

УДК 579.835.12:616.33-002.2

DOI: 10.17816/pmj38187-99

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ *HELICOBACTER PYLORI* В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА

О.М. Манякина¹, И.С. Аккуратова-Максимова¹, Т.Г. Пухова², А.С. Шитова^{2*}

¹Медицинский центр «Здоровье», г. Ярославль,

²Ярославский государственный медицинский университет, Россия

ROLE OF GENETIC STRUCTURE OF *HELICOBACTER PYLORI* IN FORMATION OF CHRONIC INFLAMMATORY PROCESS IN GASTRIC MUCOSA

О.М. Manyakina¹, I.S. Akkuratova-Maksimova¹, T.G. Pukhova², A.S. Shitova^{2*}

¹Medical Center «Health», Yaroslavl,

²Yaroslavl State Medical University, Russian Federation

В обзоре литературы освещаются вопросы взаимодействия *Helicobacter pylori* и организма человека. Представлены современные данные о структуре островка патогенности в геноме *Helicobacter pylori*. Дана подробная характеристика как хорошо известных факторов вирулентности и патогенности инфекта (гены, кодирующие образование субъединиц уреазы, частности ureI, cytotoxin associated gene A, vacuolating cytotoxin gen A, blood group associated binding adhesion, induced by contact with epithelium), так и менее исследованных (sialic acid-binding adhesin, adherence-associated lipoprotein A and B, adhesin gene of *Helicobacter pylori*, Hp outer membrane protein). Анализируется значение отдельных генов и кодируемых ими белков в развитии хронического воспалительного процесса при заболеваниях верхнего отдела пищеварительного тракта, а также в ульцero- и канцерогенезе. Описаны механизмы взаимодействия бактерии с эпителиоцитами слизистой оболочки желудка, адгезивные и цитотоксические эффекты *Helicobacter pylori*, факторы образования биопленок. Оценено влияние генетической структуры инфекта на цитологический состав желез желудка в виде редукции специализированных glanduloцитов – главных клеток фундальных и париетальных клеток пилорических желез и увеличении кле-

© Манякина О.М., Аккуратова-Максимова И.С., Пухова Т.Г., Шитова А.С., 2021

тел. +7 915 963 93 05

e-mail: an.shitova77@yandex.ru

[Манякина О.М. – заведующая гастроэнтерологическим отделением; Аккуратова-Максимова И.С. – кандидат медицинских наук, врач гастроэнтерологического отделения; Пухова Т.Г. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2; Шитова А.С. (*контактное лицо) – ассистент кафедры педиатрии № 2].

© Manyakina O.M., Akkuratova-Maksimova I.S., Pukhova T.G., Shitova A.S., 2021

tel. +7 915 963 93 05

e-mail: an.shitova77@yandex.ru

[Manyakina O.M. – Head of Gastroenterological Unit; Akkuratova-Maksimova – Candidate of Medical Sciences, doctor of Gastroenterological Unit; Pukhova T.G. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics № 2; Shitova A.S. (*contact person) – Assistant, Department of Pediatrics № 2].

ток эндокринного пула. Показано, что колонизация слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori* способствует развитию в ней распространенного выраженного и активного воспаления, появлению морфологических признаков атрофии. Подчеркивается роль генетической характеристики инфекта в неэффективности антихеликобактерной терапии. Отдельно освещается вопрос о влиянии сочетанного инфицирования слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori* и вирусом Эпштейна – Барр.

Ключевые слова. *Helicobacter pylori*, геном, желудок, слизистая оболочка, воспаление.

The literature review highlights the questions of the interaction of *Helicobacter pylori* and the human body. Modern data on the structure of the pathogenicity island in the *Helicobacter pylori* genome are presented. There is given a detailed description of both well-known virulence and pathogenicity factors of the infection (genes encoding the formation of urease subunits, in particular urel, cytotoxin associated gene A, vacuolating cytotoxin gen A, blood group associated binding adhesion, induced by contact with epithelium) and less studied ones (sialic acid-binding adhesion, adhesion-associated lipoprotein A and B, adhesin gene of *Helicobacter pylori*, Hp outer membrane protein). The significance of individual genes and proteins encoded by them in the development of chronic inflammatory process in diseases of the upper digestive tract, as well as in ulcer – and carcinogenesis is analyzed. Mechanisms of interaction of bacteria with epithelial cells of the gastric mucosa, adhesive and cytotoxic effects of *Helicobacter pylori*, factors of biofilm formation are described. The influence of the genetic structure of Infect on cytological composition of the gastric glands in the form of reduction of specialized glandular cells – chief and parietal cells of pyloric glands and the increase of endocrine cells in the pool is assessed. It is shown that colonization of the gastric mucosa by highly pathogenic strains of *Helicobacter pylori* contributes to the development of widespread pronounced and active inflammation in it, the appearance of morphological signs of atrophy. The role of the genetic characteristics of the infection in the failure of anti-helicobacter therapy is emphasized. Separately, the question of the effect of combined infection of the gastric mucosa with highly pathogenic strains of *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus is highlighted.

Keywords. *Helicobacter pylori*, genome, stomach, gastric mucosa, inflammation.

