



Г. Д. Фадеенко, А. Е. Гріднев

ГУ «Национальный институт терапии
имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и *Helicobacter pylori*

Представлены результаты исследований, проведенных в последние годы и посвященных изучению взаимосвязи гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и *Helicobacter pylori*. Проанализированы последние рекомендации относительно необходимости эрадикации *Helicobacter pylori* при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, *Helicobacter pylori*.

В последнее десятилетие в мировой литературе все больше публикаций, касающихся проблемы взаимосвязи гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и *Helicobacter pylori*. Это обусловлено тем, что на фоне уменьшения распространенности в мире хеликобактерной инфекции увеличивается частота ГЭРБ. Зачастую приходится сталкиваться с полярными точками зрения на этот вопрос: от категорических утверждений об отсутствии какой-либо взаимосвязи до признания важной роли *H. pylori* в генезе ГЭРБ. Существует мнение, что развитие *H. pylori*-ассоциированного гастрита защищает от дальнейшего развития ГЭРБ. Согласно другой концепции развитие ГЭРБ зависит от характера и тяжести *H. pylori*-ассоциированного гастрита [1, 7, 9, 17, 24, 27, 28].

Большинство данных касаются взрослой популяции, так как серьезных исследований в области педиатрии проведено немного. Результаты клинических исследований взаимосвязи между *H. pylori* и ГЭРБ являются спорными и не дают однозначного ответа. По данным метаанализа крупных исследований, частота выявления *H. pylori* при ГЭРБ у взрослых составляет в среднем около 39%, что значительно ниже, чем в популяции. Так, J. Wu и соавт. установили, что у жителей Гонконга распространенность *H. pylori* у больных ГЭРБ составляет 31%, а в группе контроля — 61% [30]. С другой стороны, исследования, проведенные в странах с низкой рас-

пространенностью *H. pylori*, продемонстрировали практически одинаковые показатели распространенности *H. pylori* у больных ГЭРБ по сравнению с контролем. Так, американские исследователи S. Oberg и соавт. не обнаружили взаимосвязи между наличием в антральном отделе *H. pylori* и клинико-эндоскопическими и гистологическими проявлениями ГЭРБ [16].

В настоящее время также отсутствуют убедительные доказательства того, что инфекция *H. pylori* может влиять на тонус нижнего пищеводного сфинктера у больных ГЭРБ [18, 22, 21]. Согласно исследованиям F. Zerbib и соавт., частота расслабления нижнего пищеводного сфинктера существенно не отличается у *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-отрицательных лиц [23].

Частота обнаружения *H. pylori* при разных формах ГЭРБ неодинакова: *H. pylori* ассоциируется с менее тяжелыми формами ГЭРБ. Так, G. Manes и соавт. обнаружили повышенную частоту встречаемости хеликобактерной инфекции у больных с неэрозивной формой ГЭРБ по сравнению с больными с эрозивной формой и здоровыми лицами (62, 36 и 40% соответственно) [15]. Эти данные подтвердили исследования J. Wu и соавт. и T. Koike и соавт., которые показали, что *H. pylori*-положительные пациенты имеют более легкое течение ГЭРБ по сравнению с *H. pylori*-отрицательными пациентами [12, 30].

Однако выявление *H. pylori* преимущественно при легких формах ГЭРБ может быть обусловлено разной вирулентностью штаммов хеликобактера [5]. По данным ряда авторов, более виру-

лентные штаммы *H. pylori* ассоциированы с более легкими формами ГЭРБ. Так, J. Vicari и соавт. выявили обратную связь между распространенностью *H. pylori*-CagA и осложнениями ГЭРБ: распространенность *H. pylori*-CagA-положительных лиц в контрольной группе составила 42,3 %, среди пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ — 41,2 %, с эрозивной — 30,8 %, при пищеводе Барретта — 13,3 %, при пищеводе Барретта с аденокарциномой или дисплазией — 0 % [26]. Исследователи A. Csendes и соавт. на основе данных многоцентрового рандомизированного исследования доказали протективную роль CagA-штаммов *H. pylori* при рефлюкс-эзофагите. Ими был предложен возможный механизм протекторного действия *H. pylori*: индуцируя Т-хелперный ответ и продукцию противовоспалительных цитокинов *H. pylori* приводит к нарушению местного симпатического тонуса на фоне усиления общего, что способствует ингибированию воспаления в пищеводе и нижнем пищеводном сфинктере. Основываясь на этих данных, некоторые исследователи делают вывод о том, что *H. pylori* играет протективную роль по отношению к пищеводу.

M. Voutilainen и соавт. по результатам многофакторного анализа данных более 1 тыс. пациентов установили, что у пациентов с хроническим хеликобактерным гастритом именно хеликобактерная инфекция достоверно коррелировала с воспалением слизистой оболочки кардиального отдела желудка, тогда как у пациентов без хронического хеликобактерного гастрита воспаление слизистой оболочки кардиального отдела желудка коррелировало с эрозивным эзофагитом [29]. O. Pieramico и M. Zanetti, обследовав 171 пациента, показали, что воспаление и кишечная метаплазия кардии связаны с хеликобактерной инфекцией и не связаны с ГЭРБ [19].

Взаимосвязь между эрадикацией *H. pylori* и развитием симптомов ГЭРБ и/или эндоскопического эзофагита также является спорной. По данным H. Namada и соавт., при ликвидации *H. pylori* у больных с гастритом тела желудка увеличивается частота рефлюкс-эзофагита. Так, частота этого показателя через 3 года мониторинга составила 18 % у пациентов с успешной эрадикацией *H. pylori* и 0,3 % у *H. pylori*-положительных пациентов [10].

J. Labenz и соавт. показали, что эрадикация *H. pylori*-инфекции может спровоцировать развитие рефлюкс-эзофагита у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: заболеваемость рефлюкс-эзофагитом в течение трех лет повысилась более чем в два раза по сравнению с *H. pylori*-позитивными пациентами [13].

C. Fallone и соавт. установили, что через год после антихеликобактерной терапии рефлюкс-эзофагит встречался значительно чаще среди пациентов с успешной эрадикацией при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (37 %), чем у других пациентов (13 %) [8].

В данном аспекте обращают на себя внимание данные, полученные группой российских авторов (В. В. Чернин и соавт.), которые предприняли попытку рассмотреть роль *H. pylori* как составной части обычной мукозной микрофлоры эзофагогастроуденальной зоны. Результаты их исследований показали, что в период обострения эзофагита в микробиоценозе наблюдается отчетливое снижение частоты встречаемости *H. pylori*. Это подтверждает их предположение, что *H. pylori*, как и другие представители нормофлоры, способствует колонизационной резистентности и стимулирует иммунные механизмы защиты слизистой оболочки эзофагогастроуденальной зоны, ее отсутствие негативно сказывается на защитных механизмах [4].

Ряд исследователей получили данные о том, что у больных ГЭРБ ликвидация хеликобактерной инфекцией не оказывает влияния на течение ГЭРБ. N. Vakil и соавт. через 6 мес после эрадикационной терапии не выявили достоверных различий в частоте новых симптомов ГЭРБ у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с успешной эрадикацией и *H. pylori*-положительных пациентов (22 и 15 % соответственно) [25].

K. McColl и соавт. при наблюдении в сроки от одного до трех лет 97 пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и/или желудка также не установили, что ликвидация хеликобактерной инфекции способствует повышению частоты вновь возникших симптомов ГЭРБ [14].

S. Tefera и соавт. показали, что эрадикация *H. pylori* не вызывает каких-либо изменений желудочно-пищеводного рефлюкса [20]. A. Axon и соавт. (рандомизированное двойное слепое исследование более 250 *H. pylori*-положительных пациентов с легкой формой ГЭРБ) показали, что по сравнению с контрольной группой *H. pylori*-положительных пациентов эрадикация *H. pylori* существенно не изменила течение ГЭРБ [6].

