

Изучение течения неэрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после эрадикации *Helicobacter pylori*

О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, А.М. Чеботарева, А.П. Осокина, А.Г. Шулешова
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Влияние эрадикационной терапии больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) на течение сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) не достаточно исследовано. Изучалось течение неэрозивной формы рефлюксной болезни (НЭРБ) у 51 больного ЯБДК после успешной эрадикации. Контрольную группу составили 27 человек с неэффективной эрадикационной терапией. Проведенное исследование показало, что успешное эрадикационное лечение больных ЯБДК в 56,8% случаев приводило к уменьшению или исчезновению клинических симптомов ГЭРБ. Частота развития эрозивных форм ГЭРБ была одинаковой в основной и контрольной группе. Это говорит о том, что эрадикационная терапия не влияла на развитие эрозивного эзофагита (ЭЭ). Последующее наблюдение в течение 3 лет за больными с развившимся ЭЭ после эффективной эрадикационной терапии показало, что в 70% случаев наблюдалось исчезновение эрозий пищевода даже при отсутствии какого-либо лечения.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрадикационная терапия, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, течение неэрозивных форм ГЭРБ.

Effects of eradication therapy at the course of accompanying gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients with duodenal ulcer (DU) has not been studied well enough yet. The course of nonerosive forms of reflux disease after successful eradication was studied in 51 patient. In the control group there were 27 patients with ineffective eradication therapy. The study performed has shown that the successful eradication therapy in patients with duodenal ulcer had resulted in the reduction and disappearance of UD clinical symptoms in 56.8% of cases. The incidence of GERD erosive forms was similar both in the studied and control groups. It indicated that eradication therapy had not any effects at the development of erosive esophagitis. 3-year follow-up of patients with developed erosive esophagitis after successful eradication therapy has shown that in 70% of cases esophageal erosive lesions disappeared without any treatment.

Key words: gastroesophageal reflux disease, eradication therapy, duodenal ulcer disease, course of nonerosive form of gastroesophageal reflux disease .

Долгое время оставался нерешенным вопрос о роли *H. pylori* и его эрадикации в формировании, поддержании и рецидивировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). На этот счет существует различные точки зрения. Сторонники одной из них считают, что после успешной эрадикации симптомы ГЭРБ развиваются у 37% больных [Fallone С.А., Barcun А.Н., Friedman G. et al., 2000]. Повышение частоты ГЭРБ после эрадикации *Helicobacter pylori* связывают с уменьшением выработки гастрина, который влияет на тонус нижнего пищеводного сфинктера [8, 10]. В дальнейшем концепция о возникновении ГЭРБ после эрадикации была опровергнута [10]. Однако критика данной концепции была направлена в основном на то, чтобы доказать отсутствие отрицательного влияния эрадикации на течение ГЭРБ, а не на то, чтобы установить течение ГЭРБ.

Существует также другая точка зрения о положительном влиянии эрадикации на течение ГЭРБ, особенно у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) [4, 12].

Доминирующей точкой зрения является положение об отсутствии влияния эрадикации *H. pylori* на течение ГЭРБ, что подкреплено многочисленными исследованиями. Как показал систематический обзор 27 исследований, у пациентов с ГЭРБ эрадикация *Helicobacter*

pylori не влияет на тяжесть заболевания и частоту рецидивов [1, 9].

Существующие данные о влиянии эрадикации на течение ГЭРБ противоречивы.

В связи с этим, целью настоящего исследования явилось изучение течения неэрозивной формы рефлюксной болезни (НЭРБ) у больных ЯБДК после успешной эрадикации.

Задачи исследования:

- Изучение динамики клинической картины, данных эндоскопии и морфологии слизистой оболочки желудка у больных ЯБДК в сочетании с НЭРБ после успешной эрадикации.
- Сопоставление полученных данных с течением НЭРБ у больных *H. pylori*-ассоциированной ЯБДК после безуспешной эрадикационной терапии.
- Изучение анамнестических данных, клинических проявлений и других факторов, способствующих развитию эрозивной формы рефлюксной болезни (ЭРБ) у больных ЯБДК после успешной эрадикации.