Helicobacter pylori (*Hp*) отводится ведущая роль в этиопатогенезе гастродуоденальной патологии. Показано, что при хроническом гастрите этот инфект встречается у 60–80 %, а при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ДПК) – у 98–100 % [1–3]. Однако в вопросе взаимодействия *Hp* и макроорганизма остается много нерешенных вопросов. Во-первых, существует диссоциация между числом лиц, у которых обнаруживается *Hp*, и частотой *Hp*-ассоциированных заболеваний, распространенность которых в 2–3 раза ниже показателей инфицированности *Hp* в популяции. Во-вторых, далеко не всех случаях этиотропное лечение приводит к эрадикации *Hp*, и даже при успешной те-

рапии у многих пациентов наблюдается реинфицирование. В-третьих, отсутствует строгий параллелизм между тяжестью воспаления в слизистой оболочке желудка (СОЖ) и степенью ее обсемененности *Hp*. Все эти обстоятельства могут объясняться существованием различий в генетической характеристике *Hp*, определяющих патогенные и вирулентные свойства микроорганизма, а значит, и тяжесть хронического воспаления СОЖ, которое вызовет инфект у каждого конкретного пациента [4].

Характер взаимоотношений *Hp* и человеческого организма продолжает оставаться предметом научной дискуссии. Возможность длительной (продолжительностью до не-

скольких десятилетий) персистенции *Нр* в СОЖ без развития значимого воспалительного процесса в ней позволяет расценивать данную ситуацию как симбиоз, когда бактерия выступает в качестве комменсала. Полагают, что в результате эволюции *Нр* выработала способность к такой регуляции иммунной системы человека, что ее ответ становится неопасным для обоих симбионтов. По мнению М. Blaser, колонизация СОЖ *Нр* с позиций симбиоза не должна приводить к формированию у хозяина такого патологического процесса, который привел бы к возникновению у него тяжелого заболевания, приводящего к гибели [5]. Пилорический хеликобактериоз подчиняется общим закономерностям развития эпидемиологического процесса, согласно которым в ходе эволюционирования микроорганизма наблюдается уменьшение его агрессивных свойств [6]. Эти положения подтверждаются клинической практикой. С одной стороны, доля больных с *Нр*-ассоциированными заболеваниями, у которых развивается аденокарцинома желудка, не превышает 1 %. С другой стороны, именно *Нр* рассматривается в качестве важнейшего фактора утяжеления патологического процесса, а также ульцеро- и канцерогенеза [7–9].

Способность *Нр* заселять организм хозяина (вирулентность) обусловлена рядом факторов, одним из важнейших из них является наличие жгутиков, обеспечивающих возможность передвижения бактерии в слое вязкой слизи, покрывающей снаружи СОЖ, что определяет степень обсемененности последней *Нр* [10].

На первом этапе взаимодействия *Нр* с макроорганизмом главным фактором его вирулентности считается свойство адгезии к эпителиоцитам СОЖ. Этот процесс обес-

печивают липополисахариды и протеины цитоплазматической мембраны *Нр*, а также ряд литических ферментов, которые секретирует инфект: муциназа, протеазы, липаза, каталаза. Энзимы способствуют деполимеризации структур наружного слизистого слоя, покрывающего СОЖ [11]. Одновременно они повреждают ее и подавляют иммунный ответ макроорганизма. Считается, что *Нр* строго избирательно адгезируется к клеткам поверхностного эпителия только СОЖ. Что касается возможности заселения им слизистой оболочки ДПК, то на этот счет нет единой точки зрения. Доминирует представление о том, что *Нр* может колонизировать луковицу ДПК только при метаплазии ее эпителия. По другим данным, *Нр* может заселять также и морфологически неизмененную слизистую ДПК [12].

Экспансия *Нр* со временем усиливается за счет взаимодействия ее сиалокислого гемагглютинирующего лектина и протеинов, связывающих гепарин, со специфическими конъюгатами в СОЖ и клетках иммунной системы. В поздних стадиях воспалительного процесса на фоне активации тканевого плазминогена и образования плазмина *Нр* способна распространяться по СОЖ в горизонтальном направлении. Доказана возможность внутриклеточного проникновения *Нр*. Это служит одним из объяснений ее длительного персистирования, несмотря на повторные курсы эрадикационной терапии [10, 11].

Оптимум pH для жизнедеятельности *Нр* составляет от 6–7 единиц, тогда как интрагастральная кислотность, как известно, существенно выше. Для преодоления разрушающего воздействия HCL и создания для себя комфортной среды обитания *Нр* имеет два фактора вирулентности. Первый из них представлен гликокаликсом – капсулоподобной

оболочкой, расположенной снаружи от клеточной стенки. По химическому составу он представляет собой гель, состоящий из воды и гликопротеидов. Наличие в нем большого количества анионов обеспечивает барьерную функцию, защищающую цитоплазму *Hp* от диффузии веществ из внешней среды. Доказано, что именно гликокаликс во многом делает *Hp* невосприимчивым к антибиотикам и позволяет противостоять иммунной системе человека. Вторым фактором является уреазы. Уникальное свойство *Hp* состоит в том, что этот фермент перемещается и адсорбируется на цитоплазматической мембране, располагаясь не только в цитоплазме, но и на поверхности бактериальной клетки [11].

