

УДК: 579.835.12+[616.36-002.2+616.36-004]: 616-07

Значение бактерий рода *Helicobacter* у пациентов с хронической вирусной патологией печени

И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Матрау Сифаллах

The value of the bacteria *Helicobacter* genus in patients with chronic viral liver pathology

I.L. Klyaritskaya, V.V. Kryvy, S. Matraou

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», кафедра терапии и семейной медицины, Симферополь

Ключевые слова: *H. pylori*, Маастрихтский консенсус IV, распространенность, гепатобилиарная патология

Впервые рекомендации по клинической диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) были сформулированы и представлены в виде Маастрихтского консенсуса на конференции, проходившей под эгидой European *Helicobacter* Study Group, в Маастрихте, в 1996 году. С тех пор Маастрихтские Конференции повторялись с интервалами в 4-5 лет.

Однако стратегии диагностики и лечения инфекции *H. pylori* продолжают развиваться и 12-13 ноября 2010 г. во Флоренции (Италия) состоялась очередная встреча 44 экспертов в области диагностики и лечения инфекции *H. pylori* из 24 стран Европы, Азиатско-Тихоокеанского региона и Северной Америки. Её итогом стало принятие очередного соглашения – Маастрихтского консенсуса IV, окончательный вариант текста которого был опубликован в майском номере журнала *Gut* [1].

Расширение показаний к эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) отображенное в Маастрихтском консенсусе 4 происходит параллельно с продолжением изучения роли бактерий рода *Helicobacter* в патогенезе внежелудочных заболеваний. Консенсусом очерчены задачи для дальнейшего исследования значения инфекции *H. pylori* в развитии патологических состояний при заболева-

ниях печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей, поджелудочной железы, кишечника, а также системных поражений сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, кожи и других органов [1,2].

Имеющиеся данные позволяют говорить о роли в данной патологии не только собственно *H. pylori*, но и других представителей рода *Helicobacter* (*H. hepaticus*, *H. bilis*, *H. rappini*, *H. pullorum*) [2,3].

Необходимо учитывать, что согласно определению бактерий Берджи к роду *Helicobacter* семейства *Helicobacteriaceae* I порядка отнесены двадцать три вида и два кандидата. Описано еще восемь видов бактерий, которые должны быть включены в это семейство, и список кандидатов на включение постоянно пополняется [4].

Существует условное разделение бактерий рода *Helicobacter* на «желудочные» и «внежелудочные» в зависимости от занимаемой экологической ниши. И если к первой группе относится только *H. pylori*, то «внежелудочных» представителей рода *Helicobacter* насчитывается свыше двадцати видов, которые

195006, Украина, Симферополь, Крым, бульв. Ленина 5/7, e-mail office@csmu.strace.net

эволюционно приобрели способность колонизировать слизистую оболочку (СО) энтерогепатической зоны: кишечника, желчного пузыря, желчевыводящих путей, печени. Большинство данных геликобактерий, в отличие от «желудочных», уреазоотрицательные и толерантны к действию желчи. Все известные виды указанных бактерий колонизируют организм животных, но некоторые из них обнаружены у человека [5].

Международным агентством по изучению рака (IARC) *H. pylori* в 1994 г. был отнесен к канцерогенам I типа [1]. Учитывая роль *H. pylori* в процессах канцерогенеза СО желудка, можно предположить, что сходные процессы могут инициировать бактерии рода *Helicobacter* в других отделах ЖКТ.

Первые данные были получены об обладающем уреазной активностью *H. hepaticus*, открытом в 1992 г., в ходе изучения аномально высокой частоты гепатоцеллюлярной карциномы у мышей линии A/JCr [22]. В данной популяции *H. hepaticus* приводил к развитию хронического гепатита, гепатомегалии, пролиферации желчных путей и дальнейшему формированию гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [6].

Механизмы данных изменений установить не удалось, но они предположительно были связаны или с непосредственным воздействием продуктов метаболизма, выделяемых *H. hepaticus*, или с опосредованной стимуляцией иммунного ответа, приводящего к как местным, так и системным нарушениям.

H. hepaticus продуцирует цитотоксин, относящийся к группе CDL-токсинов (cytolethal distending toxin), обладающий *in vitro* цитопатическим действием на культуры гепатоцитов вследствие остановки клеточного цикла, аномального накопления актина в цитоскелете, прогрессирующего расширения клеток и их гибели. Еще один секретируемый *H. hepaticus* токсин – гранулирующий цитотоксин (granulating cytotoxin), приводит к появлению цитоплазматических гранул исключительно в пораженных гепатоцитах, что может свидетельствовать об избирательности гепатотоксического действия данного белка [7, 8].

