

Герман С.В.¹, Модестова А.В.², Зыкова И.Е.³, Бобровницкий И.П.¹, Яковлев М.Ю.¹

О ВОЗМОЖНОЙ ПРИЧАСТНОСТИ ПИЛОРИЧЕСКОЙ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ К ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119121, Москва;

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 117997, Москва;

³Центр медико-биологических и экологических проблем РАЕН, 117638, Москва

Введение. До настоящего времени не известно, участвует ли пилорический хеликобактер, самый распространённый бактериальный патоген человека, в развитии желчнокаменной болезни.

Материал и методы. На основании анализа данных диспансерного обследования работающих жителей Московского региона, определения их инфицированности пилорическим хеликобактером и оценки вирулентности бактерии изучены ассоциации *H. pylori* инфекции и желчнокаменной болезни (ЖКБ). Инфекцию выявляли по наличию в сыворотке крови специфических антител класса IgG, вирулентность штамма *H. pylori* – по наличию суммарных антител к протеину, ассоциированному с цитотоксическим геном *A* (*CagA*). Применяли иммуноферментный анализ. В исследование было включено 1487 человек (931 мужчина и 556 женщин) в возрасте от 21 до 77 лет.

Результаты. Инфекция *H. pylori* обнаружена у 1348 человек (90,6%), *CagA* протеин – у 392 (56,2%). ЖКБ диагностирована у 72 человек: у 21 мужчины (2,3%) и 51 женщины (9,2%), у 67 сероположительных (5% из числа всех инфицированных) и 5 серонегативных (3,6% неинфицированных). При ЖКБ наличие *CagA* положительного штамма *H. pylori* исследовано у 35 человек. Вирулентный штамм бактерии выявлен в 26 случаях (74%), что значительно чаще, чем среди всех обследованных.

Заключение. Статистически достоверных различий в частоте ЖКБ у инфицированных *H. pylori* и у неинфицированных лиц не отмечено. Обнаружена достоверно большая распространённость инфицированности патогенными штаммами *H. pylori* у лиц с ЖКБ по сравнению со всей группой обследованных, что свидетельствует в пользу возможной причастности *H. pylori* инфекции к этой патологии. Подтверждение роли *H. pylori* инфекции в качестве кумулятивного фактора риска ЖКБ, а также иной внежелудочной патологии может иметь эпидемиологическое, профилактическое, клиническое применение в связи с повсеместной её распространённостью. Необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: пилорическая хеликобактерная инфекция; протеин; ассоциированный с цитотоксическим геном (*CagA*); желчнокаменная болезнь; внежелудочная патология.

Для цитирования: Герман С.В., Модестова А.В., Зыкова И.Е., Бобровницкий И.П., Яковлев М.Ю. О возможной причастности пилорической хеликобактерной инфекции к желчнокаменной болезни. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(11): 1076-79. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-11-1076-79>

Для корреспонденции: Герман Серафима Вениаминовна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. ФБГУ «ЦСП». E-mail: svgerman@yandex.ru

German S.V.¹, Modestova A.V.², Zyкова I.E.³, Bobrovniцky I.P.¹, Yakovlev M.Yu.¹

ON THE POSSIBLE PARTICULARITY OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION TO GALLSTONE DISEASE

¹Centre for Strategic Planning, Russian Ministry of Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia 117997, Russian Federation;

³Center of Medico-Biological and Ecological Problems of RAS, Moscow, Russia 117638, Russian Federation

Introduction. Up to now, it has not been established whether *Helicobacter pylori*, the most common bacterial pathogen of human, is involved in cholelithiasis.

Material and Methods. Based on the analysis of prophylactic medical examination of working people in the Moscow region, the determination the pyloric *Helicobacter* infection and assessment of the virulence of bacteria there were studied the associations of *H. pylori* infection and gallstones. The infection was detected by the presence of serum specific antibodies of IgG class, the virulence of the strain *H. pylori* – by the presence of total antibodies to the protein associated with the cytotoxic gene *CagA*. There was used enzyme-linked immunosorbent assay. The study included 1,487 people, 931 men and 556 women aged 21-77 years.

Results. The *H. pylori* infection was detected in 1348 (90.6%), *CagA* protein in - 392 (56.2 %) cases. Gallstones were diagnosed in 72 patients, 21 men (2.3%) and 51 women (9.2%), 67 were seropositive (5% of all infected) and 5 - seronegative (3.6% uninfected). In cholelithiasis cases, the presence of *CagA* positive strain of *H. pylori* was investigated in 35 patients. A virulent strain of bacteria was detected in 26 cases (74%), much more often than in the rest examined persons.