Уреазы *Hp* представляет собой гексамер, содержащий ионы никеля. В генном кластере, кодирующем ее синтез, описано 7 генов. Гены *UreA* и *UreB* обеспечивают структурные субъединицы фермента, *UreB* имеет также отношение к хемотаксису лейкоцитов. *UreA* стимулирует NO-синтазу – фермент, катализирует реакцию образования окиси азота – одного из универсальных факторов воспаления. Таким образом, уреазы усиливают воспалительную реакцию в СОЖ. Гены *Ure E, F, G* и *H* кодируют формирование дополнительных белков, необходимых для сборки молекулы и включения в нее никеля. Особую роль играет ген *UreI*, который обеспечивает образование специального канала для водородных ионов. Именно через него идет транспорт мочевины в цитоплазму *Hp*, где она в последующем гидролизруется [13]. Аммиак нейтрализует HCL, создавая вокруг бактерии локусы с оптимальными для нее значениями pH (около 7 единиц). Одновременно он, являясь токсичным агентом, оказывает прямое повреждающее действие на эпителиоциты СОЖ. Зашелачивание сре-

ды стимулирует G-клетки, что усиливает секрецию HCl, поддерживая состояние гиперацидности. С другой стороны, в условиях щелочной среды система оксидазных ферментов продуцирует активные формы кислорода, повреждающие ткань СОЖ. Следовательно, при значениях pH менее 6 токсический эффект оказывает непосредственно уреазы, а при pH более 8 – оксидазы [10].

Около 40 генов *Hp* объединены в одном из сегментов хромосомы, в так называемый островок патогенности (pathogenicity island – PAI). Протеины, образование которых кодируется ими, рассматриваются в качестве факторов патогенности. Основными из них являются белки *CaGA, VacA, iceA* и *babA* [14]. Показано, что штаммы *Hp* с частично или полностью утраченным островком патогенности обладают меньшей способностью вызывать прогрессирование воспалительного процесса, чем штаммы с PAI [6].

Значительная генетическая изменчивость *Hp* обуславливает известный феномен «ускользания» инфекта от иммунной системы макроорганизма. Следствием этого служит недостаточный иммунный ответ, а также развитие резистентности к антибактериальным препаратам. Основными причинами генетического полиморфизма *Hp* является рекомбинация, а также мутации, которые у него происходят весьма часто.

Маркером островка патогенности считают цитотоксинассоциированный ген A (cytotoxin associated gene A) – *CaGA*. Он выявляется у 50 – 60 % штаммов *Hp*, которые по этому признаку подразделяются на *CaGA*-позитивные и *CaGA*-негативные. *CaGA* рассматривают как специфический ген, который появился в связи с колонизацией *Hp* организма человека. Он кодирует синтез одноименного критического иммунодоми-

нантного белка – CagA – одного из главных факторов патогенности *Hp*.

Биологические CagA-эффекты многообразны. Он непосредственно участвует в разрушении целостности эпителиального покрова СОЖ, индуцирует нарушение процессов клеточного обновления в ней в виде неконтролируемой пролиферации эпителиоцитов и лимфоидных клеток, участвует в секреции провоспалительных цитокинов [15–17].

В островке патогенности *Hp* имеются белки особой секреторной системы, которая осуществляет транспортировку эффекторных молекул инфекта в эпителиоциты СОЖ. Данные протеины строят специфическую шприцеобразную структуру, посредством которой происходит проникновение CagA в клетки хозяина. Попав в цитоплазму CagA подвергается фосфорилированию тирозиновыми протеинкиназами. Это нарушает межклеточные контакты и цитоскелет эпителиоцитов, в результате чего в них происходят морфологические изменения, а также уменьшается подвижность клетки, замедляющая процессы регенерации эпителия [11]. Происходит активация апоптоза, стимуляция выработки интерлейкинов [18, 19]. При сравнении *Hp*-ассоциированных и *Hp*-неассоциированных пациентов было установлено, что продукция IL-1 α имела место только при наличии *Hp*, одновременно повышались концентрации IL-1 β и IL-8. Следовательно, *Hp* вызывает синтез провоспалительных цитокинов в СОЖ инфицированных лиц [13]. Выработка интерлейкинов способствует активации хемотаксиса нейтрофилов в зону воспаления, что также является фактором его поддержания. Попадая в эпителий, CagA стимулирует внутриклеточную сигнальную систему SHP-2, выработку хемотаксина IL-8, который активировать

миграцию нейтрофильных лейкоцитов в СОЖ и способствует активации и транслокации в ядро основного провоспалительного белка NF- κ B. Последний включает гены, обеспечивающие дальнейшую продукцию цитокинов 1 β , IFN- γ , TNF- α .

Существует два типа CagA: западный (ABC) и восточноазиатский (ABD), различающиеся последовательностью аминокислот. ABD обладает более прочным связыванием с SHP-сайтом. В связи с этим воздействие на СОЖ характеризуется выраженным воспалением с высокой вероятностью развития атрофического процесса. В Японии этот тип CagA выявлен практически у всех больных раком желудка. В Западной Европе доминирует ABC – тип CagA, ассоциированный преимущественно с язвенной болезнью и хроническим гастритом [1,11].

