

АССОЦИАЦИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ФАКТОРОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Юлия Леонгардовна Тонких¹, Владислав Владимирович Цуканов¹,
Элина Викторовна Лукичева², Елена Юрьевна Куперштейн¹

(¹НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, директор — чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. В.Т. Манчук,
отдел физиологии и патологии пищеварительной системы, руководитель — д.м.н., проф. В.В. Цуканов;

²Краевая клиническая больница, г. Красноярск, гл. врач — Е.Е. Корчагин,
отделение хронического гемодиализа, зав. — И.В. Кульга)

Резюме. С целью изучения взаимосвязи заболеваний желчевыводящих путей с наличием маркеров инфекции *Helicobacter Pylori* (*H. pylori*) и вирусных гепатитов 586 пациентам в возрасте от 18 до 85 лет выполнено ультразвуковое сканирование желчного пузыря, клинический осмотр и забор сыворотки крови для определения антител к *H. pylori* и маркеров вирусных гепатитов А, В, С; в 297 случаях проведена эзофагофиброгастродуоденоскопия; прицельная биопсия из слизистой оболочки антрального отдела желудка с последующим определением обсемененности *H. pylori* морфологическим методом выполнена 147 пациентам. Распространенность хронического бескаменного холецистита составила 8,4%, желчнокаменной болезни — 7,5%. У больных холециститом и холелитиазом серологические и морфологические показатели обсемененности *H. pylori*, частота маркеров вирусных гепатитов В и С были выше, чем у здоровых лиц.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*; вирусы гепатитов В, С; холелитиаз, холецистит.

ASSOCIATION OF INFECTIOUS FACTORS WITH BILIARY TRACT DISEASES

J.L. Tonkih¹, V.V. Tsukanov¹, E.V. Lukicheva², E. Yu. Kupershtein¹

(¹Scientific Research Institute for Medical Problems of the North, SD, RAMS; ² Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk)

Summary. In order to study the relationship of biliary tract disease with markers of infection *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) and viral hepatitis there have been performed an ultrasound scan of the gallbladder, clinical examination and collection of serum for detection of antibodies to *H. pylori* and markers of viral hepatitis A, B, C in 586 patients aged 18 to 85 years. Esophagofibrogastrroduodenoscopy has been performed in 297 cases; target biopsy from antrum division of stomach mucosa with followed definition of *H. pylori* contamination by morphological method has been performed in 147 patients. The prevalence of chronic acalculous cholecystitis was 8.4%, gallstone disease — 7.5%. Serological and morphological indicators of *H. pylori* contamination and frequency of serum markers of viral hepatitis B and C in patients with cholecystitis and cholelithiasis were higher than in healthy individuals.

Key words: *Helicobacter pylori*; hepatitis viruses B, C, cholelithiasis, cholecystitis.

Представления о патогенезе холелитиаза в последние годы изменяются. После этапной работы W.H. Admirand и D.M. Small [5] в Европе и Северной Америке длительное время доминировала метаболическая парадигма развития желчнокаменной болезни [8]. Однако в некоторых исследованиях сообщалось о том, что у людей с перенасыщенной холестерином желчью не всегда формируются камни [11]. Теория W.H. Admirand и D.M. Small не объясняла этой ситуации. В качестве причины инициации литогенеза стали предполагать участие чужеродных белков, в роли которых могли выступать инфекционные агенты [14]. В последние годы возможность персистенции бактерий в желчных путях была показана в ряде работ [10; 12]. В России этому процессу не уделяется значительного внимания, а исследования ассоциации инфекционных факторов с билиарной патологией весьма немногочисленны [2].

Цель работы: Изучить взаимосвязь заболеваний желчевыводящих путей с наличием сывороточных маркеров вирусных гепатитов и серологических и морфологических индикаторов инфекции *H. pylori*.

