

# Влияние *Helicobacter pylori* на течение беременности

В.А.Ахмедов, О.В.Гаус  
Омский государственный медицинский  
университет, Омск

В представленной обзорной статье освещены желудочные и внежелудочные осложнения, возникающие у беременных, на фоне инфицирования микроорганизмом *Helicobacter pylori*. Представлена возможная роль микроорганизма в формировании тошноты и рвоты беременных, железодефицитной анемии, преэклампсии беременных, задержки роста плода, самопроизвольного аборта, дефектов нервной трубки. Освещены возможности инфицирования плода от больной матери и аспекты терапии.

**Ключевые слова:** беременность, *Helicobacter pylori*, осложнения беременности

## Effects of *Helicobacter Pylori* on Pregnancy

V.A.Akhmedov, O.V.Gaus  
Omsk State Medical University, Omsk

In the present review article the gastric and non-gastric complications arising in pregnant women on the background of infection by the microorganism *Helicobacter pylori* are presented. The possible role of microorganisms in the formation of nausea and vomiting during pregnancy, iron deficiency anemia, pre-eclampsia during pregnancy, fetal growth retardation, miscarriage, neural tube defects is presented. The possibility of infection of the fetus transferred from the sick mother, and the aspects of the therapy are covered.

**Keywords:** pregnancy, *Helicobacter pylori*, pregnancy complications.

В настоящее время в современной литературе активно обсуждается вопрос внежелудочных проявлений, ассоциированных с инфекцией микроорганизмом *Helicobacter pylori* (*Hp*).

В представленной обзорной статье на основании анализа современной литературы делается акцент на возможном участии *Hp* в формировании осложнений течения беременности.

Обнаружение *Hp* у беременных варьирует в разных странах мира и напрямую определяется санитарно-гигиеническими условиями, скученностью населения. Так, по данным эпидемиологических исследований, распространенность *Hp* среди беременных составляет: от 20 до 30% в Японии [1], Австралии [2], Европейских странах [3]. Более высокая частота обнаружения *Hp* при беременности – более 80% встречается в Египте [4] и Гамбии [5].

При оценке возможной связи возникновения тошноты и рвоты беременных с инфекцией *Hp* была отмечена более высокая частота ее преобладания у инфицированных женщин, (ОШ – 4,45; 95% ДИ – 2,31–8,54) по сравнению с неинфицированными [6]. Дальнейшие исследования позволили выявить, что наиболее неблагоприятное влияние в отношении симптомов желудочной диспепсии у беременных встречается при инфицировании *CagA*-позитивными штаммами *Hp*. Так, у инфицированных *CagA*-позитивными штаммами *Hp* беременных диспепсические жалобы встречались в 74,6% случаев, по сравнению с неинфицированными, частота диспепсии у которых встречалась в 63,8% случаев [7]. Аналогичные результаты были получены и относительно более частого преобладания рвоты беременных у инфицированных *CagA*-позитивными штаммом *Hp* беременных женщин, проявления которой ассоциировалось с выраженными диспепсическими расстройствами [8]. Проведение исследований с эндоскопической биопсией слизистой оболочки желудка и последующим гистологическим исследованием позволили отметить, что у беременных, у которых отмечалась выраженная тяжесть желудочно-кишечных расстройств на ранних сроках беременности, преобладала высокая частота колонизации *Hp* при микроскопии слизистой оболочки желудка [9]. В настоящее время предполагается, что физиологическое уменьшение секреции соляной кислоты на ранних сроках беременности в результате задержки жидкости в организме беременной на фоне гормональных изменений может способствовать активации латентной *Hp*-инфекции, что усугубляет симптомы тошноты и рвоты [10].

Другим патологическим состоянием, которое может иметь связь с инфицированием *Hp* у беременных является железодефицитная анемия [11]. Предполагается, что при инфицировании *Hp* происходит уменьшение всасывания железа вследствие снижения желудочного pH, уменьшения содержания витамина С в желудке, конкурентного расхода железа *Hp*, а также увеличения выработки гепатоцитами гепсидина в ответ на инфицирование вследствие активации (в ответ на *Hp*) выработки провоспалительного цитокина – интерлейкина-6 [12–15]. Снижение содержания гемоглобина у беременных женщин может встречаться как на ранних сроках беременности, так и на всем ее протяжении [16]. В исследовании методом поперечного среза было отмечено, что из 117 беременных женщин, у 27 имелась железодефицитная анемия, при этом все они были инфицированы *Hp* с последующим формированием ограничения развития плода [17]. В другом исследовании было отмечено, что у *Hp*-инфицированных беременных с тошнотой и рвотой, железодефицитная анемия встречалась более часто по сравнению с неинфицированными [18]. В небольшом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании была также отмечена высокая частота инфицирования *Hp* у беременных с железодефицитной анемией, а проведение успешной трехкомпонентной эрадикационной терапии в 3-м триместре улучшало восприимчивость к препаратам фолиевой кислоты и железа в виде таблеток [19].