Материалы и методы

Изучен 51 больной ЯБДК с сопутствующей НЭРБ с успешно проведенной эрадикационной терапией (1-я

группа). Средний возраст больных НЭРБ составлял $46,9 \pm 16,9$ года, мужчин было 30 (58,8%), женщин – 21 (41,2%).

2-ю группу (группа сравнения) составили 27 больных ЯБДК в сочетании с НЭРБ, после безуспешной эрадикации. Средний возраст составил $54,7 \pm 14,6$ года, мужчин было 16 (59,3%), женщин – 11 (40,7%).

Достоверных различий между изучаемыми группами по возрасту, полу, длительности заболевания не было. Группы больных были также сопоставимы по частоте, времени возникновения, интенсивности и продолжительности изжоги.

После эрадикации оценивалось клиническое течение ГЭРБ (по данным опросника). Для оценки симптомов использовался расчетный показатель в баллах

Таблица 1

Оценка симптомов в настоящем исследовании

Параметр	Характеристика	Балл
Частота	Отсутствует	0
	Менее 2 раз в неделю	1
	2-6 раз в неделю	2
	Ежедневно	3
Время возникновения	Отсутствует	0
	Только днем	1
	Только ночью	1
	Днем и ночью	2
Интенсивность	Отсутствует	0
	Легкая (можно не замечать, если не думать)	1
	Средняя (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон)	2
	Тяжелая (нарушает дневную активность или сон)	3
Продолжительность	Отсутствует	0
	Несколько минут	1
	Длительные	2

от 0 (симптом отсутствует) до 10 (выражен максимально).

Данный расчетный показатель использовался для каждого симптома. Ухудшением течения ГЭРБ считалось увеличение показателя на 2 балла, улучшением – уменьшение его на 2 балла и более (за период наблюдения) [11].

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) со взятием биопсии и морфологическим изучением биоптатов проводилась до и после эрадикации – ежегодно.

Быстрый уреазный тест (БУТ) для выявления *Helicobacter pylori* (НР) и эндоскопическую рН-метрию проводили при каждой ЭГДС.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программ статистического анализа Statistica 6.0 for Windows. Описательная статистика представлена в виде средних величин, и их ошибки ($M \pm m$). Сравнения средних величин проводили с расчетом *t*-критерия Стьюдента, за статистически значимые принимали отличия на уровне $p < 0,05$. Применялись также непараметрические методы статистического анализа: критерий χ^2 (точный критерий Фишера).

Результаты и обсуждение

Динамика клинической картины после эрадикации

В 56,8% случаев у пациентов основной группы наблюдалось уменьшение/исчезновение клинических симптомов ГЭРБ. При оценке по расчетному показателю наблюдали уменьшение изжоги с $7,4 \pm 1,8$ до $4,4 \pm 1,2$ балла. Из них 33,3% больным удалось полностью избавиться от проявлений ГЭРБ и ее главного симптома – изжоги. Это достоверно превышало аналогичные показатели группы сравнения, в которой уменьшение клинической симптоматики отметили в 3,7%, исчезновение – в 7,4% случаев. У 10 (19,6%) больных 1-й группы произошло усиление изжоги и других проявлений ГЭРБ, во 2-й группе усиление симптоматики наблюдали в 18,5% случаев (различия недостоверны).

Таким образом, эффективно проведенная эрадикационная терапия в большинстве случаев приводила к уменьшению частоты и интенсивности симптомов ГЭРБ, во время как при неэффективной эрадикации НР-инфекции какого-либо влияния на симптомы ГЭРБ в 70,3% случаев не наблюдали.

Динамика эндоскопической картины после эрадикации

В табл. 2 представлена динамика эндоскопической картины у больных 1-й и 2-й групп.

В 1-й группе после успешной эрадикации развитие эрозивного эзофагита (ЭЭ) наблюдалось у 19,6% больных, в группе сравнения развитие эрозивного эзофагита отмечалось в 22,2% случаев, при сравнении двух групп достоверных различий не получено. Появление ЭРБ отмечалось через 2–10 мес наблюдения.

