

ВЛИЯНИЕ *H. PYLORI* НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Бурков С.Г.¹, Бордин Д.С.^{2,3}, Шарапова Е.И.¹, Маркина Н.Ф.¹

¹ ФГБУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента РФ

² ГБУЗ «Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения г. Москвы»

³ Тверской государственный медицинский университет

INFLUENCE OF *H. PYLORI* ON CLINICAL COURSE OF PREGNANCY

Burkov S.G.¹, Bordin D.S.^{2,3}, Sharapova E.I.¹, Markina N.F.¹

¹ Outpatient clinic N3 of the Presidential Administration of the Russian Federation

² Moscow clinical scientific center

³ Tver State Medical University

**Бурков
Сергей Геннадьевич**
Burkov Sergey G.
bouk@mail.ru

Бурков Сергей Геннадьевич — д.м.н., профессор, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе, консультант отделения гастроэнтерологии, ультразвуковых и эндоскопических исследований

Бордин Дмитрий Станиславович — д.м.н., зав. отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, профессор кафедры общеврачебной практики (семейной медицины)

Шарапова Елена Ивановна — д.м.н., профессор, консультант акушерско-гинекологического отделения

Маркина Наталия Федоровна — врач акушер-гинеколог акушерско-гинекологического отделения

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние инфекции *Helicobacter pylori* на течение беременности и ее исход.

Материал и методы. Проведено наблюдательное исследование, включавшее 200 беременных женщин, разделенных на 3 группы. В первую группу включены 100 женщин, страдавших заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*, во вторую — 50 беременных, с заболеваниями органов пищеварения, но *H. pylori* негативных, в третью — 50 здоровых женщин.

Результаты. Показано, что у женщин, инфицированных *H. pylori*, достоверно чаще имеет место неразвивающаяся беременность в анамнезе, выше продолжительность и выраженность раннего токсикоза, частота и выраженность анемии беременных, а также частота развития кандидоза влагалища. Вместе с тем, не отмечено влияния наличия *H. pylori* на исход беременности, развитие плода и массо-ростовые показатели новорожденных.

Ключевые слова: беременность, *Helicobacter pylori*, ранний токсикоз, рвота беременных, анемия

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 141 (5): 20–23

Summary

Aim of the study. To investigate the effect of *Helicobacter pylori* infection on pregnancy and its outcome.

Material and methods. An observational study involving 200 pregnant women divided into 3 groups. The first group included 100 women suffering from diseases associated with *H. pylori*, in the second — 50 pregnant women with digestive diseases, but *H. pylori* negative, a third — 50 healthy women.

Results. It has been shown that women infected with *H. pylori*, significantly more likely to have the non-developing pregnancy in history, higher duration and severity of early toxicity, the frequency and severity of anemia in pregnant women, as well as the incidence of vaginal candidiasis. However, the presence of *H. pylori* had no effect on outcome of pregnancy, fetal development and weight and neonatal growth indicators.

Keywords: pregnancy, *Helicobacter pylori*, early toxicosis, vomiting of pregnancy, anemia

Exsperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 141 (5): 20–23

После открытия бактерии *Helicobacter pylori* были получены доказательства ее ключевой роли как этиологического фактора хронического гастрита и фактора рецидива язвенной болезни. Основой лечения этих заболеваний стала эрадикация (устранение) этой инфекции [1]. *H. pylori* является наиболее важным фактором риска рака желудка,

а ее эрадикация признана наиболее перспективной стратегией снижения заболеваемости раком желудка [2]. Изучается роль инфекции при ряде других заболеваний. Получены доказательства, что *H. pylori* связана с развитием железодефицитной анемии неуточненной этиологии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и дефицита

витамина В₁₂. Согласно V Маастрихтскому консенсусу при этих заболеваниях необходимо проведение тестов на *H. pylori* и, при положительном результате — эрадикация [1].

