

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ *HELICOBACTER PYLORI* НА ПАТОМОРФОЛОГИЮ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Е.М. Спивак^{1*}, О.М. Манякина², И.С. Аккуратова-Максимова²

¹Ярославский государственный медицинский университет,

²Медицинский центр «Здоровье», г. Ярославль, Россия

INFLUENCE OF GENETIC CHARACTERISTICS OF *HELICOBACTER PYLORI* ON PATHOMORPHOLOGY OF GASTRIC MUCOSA IN YOUNG PERSONS WITH CHRONIC GASTRITIS

E.M. Spivak^{1*}, O.M. Manyakina², I.S. Akkuratova-Maksimova²

¹Yaroslavl State Medical University,

²Medical Center «Health», Yaroslavl, Russian Federation

Цель. Оценить влияние генетической характеристики *Helicobacter pylori* (*Hp*) на характер патоморфологических нарушений в слизистой оболочке желудка при хроническом *Hp*-ассоциированном гастрите у лиц молодого возраста

Материал и методы. Обследовано 42 пациента (25 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 19 до 40 лет с *Hp*-ассоциированным хроническим гастритом. В гастробиоптатах определяли выраженность и активность воспаления, а также наличие атрофии и кишечной метаплазии. Проводили генетическое типирование *Hp* по 16 факторам патогенности инфекта: CagA, CagM, CagT, CagH, CagC, CagF, CagE, VacAs1 и As2, IceA, BabA, HpaA; OipA, AlpB, UreB- и UreI-методом с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты. Патогенные штаммы *Hp* выявлены у 59,5 % пациентов. С наибольшей частотой определялись факторы адгезии – HpaA (83,3 %), OipA (81 %) и AlpB (83,3 %). В 57,1 % случаев обнаруживались цитотоксин группы Cag, положительный CagA-статус имели 54,8 % больных. Аллель гена VacA S₁ реги-

© Спивак Е.М., Манякина О.М., Аккуратова-Максимова И.С., 2020

тел. +7 903 829 15 15

e-mail: spivak58@mail.ru

[Спивак Е.М. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии № 1; Манякина О.М. – заведующая гастроэнтерологическим отделением; Аккуратова-Максимова И.С. – кандидат медицинских наук, врач гастроэнтерологического отделения].

© Spivak E.M., Manyakina O.M., Akkuratova-Maksimova I.S., 2020

tel. +7 903 829 15 15

e-mail: spivak58@mail.ru

[Spivak E.M. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Pediatrics № 1; Manyakina O.M. – Head of Gastroenterological Unit; Akkuratova-Maksimova I.S. – Candidate of Medical Sciences, gastroenterologist, Gastroenterological Unit].

стрировалась в 73,8 %, VacA S₂ – в 4,8 %, IceA – в 38,1 %, BabA – в 45,2 % случаев. Присутствие в слизистой оболочке желудка штаммов *Hp*, имеющих три гена островка патогенности и более, значительно увеличивает выраженность и активность воспалительного процесса, выявление признаков умеренной атрофии СОЖ и кишечной метаплазии.

Выводы. Колонизация слизистой оболочки желудка у пациентов молодого возраста с *Hp*-ассоциированным хроническим гастритом высокопатогенными штаммами *Hp* приводит к выраженным нарушениям ее морфологии.

Ключевые слова. Хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, факторы патогенности.

Objective. To evaluate the effect of the genetic characteristics of *Helicobacter pylori* on the nature of pathomorphological disorders in the gastric mucosa in chronic *Hp*-associated gastritis in young people.

Material and methods. Forty-two adults (25 men and 17 women) aged 19 to 40 years with *Hp*-associated chronic gastritis were examined. The severity and activity of inflammation, as well as the presence of atrophy and intestinal metaplasia were determined in gastrobiopsates. Genetic typing of *Hp* was performed for 16 pathogenicity factors of infect: CagA, CagM, CagT, CagH, CagC, CagF, CagE, VacAs1 and As2, IceA, BabA; HpaA; OipA, AlpB; UreB and UreI using polymerase chain reaction.