Ген CagA считается важным регулятором местного иммунного ответа в СОЖ. Доказательствами этого служат его ассоциация с высоким уровнем нейтрофильной инфильтрации и с активацией высвобождения IL-8. Однако штаммы *Hp*, не содержащие в своем генотипе CagA, также могут вырабатывать данный провоспалительный цитокин. Таким образом, экспрессия CagA – не единственный механизм регуляции местного иммунного ответа организма на колонизацию *Hp* [12, 20].

Ген VacA (vacuolating cytotoxin gen A) кодирует синтез вакуолизирующего цитотоксина, вызывающего образование вакуолей в эпителиоцитах СОЖ. Он воздействует на АТФ-азу V-типа, создавая кислую внутриклеточную среду, что привлекает внутрь клетки аммиак и другие вещества, притягивающие воду. В результате вакуоли набухают, сливаются друг с другом, что, в конечном итоге, приводит к разрыву цитоплазматиче-

ской мембраны и клеточной смерти [6]. Экспрессия VacA, определяющая секрецию vacuolating cytotoxin, зависит от состава гена: существуют подтипы s (s1a, s1b, a1c, s2) и m (m1 и m2). Максимальной цитотоксической активностью характеризуются штаммы s1m1; при этом же генотипе отмечается самая высокая плотность колонизации *Hp* в СОЖ. Штаммы s2m2, напротив, проявляют незначительную патогенность [21].

Другими неблагоприятными эффектами vacA являются ингибирование секреции HCL в париетальных, увеличение синтеза пепсиногена в главных клетках, угнетение расщепляющей способности эндосом и лизосом, клеточной пролиферации, повреждение митохондрий, нарушение презентации антигенов. Между CagA- и VacAs1-генотипами *Hp* существует ассоциация, поэтому большинство VacAs1-штаммов являются CagA-позитивными [10].

В эксперименте было показано, что воздействие VacA на клетки желудочного эпителия вызывает повышение проницаемости их цитомембран для мелких молекул. Предполагается, что данный протеин может принимать участие в обеспечении питания инфекта. Он в определенной мере активизирует апоптоз, что усиливает аммоний, образующийся при гидролизе мочевины из-за уреазной активности *Hp* [22].

Необходимым условием реализации патогенного эффекта *Hp* можно считать его способность фиксироваться на клетках кровяного эпителия. Адгезия бактерии резко снижает возможность ее элиминации из организма. Она осуществляется за счет взаимодействия между лигандами *Hp* и соответствующими рецепторами на цитоплазматической мембране клеток СОЖ. Этот процесс находится под контролем специального гена

BabA (blood group associated binding adhesion). Он кодирует образование одноименного протеина, который является посредником сцепления между антигенами Lewis^b на эпителиальных клетках СОЖ и *Hp*.

К настоящему времени описано два варианта гена: BabA и BabB, при этом BabA, в свою очередь, подразделяется на BabA₁ и BabA₂. Последние различаются между собой двумя вставками из десяти нуклеотидов, и именно данные участки кодируют адгезин, обеспечивающий фиксацию *Hp* на эпителиальном покрове СОЖ. Ген – регулятор синтеза белка babA был идентифицирован как BabA₂. Адгезия *Hp* служит защитой от кислой среды желудка, а также от ее возможного смещения вследствие его перистальтики [23].

Существуют и другие факторы адгезии *Hp*, в частности sabA, alpA, B, hpaA. sabA (sialic acid-binding adhesion) способствует связи *Hp* с сиалосодержащими структурами СОЖ. Ген SabA, отвечающий за продукцию одноименного белка, способствует персистенции *Hp* и поддержанию хронического воспаления в СОЖ. Alp A/B (adherence-associated lipoprotein A and B) – гомологичные гены, кодирующие синтез одноименных поверхностных адгезинов. Alp B также участвует в образовании биопленок. HpaA (adhesin gene of *Helicobacter pylori*) принимает участие в процессе фиксации инфекта к цитоплазме эпителиоцита СОЖ [24]. Он обеспечивает синтез одноименного протеина и также усиливает адгезию *Hp* и колонизацию им СОЖ.

В ряде исследований доказано, что комбинация нескольких факторов патогенности может усилить эффект каждого из них в отдельности. В частности, сочетание CagA + VacA s1 + Bab A₂, названное триплексом генов, ассоциируется с большей выраженностью воспаления в СОЖ, высоким риском

развития эрозивно-язвенных процессов, интестинальной метаплазии, а также аденокарциномы желудка [1].

Еще одним фактором патогенности *Hp* служит ген цитотоксичности – *IceA* (induced by contact with epithelium), который активируется при контакте инфекта с эпителием СОЖ. Выделяют две его аллельные формы: *IceA₁* и *IceA₂*. Инфицирование *IceA₁* ассоциируется с большей степенью инфильтрации СОЖ нейтрофилами. Доказано также, что *IceA₁*, наряду с *BabA*, индуцирует адгезию *Hp* к эпителиоцитам СОЖ [20].

Кроме четырех хорошо изученных основных факторов патогенности, описанных выше, существуют и менее исследованные гены, среди которых следует назвать семейство *Нор* (Q, Z, P) и *OipA*. Гены *Нор* (*Hp* outer membrane protein) кодируют синтез соответствующих мембранных белков. Они усиливают обсемененность СОЖ, а *НорQ* ассоциируется с наличием в геноме инфекта *СagA* и *VacA s₁*. Показано, что *НорQ* чаще выделяется от больных, имеющих язву желудка и ДПК, то есть может рассматриваться как один из ulcerогенных факторов *Hp* [13]. Ген *OipA* (outer inflammatory protein) выявляется у всех *Hp*-инфицированных и может иметь два состояния: функциональное (on) и нефункциональное (off). В первом случае ген *OipA* кодирует синтез одноименного белка, являющегося фактором вирулентности, и такие больные, как правило, имеют высокую обсемененность СОЖ, выраженную инфильтрацию нейтрофилами, у них чаще выявляется атрофический гастрит и интестинальная метаплазия. Этот ген ассоциируется с *СagA+* статусом [25].

Особое значение для выживания *Hp* в организме человека имеет способность микроба к образованию биопленок. Это зависит

как от факторов окружающей среды (температура, концентрация кислорода, pH и др.), так и от структуры генома бактерии. Формирование биопленок снижает эффективность терапии, а препараты, направленные на уменьшение интенсивности их образования, могут способствовать эрадикации [26, 27].

В ряде работ изучалось влияние генетической структуры *Hp* на проявления гастродуоденальной патологии. Показано, что положительный *СagA*- и *VacA*-статус усиливает выраженность воспаления в СОЖ [28]. Наличие в геноме *Hp* *BabA₂* увеличивает риск развития язвы ДПК и формирования аденокарциномы желудка, его отсутствие улучшает результаты антихеликобактерной терапии [12]. Доказана ассоциация *IceA₁* с возникновением язвенного дефекта в слизистой оболочке ДПК [11].

Установлено, что результативность антихеликобактерной терапии во многом зависит от генетической характеристики *Hp*. При инфицировании больных *СagA*-позитивными штаммами *Hp* ее эффективность существенно уменьшается [17].

Весьма важным в практическом отношении является то, что у одного и того же индивидуума одновременно могут выявляться штаммы, имеющие различную генетическую характеристику. Например, может наблюдаться сосуществование *СagA* – *VacA*-позитивного и негативного *Hp*. Это может быть следствием рекомбинации между штаммами, которая постоянно осуществляется *Hp* с целью его лучшей приспособляемости к условиям существования в желудочно-кишечном тракте хозяина. Другая причина данного явления – суперинфекция. При проведении антихеликобактерной терапии может быть достигнута эрадикация штаммов *Hp*, чувствительных к антибактериальным

средствам. Одновременно те микроорганизмы, которые имеют структуру генома, повышающего их резистентность к лечению, могут оставаться в СОЖ и поддерживать в ней воспалительный процесс [6].

В последние годы получены данные, согласно которым патогенный эффект *Hp* значительно усиливается при персистенции в СОЖ вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ). Показано, что при наличии такого микстинфицирования (*Hp* + ВЭБ) в ней наблюдается увеличение выраженности, активности и распространенности воспалительного процесса. У ВЭБ- и *Hp*-положительных пациентов достоверно чаще регистрируется атрофия СОЖ. Установлено, что вирусно-бактериальное коинфицирование сопровождается характерной эндоскопической картиной слизистой оболочки нижней трети пищевода, кардии, фундального и антрального отделов желудка, луковицы ДПК в виде отека и гиперемии, появления узловатости, эрозий и язв. При морфологическом исследовании этой категории пациентов регистрируются более выраженные изменения СОЖ, что проявляется дистрофией поверхностного эпителия, повышением числа межэпителиальных лимфоцитов, инфильтрацией собственной пластинки [29–31]. Сочетанная колонизация слизистой желудка *Hp* и ВЭБ – фактор неэффективности антихеликобактерного лечения [32].

Колонизация СОЖ высокопатогенными штаммами *Hp* сопровождается изменениями ее нормального клеточного состава в виде редукции пула специализированных glanduloцитов – париетальных клеток пилорических и главных клеток фундальных желез, увеличения числа эндокринных клеток, а также появлением морфологических признаков атрофии [33–35], снижает процент больных, у которых имеет место эрадикация *Hp* [36].

Hp имеет в составе клеточной стенки антиген, сходный с антигенами крови Levis^x и Levis^y, который экспрессируется на цитоплазме эпителиоцита. Вырабатываемые в ответ на это антитела могут быть активны в отношении СОЖ, приводя к формированию аутоиммунного гастрита [37].

ВЫВОДЫ

1. Генетическая характеристика *Hp* играет важнейшую роль в реализации патогенного эффекта бактерии на СОЖ, что в значительной степени определяет характер и степень выраженности структурных нарушений в СОЖ. Последнее обстоятельство детерминирует прогноз заболевания и эффективность антихеликобактерной терапии.

2. Однако многие вопросы влияния различных штаммов *Hp* на течение хронической воспалительной патологии верхнего отдела пищеварительного тракта требуют дальнейшего изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *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.
2. *Crowe S.E.* *Helicobacter pylori* infection. *New England Journal of Medicine* 2019; 380: 1158–1165.
3. *Sepponen P., Maaroos H.I.* Chronic gastritis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2015; 6 (50): 657–667.
4. *Циммерман Я.С.* Критический анализ концепции о ведущей роли *Helicobacter pylori* инфекции в развитии гастродуоде-

нальных заболеваний. Клиническая фармакология и терапия 2019; 2 (19): 19–27.

5. Blaser M.J. Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach. Journal of Clinical Investigation 1997; 100 (4): 759–762.

6. Барышникова Н.В., Суворов А.Н., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Роль генетических особенностей *Helicobacter pylori* в патогенезе заболеваний органов пищеварения: от теории к практике. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2009; 1: 52–59.

7. Correa P. Does *Helicobacter pylori* cause gastric cancer via oxidative stress? Journal of Biological Chemistry 2006; 4 (387): 361–364.

8. Choi H.J., Kim C.G., Lee J.Y., Kim Y.H., Kook M-Ch., Park B., Joo J. Family history of gastric cancer and *Helicobacter pylori* treatment. New England Journal of Medicine 2020; 382: 427–436.

9. Toracchio S., Caruso R.A., Perconti S., Rigoli L., Betri E., Neri M., Verginelli F., Mariani-Costantini R. Evolutionarily-related *Helicobacter pylori* genotypes and gastric intraepithelial neoplasia in a high-risk area of Northern Italy. Microorganisms 2020; 3 (8): 324–330.

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

11. 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.

12. Crowe S.E. *Helicobacter pylori* infection. New England Journal of Medicine 2019; 380: 1158–1165.

13. Šterbenec A., Jarc E., Poljak M., Homan M. *Helicobacter pylori* virulence genes World

Journal of Gastroenterology 2019; 25 (7): 4870–4884.

14. Boonyanugomol W., Kongkasame W., Palittapongarnpim P., Baik S-C., Jung M-H., Shin M-R., 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 Microbiol 2020; 51: 1093–1101

15. Спивак Е.М., Левит П.М., Аккуратова И.С., Надежин А.С. Хронический гастродуоденит у детей: клинические варианты, особенности диагностики и лечения. Ярославль: Филигрань 2016; 172.

16. Ansari S., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* virulence factor cytotoxin-associated gene A (CagA)-mediated gastric pathogenicity. International Journal of Molecular Sciences 2020; 21: 7430–7446.

17. Knorr J., Ricci V., Hatakeyama M., Backert S. Classification of *Helicobacter pylori* virulence factors: is CagA a Toxin or not? Trends in Microbiology 2019; 27: P. 731–738.

18. Cover T.L. Role of *Helicobacter pylori* CagA in modulation gastrin expression. Gut 2012; 7 (61): 965–966.

19. Hatakeyama M. Structure and function of *Helicobacter pylori* cag, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. Proceeding of the Japan Academy Series B: Physical and Biological Science 2017; 4 (93): 196–219.

20. Abu-Taleb A.M.F., Randa S.A., Abdel-Hady A., Omran F.H., El-korashi L.A., El-bady H.A., El-Gebaly A.M. Prevalence of *Helicobacter pylori* cagA and iceA genes and their association with gastrointestinal diseases. International Journal of Microbiology 2018; 4: 1–7.

21. Sinnott C.G., Letley D.P., Narayanan G.L., Patel S.R., Hussein N.R., Zaitoun A.M., Robinson K., Atherton J.C. *Helicobacter pylori* vacA

transcription is genetically-determined and stratifies the level of human gastric inflammation and atrophy. *International Journal of Clinical Pathology* 2016; 69: 968–973.

22. *Bartpho T.S., Wattanawongdon W., Tongtaewee T., Paoin C., Kangwantas K., Dechsukbum C.* Precancerous gastric lesions with *Helicobacter pylori* vacA+/babA+/oipA+ genotype increase risk of gastric cancer. *BioMed Research International* 2020; 18: 4–12.

23. *Kpoghomou M.A., Wang J., Wang T., Jin G.* Association of *Helicobacter pylori* babA2 gene and gastric cancer risk: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2020; 20 (1): 465–472.

24. *Gutierrez-Escobar A.J., Mendez-Cal-lejas G., Acevedo O., Bravo M.M.* Rapid evolution of the *Helicobacter pylori* AlpA adhesion in a high gastric cancer risk region from Colombia. *Peer Journal* 2018; 6 (25): 4846–4866.

25. *Horridge D.N., Begley A.A., Kim J., Aravindan N., Fan K., Forsyth M.H.* Outer inflammatory protein a (OipA) of *Helicobacter pylori* is regulated host cell contact and mediates CagA translocation and interleukin-8 response only in the presence of a functional cag pathogenicity island type IV secretion system. *Pathogens and Disease* 2017; 8 (75): 31.

26. *Fauzia K.A., Miftabussurur M., Syam A.F., Waskito L.A., Dooban D., Rezkiitha Y.A.A., Matsumoto T., Tuan V.P., Akada J., Yonezawa H., Kamiya S., Yamaoka Y.* Biofilm formation and antibiotic resistance phenotype of *Helicobacter pylori* clinical isolates. *Toxins* 2020; 12: 473–487.

27. *Rizzato C., Torres J., Kasamatsu E., Ponce M.C., Bravo M.M., Canzian F., Kato I.* Potential role of biofilm formation in the development of digestive tract cancer with special reference to *Helicobacter pylori* infection. *Frontiers in Microbiology* 2019; 10: 846–461.

28. *Кормициков 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): 30–33.

29. *Вольнец Н.В., Хавкин А.И., Никонов Е.Л., Мурашкин В.Ю.* Особенности морфологических изменений слизистой оболочки желудка у детей в зависимости от инфекции *Helicobacter pylori* и Эпштейна – Барр-вирусной инфекции. *Вопросы детской диетологии* 2018; 4 (16): 5–12.

30. *Левит Р.М., Спивак Е.М., Аккуратова И.С.* Особенности течения хронического гастродуоденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, при персистенции вируса Эпштейна-Барр у детей. *Вопросы детской диетологии* 2013; 1 (11): 63–65.

31. *Спивак Е.М., Левит Р.М., Кормициков И.С.* Особенности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка при ее сочетанном бактериально-вирусном инфицировании в детском и подростковом возрасте. *Вестник Костромского государственного университета им. А.Н. Некрасова* 2014; 7 (20): 56–58.

32. *Аккуратова И.С., Спивак Е.М., Манякина О.М.* Коинфицирование слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* и вирусом Эпштейна – Барр как фактор неэффективности антихеликобактерной терапии хронического гастрита у подростков. *Пермский медицинский журнал*. 2019; 1 (36): 27–30.

33. *Левит Р.М., Спивак Е.М., Аккуратова И.С.* Функциональная характеристика клеток слизистой оболочки желудка при ее хроническом воспалении у детей. *Вестник Костромского государственного университета им. Н.А. Некрасова* 2014; 5 (14): 36–38

34. Левит Р.М., Стивак Е.М., Аккуратова И.С. Особенности клеточного состава желез слизистой оболочки желудка у детей и подростков. Вопросы детской диетологии 2015; 3 (13): 14–16.

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

35. Стивак Е.М. Особенности диагностики атрофического гастрита у детей и подростков. Смоленский медицинский альманах 2020; 2: 195–199.

36. Манякина О.М., Стивак Е.М., Аккуратова И.С. Эффективность антихеликобактерной терапии при хронической гастрите у подростков в зависимости от генетической структуры *Helicobacter pylori*. Вестник Смоленской государственной медицинской академии 2019; 1 (18): 133–136

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

REFERENCES

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

2. Crowe S. E. *Helicobacter pylori* infection. *New England Journal of Medicine* 2019; 380: 1158–1165.

3. Sepponen P., Maaros H.I. Chronic gastritis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2015; 6 (50): 657–667.

4. Cimmernan Ja.S. Critical analysis of the concept of the leading role of *Helicobacter pylori* infection in the development of gastroduodenal

diseases. *Klinicheskaja farmakologija i terapija* 2019; 2 (19): 19–27 (in Russian).

5. Blaser M.J. Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach. *Journal of Clinical Investigation* 1997; 100 (4): 759–762.

6. Barysbnikova N.V., Suvorov A.N., Tkachenko E.I., Uspenskij Ju.P. The role of genetic features of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of diseases of the digestive system: from theory to practice. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija* 2009; 1: 52–59 (in Russian).

7. Correa P. Does *Helicobacter pylori* cause gastric cancer via oxidative stress? *Journal of Biological Chemistry* 2006; 4 (387): 361–364.

8. Choi Il.J., Kim C.G., Lee J.Y., Kim Y-Il, Kook M-Ch., Park B., Joo J. Family history of gastric cancer and *Helicobacter pylori* treatment. *New England Journal of Medicine* 2020; 382: 427–436.

9. Toracchio S., Caruso R.A., Perconti S., Rigoli L, Betri E., Neri M., Verginelli F., Mariani-Costantini R. Evolutionarily-related *Helicobacter pylori* genotypes and gastric intraepithelial neoplasia in a high-risk area of Northern Italy. *Microorganisms* 2020; 3 (8): 324–330.

10. Isaeva G.Sh., Valieva R.I. Biological properties and virulence of *Helicobacter pylori*. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja bimioterapija* 2018; 1 (20): 14–23 (in Russian).

11. Pozdeev O.K., Pozdeeva A.O., Valeeva Ju.V., Guljaev P.E. Mechanisms of interaction of *Helicobacter pylori* with the epithelium of the gastric mucosa. Factors contributing to successful colonization. *Infekcija i immunitet* 2018; 3 (8): 273–283 (in Russian).

12. Crowe S. E. *Helicobacter pylori* infection. *New England Journal of Medicine* 2019; 380: 1158–1165.

13. Šterbenc A., Jarc E., Poljak M., Homan M. *Helicobacter pylori* virulence genes. *World*

Journal of Gastroenterology 2019; 25 (7): 4870–4884.

14. Boonyanugomol W., Kongkasame W., Palittapongarnpim P., Baik S-C., Jung M-H., Shin M-R., 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 Microbiol* 2020; 51: 1093–1101.

15. Spivak E.M., Levit R.M., Akkuratova I.S., Nadezbin A.S. Chronic gastroduodenitis in children: clinical options, features of diagnosis and treatment. *Jaroslavl: Filigran'* 2016; 172 (in Russian).

16. Ansari S., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* virulence factor cytotoxin-associated gene A (CagA)-mediated gastric pathogenicity. *International Journal of Molecular Sciences* 2020; 21: 7430–7446.

17. Knorr J., Ricci V., Hatakeyama M., Backert S. Classification of *Helicobacter pylori* virulence factors: is CagA a Toxin or not? *Trends in Microbiology* 2019; 27: 731–738.

