хеликобактерной инфекции. Однако данную точку зрения разделяют далеко не все ученые. Так, по мнению некоторых из них, четкая ассоциация между этими двумя факторами пока не доказана.

© О. Н. Родионова, Н. В. Трубина, Э. Ю. Реутова, Р. В. Видикер, А. Р. Бабаева, 2010

В ряде работ большой группы авторов не было найдено каких-либо различий в характере и выраженности нарушений моторики верхних отделов ЖКТ, а также уровне висцеральной чувствительности у больных ФД в зависимости от наличия или отсутствия у них *H. pylori*-инфекции [15].

Длительное время изучалась связь между клиническими проявлениями ФД и наличием у таких больных в слизистой оболочке желудка *H. pylori*. Было отмечено, что у *H. pylori*-положительных пациентов клинические симптомы ФД являются более многообразными, чем у *H. pylori*-отрицательных лиц [16, 17]. Кроме того, у больных ФД была выявлена корреляция между выраженностью болей в подложечной области и наличием в слизистой оболочке желудка *H. pylori*. Однако другие авторы какой-либо положительной корреляции между выраженностью диспепсических жалоб и обнаружением у них *H. pylori* или его определенного штамма у пациентов с ФД не нашли [17].

Исследованиями последних лет установлено, что полость рта может служить роль резервуара *H. pylori*-инфекции в организме человека, а персистенция хеликобактера в зубодесневых карманах, слюне и зубном налете ассоциировано с наличием *H. pylori* в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки при ряде гастродуоденальных заболеваний, в том числе и ФД [18]. Имеется сообщение о нахождении *H. pylori* в зубном налете пациентов, лечившихся по поводу заболеваний желудка [19]: после курса антибактериальной терапии микроорганизмы исчезли из желудка, но выявлялись в зубном налете. Авторы пришли к выводу, что зубной налет является главным резервуаром *H. pylori*-инфекции, особенно в развивающихся странах. Имеются и другие сообщения об обнаружении *H. pylori* в зубном налете при отсутствии микроорганизмов в желудке [20], что позволяет рассматривать зубной налет не только как важный резервуар *H. pylori*-инфекции, но и как место ее колонизации в человеческом организме. Таким образом, большинство исследователей склоняется к мысли о возможности существования в полости рта перманентного источника самозаражения и реинфекции после успешной эрадикации *H. pylori* из желудка [21].

По утверждению отечественных ученых, имеется достоверная корреляционная взаимосвязь между уреазной активностью биоптатов десневых карманов и биоптатов желудка ($r = +0,39$, $p < 0,05$), а также между постоянным носительством *H. pylori*-инфекции в десневых карманах ротовой полости и степенью выраженности морфологических изменений в слизистой оболочке желудка ($r = +0,52$, $p = 0,05$) у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [22]. В то же время работы, посвященные изучению *H. pylori*-статуса ротовой полости у больных ФД, крайне немногочисленны и противоречивы. Вероятнее всего, это можно объяснить тем, что для обнаружения *H. pylori*-инфекции в полости рта применяются методы диагностики, традиционно используемые для выявления этих бактерий в желудке, в то время как только некоторые из них являются достаточно достоверными для выявления хеликобактериоза в полости рта. Чаще всего для обнаружения *H. pylori*-инфекции в ротовой полости применяют биохимический метод (быстрый уреазный тест) и метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием праймеров, специфичных для фрагментов различных генов *H. pylori* (*ureA*, *ureB*, *ureC*, *cagA*). Частота встречаемости микроорганизма в зубном налете методом ПЦР, по данным разных авторов, колеблется от 3 до 84,4% и достигает максимального значения при использовании большого количества (8–12) образцов, полученных от одного человека [20]. В этом случае выявление инфекции целесообразно проводить в каждом образце, что ведет к повышению стоимости обследования одного больного. Между тем, по данным некоторых зарубежных исследователей [23], корреляционная зависимость между наличием *H. pylori*-инфекции в зубном

налете и *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями ЖКТ при использовании метода ПЦР отсутствует. Более простой в исполнении метод диагностики *H. pylori* — биохимический (быстрый уреазный тест). Частота встречаемости положительного уреазного теста при использовании в качестве субстрата зубного налета, по сведениям разных исследователей [23–26], колеблется от 79 до 100%. В ряде работ отмечается наличие статистически значимой корреляционной зависимости между степенью обсеменности *H. pylori* зубного налета (цитологический метод) и слизистой оболочки желудка (гистологический метод), а также практическое совпадение положительных результатов уреазного теста (43–100%) и частоты выявления *H. pylori* гистологическим методом и ПЦР (43–88%) в зубном налете. В связи с этим биохимический метод некоторые авторы [27] рассматривают как скрининговый, позволяющий выявить не только постоянных носителей инфекции в ротовой полости, но и больных *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями ЖКТ, в том числе и больных ФД.