Results. Pathogenic *Hp* strains were detected in 59,5 % of patients. Factors of adhesion – HpaA (83,3 %), OipA (81 %), and AlpB (83,3 %) were identified with the highest frequency. In 57,1 % of cases, cytotoxin of the Cag group was detected, and 54,8 % of patients had a positive CagA-status. The VacA S₁ allele was registered in 73,8 %, VacA S₂ in 4,8 %, IceA in 38,1 %, and BabA in 45,2 % of cases. The presence of *Hp* strains in the gastric mucosa, which have three or more pathogenicity island genes, significantly increases the severity and activity of the inflammatory process, revealing signs of moderate atrophy of the digestive tract and intestinal metaplasia.

Conclusions. Colonization of the gastric mucosa in young patients with *Hp*-associated chronic gastritis by highly pathogenic *Hp* strains leads to severe violations of its morphology.

Keywords. Chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, factors of pathogenicity.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время получены убедительные доказательства зависимости выраженности и активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка (СОЖ) от генетической структуры штамма *Helicobacter pylori* (*Hp*), вызвавшего хронический *Hp*-ассоциированный гастрит [1].

Геном *Hp* характеризуется значительной вариабельностью, и повреждающее воздействие инфекта на СОЖ связано с наличием в нем островка патогенности – специфического локуса, состоящего из нескольких десятков генов, обозначаемых как факторы патогенности. Их присутствие играет решающую роль в процессе взаимодействия *Hp* с СОЖ макро-

организма, определяя степень патоморфологических нарушений в ней [2].

Ранее нами было установлено, что колонизация СОЖ высокопатогенными штаммами *Hp* при хроническом гастрите (ХГ) у подростков сопровождается усилением воспаления с возникновением микроэрозий, очагов гиперплазии и морфологических признаков атрофии [3]. Однако классический атрофический гастрит в этих возрастных группах встречается крайне редко. В абсолютном большинстве случаев имеет место так называемая ложная (неопределенная) атрофия СОЖ, преимущественно начальная, которая, в отличие от истинной, не сопровождается необратимой утратой желез желудка и специализированных glanduloцитов. Причинами ее

развития являются отек и клеточная инфильтрация, сопутствующие воспалению и подвергающиеся обратному развитию по мере его разрешения [4–6]. В связи с этим большой интерес представляет анализ морфологии СОЖ при хроническом гастрите у взрослых лиц молодого возраста, что может способствовать раннему выявлению у них предраковых состояний желудка.

Цель работы – оценить влияние генетической характеристики *Helicobacter pylori* на характер патоморфологических нарушений в слизистой оболочке желудка при хроническом *Hp*-ассоциированном гастрите у лиц молодого возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 42 пациента (25 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 19 до 40 лет с *Hp*-ассоциированным хроническим гастритом. Всем обследованным проводили эзофагогастродуоденоскопию с биопсией СОЖ и последующим морфологическим анализом в соответствии со стандартной визуально-аналоговой шкалой. *Hp* выявляли с помощью уреазного теста, обнаружение инфекта осуществлялось при световой микроскопии препаратов СОЖ, окрашенных по Романовскому – Гимзе, или его ДНК по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР). Определяли 16 факторов патогенности бактерии: *CagA*, *CagM*, *CagT*, *CagH*, *CagC*, *CagF*, *CagE*, *VacAs₁* и *As₂*, *IceA*, *BabA*, *HpaA*, *OipA*, *AlpB*; гены, кодирующие субъединицы уреазы В (*UreB*) и I (*UreI*), методом ПЦР с помощью тест-систем фирмы «ДНК-Технология».

Цифровые данные обработаны с применением пакета прикладных программ StatPlus 2009 в среде WINDOWS XP. Для оценки взаимосвязей признаков использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Стати-

стическую значимость различий относительных величин (%) определяли с помощью углового преобразования Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от результатов генетического типирования *Hp* было выделено две группы больных: группа сравнения, которую составили лица с ХГ, ассоциированным с малопатогенными штаммами *Hp* ($n = 17$); основная группа, сформированная из пациентов с ХГ, ассоциированным с высокопатогенными штаммами *Hp* ($n = 25$), у которых в геноме *Hp* определялось ≥ 3 факторов патогенности.

Результаты исследования частоты обнаружения отдельных факторов патогенности *Hp* свидетельствуют о том, что чаще других обнаруживаются гены, кодирующие образование белков, способствующих адгезии бактерии к эпителиоцитам СОЖ: *HpaA* (83,3 %), *OipA* (81 %) и *AlpB* (83,3 %). По данным корреляционного анализа именно эти факторы оказывают наибольшее влияние на степень обсеменности СОЖ инфектом; значения коэффициента Спирмена составили + 0,70; + 0,66 и + 0,68 соответственно ($p < 0,005$). Установлено, что у больных основной группы высокий уровень колонизации *Hp* регистрировался в 36 % случаев против 5,9 % в группе сравнения ($p = 0,012$).

Более чем у половины пациентов (57,1 %) определялись различные цитотоксин-ассоциированные гены. Доказано, что наибольшую роль в реализации патогенного эффекта *Hp* среди них играет *CagA*. Этот ген кодирует синтез белка, ухудшающего процесс клеточного обновления и барьерную функцию эпителиального покрова СОЖ. *CagA* участвует в секреции провоспалительных цитокинов, стимулирует внутриклеточную сигнальную сис-

тему SHP-2, активирует гены, регулирующие продукцию цитокинов 1β , IFN- γ , фактора некроза опухоли α [7]. По нашим данным, положительный CagA-статус имели 54,8 % больных.

Кроме CagA большое значение в развитии гастродуоденальной патологии имеют и другие Cag-гены острова патогенности. Они активируют ядерный фактор NF-kB, стимулируют выброс интерлейкина 8. CagL является компонентом пилей, осуществляющих контакт между бактерией и СОЖ. В конечном итоге все это способствует транспорту CagA в клетку [8].

Ген VacA обеспечивает синтез протеина, основной цитотоксический эффект которого проявляется образованием вакуолей в эпителиоцитах СОЖ. Это связано с его воздействием на АТФ-азу, что снижает pH внутри клетки. Вследствие ацидоза из перицеллюлярного пространства в нее проникает аммиак и другие вещества, а также вода. В результате вакуоли набухают, сливаются друг с другом, что, в конечном итоге, приводит к разрыву цитоплазматической мембраны и клеточной смерти. В структуру VacA входит варибельный S-регион, имеющий два аллельных варианта S_1 и S_2 . Показано, что штаммы *Hp*, имеющие в составе генома аллель VacAs₁, значительно усиливают потенциал кислотно-пептического фактора за счет стимуляции синтеза пепсиногена [9]. По нашим данным, VacAs₁ встречался во много раз чаще, чем VacAs₂ (73,8 против 4,8 %, $p < 0,005$).

Практически у каждого третьего больного (38,1 %) обнаруживался ген IceA – один из факторов, обеспечивающих контакт *Hp* с эпителием. В 45,2 % случаев регистрировался ген BabA. Патологическое значение BabA и одноименного протеина заключается в обеспечении процесса адгезии инфекта к эпителиальному покрову СОЖ, что снижает возможность элиминации *Hp* из организма хозяина [10].

Установлено, что присутствие в СОЖ высокопатогенных штаммов *Hp* значительно увеличивает выраженность и активность воспалительного процесса как в теле, так и в антральном отделе (табл. 1).

Таблица 1

Результаты морфологического исследования гастробиоптатов при хроническом гастрите у лиц молодого возраста в зависимости от штамма *Hp*, %

Морфологический показатель	Группа	
	сравнения, $n = 17$	основная, $n = 25$
<i>Выраженность воспаления в теле желудка</i>		
Начальное	82,3	44,0**
Умеренное	11,8	40,0**
Выраженное	5,9	16,0
<i>Активность воспаления в теле желудка</i>		
Начальная	82,3	52,0*
Умеренная	5,9	28,0*
Выраженная	11,8	20,0
<i>Выраженность воспаления в антральном отделе</i>		
Начальное	76,4	20,0***
Умеренное	11,8	40,0*
Выраженное	11,8	40,0*
<i>Активность воспаления в антральном отделе</i>		
Начальная	76,4	20,0***
Умеренная	17,6	24,0
Выраженная	6,0	56,0***
Микроэрозии	11,8	44,0*
Лимфоидные фолликулы	11,8	44,0*
Признаки атрофии СОЖ	23,5	56,0*

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,005$.

У пациентов основной группы достоверно чаще наблюдаются микроэрозии и лимфоидные фолликулы, а также морфологические признаки атрофии. При этом почти в половине случаев (42,9 %) атрофия СОЖ соответствует

**Корреляция факторов патогенности *Hp* и морфологических нарушений
в слизистой оболочке желудка при хроническом гастрите**

Фактор патогенности <i>Hp</i>	Характеристика воспалительного процесса в СОЖ			
	выраженность	активность	признаки атрофии	тонкокишечная метаплазия
<i>IceA</i>	+ 0,27*	+ 0,29*	–	–
<i>HpaA</i>	+ 0,70***	+ 0,32*	+ 0,41**	–
<i>BabA</i>	–	–	–	+ 0,35**
<i>VacAs1</i>	+ 0,39**	–	+ 0,40*	–
<i>CagE</i>	–	–	–	–
<i>AlpB</i>	+ 0,68***	+ 0,27*	+ 0,47***	–
<i>UreB</i>	+ 0,64***	+ 0,22*	+ 0,41**	–
<i>CagF</i>	–	–	–	–
<i>CagC</i>	+ 0,23*	–	+ 0,37*	+ 0,26*
<i>OipA</i>	+ 0,66***	+ 0,42**	+ 0,39**	–
<i>CagA</i>	+ 0,37**	+ 0,34**	+ 0,37*	–
<i>CagM</i>	+ 0,25*	–	+ 0,41**	+ 0,23*
<i>CagT</i>	–	–	+ 0,37*	+ 0,22*
<i>CagH</i>	–	–	+ 0,41**	+ 0,23*
<i>UreI</i>	+ 0,24*	–	–	–

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,005$.

дефиниции «умеренная», а у четверти больных (24 %) в антральном отделе выявлялись фокусы тонкокишечной метаплазии.

Для уточнения степени влияния отдельных факторов патогенности *Hp* на морфологические характеристики воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка осуществлен корреляционный анализ по Спирмену, в результате которого выявлено большое количество прямых положительных взаимосвязей между структурой генома *Hp*, с одной стороны, выраженностью, активностью воспаления, наличием признаков атрофии и тонкокишечной метаплазии в СОЖ – с другой (табл. 2).

ВЫВОДЫ

1. Колонизация слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori* по данным морфологического исследования сопряжена с высокими показателями обсе-

менности, усилением воспаления, появлением признаков умеренной атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка.

2. Присутствие в геноме *Helicobacter pylori* факторов патогенности имеет прямую положительную связь с нарушениями морфологии слизистой оболочки желудка.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Whitmire J.M., Merrel D.S. *Helicobacter pylori* genetic polymorphisms in gastric disease development. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2019; 1149: 173–194.

2. Boonyanugomol W., Kongkasame W., Palittapongarnpim P., Baik S-C., Jung M-b, Shin M-K., Kang H-L., Lee W-K. Genetic variation in the *cag* pathogenicity island of *Helicobacter pylori* strains detected from gastroduodenal patients in Thailand. *Brazilian Journal of Gastroenterology* 2020; 51: 1093–1101.