18. Cover T. L. Role of *Helicobacter pylori* CagA in modulation gastrin expression. *Gut* 2012; 7 (61): 965–966.

19. Hatakeyama M. Structure and function of *Helicobacter pylori* cag, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. *Proceeding of the Japan Academy Series B: Physical and Biological Science* 2017; 4 (93): 196–219.

20. Abu-Taleb A.M.F., Randa S.A., Abdel-Hady A., Omran F.H., El-korasbi L.A., El-hady H.A., El-Gebaly A.M. Prevalence of *Helicobacter pylori* cagA and iceA genes and their association with gastrointestinal diseases. *International Journal of Microbiology* 2018; 4: 1–7.

21. Sinnott C.G., Letley D.P., Narayanan G.L., Patel S.R., Hussein N.R., Zaitoun A.M., Robinson K., Atherton J.C. *Helicobacter pylori* vacA

transcription is genetically-determined and stratifies the level of human gastric inflammation and atrophy. *International Journal of Clinical Pathology* 2016; 69: 968–973.

22. Bartpho T.S., Wattana Wongdon W., Tongtaewe T., Paoin C., Kangwantas K., Dechsukhum C. Precancerous gastric lesions with *Helicobacter pylori* vacA+/babA+/oipA+ genotype increase risk of gastric cancer. *BioMed Research International* 2020; 18: 4–12.

23. Kpoghomou M.A., Wang J., Wang T., Jin G. Association of *Helicobacter pylori* babA2 gene and gastric cancer risk: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2020; 20 (1): 465–472.

24. Gutierrez-Escobar A.J., Mendez-Callejas G., Acevedo O., Bravo M.M. Rapid evolution of the *Helicobacter pylori* AlpA adhesion in a high gastric cancer risk region from Colombia. *Peer Journal* 2018; 6 (25): 4846–4866.

25. Horridge D.N., Begley A.A., Kim J., Aravindan N., Fan K., Forsyth M.H. Outer inflammatory protein a (OipA) of *Helicobacter pylori* is regulated host cell contact and mediates CagA translocation and interleukin-8 response only in the presence of a functional cag pathogenicity island type IV secretion system. *Pathogens and Disease* 2017; 8 (75): 31.

26. Fauzia K.A., Miftabussurur M., Syam A.F., Waskito L.A., Doohan D., Rezkitha Y.A.A., Matsumoto T., Tuan V.P., Akada J., Yonezawa H., Kamiya S., Yamaoka Y. Biofilm formation and antibiotic resistance phenotype of *Helicobacter pylori* clinical isolates. *Toxins* 2020; 12: 473–487.

27. Rizzato C., Torres J., Kasamatsu E., Ponce M.C., Bravo M.M., Canzian F., Kato I. Potential role of biofilm formation in the development of digestive tract cancer with special reference to *Helicobacter pylori* infection. *Frontiers in Microbiology* 2019; 10: 846–461.

28. Kormsbhikou I.S., Spivak E.M., Levit R.M. Features of chronic inflammatory process in the

gastric mucosa depending on the molecular genetic characteristics of *Helicobacter pylori* in adolescents. *Permskij medicinskij zbornal* 2014; 5 (31): 30–33 (in Russian).

29. *Volynec N.V., Hawkin A.I., Nikonov E.L., Murashkin V.Ju.* Features of morphological changes in the gastric mucosa in children depending on *Helicobacter pylori* infection and Epstein – Barr virus infection. *Voprosy detskoj dietologii* 2018; 4 (16): 5–12 (in Russian).

30. *Levit R.M., Spivak E.M., Akkuratova I.S.* Features of the course of chronic gastroduodenitis associated with *Helicobacter pylori* in the persistence of Epstein-Barr virus in children. *Voprosy detskoj dietologii* 2013; 1 (11): 63–65 (in Russian).

31. *Spivak E.M., Levit R.M., Kormsbhikov I.S.* Features of the inflammatory process in the gastric mucosa with its combined bacterial-viral infection in childhood and adolescence. *Vestnik Kostromskogo gosudarstvennogo universiteta im. A.N. Nekrasova* 2014; 7 (20): 56–58 (in Russian).

32. *Akkuratova I.S., Spivak E.M., Manjakina O.M.* Infection of the gastric mucosa with *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus as a factor of ineffectiveness of anti-helicobacter therapy for chronic gastritis in adolescents. *Permskij medicinskij zbornal* 2019; 1 (36): 27–30 (in Russian).

33. *Levit R.M., Spivak E.M., Akkuratova I.S.* Functional characteristics of cells of the gastric

mucosa in its chronic inflammation in children. *Vestnik Kostromskogo gosudarstvennogo universiteta im. N.A. Nekrasova* 2014; 5 (14): 36–38 (in Russian).

34. *Levit R.M., Spivak E.M., Akkuratova I.S.* Modern ideas about atrophy of the gastric mucosa in children and adolescents. *Voprosy detskoj dietologii* 2015; 3 (13): 14–16 (in Russian).

35. *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).

36. *Manjakina O.M., Spivak E.M., Akkuratova I.S.* Efficiency of antihelicobacter therapy in chronic gastritis in adolescents depending on the genetic structure of *Helicobacter pylori*. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii* 2019; 1 (18): 133–136 (in Russian).

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 08.12.2020