В современной литературе обсуждается возможность влияния инфекции *Hp* на формирование преэклампсии беременных с характерными проявлениями в виде артериальной гипертензии и протенурии после 20 недель беременности у женщин, у которых ранее эпизоды повышения давления не регистрировались. В проведенном исследовании было

показано, что у серопозитивных к *Hp* беременных преэклампсия встречалась достоверно чаще – у 51,1% по сравнению в женщинами с неосложненным течением беременности, при этом наиболее тяжело преэклампсия протекала у носителей *CagA*-позитивного штамма *Hp* [20]. В проведенном экспериментальном исследовании было показано, что антитела к *CagA* позитивному штамму *Hp* вступали в перекрестную реакцию *in vitro* с плацентарной тканью, при этом известно, что антигены, распознающие эти антитела расположены на поверхности эндотелиальных клеток [21]. В настоящее время в качестве основной гипотезы возможного влияния *Hp* на формирование преэклампсии рассматривается запуск в ответ на инфицирование системного воспаления и оксидативного стресса, на что указывают выявленные у беременных с преэклампсией высокие титры *S*-реактивного белка, фактора некроза опухоли альфа, а также лейкоцитоз в крови [22].

Другой серьезной проблемой, которая возможно имеет связь с инфицированием *Hp*, является задержка роста плода. Впервые данная проблема была описана в 2002 г., когда исследователи отметили, что внутриутробная задержка роста плода достоверно более часто встречалась у *Hp*-инфицированных женщин (13,5%), по сравнению с 6,0% серонегативных (ОШ – 2,41; 95% ДИ – 1,14–5,08,  $p=0,018$ ) [2]. Данное наблюдение нашло экспериментальное подтверждение, когда у мышей, инфицированных *Hp* было замечено рождение потомства с выраженным дефицитом массы тела [23]. Возможным объяснением связи формирования задержки роста плода с инфицированием *Hp*, является частое развитие у инфицированных симптомов недиагностированной язвенной болезни в виде диспепсии, тошноты, рвоты, что может приводить к нарушению всасывания в желудке матери и как следствие к задержки роста плода [24, 25].

В последние годы рассматривается возможное влияние инфицирования *Hp* на развитие самопроизвольного аборта (выкидыша) в результате гибели плода в сроке до 23 нед беременности. Данная гипотеза было основана на экспериментальных исследованиях авторов, проведенных на инфицированных *Hp* мышках [23]. В последующем исследователями была выявлена связь между инфицированием матерей *CagA*-позитивным штаммом *Hp* и самопроизвольными выкидышами у беременных с экстракорпоральным оплодотворением [26]. В недавно проведенном исследовании было показано, что у серопозитивных к *Hp* первородящих женщин частота выкидышей была статистически значимо большая, по сравнению с неинфицированными, и в качестве возможной гипотезы данного явления рассматривается перекрестная реакция между антителами к *Hp* и тканью плаценты [27].

Известно, что инфицирование *Hp* сопровождается снижением содержания в сыворотке крови уровня витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты по сравнению с неинфицированными пациентами, а проведение успешной эрадикационной терапии сопровождается улучшениями этих показателей [28–30]. В проведенных двух исследованиях случай–контроль было отмечено, что у инфицированных *Hp* беременных со снижением в сыворотке крови витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты отмечалось рождение плода с дефектами нервной трубки, по сравнению с неинфицированными женщинами [31, 32].

В настоящее время считается, что дети, рожденные от инфицированных *Hp* матерей, имеют более высокий риск заражения данным микроорганизмом

[33]. Предполагается, что возможными путями заражения новорожденного являются: грудное вскармливание, через слюну и фекально-оральный путь передачи [34, 35]. В проведенном исследовании было отмечено, что специфические антитела IgG к *Hp* трансплацентарно могут передаваться от матери к плоду, при этом выявлялась положительная корреляция между этими антителами и специфическими антителами IgG к нервной трубки плода [5]. Вместе с тем, ряд авторов считает, что материнские антитела IgG к *Hp* могут оказывать защитное действие в отношении заражения плода *Hp* и это нашло подтверждение в экспериментальных исследованиях на мышах [36, 37]. Также предполагается, что антитела к *Hp* IgA, содержащиеся в материнском молоке могут также оказывать пассивную защиту от заражения ребенка *Hp* в раннем возрасте [38]. Вместе с тем другое исследование не подтвердило роль грудного вскармливания в возможной защите плода от инфицирования *Hp* [39].