Conclusion. There were no statistically significant differences in the incidence of cholelithiasis in infected *H. pylori* and non-infected individuals. A significantly higher prevalence of infection with pathogenic strains of *H. pylori* in patients with gallstones was found in comparison with the whole group of examined patients, that indicates to the favor of possible involvement of *H. pylori* infection in this pathology. Confirmation of the role of *H. pylori* infec-

tion as a cumulative risk factor for the gallstones cholecystitis, as well as for other extragastral pathologies, may have an epidemiological, prophylactic, clinical application, due to its widespread prevalence. Further research is needed.

Key words: *H. pylori* infection; *CagA*; gallstone disease; extragastral pathologies.

For citation: German S.V., Modestova A.V., Zykova I.E., Bobrovniksky I.P., Yakovlev M.Yu. On the possible particularity of Helicobacter Pylori Infection to Gallstone Disease. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2018; 97(11): 1076-79. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-11-1076-79>

For correspondence: *Serafima V. German*, MD, Ph.D., DSci., leading researcher of the Centre for Strategic Planning, Russian Ministry of Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: svgerman@yandex.ru

Information about authors: German S.V., <http://orcid.org/0000-0002-1628-199X>;
Modestova A.V., <http://orcid.org/0000-0002-7980-5500>; Zykova I.E., <http://orcid.org/0000-0002-6711-9124>;
Bobrovniksky I.P., <http://orcid.org/0000-0002-1805-4010>; Yakovlev M. Yu., <http://orcid.org/0000-0002-5260-8304>.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received: 14 February 2018

Accepted: 18 October 2018

Введение

Пилорический хеликобактер (*Helicobacter pylori* – *H. pylori*) – самый распространённый бактериальный патоген человека. Доля инфицированных среди мирового населения составляет 50%. Инфекция *H. pylori* является ведущей причиной гастродуоденальных заболеваний – хронического поверхностного и атрофического гастрита, рассматриваемого как предраковое состояние, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, рака, МАЛТ-лимфомы желудка. ВОЗ в 1994 г. классифицировала бактерию как канцероген I группы.

В последние два десятилетия накоплено большое количество данных о возможном участии инфекции *H. pylori* в развитии внежелудочной патологии. К настоящему времени доказана её связь с идиопатической железодефицитной анемией, идиопатической тромбоцитопенией, дефицитом витамина B₁₂. Согласно совещанию Европейской рабочей группы по изучению инфекции *H. pylori* и микробиоты «Маастрихт-5» (2016 г.) эта патология включена в показания для эрадикации [1]. Обсуждается причастность инфекции к патогенезу иных внегастральных заболеваний: гепатобилиарных, сахарного диабета, метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний, неврологических, дерматологических и др.

В России частота инфекции *H. pylori* очень высокая – 76–90% [2, 3], поэтому изучение связи её с внежелудочной патологией чрезвычайно актуально. Выявление ассоциации инфекции *H. pylori* с внежелудочными заболеваниями может привести к изменению стратегии их профилактики и лечения.

Патология гепатобилиарной системы часто встречается в различных регионах мира, причём желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является наиболее распространённым заболеванием, требующим хирургического вмешательства. Бактериальная инфекция в билиарной системе может играть роль в развитии хронического холецистита и формировании камней.

Цель исследования – определить частоту инфекции *H. pylori*, у лиц с ЖКБ для выяснения её возможной роли в развитии этой патологии.

Материал и методы

Исследование проводилось на клинической базе ФБГУ «Института экологии человека и гигиены окружающей среды имени А.Н. Сысина» МЗ РФ (преобразованного в 2017 г. в ФБГУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» МЗ РФ) в Центре медико-биологических и экологических

проблем РАЕН. Проводился анализ результатов диспансерного обследования работающего населения города Москвы и Подмосковья. У каждого обследованного было получено информированное согласие. Во время диспансерных осмотров наряду с традиционным клинико-лабораторным исследованием изучалась инфицированность *H. pylori* и распространённость калькулёзного холецистита. Учитывались анамнестические данные о перенесённой холецистэктомии по поводу ЖКБ, калькулёзного холецистита и результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости, проведённого по показаниям.

Инфекция *H. pylori* диагностировалась серологически, но специальный забор крови не проводился. Использовалась сыворотка, остававшаяся после биохимического исследования крови, подлежащая утилизации. Для проведения анализа требовалось 5 микролитров сыворотки.

