

УДК: 616.36+616.33.9-07.

Особенности течения HCV-ассоциированной хронической патологии печени при сочетанном инфицировании *Helicobacter pylori*

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

Features of current HCV- associated chronic liver disease with concomitant *Helicobacter pylori* infection

I.L. Klyaritska, V.V. Kryvy, Matrau Sifallah

Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», Симферополь

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, цирроз, *H. pylori*, HCV, СИБР

Введение. Актуальность проблемы.

HCV-инфекции трудно переоценить в связи с широкой распространенностью хронического гепатита (ХВГ) С и риском неблагоприятных исходов этого заболевания представляющие собой огромную медицинскую, социальную и экономическую проблему. Болезни органов пищеварения, в том числе патология печени вирусного генеза, входят в число десяти основных причин смертности. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в мире около 180 млн. Человек (т.е. 3% населения планеты) страдают ХВГ С и 350 тыс. Ежегодно умирают вследствие осложнений, спровоцированных этой болезнью [2]. Кроме того ХВГ С является наиболее частой причиной развития цирроза печени (ЦП), печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и, как следствие, основным показанием к ортотопической трансплантации печени (ОТП) в развитых странах [1]. Следует также помнить, что в 65-85% случаев острая HCV-инфекция переходит в хроническую, а 57% случаев ЦП и 78% случаев ГЦК являются ассоциированными с гепатитом В и С

[3,4]. При этом ежегодно регистрировалось 3-4 млн. Новых случаев ХВГ С. Следует также помнить, что в 65-85% случаев острая HCV-инфекция переходит в хроническую [2].

В докладе Milliman Report 2009 представлены расчеты, как будет в США прогрессировать частота HCV-ассоциированных заболеваний с 2009 в течение последующих 20 лет. Показано, что число больных с «продвинутой» стадией заболевания (выраженный фиброз/ ЦП) к 2029 году увеличится в 4 раза. Прогнозируется, что еще больше увеличится частота ГЦК и число ОТП по поводу HCV-инфекции, примерно во столько же вырастут и затраты на медицинское обеспечение данной категории пациентов [5].

Расширение показаний к эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) отраженное в Маастрихтском консенсусе 4 происходит параллельно с продолжением изучения роли бактерий рода

1295006, Россия, Симферополь, Крым, бульвар Ленина 5/7, e-mail office@csmu.strace.net

Helicobacter в патогенезе внежелудочных заболеваний. Консенсус указывает на необходимость дальнейшего исследования роли 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 [6].

Установлено преобладание инфекции *H. pylori* у пациентов с HCV-ассоциированным хроническим гепатитом, ЦП и ГЦК, обнаружение ДНК различных видов *Helicobacter* в биоптатах печени, у пациентов с гепатобилиарной патологией, позволила выдвинуть гипотезу о роли данной инфекции в трансформации ХВГ С в ЦП и ГЦК [7,8,9,10]

Некоторые штаммы *H. pylori* за счет большей вирулентности могут ассоциироваться со степенью тяжестью печеночной патологии. Иммунодоминантный белок CagA с высокой молекулярной массой (120–140 kDa), кодируемый геном CagA, является частью островка патогенности Cag. Штаммы с Cag A теснее всего ассоциируются с раком желудка [11,12]. Поэтому его наличие может рассматриваться как возможный фактор риска ЦП и ГЦК [13].

Более высокий уровень распространенности видов *Helicobacter* (в частности, *H. pylori*), ассоциируемый с более высокими стадиями фиброза печени, является подтверждением их роли в прогрессии ХВГ к ЦП и ГЦК [14, 15,16]. Однако определяющие факторы этой прогрессии, имеющие место у HCV-положительных пациентов, еще не до конца не изучены.

Несколько исследований доказали высокую распространенность *H. pylori* среди пациентов, страдающих ЦП, и этим можно объяснить частую встречаемость заболевания пептической язвой среди этих пациентов.[10,16,17]

Предложено несколько гипотез для объяснения механизма вовлечения *H. pylori* в патогенез и прогрессирование ЦП при вирусных гепатитах [18]. Обнаружено, что «внежелудочные» виды *Helicobacter* могут вырабатывать токсины, способные вызвать гепатоцеллюлярное повреждение. *H. hepaticus* вырабатывает цитолетальный расширяющий токсин (ЦРТ, CDT), состоящий из трех компонентов (cdtA, cdtB и cdtC), один из которых (cdtB) имеет ДНКазную активность, способную запустить каскад фибро- и онкогенеза [19]. Другие виды энтеральных *Helicobacter* (*H. cinaedi*, *H. pullorum*, *H. bilis* и *H. canis*) могут также вырабатывать CDT [20].