В последнее время внимание исследователей привлекло влияние *H. pylori* на течение и исходы беременности. В одной из ранее опубликованных работ, мы отметили связь между *H. pylori* и нарушениями репродуктивной системы, приводящими к бесплодию, привычному невынашиванию беременности у женщин и нарушению

сперматогенеза у мужчин [3]. Помимо этого, в литературе имеются работы, авторы которых обратили внимание на более частое развитие у беременных, инфицированных *H. pylori*, раннего токсикоза — тошноты, рвоты и неукротимой рвоты беременных, в ряде случаев приведшей к потере веса, дегидратации, нарушению водно-электролитного баланса [4, 5].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния инфекции *Helicobacter pylori* на течение беременности и ее исход.

Материал и методы исследования

В исследование включены 200 беременных женщин, наблюдавшихся в поликлинике с декабря 2011 года по февраль 2014 года, разделенные на 3 группы. В первую группу вошли 100 пациенток (средний возраст 32,1±2,2 года, из них 28 — первобеременные), страдавших заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori* (хронический гастрит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии, функциональная диспепсия). Наличие инфекции верифицировано адекватными методами, однако эрадикационная терапия по разным причинам не проводилась ни до наступления, ни во время беременности.

Статистический анализ

Для описания данных использованы следующие статистические показатели: количество больных (n); доля (в процентах от общего количества); среднее значение показателя в исследуемой группе; стандартное отклонение. Предположение о нормальности распределения признака проверялось при помощи критерия Шапиро-Уилка, гипотеза о нормальности распределения отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$. С целью установления статистически

Во вторую группу были включены 50 женщин (средний возраст — 28,8±2,4 года, из них 34 — первобеременные) с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта, однако *H. pylori* негативных.

Третью группу составили 50 здоровых женщин (средний возраст — 26,1±2,3 года, из них 26 — первобеременные).

Проведено наблюдательное исследование, в ходе которого изучались характер жалоб, данные анамнеза, проводилось лабораторно-инструментальное обследование в соответствии с принятыми стандартами, а так же диагностика *H. pylori*, оценивалось естественное течение беременности и ее исход.

достоверной разницы между средними значениями при двух измерениях в одной и той же популяции, использован асимптотический Z-тест, а для интервальной оценки среднего значения — асимптотический 95% доверительный интервал.

Для проверки статистических гипотез использовался парный критерий Вилкоксона. Выдвинутая нулевая гипотеза отвергалась при полученном уровне значимости p не превышавшем 0,05.

Результаты исследования

Анализ данных анамнеза повторнобеременных пациенток показал, что неразвивающаяся беременность имела место в 28 % случаев у *H. pylori* позитивных женщин против 6 % у *H. pylori* негативных ($p = 0,011$).

Течение настоящей беременности осложнилось ранним токсикозом (тошнота, рвота) в 1 группе у 42 % пациенток, во второй — 36 % и 24 % в третьей (рис. 1). У женщин из первой группы рвота беременных протекала тяжелее (токсикоз 2 степени) и затягивалась до 16–17 недель, в то время как во второй (токсикоз 1 степени) и третьей (тошнота) группах токсикоз был менее выражен, а продолжительность не превышала 11 и 8 недель соответственно.

Анемия беременных развилась у 31 % женщин из первой группы, 24 % — второй и 18 % — третьей (межгрупповые отличия недостоверны), при этом анемия проявлялась у женщин из первой группы на 10–14 дней раньше, а уровень гемоглобина (9,2±0,3 г/л) был достоверно ($p < 0,05$) ниже по сравнению с пациентками второй (10,4±0,2 г/л)

и третьей (11,6±0,3 г/л) групп. Терапия препаратами железа была наименее успешной у пациенток первой группы.

Кандидоз влагалища наиболее часто наблюдался у пациенток первой группы (72 %), против 45 % женщин из второй и 10 % третьей групп (рис. 2).

Частота развития гестоза в группах достоверно не отличалась и составила в первой группе 13 %, во второй — 10 %, в третьей — 14 %. При этом у 3 (3 %) женщин из первой группы имела место преэклампсия, а во 2-й и 3-й группах было зарегистрировано лишь по одному случаю (2 %) преэклампсии.

Беременность завершилась самопроизвольными срочными родами у 49 женщин первой группы (у 51 были оперативные роды), 42 — второй и 47 — третьей. Кровопотеря в родах не превысила физиологическую (200,0 мл). У всех наблюдавшихся женщин родилось 205 живых доношенных новорожденных с нормальными массо-ростовыми показателями.

Рисунок 1.
Частота возникновения (%) раннего токсикоза в группах беременных.

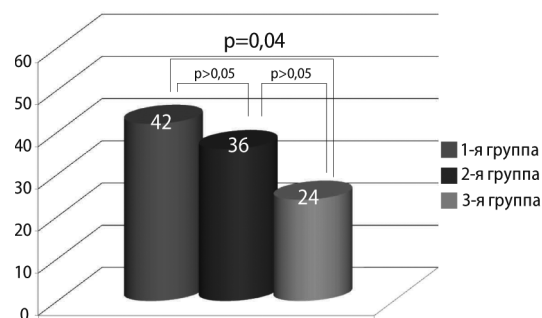
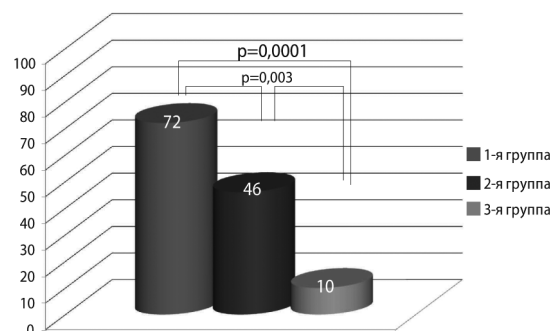


Рисунок 2.
Частота выявления (%) кандидоза влагалища в группах беременных.



Обсуждение

Общепризнанна роль *H. pylori* при заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки [1]. Было бы логично полагать, что клинические проявления этих болезней, в том числе и латентно протекавших, могут манифестировать и осложнять течение беременности. В частности, некоторые исследователи связывают с хеликобактериозом развитие раннего токсикоза — рвоты беременных. У 50–90 % беременных женщин, испытывающих тошноту и рвоту, значительно ухудшается самочувствие, качество жизни, особенно если причина не установлена и назначенное лечение не достаточно эффективно. В качестве ведущих причин, влияющих на выраженность этих симптомов рассматривают сопутствующую гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, *H. pylori* и психосоциальные факторы [6]. Опубликованные в последнее время исследования связи *H. pylori* и рвоты беременных неоднородны. Наличие такой связи показали Kazemzadeh и соавт. [7], которые при исследовании 175 беременных выявили антитела к *H. pylori* IgG у 65,4 % женщин с рвотой беременных и 44,3 % — без рвоты ($p=0,005$); OR составило 2,37 (95 % ДИ 1,28–4,38). При этом средний уровень антител к *H. pylori* IgG был выше у женщин с рвотой ($p=0,05$). При оценке роли ряда факторов с использованием модели логистической регрессии только *H. pylori* был признан фактором риска рвоты беременных (OR 2,522; 95 % ДИ 1,23–5,146; $p=0,011$). Напротив, Boltin и соавт. [8] при обследовании 72 беременных в популяции с высокой распространенностью *H. pylori*, выявили эту инфекцию по данным ^{13}C -уреазного дыхательного теста у 75 % женщин с рвотой беременных и 60,4 % — без таковой (отличие не достоверно). Авторы сделали вывод, что *H. pylori* не повышает риск рвоты беременных, но признали необходимость проведения крупномасштабного исследования.

H. pylori был выявлен у 68,6 % из обследованных 274 беременных в Чили, при этом среди беременных с симптомами диспепсии (79,6 % обследованных) эта инфекция наблюдалась в 72,5 % случаев, а при наличии рвоты беременных (12,4 % обследованных) — в 79,4 %. Авторы заключили, что симптомы диспепсии и рвота не являются нормальным явлением, они существенно снижают качество жизни в период беременности, а выявленная связь этих симптомов с наличием *H. pylori* требует создания программ лечения женщин от этой инфекции до наступления беременности [9].