Кроме того антитела на поверхностные антигенные детерминанты *H. hepaticus* способны реагировать на собственные гепатоциты и клетки эпителия желчных канальцев, вызывая их аутоиммунное повреждение [9].

Экспериментальное воспроизведение гепатита, цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы при инфицировании *H. hepaticus* животных моделей стимулировало изучение роли этих бактерий в патологии человека. Одним из первых сообщений на эту тему была статья J.G. Fox и соавт., опубликованная в 1998 г. [10]. Группу исследователей заинтересовала более высокая распространенность рака желчного пузыря среди женщин Чили, встречавшаяся в 30 раз чаще, в сравнении с другими популяциями. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) с примене-

нием *Helicobacter*-специфических праймеров 16S рРНК показала присутствие ДНК бактерий рода *Helicobacter* (*H. bilis*, *H. rappini*, *H. pullorum*) в 13 из 23 образцов желчи и в 9 из 23 образцов ткани желчного пузыря.

O. Ananieva и соавт. обнаружили значительное превышение титров антител к поверхностным протеинам *H. bilis*, *H. hepaticus*, *H. pullorum* в группе пациентов с хроническими заболеваниями печени по сравнению с группой здоровых доноров [3]. Достоверную разницу между уровнем антител к *H. hepaticus* и *H. bilis* у больных с хроническими заболеваниями ГБС и у здоровых добровольцев выявили T. Vorobjova и соавт. (2006).

Огромный интерес вызывают многочисленные сообщения о выявлении нуклеиновых кислот бактерий рода *Helicobacter* в печени и желчных протоках пациентов с онкологическими заболеваниями ГБС. P. Avenaud и соавт. показали присутствие ДНК *H. pylori* у 7 из 8 больных первичной ГЦК [11]. Сходные результаты получены H.O. Nilsson и соавт. (2001), которые идентифицировали бактерии рода *Helicobacter* у больных с холангиокарциномой и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). K. Ito и соавт. (1988) при обследовании 15 японских пациентов у 13 из них обнаружили ДНК *H. pylori*, все контрольные образцы печени, полученные от умерших от сердечно-сосудистой патологии, были отрицательными по бактериям рода *Helicobacter*. S.Y. Xuan и соавт. установили присутствие ДНК бактерий рода *Helicobacter* у 60,7% из обследованных ими пациентов с ГЦК [12].

Имеются наблюдения, свидетельствующие о возможном участии бактерий рода *Helicobacter* в гепатохоледохолитиазе. H.J. Monstein и соавт. (2002) обнаружили в камнях ДНК смешанной бактериальной флоры, но в 50% случаев генетический материал принадлежал *H. pylori*. W. Chen и соавт. (2003) в образцах желчи, полученной при холецистэктомии, ДНК бактерий рода *Helicobacter* выявили в 50% случаев, причем в 60% у больных с бессимптомным течением болезни – из 61 положительной пробы в 56 ДНК соответствовала *H. pylori*.

Однако если для ЭГГ желчный пузырь является привычной средой обитания, то для *H. pylori* желчь является агрессивной средой. Ингибирующее воздействие желчных кислот *in vitro* на *H. pylori* продемонстрировано в работе M.L. Hanninen (1991). На ингибирующую активность желчи *in vivo* указывает исследование M.T.P. Caldwell и соавт. (1995), обнаруживших увеличение обсемененности СО желудка и двенадцатиперстной кишки *H. pylori* после холецистэктомии.

В тоже время, желчный пузырь и желудок, как известно, имеют общее происхождение (из эндобластов) и схожую структуру тканей СО. Результаты исследований указывают на возможность колонизации *H. pylori* желчного пузыря за счет наличия в ЖКТ специфических рецепторов для этих бактерий, а желудочная метаплазия может обеспечивать наи-

лучшие условия для этого.

На колонизацию ГБС бактериями рода *Helicobacter* могут оказывать влияние различные факторы: индивидуальные различия в концентрации желчных кислот и солей, присутствие особых поверхностных структур для адгезии микроорганизмов и др. С. Belzer и соавт. показали, что *H. pylori* сохраняет жизнеспособность при низких концентрациях желчных кислот [13]. Отмечено также, что у пациентов с хроническим калькулезным холециститом, инфицированных *H. pylori*, желчный рефлюкс встречается достоверно чаще, чем у неинфицированных больных [14]. Высокая степень обсемененности СО желудка *H. pylori* при желчном рефлюксе указывает на существование желчотолерантных штаммов. Определенное значение в выборе экологической ниши могут иметь поверхностные структуры *H. pylori* – сиалозависимые адгезины, различия в степени активности которых могут отражаться на процессах адгезии и колонизации эпителия желчного пузыря и желчевыводящих путей [15].

Существенную роль в процессах колонизации ГБС может играть желудочная метаплазия эпителия желчного пузыря. D.F. Chen и соавт. (2007) при гистологическом изучении препаратов из СО желчного пузыря у больных хроническим калькулезным холециститом в 31% случаев обнаружили желудочную метаплазию, которая коррелировала с *H. pylori*-инфекцией. При этом в местах скопления *H. pylori* выявлены нарушение целостности и апоптоз эпителиального слоя, очень сходные с изменениями, возникающими в желудке.

Жизнеспособность бактерий рода *Helicobacter* в желчи подтверждается успешным выделением данных микроорганизмов из ткани печени и желчного пузыря группой ученых под руководством D.M. de Magalhaes Queiroz (2001). Xuan S.Y. и соавт. (2006) из 28 образцов печени, отобранных от больных с ГЦК, смогли изолировать 3 штамма бактерий рода *Helicobacter*, идентифицировать по типичной морфологии, отношению к окраске по Граму, культуральным свойствам и уреазной активности. Эти бактерии были обнаружены и на гепатоцитах, но количество кокковидных форм превышало число палочковидных, что, возможно, обуславливалось трансформацией бактерии рода *Helicobacter* из спиралевидной формы в кокковидную, обладающую повышенной резистентностью к неблагоприятным факторам окружающей среды при попадании в желчный пузырь. D.F. Chen и соавт. (2007) при микроскопии образцов ткани СО желчного пузыря, взятых от больных хроническим холециститом и окрашенных серебрением по Вартину–Старри, обнаружили извитые u- и s-образные формы *H. pylori*, одиночно расположенные или образующие скопления на поверхности эпителиальных клеток, реже – в межклеточном пространстве.

Дополнительным аргументом в пользу существования *H. pylori* в желчи служат сообщения о выделении его чистой культуры из фекалий, что

свидетельствует о способности этих бактерий преодолевать барьер желчных кислот в кишечнике без потери жизнеспособности [16].

В исследовании А.В. Яковенко и соавт. (2006) выявлена прямая зависимость между частотой обнаружения *H. pylori* в СО желудка и степенью компенсации цирроза печени.

Ряд работ указывает на возможную кофакторную роль бактерий рода *Helicobacter* при инфицировании HCV в формировании более тяжелых исходов в течении хронического гепатита С. Ponzetto A. и соавт. (2003) у больных хроническим активным гепатитом С обнаружили уровень антител к *H. pylori* достоверно более высокий в сравнении с неинфицированными донорами. Сходные результаты были получены Konturek S.J. с соавт. (2003) и Stalke P. с соавт. (2005). Серологические исследования демонстрируют среди больных вирусными гепатитами, инфицированных *H. pylori*, преобладание более тяжелых исходов в виде циррозов по сравнению с контрольными группами. Pellicano R. и коллеги (2000) среди инфицированных HCV выявили достоверную разницу между частотой обнаружения диагностических титров антител к *H. pylori* в опытной группе (пациенты с циррозом печени) и контрольной (без цирроза). Синергизм патогенетических эффектов при коинфекции *H. pylori* и HCV на ткани печени может повышать риск ее злокачественной трансформации. Актуальность исследования определяется проблемой изучения вопроса о микст-инфекциях, ассоциированных с *H. pylori* и HCV, и отсутствием алгоритма диагностических подходов для скрининга и мониторинга геликобактериоза в группах инфицированных HCV.

Исследования S. El-Masry и соавт. (2010) показали достоверно более высокую инфицированность *H. pylori* у больных хроническим вирусным гепатитом С по сравнению с не инфицированными HCV, при этом частота инфицирования *H. pylori* достоверно повышалась при прогрессировании от острой формы в хроническую и в цирроз. Сходные результаты были получены Esmat G. (2012) и соавт. при исследовании 85 инфицированных HCV, разделенных на четыре группы в зависимости от патологии печени, и контрольной группы, состоящей из неинфицированных. Была обнаружена достоверная разница между частотой инфицирования *H. pylori* и стадией HCV-инфекции. Ген *CagA* *H. pylori* был выявлен достоверно чаще в 75 раз; 52,9 и 32 % случаев в группах инфицированных HCV на стадиях ГЦК, цирроза и активного гепатита соответственно по сравнению с группой HCV вне активности. Кроме того, частота обнаружения *H. pylori* коррелировала с тяжестью патологии печени: ген *cagA* выявляли чаще при позднем фиброзе (в 28 % случаев), чем при раннем (5,9 % случаев). Работа Rocha M. и кол. (2005) указывает на наличие возможной связи между присутствием в печени ДНК *H. pylori* и развитием цирроза у больных гепатитом С. В 90,5 % образцов печени были обнаружены ДНК *H. pylori* и *H. pullorum* у боль-