Материалы и методы

На основании 50%-ной случайной выборки проведено обследование жителей населенного пункта, расположенного на реке Енисей в 100 км к северу от г. Красноярска. Ультразвуковое сканирование желчного пузыря, клинический осмотр и забор сыворотки крови для определения антител к *H. pylori* и иммунологических маркеров вирусных гепатитов А, В, и С были осуществлены у 586 человек (211 мужчин и 375 женщин) в возрасте от 18 до 85 лет (средний возраст 39,9 лет), что составило охват 83,4%.

Гастроэнтерологический скрининг сопровождался заполнением стандартных анкет, позволяющих изучать

жалобы, анамнез, социальный статус и объективное состояние пациента. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости с определением двигательной активности желчного пузыря выполнялось на портативном аппарате фирмы “Алока”. В качестве критериев диагностики заболеваний желчевыводящих путей использовались рекомендации И.В. Маева и соавт. [3]. Методом эзофагофиброгастродуоденоскопии по 25%-ной случайной выборке на аппарате “Olympus-10” обследовано 297 человек (114 мужчин и 183 женщины). Прицельная биопсия из слизистой оболочки антрального отдела желудка выполнена 147 пациентам (71 мужчин и 76 женщин).

H. pylori определялись двумя методами — серологическим и морфологическим. Ig G к *H. pylori* определены в сыворотке крови методом иммуноферментного твердофазного анализа при помощи набора EIA Premier HP производства Meridian Diagnostics Inc., USA. Морфологический метод определения *H. pylori* включал световую микроскопию после окраски биоптатов по Гимзе, проводилось также вычисление плотности обсемененности *H. pylori* [1].

Всем обследуемым пациентам в сыворотке крови иммуноферментным методом при помощи тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» были определены маркеры вирусных гепатитов А, В, С: anti-HAV, anti-HBs, HBs-Ag, Ig M HBc, Ig G HBc, HBe-Ag, anti-HBe, Ig G HCV, Ig M HCV.

Клинический осмотр и забор биологического материала проводились после заполнения пациентами информированного добровольного согласия на участие в клиническом исследовании согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике при ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН (Протокол №3 от 12.03.2008г.).

Показатели обсемененности *Helicobacter pylori* при заболеваниях желчевыводящих путей

Диагноз		Серологический метод, n=586		Морфологический метод, n=147	
		n	Частота IgG HP	n	Частота HP
1. Хронический холецистит	Абс.	46	41	40	39
	%		88,9		97,5
2. Желчнокаменная болезнь	Абс.	44	39	24	23
	%		88,6		95,8
3. Гипомоторная дискинезия	Абс.	286	212	45	38
	%		74,1		84,4
4. Здоровые лица	Абс.	210	151	38	31
	%		71,9		81,6
ОШ; ДИ; P ₁₋₃		2,86; 1,09-7,52; =0,04		7,18; 0,84-31,29; =0,09	
ОШ; ДИ; P ₁₋₄		3,2; 1,2-7,6; =0,02		8,8; 1,0-38,5; =0,05	
ОШ; ДИ; P ₂₋₃		2,72; 0,99-6,38; =0,06		4,24; 0,49-18,96; =0,3	
ОШ; ДИ; P ₂₋₄		3,1; 1,1-7,2; =0,03		5,19; 0,60-23,31; =0,21	

Статистическая обработка проведена при помощи пакета прикладных программ «Statistic for Windows» (версия 7,0), SPSS v. 12,0 for Windows, «Panalyzer». В ходе статистической обработки вычисляли среднюю арифметическую (М), среднее квадратичное отклонение (s), среднюю ошибку средней арифметической (m). До проведения статистического анализа оценивался характер распределения признаков на нормальность. Статистическую значимость различий количественных признаков, имеющих нормальное распределение, анализировали с помощью Т-критерия Стьюдента в доверительном интервале более 95%. В случае ненормального распределения вариационного ряда статистическую значимость различий анализировали с помощью критерия Манна-Уитни. Анализ статистической значимости различий качественных признаков осуществляли с помощью критерия χ^2 . Для оценки факторов риска вычисляли отношение шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ) для ОШ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Распространенность хронического бескаменного холецистита среди обследованных пациентов составила 8,4% (у мужчин — 2,7%, у женщин — 11,9%; $p < 0,001$), желчнокаменной болезни — 7,5% (у мужчин — 2,5%, у женщин — 9,3%; $p < 0,001$).