Выявляли инфекцию *H. pylori* по наличию в сыворотке крови специфических антител класса IgG, определяемых путём иммуноферментного анализа (ИФА). Использовались тест-системы «ЭКОлаб-Хеликобактер-IgG» (Россия) и Biohit Helicobacter pylori IgG (Финляндия). По чувствительности и специфичности тесты были сопоставимы. Для определения одного из факторов вирулентности патогена – протеина, ассоциированного с цитотоксическим геном (*CagA*), применялся набор реагентов для иммуноферментного выявления суммарных антител к антигену *CagA* Helicobacter pylori «Вектор-Бест» (Россия).

В исследование было включено 1487 человек (931 мужчина и 556 женщин) в возрасте от 21 года до 77 лет (медиана = 46 [33; 53]). У 698 инфицированных *H. pylori* исследовалось наличие *CagA* положительного штамма бактерии. Особенность обследованного контингента – преобладание мужчин, а также лица в возрасте до 50 лет (956 человек). Для определения достоверности различий между частотами анализируемых качественных признаков в сравниваемых подвыборках использовался критерий χ^2 .

Результаты

Ранее нами была отмечена очень высокая распространённость инфекции *H. pylori* среди трудоспособного населения Москвы и Подмосковья. Эти показатели были подтверждены и в настоящем исследовании. Инфекция *H. pylori* обнаружена у 1348 человек (90,6%), 139 (9,4%) оказались *H. pylori* негативными. Среди инфицированных было 856 мужчин (92% всех лиц мужского пола) и 492 женщины (88,5%). Инфекция *H. pylori* отсутствовала у 75 мужчин (8% обследованных) и 64 женщин (11,5%). *CagA* протеин обнаружен у 392 (56%) обследованных.

Таблица 1

Частота инфекции *H. pylori* у обследованных субъектов

Обследованные лица	НР+		НР–		Итого	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Все обследованные	1348	91	139	9	1487	100
Лица с ЖКБ	67	93	5	7	72	100
Доля лиц с ЖКБ, %		5		4		5
<i>p</i>		> 0,05				–

Желчнокаменная болезнь диагностирована у 72 человек, у 21 мужчины (2,3% из числа всех мужчин) и 51 женщины (9,2%). Частота ЖКБ у инфицированных и у неинфицированных *H. pylori* лиц, а также у всех обследованных представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, 67 субъектов с ЖКБ оказались сероположительными (93%), 5 – серонегативными (7%). Для выяснения влияния инфекции *H. pylori* на частоту развития ЖКБ была сопоставлена частота её выявления у инфицированных с частотой инфекции среди всех обследованных, а частота ЖКБ у неинфицированных – с частотой отсутствия инфекции. Разницы в частоте холелитиаза у сероположительных (5%) и серонегативных лиц (4%) обнаружено не было.

CagA-протеин исследован у 35 пациентов с ЖКБ. Частота выявления вирулентного штамма *H. pylori* у обследованных лиц, в том числе у субъектов с ЖКБ, представлена в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что *CagA*-протеин был обнаружен у 26 человек с ЖКБ (74,3%), у 9 (25,7%) человек не обнаружен. Вирулентный штамм бактерии чаще диагностирован у пациентов с ЖКБ, чем среди всех обследованных ($p < 0,05$).

Учитывая вышеизложенное, отметим, что в группе пациентов с ЖКБ преобладают лица, инфицированные *H. pylori*. Но различия в частоте ЖКБ у инфицированных *H. pylori* лиц и у неинфицированных, по результатам проведённого исследования, не достигнуто достоверных значений. Не исключено, что это обусловлено несопоставимостью по величине групп *H. Pylori*-положительных и *H. Pylori*-отрицательных лиц, что является следствием очень высокой распространённости инфекции, и поэтому малым числом случаев ЖКБ у серонегативных субъектов. Однако более частое обнаружение вирулентного штамма бактерии у лиц с ЖКБ по сравнению со всеми обследованными свидетельствует в пользу связи инфекции *H. pylori* с этой патологией.

Обсуждение

У пациентов с гепатобилиарными заболеваниями, живущих в разных географических регионах, в желчи, в слизистой желчного пузыря, в конкрементах обнаружено присутствие различных видов хеликобактера, включая пилорический [4–8]. Впервые наличие *H. pylori* в слизистой оболочке желчного пузыря, удалённого по поводу калькулёзного холецистита, определили Kawaguchi et al. в 1996 году [9].