ных циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой, инфицированных HCV, тогда как у пациентов контрольной группы (инфицированных HCV без цирроза) только в 3,5 % случаях. Silva L.D. и соавт. (2011) при обследовании 106 пациентов с заболеваниями печени различной этиологии в тканях печени выявили ДНК H. pylori в 38,7 % образцов, при этом положительные образцы выявлялись преимущественно в группах больных HCV и HBV инфекцией на различных стадиях. При исследовании цитокинового профиля пациентов, инфицированных H. pylori, полученные результаты показали, что такие цитокины, как интерферон- γ и интерлейкин-17, могут принимать участие в защите печени от микроорганизмов, в том числе и от H. pylori.

Механизмы бактериально-вирусного взаимодействия не ясны, но имеются предположения о влиянии белков H. pylori на вирусный геном. Suganuma M. и соавт. (2001) описали мембранный белок H. pylori (HP-MP-I), который при соединении с вирусным онкогеном *gas* способен вызывать злокачественную трансформацию клеток. Исследования, проведенные на клеточных культурах гепатоцитов и на мышах, показывают, что H. pylori способен вырабатывать гепатотропный токсин, вызывающий некроз гепатоцитов *in vitro* [17] и повреждение паренхимы печени *in vivo* [18]. Возможно, что при эффективной эрадикации риск формирования циррозов и ГЦК у больных HCV может быть снижен, что повысит качество и продолжительность жизни больных гепатитом С. В частности, в исследовании японских ученых было показано, что H. pylori-инфекция отмечалась достоверно чаще у HCV – инфицированных, при этом эрадикационная терапия в этой группе по сравнению с неинфицированными HCV был более эффективной [19]. Учитывая высокую распространенность вирусных гепатитов С и В (от 0,5-3 % до 4-20 % общей численности населения) с прогрессированием заболевания до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Данные о частоте встречаемости гепатита С неоднородны и варьируются [20]. Проблема HCV-инфекции заключается в прогрессировании острой формы в хроническую, по меньшей мере, при этом имеется постоянная угроза развития (ГЦК).

Цель работы

Определить частоту инфицирования H. pylori среди больных хронической HBV и HCV-инфекцией в сравнении с контрольной группой в Крымской популяции.

Материал и методы исследования

Было обследовано 31 больных (16 муж., 15 жен.) с хронической HCV-инфекцией в возрасте от 22 до 54 лет (средний возраст $36,61 \pm 3,56$ лет) и 32 больных (18 муж., 14 жен.) с хронической HBV-инфекцией в возрасте от 19 до 52 лет (средний возраст $37,43 \pm$

4,08 лет). Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев, в возрасте от 20 до 56 лет (мужчин – 14 и женщин – 16, средний возраст $35,44 \pm 3,56$ лет). Диагностика H. pylori проводилась неинвазивными методами: 13С-мочевинным дыхательным тестом (13С-МДТ) на инфракрасном спектрометре IRIS Doc (Wagner, Германия) и определением антител к H. pylori в сыворотке крови методом ИФА.

Результаты исследования и их обсуждение

В контрольной группе уровень распространенности инфицирования H. pylori составил 36,67% (11 пациентов, 7 муж., 4 жен.) по данным 13С-МДТ и 20,00% (7 пациентов, 4 мужчин, 2 женщины) по данным ИФА.

Среди пациентов с хронической HCV-инфекцией хронический вирусный гепатит наблюдался у 21 больного, цирроз печени класса А по шкале Child-Pugh у 7-ми, класса В – у 2-х, класса С – у 1-го больного. Инфекция H. pylori в данной группе диагностирована у 74,19% (23 пациента) 13С-МДТ и у 77,42% (24 пациента) ИФА. При этом у пациентов с хроническим вирусным гепатитом уровень инфицирования по данным 13С-МДТ составил 85,71% (18 пациентов) и 76,19% (16 пациентов) по данным ИФА. Среди пациентов с циррозом класса А по шкале Child-Pugh 13С-МДТ был положительный у 57,14% (4 пациента), антитела в диагностическом титре определялись у 85,71% (6 пациентов). При циррозе класса В по шкале Child-Pugh 13С-МДТ и антитела к H. pylori были положительными у одного пациента (50,00%). У пациента с циррозом класса С 13С-МДТ был отрицательный, в то время, как по результатам ИФА антитела к H. pylori определялись в диагностическом титре.

Среди пациентов с хронической HBV-инфекцией хронический вирусный гепатит наблюдался у 27 больных, цирроз печени Child-Pugh класса А у 4-х больных. Цирроз печени класса В по шкале Child-Pugh наблюдался у одного пациента на фоне коинфекции (HBV и HDV).

Инфекция H. pylori в данной группе диагностирована у 81,25% (26 пациентов) 13С-МДТ и у 75,00% (24 пациента) ИФА. Инфицированность H. pylori у пациентов с хроническим вирусным гепатитом составила 85,19% (23 пациента) по данным 13С-МДТ и 70,37% (19 пациентов) по данным ИФА. Среди пациентов с циррозом класса А по шкале Child-Pugh 13С-МДТ был положительный у 75,00% (3 пациента), антитела в диагностическом титре определялись у 100,00% (4 пациента). У пациента с циррозом класса В был положительный 13С-МДТ и определялись антитела к H. pylori в диагностическом титре.

При сравнении с контрольной группой отмечается достоверно более высокая распространенность инфицирования H. pylori как среди пациентов с HCV ($p < 0,05$), так и HBV ($p < 0,05$) инфекцией.

Заключение

Анализ полученных нами данных показывает значимо более высокую распространенность инфицирования *H. pylori* в Крымской популяции пациентов с хронической HCV и HBV инфекцией. Однако требуется дальнейшее исследование данной группы пациентов для оценки факторов приводящих к неблагоприятным исходам, значимости эрадикационной терапии, разработки комплексного подхода для снижения рисков неблагоприятных исходов у больных хроническими гепатитами.

Литература

1. Peter Malfertheiner, Francis Megraud, Colm A O'Morain, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV / Florence Consensus Report // *Gut*. — 2012. — Vol. 61. — P.646–664.
2. Г.Ш. Писаева. Возможное участие бактерий рода *Helicobacter* в патогенезе гепатобилиарных заболеваний // *РЖГТТ* — 2008. — Vol. 4. — P. 14–22.
3. Bohr U.R.M., Annibale B., Franceschi F. et al. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* and other *Helicobacters* // *Helicobacter*. — 2007. — Vol. 12, N 1. — P. 45–53.
4. Garrity G.M., Bell J.A., Liburn T., Family I.I. *Helicobacteriaceae* fam. nov. // Brennen D.J., Krieg N.R., Staley J.T. / *Bergey's manual of determinative bacteriology*. — N.-Y.: Springer, 2005. — P. 1168–1194.
5. Fox J.G., Lee A. The role of *Helicobacter* species in gastrointestinal tract diseases of animals // *Lab. Anim. Sci.* — 1997. — Vol. 47. — P. 222–255.
6. Ward J.M., Fox J.G., Anver M.R. et al. Chronic active hepatitis and associated liver tumors in mice caused by a persistent bacterial infection with a novel *Helicobacters* species // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1994. — Vol. 86. — P. 1222–1227.
7. Taylor N.S., Fox J.G., Yan L. In vitro hepatotoxic factor in *Helicobacter hepaticus*, *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species // *J. Med. Microbiol.* — 1995. — Vol. 42. — P. 48–52.
8. Young V.B., Knox A.K., Schauer D.B. Cytotoxic distending toxin sequence and activity in the enteropathic pathogen *Helicobacter hepaticus* // *Infect. Immun.* — 2000. — Vol. 68, N 1. — P. 184–191.
9. Ward J.M., Fox J.G., Anver M.R. et al. Chronic active hepatitis and associated liver tumors in mice caused by a persistent bacterial infection with a novel *Helicobacters* species // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1994. — Vol. 86. — P. 1222–1227.
10. Fox J.G., Dewhurst F.E., Tully J.G. et al. *Helicobacter hepaticus* sp. nov., a microaerophilic bacterium isolated from livers and intestinal mucosal scrapings from mice // *J. Clin. Microbiol.* — 1994. — Vol. 32. — P. 1238–1245.
11. Avenaud P., Marais A., Monteiro L. et al. Detection of *Helicobacter* species in the liver of patients with and without primary liver carcinoma // *Cancer*. — 2000. — Vol. 89. — P. 1431–1439.
12. Xuan S.Y., Li N., Qiang X. et al. *Helicobacter* infection in hepatocellular carcinoma tissue // *World J Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12, N 15. — P. 2335–2340.
13. Belzer C., Stoof J., Beckwith C.S. et al. Differential regulation of urease activity in *Helicobacter hepaticus* and *Helicobacter pylori* // *Microbiology*. — 2006. — Vol. 151, N 12. — P. 3989–3995.
14. Chen D.F., Hu L., Yi P., Fang D.C. et al. *H. pylori* exist in the gallbladder mucosa of patients with chronic cholecystitis // *World J Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13, N 10. — P. 1608–1611.
15. Hynes S.O., Teneberg S., Roche N. et al. Glycoconjugate binding of gastric and enteropathic *Helicobacter* spp. // *Infect. Immun.* — 2003. — Vol. 71. — P. 2976–2980.
16. Thomas J.E., Gibson G.R., Darboe M.K. et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from human feces // *Lancet*. — 1995. — Vol. 340. — P. 1194–1195.
17. Ito K. Adherence, internalization, and persistence of *Helicobacter pylori* in hepatocytes. // Ito K., Yamaoka Y., Ota H., El-Zimanyi H., Grabam D.Y. // *Dig. Dis. Sci.* — 2008. — Vol. 53(9). — P. 2541–2549.
18. Tian X.F. A two-year animal experimental study on the pathological effects of *Helicobacter pylori* on liver tissues. // Tian X.F., Fan X.G., Huang X., Fu C.Y., Dai H., Huang Y. // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. — 2008. — Vol. 16(2). — P. 129–33.
19. Furusyo N. Treatment for eradication of *Helicobacter pylori* infection among chronic hepatitis C patients // Furusyo N., Wala A.H., Eiraki K., Toyoda K., Ogawa E., Ikezaki H., Ibara T., Hayashi T., Kainuma M., Murata M., Hayashi J. // *Gut Liver*. — 2011. — Vol. 5(4). — P. 447–453.
20. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. // *Hepatology*. — 2013. — Vol. 57(4). — P. 1333–1342.