Распространенность *H. pylori* в обследованной нами популяции оказалась высокой. Серологическая методика определения *H. pylori* показала наличие Ig G *H. pylori* в сыворотке крови у 76,2% обследованных (у мужчин — 80,4%, у женщин — 73,5%; $p = 0,06$). Морфологический метод позволил обнаружить бактерии в слизистой оболочке антрального отдела желудка у 88,6% больных (у мужчин — 91,5%, у женщин — 85,9%; $p = 0,25$).

У больных холециститом и холелитиазом показатели обсемененности *H. pylori* при использовании различных диагностических методов были значительно выше, чем у здоровых лиц (табл.1).

Ig G HAV были обнаружены у 85,8% пациентов, HBs Ag регистрировался у 6,7% лиц, Ig G HBs — у 31,3% пациентов, Ig G HCV определялись у 10,9% обследованных. HBs-Ag при хроническом холецистите регистрировался в 4, 5 раза чаще, а при холелитиазе — в 4,7 раза чаще, чем среди здоровых лиц. Ig G HCV и Ig M HCV определялись у больных с холели-

Таблица 1

тиазом и холециститом также чаще, чем в контрольной группе (табл. 2).

Следует заметить, что при исследовании двух различных инфекционных агентов — бактерий *H. pylori* и вирусов гепатитов В и С — была выявлена общая ситуация, при которой обе инфекции были ассоциированы с заболеваниями желчевыводящих путей.

В настоящее время ряд работ посвящен поиску зависимости между хеликобактериозом и билиарной патологией. При исследовании камней и тканей желчного пузыря, а также в желчи больных холелитиазом и холециститом обнаруживают *Helicobacter*, что позволяет делать заключение о наличии ассоциации между бактериями и патологией желчевыводящих путей [9; 10].

Механизм влияния инфекции *Helicobacter* на литогенез остается не до конца изученным. Персистенция бактерий в желчи, в частности — бактерий рода *Helicobacter*, вызывает хронический воспалительный ответ, что может обуславливать участие этих микроорганизмов в процессе формирования камней. Дискутируется вопрос о возможной роли *Helicobacter* в качестве мощного индуктора преципитации кальция, кристаллизации холестерина и разделения жидких кристаллов в перенасыщенной желчи [6]. Пролиферация эпителия стенки желчного пузыря — также один из механизмов влияния инфекции на холелитогенез [13].

Связь вирусов с билиарной патологией изучена в меньшей степени. В работе из Турции сообщается о выявлении взаимосвязи инфекции вируса гепатита В и холецистита [15]. В Румынии в 2006-2007 гг. на основании крупного проспективного исследования выявлена выраженная ассоциация между инфекцией HCV и желчнокаменной болезнью [4].

Дискутируются механизмы, при помощи которых вирусы гепатитов вызывают холецистит и холелитиаз. Имеются сообщения о возможном непосредственном проникновении вирусов гепатитов В и С в эпителий желчевыводящих путей с развитием воспаления [7]. Помимо этого, вирусы В и С вызывают развитие хронического гепатита с нарушением структуры и функ-

Таблица 2
Частота определения маркеров вирусных гепатитов при заболеваниях желчевыводящих путей

Диагноз		Маркеры			
		IgGHAV	HBsAg	IgGHCV	IgMHCV
1. Хронический холецистит, n=46	Абс.	41	6	9	3
	%	89,1	13,0	19,6	6,52
2. Желчнокаменная болезнь, n=44	Абс.	37	6	5	2
	%	84,1	13,6	11,4	4,5
3. Гипомоторная дискинезия, n=286	Абс.	253	17	35	3
	%	88,5	5,9	12,2	1,0
4. Здоровые лица, n=210	Абс.	173	6	4	0
	%	82,4	2,9	1,9	0
ОШ; ДИ; P ₁₋₃		1,07; 0,38-2,60; =0,9	2,37; 0,95-6,45; =0,15	1,74; 0,81-3,97; =0,26	6,58; 1,43-29,67; =0,05
ОШ; ДИ; P ₁₋₄		1,75; 0,63-4,25; =0,37	5,10; 1,6-15,8; =0,01	12,5; 3,6-37,6; <0,001	33,87; 1,72-667,64; =0,003
ОШ; ДИ; P ₂₋₃		0,66; 0,28-1,57; =0,6	2,6; 0,99-6,8; =0,1	0,99; 0,38-2,57; =0,9	4,76; 0,91-24,93; =0,3
ОШ; ДИ; P ₂₋₄		1,13; 0,46-2,55; =0,96	5,37; 1,7-16,62; =0,008	6,60; 0,81-23,25; =0,008	24,76; 1,17-525,12; =0,031

ции гепатоцитов [4], что ведет к нарушению биосинтеза и транспорта липидов в печени и секреции их в желчь, проявляющееся увеличением количества вторичных желчных кислот, возрастанием содержания холестерина и снижением концентрации фосфолипидов [8]. Это в итоге ведет к образованию литогенной желчи, что повышает вероятность развития заболеваний желчевыводящих путей и коррелирует с метаболической концепцией литогенеза. Третьим фактором, обуславливающим ассоциацию вирусов гепатитов и заболеваний желчевыводящих путей, может быть выраженное влияние вирусной инфекции на иммунитет с развитием иммунодефицитных состояний, увеличивающих вероятность воспалительного поражения желчных путей [7; 14].

В заключение необходимо сказать следующее. Мы установили, что показатели обсемененности инфекции *H. pylori* и иммунологические маркеры вирусных гепатитов В и С определяются у больных с хроническим бескаменным холециститом и у пациентов с желчнокаменной болезнью достоверно чаще в сравнении с пациентами без патологии желчевыводящих путей. Это указывает на высокую вероятность участия инфекционных факторов в возникновении и развитии билиарной патологии. Наши данные важны для развития системы диспансеризации гастроэнтерологических больных. Мы объективно показали, что у пациентов с заболеваниями желчевыводящих путей необходимо проводить диагностику, лечение и профилактику инфекции *H. pylori* и вирусов гепатитов В и С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Исаков В.А. Оценка обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* и активности хронического гастрита // Арх. пат. — 1995. — №3. — С. 75-76.
2. Исаева Г.Ш. Возможное участие бактерий рода *Helicobacter* в патогенезе гепатобилиарных заболеваний // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2008. — Т. 18. №4. — С. 14-23.
3. Маев И.В., Самсонов А.А., Салова Л.М. и др. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей: Учебное пособие. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 96 с.
4. Acalovschi M., Buzas C., Radu C., Grigorescu M. Hepatitis C virus infection is a risk factor for gallstone disease: a prospective hospital-based study of patients with chronic viral C hepatitis // J. Viral. Hepat. — 2009. — V.16, № 12. — P. 860-866.
5. Admirand W.H., Small D.M. The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man // J. Clin. Invest. — 1968. — Vol.47, № 5. — P. 1043-1052.
6. Arismendi-Morillo G., Cardozo-Ramones V., Torres-Nava G., Romero-Amaro Z. Histopathological study of the presence of *Helicobacter pylori*-type bacteria in surgical specimens from patients with chronic cholecystitis // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 34, №7. — P. 449-453.
7. Bhat P., Snooks M.J., Anderson D.A. Hepatocytes traffic and export hepatitis B virus basolaterally by polarity-dependent mechanisms // J. Virol. — 2011. — Vol. 85, № 23. — P. 12474-12481.
8. Carey M.C. Pathogenesis of gallstones // Am. J. Surg. — 1993. — V. 65, № 4. — P. 410-419.
9. Chen D.F., Hu L., Yi P., Liu W.W., et al. *H. pylori* are associated with chronic cholecystitis // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, № 7. — P. 1119-1122.
10. Hamada T., Yokota K., Ayada K. et al. Detection of *Helicobacter hepaticus* in human bile samples of patients with biliary disease // Helicobacter. — 2009. — Vol. 14, № 6. — P.545-551.
11. Holzbach R.T., Marsh M., Olszewski M., Holan K. Cholesterol solubility in bile: evidence that supersaturated bile is frequent in healthy man. // J. Clin. Invest. — 1973. — № 52. — P. 1467-1479.
12. Lemos R., França P.H., Ferreira L.E., et al. Detection of bacterial DNA in acute and chronic cholecystitis // Br. J. Surg. — 2010. — Vol. 97, №4. — P. 532-536.
13. Sabbaghian M.S., Ranaudo J., Zeng L., et al. Identification of *Helicobacter* spp. in bile and gallbladder tissue of patients with symptomatic gallbladder disease // HPB (Oxford). — 2010. — Vol. 12, №2. — P. 129-133.
14. Shih S.C., Yang H.W., Chang T.Y., et al. Investigation of cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 gene polymorphisms in symptomatic gallstone disease // Hum. Immunol. — 2011. — Vol. 72, №4. — P. 355-358.
15. Unal H., Korkmaz M., Kirbas I., et al. Acute acalculous cholecystitis associated with acute hepatitis B virus infection // Int. J. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 13, №5. — P. 310-312.