Факторы, способствующие развитию эрозивного эзофагита после эрадикации

Для изучения значимости данных факторов сравнивали клиничко-anamнестические данные 10 больных с развившимся после эрадикации ЭЭ (группа 1А) с аналогичными показателями у пациентов после успешно проведенной эрадикации, у которых ЭЭ не развился (группа 1В). Были проанализированы различные факторы, которые могли бы, так или иначе, способствовать появлению эрозивной формы заболевания [2, 3, 5, 7]. К ним были отнесены: возраст; индекс массы тела и его прирост после эрадикации; длительность язвенной болезни и ГЭРБ; режим и характер питания; курение; употребление алкоголя; прием лекарств, влияющих на тонус НПС; наличие или отсутствие терапии антацидами и блокаторами секреции; данные морфологии слизистой оболочки желудка (активность воспалительного процесса, степень инфильтрации лимфоцитами,

Таблица 2

Динамика эндоскопической картины у больных 1 и 2 групп

	1-я группа		2-я группа	
	исходно <i>n</i> (%)	после эрадикации <i>n</i> (%)	исходно <i>n</i> (%)	после эрадикации <i>n</i> (%)
Эндоскопически негативная рефлюксная болезнь	51 (100)	41 (80,4)	27 (100)	21 (77,8)
Эрозивный эзофагит	0	10 (19,6)	0	6 (22,2)

Таблица 3

Факторы, способствующие развитию эрозивного эзофагита после успешно проведенной эрадикационной терапии

Показатель	1А группа (n=10) n (%)	1В группа (n=41) n (%)	χ^2 ; P
Пол: женский мужской	1(10) 9(90)	20(43,9)* 21(56,1)*	4,99; 0,02 4,99; 0,02
ГПОД	6(60)	11(26,8)*	5,71; 0,02
Симптомы ГЭРБ присутствуют вне обострений язвенной болезни	10(100)	23(56,1)*	6,78; 0,009
Симптомы ГЭРБ при обострении язвенной болезни: появляются усиливаются не зависят от обострений	0 2(20) 8(80)	17(41,5%)* 18(43,9%)* 6(14,6%)*	6,5; 0,01 НД 17,3; 0,0000

* Различия между группами достоверны ($p < 0,05$); НД – недостоверные отличия.

степень атрофии, степень обсемененности НР). Однако достоверных различий между сравниваемыми группами по вышеуказанным показателям не наблюдали. Достоверные отличия были получены в отношении лишь нескольких факторов (табл. 3).

При сравнении групп видно, что к факторам, способствующим развитию ЭЭ, можно отнести: грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, мужской пол, а также наличие симптомов ГЭРБ вне обострения язвенной болезни и отсутствие зависимости течения ГЭРБ от обострений язвенной болезни.

Возможно, к развитию ЭЭ имеют отношение повышение ИМТ, изменение характера и режима питания, расширение рациона питания после купирования обострений ЯБ, употребление алкоголя, отмена до того по-

Таблица 4

Факторы, способствующие развитию эрозивного эзофагита после безуспешной эрадикационной терапии

Показатель	2А группа (n=6) n (%)	2В группа (n=21) n (%)	χ^2 ; P
Пол: женский мужской	0(0) 6(100)	11(52,4)* 10(47,6)*	5,3; 0,02 5,3; 0,02
ГПОД	4(66,7)	5(23,8)*	3,9; 0,04
Симптомы ГЭРБ присутствуют вне обострений язвенной болезни	4(66,7)	16(76,2)	НД
Симптомы ГЭРБ при обострении язвенной болезни: появляются усиливаются не зависят от обострений	3(50) 1(16,7) 2(33,3)	5(23,8) 8(38,1) 8(38,1)	НД НД НД

* Различия между группами достоверны ($p < 0,05$); НД – недостоверные отличия.

стоянно получаемых противоязвенных препаратов, однако полученные различия по этим показателям были не достоверными, что может быть связано с малочисленностью групп.

Результаты изучения аналогичных факторов в 2-й группе представлены в табл. 4. Группа 2А – пациенты с развившимся ЭЭ, группа 2В – сохранившие НЭРБ.

Как видно из таблицы, достоверные различия между группами получены только в отношении мужского пола и наличия ГПОД. Тогда как более четкой зависимости развития ЭЭ от обострения язвенной болезни у данной группы не было. С другой стороны, в данной группе обострения язвенной болезни наблюдались у 83,3% больных, чем также можно объяснить прогрессию НЭРБ.