В недавно опубликованном систематическом обзоре проведена оценка диагностических возможностей ряда биомаркеров при рвоте беременных (81 статья, 9 биомаркеров). Проведенный авторами мета-анализ выявил связь *H. pylori* и рвоты беременных — отношение шансов 3,2 (95 % ДИ 2,0–5,1) по сравнению с группой контроля без симптомов (чувствительность 73 %; специфичность 55 %), что позволило сделать заключение о пользе серологического обследования на *H. pylori*. Уровни человеческого хорионического гонадотропина и гормонов щитовидной железы, лептина, эстрадиола, прогестерона, и показатели белой крови демонстрировали противоречивые ассоциации с рвотой беременных, уровень лимфоцитов был выше у беременных с рвотой. Не получила подтверждение целесообразность оценки кетонурии в диагностике рвоты беременных [10].

В последнее десятилетие сформирована доказательная база роли *H. pylori* при ряде патологических состояний, связанных с беременностью, таких как железодефицитная анемия, тромбоцитопения, пороки развития плода, невынашивание беременности, преэклампсия и ограничения роста плода. Рассматривается ряд механизмов участия *H. pylori* в патогенезе различных заболеваний, связанных с беременностью: дефицит микроэлементов (железо) и витаминов (витамин B_{12}), как причина анемии матери и плода, дефектов нервной трубки; местная или системная индукция провоспалительных цитокинов и оксидативного стресса в развитии желудочно-кишечных расстройств и преэклампсии; кросс-специфическая реакция между анти-*H. pylori* антителами и антигенами, локализованными в плацентарной ткани и эндотелиальных клетках (преэклампсия, ограничение роста плода, невынашивание беременности) [11].

Преэклампсия осложняет течение 2–8 % беременностей и является одной из основных причин заболеваемости и смертности матери и плода [12]. Несмотря на большое количество исследований, данные о точных патогенетических механизмах преэклампсии ограничены. Было показано, что ключевую роль в возникновении преэклампсии играют дисфункции эндотелия и трофобласта, избыточная воспалительная реакция и гиперкоагуляция, однако пусковой механизм остается неизвестным. Согласно одной из гипотез, в качестве триггера могут выступать некоторые инфекционные агенты. Ponzetto и соавт. отметили высокую распространенность *H. pylori* у женщин с преэклампсией

(51,1 % против 31,9 % в группе контроля). Более того, была выявлена сильная ассоциация преэклампсии с CagA-позитивными штаммами *H. pylori*: 80,9 % против 14,9 % в группе контроля [13]. Известно, что инвазия трофобласта в децидуальную оболочку является ключевым этапом в начале процесса имплантации и развития плаценты. Последние исследования *in vitro* показали, что анти-CagA антитела перекрестно реагируют с клетками трофобласта человека и вызывают функциональные нарушения клеточной инвазии [14]. Эти данные легли в основу патогенетической модели *H. pylori* опосредованного аутоиммунного повреждения плаценты [15]. Тем не менее, вклад *H. pylori* в патогенез преэклампсии требует дальнейшего изучения. Потенциальными направлениями исследований мог бы стать серологический скрининг *H. pylori* и CagA до беременности и оценка влияния эрадикации *H. pylori* на частоту преэклампсии в популяции.

Как правило, инфицирование *H. pylori* происходит до беременности, однако гормональные и иммунологические изменения во время беременности могут активировать латентную инфекцию с негативным воздействием не только на здоровье матери, но и на плод (недостаточный рост, пороки развития, смерть), причем последствия могут иногда наблюдаться позднее. Ведется изучение возможной связи *H. pylori*

и других, связанных с беременностью заболеваний неизвестной этиологии, таких как гестационный сахарный диабет, холестатический гепатоз беременных и спонтанные преждевременные роды [11].

Проведенное нами исследование показало, что у женщин, инфицированных *H. pylori*, достоверно чаще наблюдалась неразвивающаяся беременность в анамнезе, выше продолжительность и выраженность раннего токсикоза, частота и выраженность анемии беременных, а также частота кандидоза влагалища. Вместе с тем, мы не отметили влияния *H. pylori* на исход беременности, развитие плода и массо-ростовые показатели новорожденных.

Россия относится к странам с высокой распространенностью *H. pylori*. В разных регионах страны инфицировано до 90 % взрослого населения. В Москве распространенность *H. pylori* составляет 60,7 % [16], в Санкт-Петербурге — 63,6 % [17], в Восточной Сибири — около 90 % [18].

