

УДК 616.33/34-008.1-07

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 (обзор литературы)

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 МАЛТ-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. Метаанализ результатов работ [8–10] свидетельствует о том, что по мнению 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 обнаруживаются при варианте ФД с эпигастральным болевым синдромом, наоборот, 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 (TNF- α), продукция которых усиливается присутствием хеликобактерной инфекции. Однако данную точку зрения разделяют

© О. Н. Родионова, Н. В. Трубина, Э. Ю. Реутова и др., 2008

далеко не все ученые. Так, по мнению некоторых из них четкая ассоциация между этими двумя факторами пока не доказана. В ряде работ большой группы авторов не было найдено каких-либо различий в характере и выраженности нарушений моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также в 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 играть 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 склоняются 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 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 обнаружения 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 [23]. 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 [24] корреляционная зависимость между наличием *H. pylori*-инфекции в зубном налете и *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями ЖКТ в случае использования 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 [25–28], колеблется от 79 до 100 %. В ряде работ отмечается наличие статистически значимой корреляционной зависимости между степенью обсемененности *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 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 [29].

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 два 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 показали, что по данным быстрого уреазного теста *H. pylori* в полости рта обнаружен у 76,74 % больных ФД и у 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 χ^2 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 мы можем считать, что, вероятнее всего, антихеликобактерная терапия 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 [30]. 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 функций желудка. При этом хорошее самочувствие пациентов, у которых эрадикация была успешной, сохранялось в течение длительного времени (на протяжении года). Вместе с тем большинство авторов пришли

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 диспепсических расстройств, исчезающих на фоне лечения, то они, по утверждению исследователей, быстро рецидивировали в последующее время [31].

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.

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 [32]. 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 итоге 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 [32].

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 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 % [32].

Итак, анализ последних систематических обзоров и накопленные в настоящее время данные дают основания считать, что 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.

Summary

Rodionova O. N., Trubina N. V., Reutova E. V., Vidicer R. V., Babayeva A. R. Relationship of functional dyspepsia and *H. pylori* infection from perspective of evidence based medicine (Publications review).

The article presents a survey of modern conceptualization of *H. pylori* role in functional dyspepsia etymology and our own definition of *H. pylori* infection in a mouth cavity of patients with this pathology is given. Contamination of a stomach mucous membrane with *H. pylori* results in developing chronic *H. pylori* gastritis, which in some patients is accompanied with gastric dysmotility and splanchnesthetic sensibility changes. Eradication of *H. pylori* infection can be useful in patients with the definite diagnosis of functional dyspepsia.

Key words: functional dyspepsia, *H. pylori*, cytokines, interleukins.

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 cancerogen? // *Eur. J. Gastroenterol. and 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. клинич. гастроэнтерол.* 2004. № 1. С. 12–18.
5. Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М., 1998. 496 с.
6. Tack J., Talley N. J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterol.* 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. 37–42.
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 // *Gastroenterol.* 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 // *Amer. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. P. 644–653.
10. *Helicobacter pylori*: Basic Mechanisms to Clinical Cure. Dordrecht; Boston; London, 2000. 690 p.
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., 2003. 412 с.
13. Camilleri M., Bharucha A. E. Drawing a blank in functional dyspepsia? // *Gastroenterol.* 2006. Vol. 130. P. 593–606.
14. Минушкин О. Н. Функциональная диспепсия // *Consil. Med.* 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 // *Клинич. персп. гастроэнтерол. гепатол.* 2006. № 5. С. 25–27.

16. Клинические рекомендации: Гастроэнтерология / Под ред. В. Т. Ивашкина. М., 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 (Прилож.). 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., Shankanan 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. Banatvala N., Lopez C. R., Owen R. et al. *Helicobacter pylori* in dental plaque // Lancet. 1993. Vol. 341. P. 380.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Schein W., Meryn S. *Helicobacter pylori* and the mouth cavity — overview and perspectives // Wien. klin. Wschr. 1994. Bd 106. H. 17. S. 547–549.
29. 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.
30. Исаков В. А. Маастрихт-3 — 2005: Флорентийская мозаика противоречий и компромиссов // Экспер. клинич. гастроэнтерол. 2006. № 1. С. 78–83.
31. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterol. 2006. Vol. 130. № 5. P. 1377–1390.
32. Пиманов С. И., Силивончик Н. Н. Римский III Консенсус: избранные разделы и комментарии: Пособие для врачей. Витебск, 2006.

Статья принята к печати 18 июня 2008 г.