Аспекты рекомендаций по терапии инфекции *Hp* при беременности в настоящее время не разработаны. Применение у небольшого числа беременных с рвотой терапии с назначением пенициллина и эритромицина привело к облегчению симптомов рвоты после антибиотикотерапии, что возможно было связано с эффективным воздействием данной терапии на *Hp* [40]. На основании проведенного метаанализа по терапии *Hp* инфицированных беременных назначением ингибиторов протонной помпы в первом триместре было показано, что данное лечение не сопровождалось увеличением риска самопроизвольных абортов, преждевременных родов и выраженных дефектов у новорожденных [41]. Тем не менее, эксперты рекомендуют отложить проведение эрадикационной терапии до родоразрешения и окончания периода грудного вскармливания [42].

В настоящее время ведется разработка экспериментальной рекомбинантной вакцины против инфекции *Hp*, вместе с тем эффективность и безопасность ее применения у людей пока не установлена [43].

Таким образом, инфекция микроорганизмом *Hp* представляет собой значимую проблему не только в популяции в целом, но и у беременных. Данный факт необходимо учитывать клиницистам при курации этой категории пациенток, и при выявлении *CagA*-позитивного штамма *Hp*, показавшего наибольшую частоту осложнений при беременности, проводить своевременную эрадикационную терапию до наступления беременности.

## Литература

1. Akiyama Y., Sago H. Maternal transmission of *Helicobacter pylori* in the perinatal period. J. Obstet Gynaecol Res. 2001; 27: 225–230.
2. Eslick G.D., Yan P., Xia H.H. et al. Foetal intrauterine growth restrictions with *Helicobacter pylori* infection. Aliment. Pharmacol. Ther. 2002; 16: 1677–1682.
3. Cardaropoli S., Piazzese A., Piccoli E. et al. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for miscarriage? Placenta. 2013; 34: 37–38.
4. Bassily S., Frenck R.W., Mohareb E.W. et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* among Egyptian newborns and their mothers: a preliminary report. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1999; 61: 37–40.
5. Bunn J.E., Thomas J.E., Harding M. et al. Placental acquisition of maternal specific IgG and *Helicobacter pylori* colonization in infancy. Helicobacter. 2003; 8: 568–572.
6. Golberg D., Szilagyi A., Graves L. Hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. Obstet. Gynecol. 2007; 110: 695–703.
7. Noyan V., Apan T.Z., Yucel A. et al. Cytotoxin associated gene A-positive *Helicobacter pylori* strains in dyspeptic pregnant women. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2004; 116: 186–189.