Значение бактерий рода *Helicobacter* у пациентов с хронической вирусной патологией печени

И.Л. Клярцкая, В.В. Кривой, Матрау Сифаллах

Расширение показаний к эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) отображенное в Маастрихтском консенсусе 4 происходит параллельно с продолжением изучения роли бактерий рода *Helicobacter* в патогенезе внежелудочных заболеваний. Консенсусом очерчены задачи для дальнейшего исследования значения инфекции *H. pylori* в развитии патологических состояний при заболеваниях печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей, поджелудочной железы, кишечника, а также системных поражений сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, кожи и других органов.

Имеющиеся данные позволяют говорить о возможной роли *H. pylori* при инфицировании HCV и HBV в формировании более тяжелых исходов в течении хронических вирусных гепатитов С и В.

Цель: определить частоту инфицирования *H. pylori* среди больных хронической HBV и HCV-инфекцией в сравнении с контрольной группой в Крымской

популяції.

Матеріал і методи дослідження

Було обстежено 31 хворих з хронічною HCV-інфекцією (середній вік $36,61 \pm 3,56$ років) і 32 хворих з хронічною HBV-інфекцією (середній вік $37,43 \pm 4,08$ років). Контрольну групу склали 30 здорових добровольців (середній вік $35,44 \pm 3,56$ років). Діагностика H. pylori проводилася 13С-мочевинним дихальним тестом (13С-МДТ) і визначенням антител к H. pylori в сировотці крові методом ИФА.

Результати дослідження і їх обговорення

В контрольній групі рівень поширеності інфікування H. pylori склав $36,67\%$ за даними 13С-МДТ і $20,00\%$ за даними ИФА.

Серед пацієнтів з хронічною HCV-інфекцією хронічний вірусний гепатит спостерігався у 21 хворого, цирроз печінки класу А за шкалою Child- Pugh у 7-ми, класу В – у 2-х, класу С – у 1-го хворого. Інфекція H. pylori в цій групі діагностована у $74,19\%$ і у $77,42\%$ пацієнтів 13С-МДТ і ИФА відповідно. У пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом рівень інфікування склав $85,71\%$ і $76,19\%$ (за даними 13С-МДТ і ИФА відповідно). Серед пацієнтів з циррозом класу А за шкалою Child- Pugh 13С-МДТ був позитивним у $57,14\%$ пацієнтів, антител в діагностичному титрі визначалися у $85,71\%$ пацієнтів. При циррози класу В за шкалою Child- Pugh 13С-МДТ і ИФА на антител к H. pylori були позитивні у одного пацієнта ($100,00\%$). У пацієнта з циррозом класу С 13С-МДТ був негативним, в той час, як за результатами ИФА антител к H. pylori визначалися в діагностичному титрі. Серед пацієнтів з хронічною HBV-інфекцією хронічний вірусний гепатит спостерігався у 27 хворих, цирроз печінки Child- Pugh класу А у 4-х хворих. Цирроз печінки класу В за шкалою Child- Pugh спостерігався у одного пацієнта на фоні ко-інфекції (HBV і HDV). Інфекція H. pylori серед пацієнтів з хронічною HBV-інфекцією діагностована в $81,25\%$ і $75,00\%$ випадків (13С-МДТ і ИФА відповідно). Інфікованість H. pylori у пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом склала $85,19\%$ за даними 13С-МДТ і $70,37\%$ пацієнтів за даними ИФА. Серед пацієнтів з циррозом класу А за шкалою Child- Pugh 13С-МДТ був позитивним у $75,00\%$ пацієнтів, антител в діагностичному титрі визначалися в $100,00\%$ випадків. У одного пацієнта з циррозом класу В ($100,00\%$) позитивний H. pylori статус підтверджено 13С-МДТ і ИФА. При порівнянні з контрольною групою відзначається достовірно вища поширеність інфікування H. pylori як серед пацієнтів з HCV ($p < 0,05$), так і HBV ($p < 0,05$) інфекцією.

Висновок

Аналіз отриманих нами даних показує значимо вищу поширеність інфікування H. pylori в Кримській популяції пацієнтів з хронічною HCV і HBV інфекцією. Однак потребує подальше дослідження даної групи пацієнтів для оцінки факторів, що призводять до несприятливих наслідків, значимості ерадикаційної терапії, розробки комплексного підходу для зменшення ризиків несприятливих наслідків у хворих хронічними гепатитами.

Значення бактерій роду Helicobacter у пацієнтів з хронічною вірусною патологією печінки

І.Л. Клярницька, В.В. Кривий, Матрау Сифаллах

Розширення показань до ерадикації інфекції Helicobacter pylori (H. pylori) відображене в Маастрихтському консенсусі 4 відбувається паралельно з продовженням вивчення ролі бактерій роду Helicobacter в патогенезі поза шлункових захворювань. Консенсусом окреслені завдання для подальшого дослідження значення інфекції H. pylori у розвитку патологічних станів при захворюваннях печінки, жовчного міхура і жовчовивідних шляхів, підшлункової залози, кишечника, а також системних уражень серцево – судинної системи, опорно – рухового апарату, шкіри та інших органів.

Нааявні дані дозволяють говорити про можливу роль H. pylori при інфікуванні HCV і HBV у формуванні більш важких наслідків перебігу хронічних вірусних гепатитів С і В.

Мета: визначити частоту інфікування H. pylori серед хворих на хронічну HBV і HCV – інфекцією в порівнянні з контрольною групою в Кримській популяції.

Матеріал і методи дослідження

Було обстежено 31 хворих з хронічною HCV- інфекцією (середній вік $36,61 \pm 3,56$ років) і 32 хворих з хронічною HBV – інфекцією (середній вік $37,43 \pm 4,08$ років).

Контрольну групу склали 30 здорових добровольців (середній вік $35,44 \pm 3,56$ років). Діагностика *H. pylori* проводилася 13С – сечовиною дихальним тестом (13С – МДТ) і визначенням антитіл до *H. pylori* в сироватці крові методом ІФА.

Результати дослідження та їх обговорення

У контрольній групі рівень поширеності інфікування *H. pylori* склав 36,67% за даними 13С – МДТ і 20,00% за даними ІФА.

Серед пацієнтів з хронічною HCV- інфекцією хронічний вірусний гепатит спостерігався у 21 хворого, цироз печінки класу А за шкалою Child – Pugh у 7, класу В – у 2, класу С – у 1 хворого. Інфекцію *H. pylori* в даній групі діагностовано у 74,19% і у 77,42% пацієнтів 13С – МДТ та ІФА відповідно. У пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом рівень інфікування склав 85,71% і 76,19% (за даними 13С – МДТ та ІФА відповідно). Серед пацієнтів з цирозом класу А за шкалою Child – Pugh 13С – МДТ був позитивний у 57,14% пацієнтів, антитіла в діагностичному титрі визначалися у 85,71% пацієнтів. При цирозі класу В за шкалою Child – Pugh 13С – МДТ та ІФА на антитіла до *H. pylori* були позитивні у одного пацієнта (100,00%). У пацієнта з цирозом класу С 13С – МДТ був негативний, у той час, як за результатами ІФА антитіла до *H. pylori* визначалися в діагностичному титрі. Серед пацієнтів з хронічною HBV – інфекцією хронічний вірусний гепатит спостерігався у 27 хворих, цироз печінки Child – Pugh класу А у 4-х хворих. Цироз печінки класу В за шкалою Child – Pugh спостерігався у одного пацієнта на тлі ко-інфекції (HBV та HDV). Інфекцію *H. pylori* серед пацієнтів з хронічною HBV – інфекцією діагностовано в 81,25% і 75,00% випадків (13С – МДТ та ІФА відповідно). Інфікованість *H. pylori* у пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом склала 85,19% за даними 13С – МДТ і 70,37% пацієнтів за даними ІФА. Серед пацієнтів з цирозом класу А за шкалою Child – Pugh 13С – МДТ був позитивний у 75,00% пацієнтів, антитіла в діагностичному титрі визначалися в 100,00% випадків. У одного пацієнта з цирозом класу В (100,000%) позитивний *H. pylori* статус підтверджений 13С – МДТ та ІФА. При порівнянні з контрольною групою відзначається достовірно більш висока поширеність інфікування *H. pylori* як серед пацієнтів з HCV ($p < 0,05$), так і HBV ($p < 0,05$) інфекцією.