В клинике факультетской терапии ВолГМУ в 2002 г. нами проводилось исследование, в рамках которого оценивался *H. pylori*-статус ротовой полости у 86 больных ФД и 45 здоровых лиц в 2 этапа. Вначале все больные были тестированы с помощью быстрого уреазного теста со средой Христенсена. На втором этапе, если результат биохимической диагностики *H. pylori* был положительным, все пациенты тестировались методом ПЦР. Результаты исследования показали, что по данным быстрого уреазного теста *H. pylori* в полости рта обнаружен у 76,74% больных ФД и 51,11% здоровых лиц. Вместе с тем верификация этих результатов методом ПЦР-диагностики продемонстрировала значительно меньшую частоту обнаружения *H. pylori*-инфекции. У больных ФД *H. pylori* методом ПЦР выявлен в 42,42% случаев, в контрольной группе — у 30,4% обследованных. Статистический анализ показал, что разница между частотой выявления *H. pylori* в полости рта больных ФД и здоровых лиц, по данным ПЦР-диагностики, оказалась статистически достоверной. Кроме того, в ходе исследования оценивалась частота обнаружения внегастритических симптомов ФД (фибромиалгический синдром) в зависимости от инфицированности *H. pylori* ротовой полости. Анализ частоты встречаемости симптомов фибромиалгии у больных ФД в зависимости от инфицированности ротовой полости хеликобактериями с использованием непараметрического критерия хи-квадрат показал, что ни один из облигатных или дополнительных симптомов фибромиалгического синдрома не был связан с положительным *H. pylori*-статусом ротовой полости. В то же время частота ведущих клинических симптомов ФД коррелировала с оральным хеликобактериозом, что указывает на необходимость исследования *H. pylori*-статуса ротовой полости у данной категории больных.

С учетом вышеизложенных обстоятельств, вероятнее всего, антихеликобактерия может быть полезна у больных ФД при условии выявления *H. pylori*-инфекции. Однако большинство ранее выполненных рандомизированных исследований, оценивающих эффективность эрадикации *H. pylori*-инфекции при ФД в сравнении с плацебо, до недавнего времени давали отрицательные результаты [28]. Действительно, в ряде работ было показано, что успешная эрадикация *H. pylori* приводит у большинства больных ФД к существенному улучшению и даже полному исчезновению диспепсических жалоб, нормализации секреторной и моторной функции желудка. При этом хорошее самочувствие пациентов, у которых эрадикация была успешной, сохранялось в течение длительного времени (на протяжении года). Однако большинство авторов пришло к выводу, что положительный эффект эрадикационной терапии прослеживается лишь у 20–25% пациентов с ФД и к тому же оказывается нестойким. Отмечалось также, что эта терапия не приводила к нормализации двигательной функции желудка. Что же касается дис-

пепсических расстройств, исчезающих на фоне лечения, то они, по их утверждению, быстро рецидивировали в последующее время [29].

В связи с этим среди практических врачей в последние годы сложилось устойчивое мнение, что препаратами первой линии лечения у больных ФД, независимо от *H. pylori*-инфицирования, должны быть кислотоснижающие препараты или прокинетики. Такой подход не предусматривал обязательного исследования пациентов на наличие *H. pylori*-инфекции. Лишь в случае неэффективности эмпирической терапии антисекреторными препаратами или прокинетиками проводилось *H. pylori*-тестирование, а при *H. pylori*-инфицированности таким пациентам в качестве второй линии лечения рекомендовалась эрадикация *H. pylori*-инфекции. Данному традиционному подходу во многом способствовали рекомендации Маастрихтского консенсуса-2 (2000 г.), в которых ФД отнесли к желательным, но не обязательным показаниям для эрадикации *H. pylori*-инфекции. В качестве же третьей линии лечения предлагались антидепрессанты, многочисленные фитопрепараты, разные психологические воздействия и нетрадиционные методы лечения.

В настоящее время подходы к ведению больных ФД несколько изменились. Этому способствовали систематические обзоры рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности основных стратегий лечения ФД, проведенные в последние 2–3 года [30]. И хотя большинство ранее рандомизированных исследований, оценивающих эффективность эрадикации *H. pylori*-инфекции при ФД в сравнении с плацебо, по заключению экспертов III Маастрихтского консенсуса (2005 г.), имели отрицательные результаты, их объем был недостаточен для того, чтобы оценить эффекты медикаментозного лечения. В качестве аргумента участники III Маастрихтского соглашения привели результаты последнего систематического обзора литературы из 13 хорошо спланированных контролируемых рандомизированных исследований, в которые было вовлечено всего 3068 *H. pylori*-позитивных больных ФД. В результате зафиксирована небольшая, но статистически значимая эффективность эрадикации *H. pylori*-инфекции (у 36% больных) по сравнению с плацебо (у 30% больных), при этом снижение относительного риска составило 9% при 95% доверительного интервала. Статистически значимой гетерогенности и асимметрии между исследованиями не выявлено. Полученные данные позволили сделать вывод, что у *H. pylori*-позитивных больных ФД эрадикация *H. pylori*-инфекции клинически эффективна [30].

Таким образом, данные последних систематических обзоров свидетельствуют о том, что и эрадикация *H. pylori*-инфекции при ФД оказывает на симптоматику умеренный, но достоверный клинический эффект. Согласно решению III Маастрихтского соглашения при установлении диагноза ФД во всех случаях следует применять стратегию «test and treat» с помощью дыхательного уреазного теста или определения фекального антигена *H. pylori*, а при ее выявлении — проводить курс антихеликобактерной терапии с контролем эрадикации.

Безусловным преимуществом эрадикации *H. pylori*-инфекции является и то, что она позволяет во многом предупредить у больных ФД в будущем развитие язвенной болезни и некардиального рака желудка. Согласно последнему систематическому обзору, охватывающему 2987 больных в 4 рандомизированных контролируемых исследованиях, наблюдавшихся в течение 5–8 лет, частота возникновения рака желудка в плацебогруппе составила 1,9% по сравнению с 0,9% в группе пациентов с ФД, у которых проводили эрадикацию. Уменьшение относительного риска составило 50% [30].

Таким образом, анализ последних систематических обзоров и накопленные в настоящее время данные дают основания считать пилорический хеликобактер, выявляемый

у большинства больных ФД, является возможным этиологическим фактором возникновения данной патологии, вызывающим нарушение моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, а также изменение висцеральной чувствительности. Проведение эрадикации *H. pylori*-инфекции может оказаться полезным у лиц с достоверным диагнозом ФД и является обязательным врачебным мероприятием при условии выявления бактерий, поскольку не только приводит к стойкой регрессии симптомов заболевания, но и снижает риск развития органической патологии желудка в последующие годы.

Литература

1. *Haas R., Burns B. P., Asahi M.* Patogenesis of *Helicobacter pylori* // *Cur. Opin. Gastroenterol.* 2001. Vol. 45. Suppl. 1. P. 1–5.
2. *Cats A. et al.* *Helicobacter pylori*. A true carcinogen? // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998. Vol. 10. P. 447–450.
3. *Pimanau S., Makarenka A., Voropaeva A.* Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among asymptomatic young adult population and patients with duodenal ulcer: study in Belarus // *Helicobacter.* 2004. Vol. 9 (5). P. 516.
4. *Аруин Л. И.* Из 100 инфицированных *Helicobacter pylori* рак желудка возникает у двоих. Кто они? // *Эксперим. клин. гастроэнтерология.* 2004. № 1 (внеочередной вып.). С. 12–18.
5. *Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А.* Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х, 1998. 496 с.
6. *Tack J., Talley N. J., Camilleri M. et al.* Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130 (5). P. 1466–1479.
7. *Talley N. J., Stanghellini V., Heading R. C. et al.* Functional gastrointestinal disorders // *Gut* 1999. Vol. 45. (Suppl. II). P. II37–42.
8. *Vakil N., Moayyedi P., Fennerty B., Talley N. J.* Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: Systematic Review and meta-analysis // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 131. P. 390–401.
9. *Flier S. N., Rose S.* Is Functional Dyspepsia of Particular Concern in Women? A Review of Gender Differences in Epidemiology, Pathophysiologic Mechanisms, Clinical Presentation, and Management // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. P. 644–653.
10. *Helicobacter pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure, 2000.* Dordrecht; Boston; London, 2000. P. 690.
11. *Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia // *Cochrane Database Syst Rev.* 2006. Vol. 2. CD002096.
12. *Исаков В. А., Домарадский И. В.* Хеликобактериоз. М.: ИД Медпрактика. 2003. 412 с.
13. *Camilleri M., Bharucha A. E.* Drawing a blank in functional dyspepsia? // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130. P. 593–606.
14. *Минушкин О. Н.* Функциональная диспепсия // *Consillium medicum.* 2006. Т. 8, № 1. С. 17–19.
15. *Алексеев С. А., Логинов А. Ф., Крапивная О. В., Николаева А. Е.* Соответствие Римских критериев II и III в диагностике функциональной диспепсии и сравнительная оценка эффективности ее лечения малыми дозами фамотидина // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* 2006. № 5. С. 25–27.
16. *Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / Под ред. В. Т. Ивашкина.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
17. *Курилович С. А., Решетников О. В., Шлыкова Л. Г.* Некоторые итоги и перспективы изучения *Helicobacter pylori*-инфекции в Западной Сибири // *Педиатрия.* 2002. № 2 (прил.). С. 65–71.

18. Цимбалистов А. В., Робакидзе Н. С. Пародонтологический статус «Helicobacter pylori-инфицированных больных язвенной болезнью» // Труды 6-го съезда Стоматологической Ассоциации России. 2000. С. 255–257.
19. Desai H. G., Gill H. H., Shankaran K. et al. Dental plaque: A permanent reservoir of Helicobacter pylori? // Scand. J. Gastroenterol. 1991. Vol. 26. P. 1205–1208.
20. Banatvala N., Lopez C. R., Owen R. et al. Helicobacter pylori in dental plaque // Lancet. 1993. Vol. 341. P. 380.
21. Nguyen A. M. N., El-Zaatari F. A. K., Gra-ham D. Y. Helicobacter pylori in the oral cavity: a critical review of the literature // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 1995. Vol. 76. P. 705–709.
22. Робакидзе Н. С. Состояние полости рта у Helicobacter pylori-инфицированных больных при различных вариантах течения язвенной болезни: Автореф. дис. . . . канд. мед. наук. СПб., 2000. 20 с.
23. Mravak Stipetic M., Gall Troselj K., Lukac J. et al. Detection of Helicobacter pylori in various oral lesions by nested polymerase chain reaction (PCR) // J. Oral. Pathol. Med. 1998. Vol. 27. Suppl. 1. P. 1–3.
24. Oshowo A., Gillam D., Botha A. et al. Helicobacter pylori: the mouth, stomach, and gut axis // Ann. Periodontol. 1998. Vol. 3. Suppl. P. 276–280.
25. Riggio M. P., Lennon A. Identification by PCR of Helicobacter pylori in subgingival plaque of adult periodontitis patients // J. Med. Microbiol. 1999. Vol. 48. Suppl. 3. P. 317–322.
26. Schein W., Meryn S. Helicobacter pylori and the mouth cavity — overview and perspectives // Wien. klin. Wschr. 1994. Bd 106. N 17. P. 547–549.
27. Singh K., Kumar S., Jaiswal M. S. et al. Absence of Helicobacter pylori in oral mucosal lesions // J. Indian. Med. Assoc. 1998. Vol. 96. Suppl. 6. P. 177–178.
28. Исаков В. А. Маастрихт-3 — 2005: Флорентийская мозаика противоречий и компромиссов // Экспер. клинич. гастроэнтерология. 2006. № 1. С. 78–83.
29. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. 2006. Vol. 130 (5). P. 1377–1390.
30. Пиманов С. И., Сливончик Н. Н. Римский III Консенсус: избранные разделы и комментарии. Пособие для врачей. Витебск: Изд-во ВГМУ, 2006.

Статья поступила в редакцию 20 октября 2010 г.