Группа больных, у которых отмечен переход НЭРБ в эрозивную форму [10 больных после успешной (группа

Динамика клинической картины и данных ЭГДС у больных 1А и 2А групп

Таблица 5

Показатель	До эрадикации		0-1 год		После курсового лечения ЭЭ		1-2 года		2-3 года
	1А	2А	1А	2А	1А	2А	1А	2А	1А
ЭГДС ЭНРБ	10(100)	6(100)	-	-	10(100)	6(100)	8(80)	-	7(70)
ЭЭ	-	-	10(100)	6(100)	-	-	2(20)	6(100)	3(30)
<i>H. pylori</i> +	10(100)	6(100)	-	6(100)	-	6(100)	2(20)	6(100)	4(40)
<i>H. pylori</i> -	-	-	10(100)	-	10(100)	-	8(80)	-	6(60)
Изжога всего	10(100)	6(100)	10(100)	6(100)	7(70)	6(100)	7(70)	6(100)	7(70)
Исчезновение/уменьшение	-	-	2(20)	-	5(50)	-	3(30)	-	3(30)
Без динамики	-	-	2(20)	3(50)	3(30)	6(100)	5(50)	-	5(50)
Усиление	-	-	6(60)	3(50)	2(20)	-	2(20)	6(100)	2(20)
Общий показатель	6,6±0,9	6,67±1,1	7,4±1,7	8±1,3	4,5±2,5	7,9±1,4	4,9±2,7	8,0±1,2	5,3±3,2
Тошнота	1(10)	2(33,3)	1(10)	3(50)	1(10)	3(50)	1(10)	3(50)	1(10)
Лечение проводилось	8(80)	4(66,7)	10(100)	6(100)	4(40)	4(66,7)	3(30)	4(66,7)	3(30)
Нет лечения	2(20)	2(33,3)	0	0	6(60)	2(33,3)	7(70)	2(33,3)	7(70)

1 А) и 6 больных после безуспешной эрадикации (группа 2 А) наблюдалась в течение $3,2 \pm 1,2$ года. Всем больным назначались ингибиторы протонной помпы в стандартных дозах на 4–8 нед (в зависимости от тяжести эзофагита по данным ЭГДС) с последующим эндоскопическим контролем через 2 мес. У всех больных отмечены исчезновение ЭЭ и положительная динамика клинической картины. Дальнейшее наблюдение за данной группой больных проводилось с ежегодным выполнением ЭГДС. Результаты наблюдения за данными группами больных представлены в табл. 5.

Из таблицы видно, что после курсового лечения ЭЭ у больных 1А группы его рецидив отметили в 20% случаев через год и в 30% случаев – в течение 2–3 лет. Таким образом, у 70% пациентов данной группы по истечении 3 лет отмечался возврат к неэрозивной форме ГЭРБ. Кроме того, наблюдались редукция клинической симптоматики, уменьшение количества пациентов, нуждавшихся в проведении терапии антисекреторными средствами. У 30% больных через 3 года после эрадикации симптомы ГЭРБ полностью отсутствовали.

В то время как при контрольных эндоскопических исследованиях пациентов 2А группы ЭЭ сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. Изжога, при расчете данных по общему показателю, имела тенденцию к усилению. Таким образом, в целом в данной группе больных отмечалась прогрессия заболевания, в отличие от пациентов 1А группы.

Полученные результаты совпадают с данными ученых, которые впервые отметили, что после эрадикации Н. рурогі симптомы вновь возникшей ГЭРБ не являются длительно персистирующими у большинства пациентов [6]. В частности, у 45 больных с развитием эзофагита после эрадикации Н. рурогі длительное применение блокаторов желудочной секреции потребовалось только 8 пациентам, у 79% больных эзофагит самостоятельно редуцировался без какого-либо лечения в сроки от 3 до 5 лет [6]. Данный факт отчасти можно объяснить нормализацией уровня гастринина в течение года после эрадикации [8].

Больные НЭРБ после успешной эрадикации, у которых ЭЭ не развился ($n=41$), также наблюдались в течение $5,4 \pm 1,2$ года. Уменьшение изжоги с $7,37 \pm 1,75$ до $4,35 \pm 1,16$ балла отмечено через год после эрадикации, в дальнейшем, через 3 года средний балл составлял $4,02 \pm 3,4$ через 5 лет – $4,09 \pm 3,5$. Обострения язвенной болезни наблюдались у 5 больных, при этом рецидив клинических проявлений НЭРБ отмечен у 3 больных. Таким образом, при отсутствии обострения язвенной болезни через 3–5 лет после эрадикации наблюдается сохранение достигнутого положительного результата.

Реинфекция *Helicobacter pylori* наблюдалась у 16 из 51 больного, в среднем через 2,5 года. Прогрессирование симптоматики при этом наблюдалось у 4 больных (средний балл $6,0 \pm 2,5$, прирост среднего балла составил $0,81 \pm 1,4$).

Таким образом, проведенное исследование показало, что успешное эрадикационное лечение больных ЯБДК в 56,8% случаев приводило к уменьшению, а из них в 33,3% – исчезновению клинических симптомов ГЭРБ. Это совпадает с полученными нами ранее данными [13, 14]. Детальный анализ клинической картины и данных анамнеза показал, что у одних больных течение ГЭРБ зависит от обострений язвенной болезни, у других – такой

зависимости нет. В первом случае эрадикация оказывала положительное влияние на течение ГЭРБ, во втором, при независимом друг от друга течении заболеваний, не влияла.

У пациентов с эффективно проведенной эрадикационной терапией развитие ЭЭ в течение 1 года наблюдали в 19,6%, в группе сравнения, где эрадикация была неэффективна, аналогичный показатель составил 22,2%. Полученные данные свидетельствуют о том, что частота возникновения ЭЭ не зависит от эрадикационной терапии. Одинаковая частота развития ЭЭ, по-видимому, отражает естественную прогрессию ГЭРБ, о чем свидетельствуют и одинаковые факторы, способствующие развитию ЭЭ в той и другой группах: мужской пол и наличие аксиальной ГПОД. При наличии данных факторов пациентам после эффективно проведенной эрадикационной терапии целесообразно проведение курса лечения ИПП в течение 4–8 нед для профилактики развития ЭЭ, особенно если у них течение ГЭРБ не зависит от обострений язвенной болезни. С другой стороны, последующее наблюдение в течение 3 лет за больными с развившимся ЭЭ после эффективной эрадикационной терапии показало, что в 70% случаев наблюдалось исчезновение эрозий пищевода даже при отсутствии какого-либо лечения. Можно предположить, что развитие ЭЭ было вызвано снижением уровня гастринина непосредственно после эрадикации НР и уменьшением его стимулирующего влияния на тонус нижнего пищеводного сфинктера, особенно у пациентов с аксиальными ГПОД. Однако в течение года у большинства пациентов (70%) наступило восстановление гормонально-мышечного статуса и исчезновение ЭЭ, уменьшение клинических проявлений рефлюксной болезни.

Литература

1. Delaney B., Moayyedi P., Hunt R. Eradicating *H pylori* does not increase symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *BMJ* 2004; 328:1388-1389 (12 June).
2. Hampel H. N., Abraham S., El-Serag H.B. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications / *Ann. Intern. Med.* 2005. - V. 143. - P. 199-211.
3. Katz P.O., Lehrer J.K. GERD in Women. *New England Journal of Medicine*, January, 9, 2012.
4. Kupcinskas L., Jonaitis L., Kiudelis G. A 1 year follow-up study of the consequences of *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients: unchanged frequency of erosive oesophagitis and decreased prevalence of non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Apr; 16(4):369-74.
5. Labenz J., Armstrong D., Zetterstrand S., Eklund S., Leodolter A. Clinical trial: factors associated with freedom from relapse of heartburn in patients with healed reflux oesophagitis - results from the maintenance phase of the EXPO study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Jun 1; 29(11):1165-71. Epub 2009 Mar 2.
6. Leodolter A., Wolle K., Peitz U. et al. *Helicobacter pylori* eradication and expression of gastritis in erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 498-502.
7. Moon W. Clinical characteristics and risk factors of reflux oesophagitis: comparison with nonerosive reflux disease. *Korean J Gastroenterol.* 2011 May 25; 57(5):269-71.

И др. авторы.