Учитывая, что при ХВГ запускается воспалительный каскад характеризующийся повышением уровней провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 6 (IL-1, IL-6), фактора некроза опухоли) присутствие бактерий *Helicobacter* может усиливать воспалительный ответ, вызывая более интенсивное поражение клеток печени [21]. *H. pylori* является мощным индуктором воспалительного каскада. Инфекция может приводить к значитель-

ной инфильтрации лимфоцитами и полиморфноядерными клетками инфицированной ткани. В свою очередь полиморфизм кластеров генов IL-1, ответственных за повышенную продукцию IL-1b, рассматриваются как фактор повышенного риска развития рака у пациентов, инфицированных *H. pylori*. CagA-положительные штаммы *H. pylori* могут активировать каскад митогенактивированного протеина (MAP-киназы), с фосфорилированием ELK-1 и увеличением C-fos транскрипции. Активация протоонкогенов может представлять собой решающий шаг в патомеханизме неоплазии, индуцированной *H. pylori*. Выявлено несколько видов *Helicobacter* способных продуцировать токсин, тропный к ткани печени, вызывающий гепатоцитарный некроз в клеточной культуре [22].

В исследовании Абдель-Хади и др. значительное повышение уровня аммиака артериальной крови и эндотоксина плазмы натошак у пациентов с ЦП ассоциировалось связано с инфицированием *H. pylori*, а успешная эрадикационная терапия приводила к значимому снижению уровней аммиака и степени тяжести печеночной энцефалопатии (ПЭ). Это наблюдение позволяет предположить, что инфекция *H. pylori* может играть определенную роль в повышении содержания аммиака и эндотоксинов у больных ЦП, провоцируя развитие эпизодов ПЭ и усиливая воспалительную реакцию в печени путем стимуляции секреции провоспалительных цитокинов.[23]

Цель исследования

Сравнить течение хронической HCV-инфекции у пациентов Крымской популяции в зависимости от *H. pylori*-статуса.

Материал и методы исследования

H. pylori-позитивные пациенты с хронической HCV инфекцией были распределены в две исследуемые группы. В первую группу включены 68 пациентов с хроническим (HCV) вирусным гепатитом (средний возраст $31,54 \pm 2,86$ лет), во вторую – 23 пациента с ЦП в исходе HCV (средний возраст $33,08 \pm 3,29$ лет). Контрольные группы были сформированы из *H. pylori*-отрицательных пациентов с хроническим (HCV) гепатитом (27 человек, средний возраст $32,69 \pm 3,11$ лет) и ЦП в исходе HCV (28 человек, средний возраст $34,09 \pm 5,31$ лет) (табл. 1.).

Во всех группах пациенты не имели различий по возрасту ($p > 0,05$) и полу ($p > 0,05$). Всем пациентам проводились рутинные биохимические исследования (билирубин, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, ГГТП, альбумина). У 21 *H. pylori*-положительных и 19 *H. pylori*-отрицательных пациентов с ХВГ С и у всех пациентов с ЦП в исходе HCV для диагностики патологии верхних отделов ЖКТ выполнялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). *H. pylori* статус оценивался 13С-мочевинным дыхательным тестом

Табл. 1

Демографические показатели исследуемых групп

Группы	Пациенты		
	Всего, n	муж., n (%)	жен., n (%)
ХВГ С Н. pylori (+)	68	32 (47,06)	34 (52,94)
ЦП HCV Н. pylori (+)	23	13 (56,52)	10 (43,48)
ХВГ С Н. pylori (-)	27	14 (51,85)	13 (48,15)
ЦП HCV Н. pylori (-)	18	10 (53,57)	8 (46,33)

Табл. 2

Распространенность патологии верхних отделов ЖКТ в исследуемых группах по данным ЭГДС

Патология верхних отделов ЖКТ	ХВГ С Н. pylori (+), n=68		ЦП HCV Н. pylori (+), n=23		ХВГ С Н. pylori (-), n=27		ЦП HCV Н. pylori (-), n=18	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Эндоскопические изменения								
Эзофагит	1	1,47	4	17,39	2	7,40	4	22,22
Варикозное расширение вен пищевода	–	–	11	47,82	–	–	8	44,44
Эрозии желудка	1	5,88	2	8,70	–	–	2	11,11
Пептическая язва	6	8,82	9	39,13	1	3,7	2	11,11
Морфологические изменения								
ХНГ	17	25,00	7	30,43	4	23,5	5	27,78
ХАГ	11	16,18	9	39,13	–	–	3	16,67