Согласно последнему Американскому консенсусу по гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, разработанному Американским колледжем гастроэнтерологии, с учетом данных доказательной медицины не рекомендуется проводить скрининг на инфицированность *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ. Также не показано лечение

инфекции *H. pylori* как рутинный метод антирефлюксной терапии [3,11]. Данные рекомендации, хоть и относятся к строгим, но имеют низкий уровень доказательств, что обосновывает необходимость проведения дальнейших исследований.

В резолюции 4-го Маастрихтского консенсуса также содержится вывод о том, что как сама хеликобактерная инфекция, так и ее эрадикация не оказывают влияния на течение и эффективность терапии ГЭРБ. Негативная ассоциация

хеликобактерной инфекции имеет место только с пищеводом Барретта и аденокарциномой пищевода [2].

В настоящее время общепризнанно, что инфекция *H. pylori* не играет большой роли в патогенезе ГЭРБ и не является причиной ее возникновения, а эрадикация *H. pylori* не способствует возникновению ГЭРБ и не ухудшает ее течение. Однако для получения доказательной базы необходимо провести ряд дополнительных клинических исследований и метаанализов.

Список литературы

1. Ахмедов В.А., Афанасьева И.Н., Турилова Е.С. Частота встречаемости, клинические и эндоскопические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных после эрадикации *Helicobacter pylori* // Сиб. журн. гастроэнтерол., гепатол. — 2001. — № 3. — С. 119—120.
2. Передерий В.Г., Ткач С.М. Маастрихтский консенсус IV — 2010: основные положения и их актуальность для Украины // Сучасна гастроентерол. — 2011. — № 6 (62). — С. 133—136.
3. Ткач С.М. Ведение больных гастроэзофагеальной болезнью в свете последнего американского консенсуса // Гастроэнтерология. — 2013. — № 2 (48). — С. 108—113.
4. Чернин В.В., Бондаренко В.М., Червинец В.М., Базлов С.Н. *Helicobacter pylori* как составная часть микробиоценоза микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны в норме и при патологии // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2011. — № 8. — С. 66—72.
5. Arents N.L., van Zvet A.A., Thijs J.C. et al. The importance of vacA, cagA, and iceA genotypes of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux disease // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 2603—2608.
6. Axon A.T., Bardhan K.D., Moayyedi P., Dixon M.F., Brown L. Does eradication of *Helicobacter pylori* influence the recurrence of symptoms in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease? A randomised double blind study // Gastroenterology. — 1999. — Vol. 116. — P. A117.
7. Dent J. *Helicobacter pylori* and reflux disease // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1999. — Vol. 11 (suppl. 2). — P. 51—57.
8. Fallone C., Barkun A., Friedman G. et al. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95. — P. 914—920.
9. Fennerty M.B. Carditis and intestinal metaplasia of the cardia is reflux related // Hunt R.H. and Tytgat G.N.J. *Helicobacter pylori* — basic mechanisms to clinical cure 2000. — Dordrecht. Kluwer Academic, 2000. — P. 295—298.
10. Hamada H., Haruma K., Mihara M. et al. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14. — P. 729—735.
11. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and Management of gastroesophageal reflux disease // Am. J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 108. — P. 308—328.
12. Koike T., Ohara S., Sekine H. et al. *Helicobacter pylori* infection inhibits reflux esophagitis by inducing atrophic gastritis // Am. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 94. — P. 3468—3472.
13. Labenz J., Blum A., Bayerdorffer E. et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis // Gastroenterology. — 1997. — Vol. 112. — P. 1442—1447.
14. McColl K., Dickson A., El-Nujumi A. et al. Symptomatic benefit 1—3 years after *H. pylori* eradication in ulcer patients: impact of gastroesophageal reflux disease // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95. — P. 101—105.
15. Manes G., Mosca S., Laccetti M. et al. *Helicobacter pylori* infection, pattern of gastritis, and symptoms in erosive and nonerosive gastroesophageal reflux disease // Scand. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 34. — P. 658—662.
16. Oberg S., Peters J.H., Nigro J.J. et al. *Helicobacter pylori* is not associated with the manifestations of gastroesophageal reflux disease // Arch. Surg. — 1999. — Vol. 134. — P. 722—726.
17. O'Connor H.J. Gastro-oesophageal reflux disease, *Helicobacter pylori* and gastric cardia. A tale of two pathologies? // Digest. Liver. Dis. — 2000. — Vol. 32. — P. 573—576.
18. Penagini R., Hebbard G., Horowitz M. et al. Motor function of the proximal stomach and visceral perception in gastro-oesophageal reflux disease // Gut. — 1998. — Vol. 42. — P. 251—257.
19. Pieramico O., Zanetti M.V. Relationship between intestinal metaplasia of the gastro-oesophageal junction, *Helicobacter pylori* infection and gastroesophageal reflux disease: a prospective study // Digest. Liver. Dis. — 2000. — Vol. 32. — P. 567—572.
20. Tefera S., Hatlebakk J., Berstad A. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1999. — Vol. 13. — P. 915—920.
21. Thumshirn M., Camilleri M., Saslow S.B. et al. Gastric accommodation in non-ulcer dyspepsia and the roles of *Helicobacter pylori* infection and vagal function // Gut. — 1999. — Vol. 44. — P. 55—64.
22. Zerbib F., Bruley des Varannes S., Ropert A. et al. Proximal gastric tone in gastro-oesophageal reflux disease // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1999. — Vol. 11. — P. 511—515.
23. Zerbib F., Bicheler V., Bruley des Varannes S., Galmiche J.P. *Helicobacter pylori* infection does not affect TLESRs induced by gastric distension and exogenous cholecystokinin in healthy humans // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118. — P. A492.
24. Zerbib F., De Koster E., Galmiche J.P. *Helicobacter pylori* and the oesophagus // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 16 (suppl. 1). — P. 33—38.
25. Vakil N., Hahn B., Mc Sorley D. Recurrent symptoms and gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcer treated for *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — N 14. — P. 45—51.
26. Vicari J.J., Peek R.M., Falk G.W. et al. The seroprevalence of cagA-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 115. — P. 50—57.
27. Weinstein W.M. Carditis and cardia intestinal metaplasia are *Helicobacter pylori*-related // Hunt R.H., Tytgat G.N.J. *Helicobacter pylori* — basic mechanisms to clinical cure 2000. — Dordrecht. Kluwer Academic, 2000. — P. 299—306.