Информация об авторах: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, 3-Г, ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН, тел. (391) 2280656, e-mail: tjulia@bk.ru,
Тонких Юлия Леонгардовна — ведущий научный сотрудник, к.м.н.,
Цуканов Владислав Владимирович — руководитель отдела, д.м.н., профессор;
тел. (391) 2125363; e-mail: gastro@impn.ru;
Лукичева Элина Викторовна — врач отделения,
тел. (391) 2201587, e-mail: ellinaq@yandex.ru;
Куперштейн Елена Юрьевна — старший научный сотрудник, к.м.н.,
тел. (391) 2568115, e-mail: elly88@yandex.ru

© КОРОТЕНКО О.Ю., ПАНЕВ Н.И., ЗАХАРЕНКОВ В.В., ГАФАРОВ Н.И., ЛУЗИНА Ф.А., ЕРДЕЕВА С.В. — 2012
УДК 613.62

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА У ШАХТЕРОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМ БРОНХИТОМ

Ольга Юрьевна Коротенко, Николай Иванович Панев, Василий Власильевич Захаренков, Николай Исмаилович Гафаров, Фаина Анисимовна Лузина, Светлана Васильевна Ердеева (НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН, г. Новокузнецк, директор — д.м.н., проф. В.В. Захаренков, отдел медицины труда, зав. — к.м.н. Н.И. Панев)

Резюме. Изучена распространенность хронического легочного сердца у шахтеров с хроническим профессиональным бронхитом в зависимости от наличия и степени дыхательной недостаточности, сопутствующих ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, структурно-функционального состояния сердца и групп крови по системам АВО, MN и P. На основании полученных данных разработана методика прогнозирования развития хронического легочного сердца у больных хроническим профессиональным пылевым бронхитом.

Ключевые слова: хронический профессиональный пылевой бронхит, хроническое легочное сердце, структурно-функциональное состояние сердца.

THE METHOD FOR PREDICTION OF CHRONIC PULMONARY HEART DEVELOPMENT IN THE MINERS WITH CHRONIC OCCUPATIONAL BRONCHITIS