По данным многих исследователей, инфекция *H. pylori* определяется значительно чаще при наличии хронического холецистита, чем при отсутствии этой инфекции [5, 8, 10]. В работе M.Y. Dar et al. [11] бактерия была обнаружена в желчи у 20 из 50 больных с желчными конкрементами (40%) и ни в одном случае из 25 у лиц без холелитиаза. Voonyanugomol et al. [12] также выявляли ДНК *H. pylori* в

Таблица 2

Частота выявления вирулентного штамма *H. pylori*

Обследованные лица	CagA+		CagA–		Итого	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Все обследованные	392	56	306	44	698	100
Лица с ЖКБ	26	74	9	26	35	100
Доля лиц с ЖКБ, %		7		3		5
<i>p</i>		< 0,05				–

образцах желчи среди больных с ЖКБ чаще (41,5%), чем в контрольной группе (25%). *CagA* позитивные штаммы бактерии обнаружены авторами [12] у 9% пациентов с холелитиазом и отсутствовали в контроле. Maurer et al. [13] у крыс нашли гомологию протеина *CagA* с аминокептидазой, что может увеличивать риск образования желчных конкрементов.

Хотя большинство исследований указывают на связь инфекции *H. pylori* с холелитиазом, в некоторых работах получены иные результаты. Так, Mendez-Sanchez et al. [14] наблюдали низкую частоту *H. pylori* в эпителии удалённого желчного пузыря с конкрементами. Не отмечено ассоциации ЖКБ с наличием бактерии в желчи в исследовании Sherafat et al. [15]. При этом в случаях выявления бактерии идентифицированные маркеры вирулентности оказались гомологичными у желудочных бактерий и изолятов из билиарных путей. Идентичную последовательность праймера гена 16S rDNA *H. pylori*, обнаруженного в желчном пузыре и в слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки у того же самого пациента, отметили также Zhou et al. [16]. Эти авторы считают возможным желудочное происхождение инфекции желчного пузыря.

D. Zhou et al. [16] наблюдали более частые морфологические изменения слизистой инфицированного *H. pylori* желчного пузыря по сравнению с неинфицированными, а Voonyanugomol et al. [12] – и большую выраженность воспалительного процесса. Известно, что воспаление слизистой оболочки содействует формированию конкрементов.

В проведённом нами исследовании большую часть пациентов с ЖКБ составили сероположительные лица. Однако мы не обнаружили статистически достоверных различий в частоте ЖКБ у обследованных при наличии инфекции *H. pylori* и при её отсутствии. В то же время полученные результаты свидетельствуют о более высокой распространённости инфицирования вирулентным штаммом бактерии в группе лиц с ЖКБ при сопоставлении со всеми обследованными лицами.

Участие *H. pylori* в образовании желчных конкрементов вполне возможно. Стерильность билиарной системы может быть нарушена при рефлюксе желчи из двенадцатиперстной кишки. Бактериальная биопленка может служить фактором нуклеации. Причиной может быть также изменение состава желчи продуцируемыми *H. pylori* ферментами (фосфолипазой, бета-глюкуронидазой и др.), избыточная выработка муцина эпителиальными клетками слизистой желчного пузыря, вызванная бактериальными липополисахаридами. Не исключена роль системного воспаления при длительной персистенции инфекции *H. pylori* в гастродуоденальной системе и развитии хронического гастрита, являющегося медленно текущим воспалением, мишенью которого может быть и билиарная система.

Заключение

Статистически достоверных различий в частоте ЖКБ у инфицированных и не инфицированных *H. pylori* лиц не отмечено. Возможно, полученный результат обусловлен очень высокой распространённостью инфекции среди населения и поэтому малым числом серонегативных лиц с ЖКБ. При этом обнаружена достоверно бóльшая распространённость инфицированности патогенными штаммами *H. pylori* у лиц с ЖКБ по сравнению со всей группой обследованных, что свидетельствует в пользу возможной причастности инфекции *H. pylori* к этой патологии. Подтверждение роли инфекции *H. pylori* в качестве кумулятивного фактора риска ЖКБ и иной внежелудочной патологии может иметь эпидемиологическое, профилактическое, клиническое применение в связи с повсеместной её распространённостью. Необходимы дальнейшие исследования.

Недостатком работы является малое количество серонегативных субъектов с ЖКБ, связанное с высокой распространённостью в стране инфекции *H. pylori*.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

(пп. 5–16 см. References)

1. Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Кайбышева В.О. Новое в изучении инфекции *Helicobacter pylori*. Положения Согласительного совещания Маастрихт V (2016). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27 (1): 35-43.
2. Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А., Кротова В.А. Мониторинг инфекции, вызываемой *Helicobacter pylori* в Новосибирске. *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии*. 2008; 1: 99–100.
3. Герман С.В., Зыкова И.Е., Ермаков Н.В., Модестова А.В. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010; 2: 25–30.
4. Исаева Г.Ш., Абузарова Э.Р., Валеева Ю.В., Поздеев О.К., Муравьева Е.В. *Helicobacter pylori* у больных с заболеваниями гепатобилиарной системы. *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии*. 2009; 2: 96-101.

References

1. Sheptulin A.A., Lapina T.L., Kajbysheva V.O. New in the study of *Helicobacter pylori* infection. Provisions of the Conciliation Conference Maastricht V (2016). *Rossiiskij zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017; 27 (1): 35-43.
2. Reshetnikov O.V., Kurilovich S.A., Krotov S.A., Krotova V.A. Mon-

- itoring of *Helicobacter pylori* infection in Novosibirsk. *Zhurnal mikrobiologii, ehpideologii, immunobiologii*. 2008; 1: 99–100.
3. German S.V., Zyikova I.E., Ermakov N.V., Modestova A.V. The prevalence of infection *H. pylori* among the population of Moscow. *Rossiiskij zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2010; 2: 25–30.
 4. Isaeva G.SH., Abuzarova E.H.R., Valeeva Y.U.V., Pozdееv O.K., Murav'eva E.V. *Helicobacter pylori* in patients with diseases of the hepatobiliary system. *Zhurnal mikrobiologii, ehpideologii, immunobiologii*. 2009; 2: 96-101.
 5. Abayli B., Colakoglu S., Serin M., Erdogan S., Isiksal Y.F., Tuncer I. et al. *Helicobacter pylori* in the etiology of cholesterol gallstones. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39: 134-137.
 6. Neri V., Margiotta M., Francesco V., Ambrosi A., Valle N.D., Fersini A et al. DNA sequences and proteic antigens of *Helicobacter pylori* in cholecystic bile and tissue of patients with gallstones. *Aliment Pharmacol Ther*.2005;22: 715-720.
 7. Mishra R.R., Tewari M., Shukla H.S. *Helicobacter* species and pathogenesis of gallbladder cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010; 9: 2.
 8. Lee J.-W., Lee D.H., Jung II., Jeong S., Kwon K.S., Kim H.G. et al. Identification of *Helicobacter pylori* in gallstone, Bile and other hepatobiliary tissues of patients with cholecystitis. *Gut Liver*.2010;4 (1): 60-67. Doi:10.5009/gnl.2010.4.1.60.
 9. Kawaguchi M., Saito T., Ohno H., Midorikawa S., Sanji T et al. Bacteria closely resembling *Helicobacter pylori* detected immunohistologically and genetically in resected gallbladder mucosa. *J Gastroenterol*.1996;31: 294-298.
 10. Deeba J., Sanjay S., Abida M., Athar K. *Helicobacter pylori* in gall bladder disease. *Biomed Res*. 2010; 21 (4): 437-440.
 11. Dar M.Y., Ali S., Raina A.H., Raina M.A., Shah O.J., Mudassar S. Association of *Helicobacter pylori* with hepatobiliary stone disease, a prospective case control study. *Indian J Gastroenterol*. 2016; 35 (5): 343-346. doi:10.1007/s12664-016-0675-7
 12. Boonyanugomol W., Chomvarin C., Baik S.C., Song J.Y., Hahnvanjanawong C. Chamsuwan A. Role of CagA-positive *Helicobacter pylori* on cell proliferation, apoptosis, and inflammation in biliary cells. *Dig Dis Sci*.2011; 56: 1682-1692.
 13. Maurer K.J., Ihrig M.M., Rogers A.B., Ng V., Bouchard G., Leonard M.R., Carey M.C., Fox J.G. Identification of cholelithogenic enterohepatic *Helicobacter* species and their role in murine cholesterol gallstone formation. *Gasstroenterology*.2005; 128: 1023-1033.
 14. Mendez-Sanchez N., Pichardo R., Gonsales J et al. Lackof association between *Helicobacter* sp colonization and gallstone disease. *J Clin Gastroenterol*. 2001; 32: 138-141. Doi.org/10.1097/00004836-200102000-00009
 15. Sherafat S.J., Tajeddin E., Majidi M.R.S., Vaziri F., Alebouyen M., Alizade A.H.M. et al. Lack of association between *Helicobacter pylori* infection and biliary tract diseases. *Polish J Microbiol*. 2012; 61 (4): 309-322.
 16. Zhou D., Wen-bin Guan, Jian-dong Wang, Zang Y., Gong W., Zhiwei Quan. A comparative study of clinicopathological features between chronic cholecystitis patients with and without *Helicobacter pylori* infection in gallbladder mucosa. *PLOS*.2013; 8 (7): e70265

Поступила 14.02.2018

Принята к печати 18.10.2018