28. Vakil N., van Zanden S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal Definition and classification of Gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1900—1920.
29. Voutilainen M., Färkkilä M., Mecklin J.P. et al. Chronic inflammation at the gastroesophageal junction (carditis) appears to be a specific finding related to *Helicobacter pylori* infection and gastroesophageal reflux disease. The Central Finland Endoscopy Study Group // Am. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 94. — P. 3175—3180.
30. Wu J.C., Sung J.J., Chan F.K. et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with milder gastroesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14. — P. 427—432.

Г. Д. Фадеєнко, О. Є. Гріднев

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба і *Helicobacter pylori*

Представлено результати досліджень, проведених за останніх 10 років і присвячених вивченню взаємозв'язку між гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою і *Helicobacter pylori*. Проаналізовано останні рекомендації щодо необхідності ерадикації *Helicobacter pylori* при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, *Helicobacter pylori*.

G. D. Fadeenko, A. E. Gridnev

GI «L. T. Mala National Therapy Institute of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori*

The authors present results of the trials carried out over the past 10 years to examine the relationship of gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori*. The latest recommendations have been analyzed relating to the necessity of of *Helicobacter pylori* eradication at GERD.

Key words: gastroesophageal reflux disease, *Helicobacter pylori*.

Контактна інформація

Фадеєнко Галина Дмитрівна, д. мед. н., проф., директор ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» 61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а
Тел. (57) 373-90-32. E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 22 січня 2014 р.