3. Кормицкий И.С., Спивак Е.М., Левит Р.М. Особенности хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка в зависимости от молекулярно-генетической характеристики *Helicobacter pylori* у подростков. Пермский медицинский журнал 2014; 5 (31): 31–33.

4. Спивак Е.М., Левит Р.М. Современные представления об атрофии слизистой оболочки желудка у детей и подростков. Вопросы детской диетологии 2015; 4 (13): 38–45.

5. Левит Р.М., Спивак Е.М., Надежин А.С., Аккуратова И.С. К вопросу об атрофическом гастрите в детском возрасте. Вопросы детской диетологии 2013; 2 (11): 63–65.

6. Спивак Е.М., Левит Р.М. Современные представления об аутоиммунном гастрите в детском возрасте. Вопросы детской диетологии 2017; 1 (15): 25–29.

7. Исаева Г.Ш., Валиева Р.И. Биологические свойства и вирулентность *Helicobacter pylori*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2018; 1 (20): 14–23.

8. Поздеев О.К., Поздеева А.О., Валеева Ю.В., Гуляев П.Е. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. Факторы, способствующие успешной колонизации. Инфекция и иммунитет 2018; 3 (8): 273–283.

9. Нижевич А.А., Валеева Д.С. Инфекция *Helicobacter pylori* в детском возрасте: современные аспекты диагностики и лечения. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. М.: Медпрактика-М 2017; 129–201.

10. Stenberg A., Jarc E., Poljak M., Homan M. *Helicobacter pylori* virulence genes. World Journal of Gastroenterology 2019; 25 (7): 4870–4884.

REFERENCES

1. Whitmire J.M., Merrel D.S. *Helicobacter pylori* genetic polymorphisms in gastric disease development. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2019; 1149: 173–194.

2. Boonyanugomol W., Kongkasame W., Palittapongarnpim P., Baik S-C., Jung M-b, Shin M-K., Kang H-L., Lee W-K. Genetic variation

in the cag pathogenicity island of *Helicobacter pylori* strains detected from gastroduodenal patients in Thailand. *Brazilian Journal of Gastroenterology* 2020; 51: 1093–1101.

3. Kormsbchikov I.S., Spivak E.M., Levit R.M. Features of the chronic inflammatory process in the gastric mucosa depending on the molecular genetic characteristics of *Helicobacter pylori* in adolescents. *Permskij medicinskij zhurnal* 2014; 5 (31): 31–33 (in Russian).

4. Spivak E.M., Levit R.M. Modern ideas about atrophy of the gastric mucosa in children and adolescents. *Voprosy detskoj dietologii* 2015; 4 (13): 38–45 (in Russian).

5. Levit R.M., Spivak E.M., Nadezhin A.S., Akkuratova I.S. On the issue of atrophic gastritis in childhood. *Voprosy detskoj dietologii* 2013; 2 (11): 63–65 (in Russian).

6. Spivak E.M., Levit R.M. Modern ideas about autoimmune gastritis in childhood. *Voprosy detskoj dietologii* 2017; 1 (15): 25–29 (in Russian).

7. Isaeva G.Sh., Valieva R.I. biological properties and virulence of *Helicobacter pylori*. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya* 2018; 1 (20): 14–23 (in Russian).

8. Pozdeyev O.K., Pozdeyeva A.O., Valeeva Yu.V., Gulyaev P.E. Mechanisms of interaction of *Helicobacter pylori* with the epithelium of the gastric mucosa. Factors contributing to successful colonization. *Infekciya i immunitet* 2018; 3 (8): 273–283 (in Russian).

9. Nizhevich A.A., Valeeva D.S. *Helicobacter pylori* Infection in childhood: modern aspects of diagnosis and treatment. *Bolezni zheludka i dvenadcatiperstnoy kishki u detey*. Moscow: Medpraktika-M 2017; 129–201 (in Russian).

10. Stenberg A., Jarc E., Poljak M., Homan M. *Helicobacter pylori* virulence genes. *World Journal of Gastroenterology* 2019; 25 (7): 4870–4884.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 04.10.2020