Табл. 3

Распределение пациентов с ЦП в исходе HCV по шкале Child-Pugh в исследуемой и контрольной группах

Группы	Child-Pugh A		Child-Pugh B		Child-Pugh C	
	n	%	n	%	n	%
Н. pylori (+), n = 23	9	39,13	9	39,13	5	21,74
Н. pylori (-), n = 18	11	61,11	5	27,78	2	11,11

Табл. 4

Распространенность СИБР в исследуемых популяциях

Группы	Пациенты	
	n	(%)
ХВГ С Н. pylori (+), n=68	14	20,59
ЦП HCV Н. pylori (+), n=23	17	73,91
ХВГ С Н. pylori (-), n=27	3	11,11
ЦП HCV Н. pylori (-), n=18	7	38,89

Табл. 5

Частота встречаемости печеночной энцефалопатии у пациентов с ЦП в исходе HCV в зависимости от Н. pylori статуса

Группы	0		МПЭ		ПЭ I		ПЭ II	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Н. pylori + (n = 23) 17	2	11,76	14	82,35	4	17,39	2	8,70
Н. pylori – (n = 18) 7	7	38,89	4	22,22	5	22,78	2	11,11

(13С-МДТ) на инфракрасном спектрометре IRIS Doc (Wagner, Германия), быстрым уреазным тестом при ЭГДС.

Для диагностики синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) использовался лактулозный водородный дыхательный тест на газовом анализаторе H2 MICRO «Biohit».

Степень печеночной энцефалопатии у пациентов с ЦП оценивалась по результатам определения критической частоты мельканий.

Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica.

Результаты и обсуждение

По данным ЭГДС в исследуемых группах и группах сравнения с одинаковой частотой встречались эзофагит (ХГС: 1,47% против 7,40%, $p > 0,05$; ЦП в исходе HCV: 17,39% против 22,22%, $p > 0,05$), варикозное расширение вен пищевода (ЦП в исходе HCV 47,82% против 22,22%, $p > 0,05$). Эрозивные и язвенные поражения значимо чаще отмечается при наличии *H. pylori* как при ХВГ С (ПЯ: 8,82% против 3,7%, $p > 0,05$), так и при ЦП (ПЯ: 39,13% против 11,11%, $p < 0,05$).

По данным морфологического анализа биоптатов слизистой оболочки (СО) желудка у *H. pylori* – положительных пациентов хронический неатрофический гастрит (ХНГ) диагностирован у 17 (25,00%) пациентов с ХВГ С и 7 (30,43) пациентов с ЦП в исходе HCV, атрофия СО желудка наблюдались у 11 (16,18%) пациентов с ХВГ С и у 9 (39,13) пациентов с ЦП в исходе HCV. В сравнение с контрольными группами отсутствовало достоверное различие частоты встречаемости ХНГ среди пациентов с ХВГ С (25,00% против 23,50%, $p > 0,05$) и ЦП в исходе HCV (30,43% против 27,78%, $p > 0,05$). В тоже время хронический атрофический гастрит (ХАГ) встречался достоверно чаще у *H. pylori*- положительных пациентов как с ХВГ С (16,18% против 0,00%, $p < 0,05$), так и с ЦП в исходе HCV (39,13% против 16,67%, $p < 0,05$) (табл. 2).

Оценка пациентов с ЦП в исходе HCV по классификации ЦП Чайлд-Пью (Child-Pugh) показала, что среди *H. pylori* положительных больных класс А был у 9 (39,13%), класс В – у 9 (39,13%) и класс С – 5 (21,74%) пациентов соответственно. В данной группе отсутствовало достоверное различие в частоте встречаемости разных классов, $p > 0,05$). В тоже время в группе сравнения значимо большее число пациентов относилось к классу А – 11 (61,11%) больных, как в сравнении с классом В (5 (27,78%), больных, $p < 0,05$), так и классом С (2 (11,11%) больных, $p < 0,05$). Суммарное число пациентов с ЦП в исходе HCV с классов В и С было значимо выше при наличии инфекции *H. pylori*, чем при её отсутствии (*H. pylori* (+) – 60,89%, *H. pylori* (-) 38,89%, $p < 0,05$) (табл. 3).

Отмечена более высокая распространенность СИБР у *H. pylori* – положительных пациентов с хро-

нической HCV -инфекцией, которая не достигала статистически значимого различия между исследуемой и контрольной группами при ХВГ С (20,59 vs. 11,11, $p > 0,05$), в то время как при ЦП в исходе HCV различия в зависимости от *H. pylori* –статуса были достоверны (73,91% vs. 38,89%, $p < 0,05$) (табл. 4).

В целом, при положительном результате теста на СИБР, у пациентов с ЦП в исходе HCV, по сравнению с пациентами с ХВГ С, отмечались более высокие уровни водорода в выдыхаемом воздухе (ХВГ С *H. pylori* (+): 27,31±3,46 ppm, ЦП в исходе HCV *H. pylori* (+): 59,01 ± 6,18 ppm; ХВГ С *H. pylori* (-): 25,53 ± 3,46 ppm, ЦП в исходе HCV *H. pylori* (-): 38,62 ± 6,18 ppm), а в исследуемой группе пациентов с ЦП *H. pylori* (+) данные значения были достоверно выше, чем в контрольной (ЦП в исходе HCV *H. pylori* (+): 59,01 ± 6,18 ppm, ЦП в исходе HCV *H. pylori* (-): 38,62 ± 6,18 ppm, $p < 0,05$).

Отмечается прямая положительная корреляционная связь между частотой встречаемости ХАГ и СИБР у пациентов с *H. pylori* как при ХВГ ($r=0,63$), так и при ЦП в исходе HCV ($r=0,79$). Аналогичной корреляционной связи между частотой встречаемости ХАГ и СИБР у *H. pylori* -отрицательных пациентов с ХВГ С не обнаружено ($r=0,15$).

В исследуемой группе пациентов *H. pylori* (+) с ЦП в исходе HCV минимальная печеночная энцефалопатия (МПЭ) отмечалась у 14 (82,35%) пациентов. ПЭ I и II степени зарегистрирована у 4 (17,39%) и 2 (8,70%) пациентов соответственно. Сравнение данных результатов с контрольной группой не показало значимых различий в частоте встречаемости ПЭ I и II степени (17,39% против 22,78%, $p > 0,05$, 8,70% против 11,11%, $p > 0,05$), в то время как МПЭ достоверно чаще наблюдалась в исследуемой группе (14 (82,35%) против 4 (22,22%) пациентов, $p < 0,05$) (табл. 5).

Выводы

Анализ данных, полученных нами при сравнении течения хронической HCV-инфекции среди *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-отрицательных пациентов в Крымской популяции, показал более высокую распространенность атрофии слизистой оболочки желудка и её тесную ассоциативную связь с синдромом избыточного бактериального роста у пациентов с хронической вирусной инфекцией. Данная взаимосвязь у пациентов с ХВГ С и с ЦП в исходе HCV может выступать предиктором неблагоприятного течения заболевания.

Литература

1. Спринсян Т. Вирусные гепатиты сегодня и завтра: по итогам научно-практической конференции / Т. Спринсян // Здоров'я України. — К.: Здоров'я України. — 2011. — № 2 (Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія). — С. 24-25.
2. Perz J. The contribution of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide / Perz J., Armstrong G., Farrington L. et al. // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 45. — 529-538.
3. Гураль А.А. Современное состояние и проблемы эпидемиологии гепатита С в Украине / Гураль А.А., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А.

- и др. // журнал Мир вирусных гепатитов. — 2009. — № 2. — С. 27.
4. Гураль А.А. Современное состояние проблемы парентеральных вирусных гепатитов в Украине / Гураль А.А., Клименко Ж.Б. // *Здоров'я України*. — 2011. — № 1(19). — С. 40-41.
 5. *Consequences of Hepatitis C Virus (HCV): Costs of a Baby Boomer Epidemic of Liver Disease MAY 2009*. <http://publications.milliman.com>.
 6. Peter Malfertbeiner. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV / Florence Consensus Report / Peter Malfertbeiner, Francis Megraud, Colm A O'Morain, et al. // *Gut*. — 2012. — Vol. 61. — P. 646–664.
 7. Г.Ш. Псаева. Возможное участие бактерий рода *Helicobacter* в патогенезе гепатобилиарных заболеваний / Г.Ш. Псаева. // *РЖГТИ*. — 2008. — Vol. 4. — P. 14–22.
 8. Bobr U.R.M. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* and other *Helicobacters* / Bobr U.R.M., Annibale B., Franceschi F. et al. // *Helicobacter*. — 2007. — Vol. 12 (1). — P. 45–53.
 9. Young V.B. Cytotolethal distending toxin sequence and activity in the enterohepatic pathogen *Helicobacter hepaticus* / Young V.B., Knox A.K., Schauer D.B. // *Infect. Immun.* — 2000. — Vol. 68 (1). — P. 184–191.
 10. Ponzetto A. *Helicobacter* infection and cirrhosis in hepatitis C virus carriage: is it an innocent bystander or a troublemaker? / Ponzetto A., Pellicano R., Leone N. et al. // *Med Hypotheses*. — 2000. — Vol. 54(2). — P. 275–277.
 11. O'Rourke J. Description of 'Candidatus *Helicobacter heilmannii*' based on DNA sequence analysis of 16S rRNA and urease genes / O'Rourke J., Solnick J., Neilan B. et al. // *Int J Syst Evol Microbiol.* — 2004. — Vol. 54(6). — P. 2203.
 12. Argent R. Determinants and consequences of different levels of CagA phosphorylation for clinical isolates of *Helicobacter pylori* / Argent R., Kidd M., Owen R. et al. // *Gastroenterology*. — 2004. — Vol. 127(2). — P. 514–523.
 13. Argent R. Simple method for determination of the number of *Helicobacter pylori* CagA variable-region EPIYA tyrosine phosphorylation motifs by PCR / Argent R., Zhang Y., Atherton J. // *J Clin Microbiol.* — 2005. — Vol. 43(2). — P. 791.
 14. Zullo A. *Helicobacter pylori* infection in patients with liver cirrhosis: facts and fictions / Zullo A., Hassan C., Morini S. // *Dig Liver Dis.* — 2003. — Vol. 35(3). — P. 197–205.
 15. Vergara M. *Helicobacter pylori* is a risk factor for peptic ulcer disease in cirrhotic patients. A meta-analysis / Vergara M., Calvet X., Roqué M. // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* — 2002. — Vol. 14(7). — P. 717.
 16. Pellicano R. *Helicobacter* species and liver diseases: association or causation? / Pellicano R., Ménard A., Rizzetto M., Megraud F. // *The Lancet Infect Dis.* — 2008. — Vol. 8(4). — P. 254–260.
 17. Dore M. Active peptic ulcer disease in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis: the role of *Helicobacter pylori* infection and portal hypertensive gastropathy / Dore M., Mura D., Deledda S. et al. // *Can J Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 18(8). — P. 521.
 18. Ceelen L. Prevalence of *Helicobacter pullorum* among patients with gastrointestinal disease and clinically healthy persons / Ceelen L., Decostere A., Verschraegen G. et al. // *J Clin Microbiol.* — 2005. — Vol. 43(6). — P. 2984.
 19. Avenaud P. Expression and activity of the cytolethal distending toxin of *Helicobacter hepaticus* / Avenaud P., Castroviejo M., Claret S. et al. // *Biochem Biophys Res Commun.* — 2004. — Vol. 318(3). — P. 739–745.
 20. Taylor N. Cytotolethal distending toxin: a potential virulence factor for *Helicobacter cinaedi* / Taylor N., Ge Z., Shen Z. et al. // *J Infect Dis.* — 2003. — Vol. 188(12). — P. 1892–1897.
 21. Balkwill F. Inflammation and cancer: back to Virchow? / Balkwill F., Mantovani A. // *Lancet.* — 2001. — Vol. 357(9255). — P. 539–545.
 22. El-Omar E. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer / El-Omar E., Carrington M., Chow W et al. // *Nature.* — 2000. — Vol. 404(6776). — P. 398–402.
 23. Abdel-Hady H. *Helicobacter pylori* infection in hepatic encephalopathy: relationship to plasma endotoxins and blood ammonia / Abdel-Hady H., Zaki A., Badra G. et al. // *Hepatol Res.* — 2007. — Vol. 37(12). — P. 1026–1033.

Особенности течения HCV-ассоциированной хронической патологии печени при сочетанном инфицировании *Helicobacter pylori*

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

Введение. Актуальность проблемы HCV-инфекции трудно переоценить в связи с широкой распространенностью хронического гепатита (ХВГ) С и риском неблагоприятных исходов этого заболевания представляющие собой огромную медицинскую, социальную и экономическую проблему. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в мире около 180 млн человек (т.е. 3% населения планеты) страдают ХВГ С и 350 тыс. Ежегодно умирают вследствие осложнений, спровоцированных этой болезнью. При этом ежегодно регистрировалось 3-4 млн. Новых случаев гепатита С. Кроме того ХВГ С является наиболее частой причиной развития цирроза (ЦП), печеночной недостаточности, ГЦК. Следует также помнить, что в 65-85% случаев острая HCV-инфекция переходит в хроническую и, как правило, фактический уровень заболеваемости в 6–10 раз превышает данные официальной статистики, а 57% случаев ЦП и 78% случаев ГЦК являются ассоциированными с гепатитом В и С. Расширение показаний к эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) отраженное в Маастрихтском консенсусе 4 происходит параллельно с продолжением изучения роли бактерий рода *Helicobacter* в патогенезе внежелудочных заболеваний. В консенсусе говорится о необходимости 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. Установлено преобладание инфекции *H. pylori* у пациентов с HCV-ассоциированным ХВГ, ЦП и ГЦК. Обнаруженная ДНК различных видов *Helicobacter* в биоптатах печени, у пациентов с гепатобилиарной патологией, позволила

выдвинуть гипотезу о роли хеликобактерной инфекции в трансформации ХВГ в ЦП и ГЦК. Некоторые штаммы *H. pylori* за счет большей вирулентности могут ассоциироваться со степенью тяжестью печеночной патологии. Однако определяющие факторы этой прогрессии, имеющие место у HCV-положительных пациентов, еще не до конца не изучены.

Цель исследования: Сравнить течение хронической HCV-инфекции у пациентов Крымской популяции в зависимости от *H. pylori*-статуса.

Материал и методы исследования. *H. pylori*-позитивные пациенты с хронической HCV инфекцией были распределены в две исследуемые группы. В первую группу включены 68 пациентов с хроническим (HCV) вирусным гепатитом (средний возраст $31,54 \pm 2,86$ лет), во вторую – 23 пациента с ЦП в исходе HCV (средний возраст $33,08 \pm 3,29$ лет). Контрольные группы были сформированы из *H. pylori*-отрицательных пациентов с хроническим (HCV) гепатитом (27 человек, средний возраст $32,69 \pm 3,11$ лет) и ЦП в исходе HCV (28 человек, средний возраст $34,09 \pm 5,31$ лет). Во всех группах пациенты были сопоставимы по возрасту и полу ($p > 0,05$). Всем пациентам проводились рутинные биохимические исследования (билирубин, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, ГГТП, альбумина). У 21 *H. pylori*-положительных и 19 *H. pylori*-отрицательных пациентов с ХВГ С и у всех пациентов с ЦП в исходе HCV для диагностики патологии верхних отделов ЖКТ выполнялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). *H. pylori* статус оценивался 13С-мочевинным дыхательным тестом (13С-МДТ) на инфракрасном спектрометре IRIS Doc (Wagner, Германия), быстрым уреазным тестом при ЭГДС.

Для диагностики синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) использовался лактулозный водородный дыхательный тест на газовом анализаторе H2 MICRO «Biohit». Степень печеночной энцефалопатии у пациентов с ЦП оценивалась по результатам определения критической частоты мельканий.

Результаты и обсуждение. На ЭГДС эрозивные и язвенные поражения значимо чаще отмечается при наличии *H. pylori* как при ХВГ С (ПЯ: 8,82% против 3,7%, $p > 0,05$), так и при ЦП (ПЯ: 39,13% против 11,11%, $p < 0,05$).

По данным морфологического анализа биоптатов слизистой оболочки (СО) желудка у *H. pylori* – положительных пациентов хронический неатрофический гастрит (ХНГ) диагностирован у 17 (25,00%) пациентов с ХВГ С и 7 (30,43%) пациентов с ЦП в исходе HCV, атрофия СО желудка наблюдались у 11 (16,18%) пациентов с ХВГ С и у 9 (39,13%) пациентов с ЦП в исходе HCV. Хронический атрофический гастрит (ХАГ) встречался достоверно чаще у *H. pylori*-положительных пациентов как с ХВГ С (16,18% против 0,00%, $p < 0,05$), так и с ЦП в исходе HCV (39,13% против 16,67%, $p < 0,05$).

Оценка пациентов с ЦП в исходе HCV по классификации ЦП Чайлд-Пью (Child-Pugh) показала, что среди *H. pylori* положительных больных класс А был у 9 (39,13%), класс В – у 9 (39,13%) и класс С – 5 (21,74%) пациентов соответственно. В данной группе отсутствовало достоверное различие в частоте встречаемости разных классов, $p > 0,05$. В тоже время в группе сравнения значимо большее число пациентов относилось к классу А – 11 (61,11%) больных, как в сравнении с классом В (5 (27,78%) больных, $p < 0,05$), так и классом С (2 (11,11%) больных, $p < 0,05$). Суммарное число пациентов с ЦП в исходе HCV с классов В и С было значимо выше при наличии инфекции *H. pylori*, чем при её отсутствии (*H. pylori* (+) – 60,89%, *H. pylori* (-) 38,89%, $p < 0,05$).

Отмечена более высокая распространенность СИБР у *H. pylori* (+) пациентов с хронической HCV-инфекцией, достигавшая статистически значимого различия при ЦП в исходе HCV (73,91% vs. 38,89%, $p < 0,05$).

В целом, при положительном результате теста на СИБР, у пациентов с ЦП в исходе HCV, по сравнению с пациентами с ХВГ С, отмечались более высокие уровни водорода в выдыхаемом воздухе (ХВГ С *H. pylori* (+): $27,31 \pm 3,46$ ppm, ЦП в исходе HCV *H. pylori* (+): $59,01 \pm 6,18$ ppm; ХВГ С *H. pylori* (-): $25,53 \pm 3,46$ ppm, ЦП в исходе HCV *H. pylori* (-): $38,62 \pm 6,18$ ppm), а в исследуемой группе пациентов с ЦП *H. pylori* (+) данные значения были достоверно выше, чем в контрольной (ЦП в исходе HCV *H. pylori* (+): $59,01 \pm 6,18$ ppm, ЦП в исходе HCV *H. pylori* (-): $38,62 \pm 6,18$ ppm, $p < 0,05$).

Выявлена прямая положительная корреляционная связь между частотой встречаемости ХАГ и СИБР у пациентов с *H. pylori* как при ХВГ ($r=0,63$), так и при ЦП в исходе HCV ($r=0,79$). Аналогичной корреляционной связи между частотой встречаемости ХАГ и СИБР у *H. pylori* -отрицательных пациентов с ХВГ С не обнаружено ($r=0,15$).

В исследуемой группе пациентов *H. pylori* (+) с ЦП в исходе HCV минимальная печеночная энцефалопатия (МПЭ) отмечалась достоверно чаще по сравнению с

контрольной группой (14 (82,35%) против 4 (22,22%) пациентов, $p < 0,05$).

Выводы. Анализ данных, полученных нами при сравнении течения хронической HCV-инфекции среди *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-отрицательных пациентов в Крымской популяции, показал более высокую распространенность атрофии слизистой оболочки желудка и её тесную ассоциативную связь с синдромом избыточного бактериального роста у пациентов с хронической вирусной инфекцией. Данная взаимосвязь у пациентов с ХВГ С и с ЦП в исходе HCV может выступать предиктором неблагоприятного течения заболевания.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, цирроз, *H. pylori*, HCV, СИБР.

Features of current HCV-associated chronic liver disease with concomitant *Helicobacter pylori* infection

I.L. Klyaritska, V.V. Kryvy, Matrau Sifallah

Introduction. The urgency of HCV infection overemphasized in view of the prevalence of chronic hepatitis (CVH) C and risk of adverse outcomes of this disease represents a huge medical, social and economic problem. According to the World Health Organization, there are about 180 million people (3% of the world population) suffer from chronic viral hepatitis C and 350 thousand die each year from complications. In this recorded annually 3-4 million new cases of hepatitis C. In addition CVH C is the most common cause of cirrhosis (LC), liver failure, HCC. It should also be remembered that in 65-85% of cases of acute HCV-infection becomes chronic and usually, the actual incidence is 6-10 times higher than the official statistics, and 57% of LC and 78% of HCC cases are associated with hepatitis B and C. 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. In Consensus refers to the need for further research value of *H. pylori* infection in the development of pathological conditions in diseases of the liver, gallbladder and biliary tract, pancreas, intestine, and systemic lesions of the cardiovascular system, musculoskeletal system, skin and other organs. Prevalence of *H. pylori* infection in patients with HCV-associated chronic viral hepatitis, LC, and HCC. DNA detection of different *Helicobacter* species in liver biopsies from patients with hepatobiliary pathology, will lead to hypotheses about the role of *H. pylori* infection in the transformation of CVH in LC and HCC. Some strains of *H. pylori* due to greater virulence may be associated with the degree of severity of liver disease. However, the determinants of this progression taking place in HCV-positive patients not yet not fully understood.

Objective: To compare the clinical course of chronic HCV-infection in patients Crimean population depending on *H. pylori*-status.

Material and methods. *H. pylori*-positive patients with chronic HCV infection were divided into two study groups. The first group included 68 patients with chronic (HCV) viral hepatitis (mean age $31,54 \pm 2,86$ years), the second – 23 patients with LC in the outcome of HCV (mean age $33,08 \pm 3,29$ years). Control groups were formed from *H. pylori*-negative patients with chronic (HCV) hepatitis (27 men, mean age $32,69 \pm 3,11$ years) and the LC in the outcome of HCV (28 men, mean age $34,09 \pm 5,31$ years). In all groups of patients were matched for age and sex ($p > 0,05$). All participants underwent routine biochemical tests (bilirubin, AST, ALT, alkaline phosphatase, GGT, albumin). In 21 *H. pylori*-positive and 19 *H. pylori*-negative patients with chronic viral hepatitis C and in all patients with LC in the outcome of HCV for the diagnosis of upper gastrointestinal pathology performed esophagogastroduodenoscopy (EGD). *H. pylori* status was assessed 13C-urea breath test (13C-UBT) on the infrared spectrometer IRIS Doc (Wagner, Germany), rapid urease test during endoscopy.

For the diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) was used lactulose hydrogen breath test for H₂ gas analyzer MICRO «Biohit». Degree of hepatic encephalopathy in patients with LC was assessed according to the results of determining the critical flicker frequency.

Results and discussion. On endoscopy erosive and ulcerative lesions were significantly more marked in the presence of *H. pylori* as at CVH C (peptic ulcer: 8,82% vs. 3,7%, $p > 0,05$) and the LC (peptic ulcer: 39,13% vs. 11,11%, $p < 0,05$).

According to the morphological analysis of mucosal gastric (CO) biopsies *H. pylori*-positive patients, chronic non-atrophic gastritis (NAG) was diagnosed in 17 (25,00%) patients with chronic viral hepatitis C and 7 (30,43%), patients with LC in the outcome of HCV atrophy of the stomach observed in 11 (16,18%) patients with chronic viral hepatitis C and in 9 (39,13%) patients with LC HCV. Chronic atrophic gastritis (CAG) met significantly more frequent in *H. pylori*-positive patients with chronic viral hepatitis C

(16,18% vs. 0.00%, $p < 0,05$), and the LC HCV (39,13% vs. 16.67%, $p < 0,05$).

Evaluation of patients with LC on Child-Pugh classification showed that among H. pylori positive patients were class A in 9 (39,13%), class B – 9 (39,13%) and class C – 5 (21,74%) patients, respectively. In this group there was no significant difference in the frequency of different classes ($p > 0,05$). In control group was significantly greater number of patients class A – 11 (61,11%) patients as compared with the class B (5 (27,78%) patients, $P < 0,05$ and class C (2 (11,11%) patients, $P < 0,05$). The total number of patients with LC HCV of classes B and C, were significantly higher in H. pylori (+), than in its absence (H. pylori (+) – 60,89%, H. pylori (-) 38,89% $p < 0,05$).

Noted a higher prevalence of SIBO in H. pylori (+) patients with chronic HCV- infection, reaching a statistically significant difference in the LC HCV (73,91% vs. 38,89%, $p < 0,05$).

In general, for a positive test result SIBO, in patients with HCV LC, as compared with patients with chronic viral hepatitis C, had higher levels of hydrogen (CVH with H. pylori (+): $27,31 \pm 3,46$ ppm, LC HCV H. pylori (+): $59,01 \pm 6,18$ ppm; CVH with H. pylori (-): $25,53 \pm 3,46$ ppm, LC HCV H. pylori (-): $38,62 \pm 6,18$ ppm), and in the study group of patients with LC H. pylori (+) these values were significantly higher than in the control unit (LC HCV H. pylori (+): $59,01 \pm 6,18$ ppm, LC HCV H. pylori (-): $38,62 \pm 6,18$ ppm, $p < 0,05$).

A direct positive correlation between the frequency of occurrence of HAG and SIBO in patients with H. pylori at CVH C ($r = 0,63$) and LC HCV ($r = 0,79$). Similar correlation between the frequency of occurrence of CAG and SIBO in H. pylori- negative patients with chronic viral hepatitis C were found ($r = 0,15$).

In the studied group of patients H. pylori (+) to the LC HCV minimal hepatic encephalopathy (MBE) was observed significantly more frequently in comparison with the control group (14 (82,35%) vs. 4 (22,22%) patients, $p < 0,05$).

Conclusions. Analysis of data obtained by us in comparison of chronic HCV- infection of H. pylori- positive and H. pylori- negative patients in the Crimean population, showed a higher prevalence of gastric mucosal atrophy and its close association with small intestinal bacterial overgrowth in patients with a chronic viral infection. The relationship in patients with chronic viral hepatitis C and the LC in the outcome of HCV may be a predictor of an unfavorable course of the disease.

Keywords: chronic viral hepatitis; cirrhosis; H. pylori; HCV; SIBO.