Доказательства этиологической роли *H. pylori* при патологии беременности имеют важные социально-экономические последствия, поскольку их можно было бы предотвратить путем своевременной эрадикации инфекции. Все это диктует необходимость дальнейшего изучения влияния *H. pylori* на течение беременности и определение тактики ведения женщин, планирующих беременность.

Литература

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/ Florence Consensus Report // Gut. 2016 Oct 5. pii: gutjnl-2016-312288. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288. [Epub ahead of print]
2. Бордин Д. С., Бяхов М. Ю., Федюленкова Л. В. «Серологическая биопсия» и скрининг рака желудка // Злокачественные опухоли 2014;2(9):30–36.
3. Бурков С. Г., Бурдина Е. Г. Эрадикация инфекции хеликобактер пилори — краеугольный камень терапии язвенной болезни // Consilium Provisorum. 2005;2:27–29.
4. Karaer A., Ozkan O., Ozer S. Gastrointestinal symptoms and *Helicobacter pylori* infection in early pregnancy. A seroepidemiologic study // Gynecol. Obstet. Invest. 2008; 66:44–46.
5. Sandven I., Abdelmoor M., Wethe M. *Helicobacter pylori* infection and hyperemesis gravidarum. An institution-based case-control study // Eur. J. Epidemiol. 2008;23:491–498.
6. Clark SM, Dutta E, Hankins GD. The outpatient management and special considerations of nausea and vomiting in pregnancy // Semin Perinatol. 2014;38(8):496–502.
7. Kazemzadeh M, Kashanian M, Baha B, Sheikhsari N. Evaluation of the relationship between *Helicobacter Pylori* infection and Hyperemesis Gravidarum // Med J Islam Repub Iran. 2014;28:72.
8. Boltin D, Perets TT, Elheiga SA, Sharony A, Niv Y, Shamaly H, Dickman R. *Helicobacter pylori* infection amongst Arab Israeli women with hyperemesis gravidarum — a prospective, controlled study // Int J Infect Dis. 2014;29:292–295.
9. Poveda GF, Carrillo KS, Monje ME, Cruz CA, Cancino AG. *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal symptoms on Chilean pregnant women // Rev Assoc Med Bras. 2014;60(4):306–310.
10. Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, Bais JM, van der Post JA, Mol BW, Roseboom TJ, Leeftang MM, Painter RC. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis // Am J Obstet Gynecol. 2014;211(2):150. e1–15.
11. Cardaropoli S, Rolfo A, Todros T. *Helicobacter pylori* and pregnancy-related disorders // World J Gastroenterol. 2014;20(3):654–664.
12. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia // Semin Perinatol 2009; 33:130–137.
13. Ponzetto A, Cardaropoli S, Piccoli E, Rolfo A, Gennero L, Kanduc D, et al. Pre-eclampsia is associated with *Helicobacter pylori* seropositivity in Italy // J Hypertens 2006; 24:2445–2449.
14. Franceschi F, Di Simone N, D'Ippolito S, Castellani R, Di Nicuolo F, Gasbarrini G, et al. Antibodies anti-CagA cross-react with trophoblast cells: a risk factor for pre-eclampsia? // Helicobacter 2012; 17:426–434.
15. Tersigni C, Franceschi F, Todros T, Cardaropoli S, Scambia G, Di Simone N. Insights into the Role of *Helicobacter pylori* Infection in Preeclampsia: From the Bench to the Bedside // Front Immunol. 2014;5:484
16. Лазебник Л. Б., Васильев Ю. В., Щербаков П. Л., Хоменко С. Г., Машарова А. А., Бордин Д. С., Касьяненко В. И., Дубцова Е. А. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2010;2:3–7.
17. Барышникова Н. В., Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П. Современные аспекты состояния проблемы *Helicobacter pylori* — ассоциированных заболеваний / в книге Гастроэнтерология. Болезни взрослых / под общ. ред. Л. Б. Лазебника, П. Л. Щербакова. — М.: МК, 2011 — С. 103.
18. Цуканов В. В., Хоменко О. В., Ржавичева О. С., Буторин Н. Н., Штыгашева О. В., Маады А. С., Бичурина Т. Б., Амельчугова О. С. Распространенность *Helicobacter pylori* и ГЭРБ у монголоидов и европеоидов восточной Сибири // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009;19(3):38–41.