Висновки

Аналіз отриманих нами даних показує значимо більш високу поширеність інфікування *H. pylori* в Кримській популяції пацієнтів з хронічною HCV і HBV інфекцією. Однак потрібно подальше дослідження даної групи пацієнтів для оцінки факторів призводять до несприятливих наслідків, значущості ерадикаційної терапії, розробки комплексного підходу для зниження ризиків несприятливих наслідків у хворих на хронічні гепатити.

The value of the bacteria *Helicobacter* genus in patients with chronic viral liver pathology

I.L. Klyaritskaya, V.V. Kryvy, S. Matraou

New indications for eradication of infection *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) displayed in the Maastricht Consensus 4 takes place in parallel with the continuation of the study of the role of bacteria in the pathogenesis of *Helicobacter* genus *vnezheludochnyh* diseases. Consensus following priorities for further research the value of *H. pylori* in diseases of the liver, gallbladder and biliary tract, pancreas, intestine, systemic lesions of the cardiovascular system, the musculoskeletal system, skin and other organs. Available data suggest a possible role for *H. pylori* infection with HCV and HBV in the formation of a more severe outcomes during chronic viral hepatitis C and B.

Objective: To determine the incidence of infection with *H. pylori* in patients with chronic HBV and HCV- infection compared to the control group in the Crimean population.

Materials and methods

The study involved 31 patients with chronic HCV- infection (mean age $36,61 \pm 3,56$ years) and 32 patients with chronic HBV- infection (mean age $37,43 \pm 4,08$ years). The control group consisted of 30 healthy volunteers (mean age $35,44 \pm 3,56$ years). *H. pylori* diagnosed by 13С – urea breath test (13С-UBT) and by ELISA (detection of antibodies to *H. pylori* in serum).

Results and discussion

In the control group, the prevalence of infection with *H. pylori* was 36.67% according to 13С-UBT and 20.00% by ELISA.

Among patients with chronic HCV- infected chronic viral hepatitis was observed in 21 patients, liver cirrhosis class A on a scale of Child-Pugh at 7 – mi, Class B – at 2, P – the 1st patient. Infection *H. pylori* in this group was detected in 74.19% and 77.42% of patients 13С-UBT and ELISA, respectively. In patients with chronic viral hepatitis infection

rate was 85.71% and 76.19% (according to 13C-UBT and ELISA, respectively). Among patients with cirrhosis of the class A on a scale of Child-Pugh 13C-UBT was positive in 57.14% of patients in the diagnostic antibody titers were detected in 85.71% of patients. In cirrhosis, Class B on a scale of Child-Pugh 13C-UBT and ELISA for antibodies to *H. pylori* were positive in one patient. In patients with cirrhosis of the P – 13C-UBT was negative, while, as the results of ELISA antibodies to *H. pylori* were determined in the diagnostic titer. Among patients with chronic HBV- infected chronic viral hepatitis was observed in 27 patients with liver cirrhosis Child-Pugh class A in 4 patients. Cirrhosis Class scale Child-Pugh observed in one patient against co- infections (HBV and HDV). *H. pylori* infection in patients with chronic HBV- infection was diagnosed in 81.25% and 75.00% of the cases (13C-UBT and ELISA, respectively). Infection with *H. pylori* in patients with chronic viral hepatitis was 85.19% according to the 13C-UBT and 70.37% of the patients according to the ELISA. Among patients with cirrhosis of the class A on a scale of Child-Pugh 13C-UBT was positive in 75.00% of patients in the diagnostic antibody titers were determined to 100.00% of the cases. One patient with cirrhosis Class B (100,000%) positive *H. pylori* status confirmed by 13C-UBT and ELISA. When compared with the control group had a significantly higher prevalence of infection with *H. pylori* among patients with HCV ($p < 0.05$), and HBV ($p < 0.05$) infection.

Conclusion

Analysis of our data shows a significantly higher prevalence of infection with *H. pylori* in the Crimean population of patients with chronic HCV and HBV infection. However, further research is required in this group of patients to assess the factors leading to adverse outcomes, the significance of eradication therapy, the development of an integrated approach to reduce the risk of adverse outcomes in patients with chronic hepatitis.