8. Xia L.B., Yang J., Li A.B. et al. Relationship between hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* seropositivity. *Chin Med J (Engl)*. 2004; 117: 301–302.
9. Bagis T., Gumurdulu Y., Kayaselcuk F. Et al. Endoscopy in hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2002; 79: 105–109.
10. KoHak I., Akcan Y., Ustün C. Et al. *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1999; 66: 251–254.
11. Muhsen K., Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and anemia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2013; 89: 398.
12. Muhsen K., Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2008; 13: 323–340.
13. DuBois S., Kearney D.J. Iron-deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection: a review of the evidence. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 453–459.
14. Annibale B., Capurso G., Lahner E. Et al. Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with *Helicobacter pylori* gastritis and associated iron deficiency anaemia. *Gut*. 2003. № 52. P. 496–501.
15. Pellicano R., Rizzetto M. Is hepcidin the bridge linking *Helicobacter pylori* and anemia of chronic infection? A research proposal. *Panminerva. Med.* 2004. № 46. P. 165–169.
16. Weyermann M., Rothenbacher D., Gayer L. Et al. Role of *Helicobacter pylori* infection in iron deficiency during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 192: 548–553.
17. Mulayim B., Celik N.Y., Yanik F.F. *Helicobacter pylori* infection detected by 14C-urea breath test is associated with iron deficiency anemia in pregnant women. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2008; 34: 980–985.
18. Bezircioğlu I., Elveren H.B., Baloğlu A. et al. The positivity of *Helicobacter pylori* Stool Antigen in patients with Hyperemesis gravidarum. *J. Turkish. German. Gynecol. Associ.* 2011; 12: 71–74.
19. Malik R., Guleria K., Kaur I. Et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy in iron deficiency anaemia of pregnancy - a pilot study. *Indian. J. Med. Res.* 2011; 134: 224–231.
20. Ponzetto A., Cardaropoli S., Piccoli E. et al. Pre-eclampsia is associated with *Helicobacter pylori* seropositivity in Italy. *J. Hypertens.* 2006; 24: 2445–2449.
21. Franceschi F., Di Simone N., D'Ippolito S. et al. Antibodies anti-CagA cross-react with trophoblast cells: a risk factor for pre-eclampsia? *Helicobacter*. 2012; 17: 426–434.
22. Ustün Y., Engin-Ustün Y., Ozkaplan E. et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with systemic inflammation in preeclampsia. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2010; 23: 311–314.
23. Rossi G., Romagnoli S., Lauretti L. et al. *Helicobacter pylori* infection negatively influences pregnancy outcome in a mouse model. *Helicobacter*. 2004; 9: 152–157.
24. Koçak I., Akcan Y., Ustün C. et al. *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1999; 66: 251–254.
25. Jacoby E.B., Porter K.B. *Helicobacter pylori* infection and persistent hyperemesis gravidarum. *Am. J. Perinatol.* 1999; 16: 85–88.
26. Hajishafiha M., Ghasemi-Rad M., Memari A. et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on pregnancy rates and early pregnancy loss after intracytoplasmic sperm injection. *Int. J. Womens. Health.* 2011; 3: 329–335.
27. Cardaropoli S., Piazzese A., Piccoli E. Et al. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for miscarriage? *Placenta*. 2013; 34: 37–38.
28. Akcam M., Ozdem S., Yilmaz A. et al. Serum ferritin, vitamin B(12), folate, and zinc levels in children infected with *Helicobacter pylori*. *Dig. Dis. Sci.* 2007; 52: 405–410.
29. Serin E., Gümürdülü Y., Ozer B. et al. Impact of *Helicobacter pylori* on the development of vitamin B12 deficiency in the absence of gastric atrophy. *Helicobacter*. 2002; 7: 337–341.
30. Ozer B., Serin E., Gumurdulu Y. et al. *Helicobacter pylori* eradication lowers serum homocysteine level in patients without gastric atrophy. *World. J. Gastroenterol.* 2005; 11: 2764–2767.
31. Felkner M., Suarez L., Liszka B. et al. Neural tube defects, micronutrient deficiencies, and *Helicobacter pylori*: a new hypothesis. *Birth. Defects. Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 2007; 79: 617–621.
32. Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and anemia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2013; 89: 398.
33. Yang Y.J., Sheu B.S., Lee S.C. et al. Children of *Helicobacter pylori*-infected dyspeptic mothers are predisposed to H. pylori acquisition with subsequent iron deficiency and growth retardation. *Helicobacter*. 2005; 10: 249–255.
34. Kitagawa M., Natori M., Katoh M. et al. Maternal transmission of *Helicobacter pylori* in the perinatal period. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2001; 27: 225–230.
35. Lee J.U., Kim O. Natural maternal transmission of H. pylori in Mongolian gerbils. *World. J. Gastroenterol.* 2006. № 12. P. 5663–5667.
36. Gold B.D., Khanna B., Huang L.M. et al. *Helicobacter pylori* acquisition in infancy after decline of maternal passive immunity. *Pediatr. Res.* 1997; 41: 641–646.
37. Blanchard T.G., Czinn S.J., Maurer R. et al. Urease-specific monoclonal antibodies prevent *Helicobacter felis* infection in mice. *Infect. Immun.* 1995; 63: 1394–1399.
38. Weyermann M., Borowski C., Bode G. et al. *Helicobacter pylori*-specific immune response in maternal serum, cord blood, and human milk among mothers with and without current *Helicobacter pylori* infection. *Pediatr. Res.* 2005; 58: 897–902.
39. Rothenbacher D., Bode G., Brenner H. History of breastfeeding and *Helicobacter pylori* infection in pre-school children: results of a population-based study from Germany. *Int. J. Epidemiol.* 2002; 31: 632–637.
40. Hayakawa S., Nakajima N., Karasaki-Suzuki M. et al. Frequent presence of *Helicobacter pylori* genome in the saliva of patients with hyperemesis gravidarum. *Am. J. Perinatol.* 2000; 17: 243–247.
41. Gill S.K., O'Brien L., Einarson T.R. et al. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 1541–1545.
42. Mahadevan U. Gastrointestinal medications in pregnancy. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2007; 21: 849–877.
43. Every A.L. Key host-pathogen interactions for designing novel interventions against *Helicobacter pylori*. *Trends. Microbiol.* 2013; 21: 253–259.

**Сведения авторов:**

**Ахмедов Вадим Адильевич** – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом профессиональных болезней, ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск

**Гаус Ольга Владимировна** – ассистент кафедры факультетской терапии с курсом профессиональных болезней, ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск