DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-27-30 УДК 616.33-002.2: 579.835.12-53.7

# Генетическая характеристика helicobacter pylori у подростков с хроническим гастритом

Спивак Е.М.<sup>1</sup>, Манякина О.М.<sup>1</sup>, Левит Р.М.<sup>1</sup>, Кириллов М.Ю.<sup>2</sup>, Огнева Л.В.<sup>2</sup>, Аккуратова И.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», 150000, Ярославль, Россия

# Genetic characterization of the *helicobacter pylori* infection in adolescents with chronic gastritis

E. M. Spivak<sup>1</sup>, O. M. Manyakina<sup>1</sup>, R. M. Levit<sup>1</sup>, M. Yu. Kirillov<sup>2</sup>, L. V. Ogneva<sup>2</sup>, I. S. Akkuratova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Yaroslavl state medical University, Yaroslavl, 150000, Russia

**Для цитирования**: Спивак Е. М., Манякина О. М., Левит Р. М., Кириллов М. Ю., Огнева Л. В., Аккуратова И. С. Генетическая характеристика helicobacter pylori у подростков с хроническим гастритом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;171(11): 27–30. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-27-30

For citation: Spivak E. M., Manyakina O. M., Levit R. M., Kirillov M. Yu., Ogneva L. V., Akkuratova I. S. Genetic characterization of the helicobacter pylori infection in adolescents with chronic gastritis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019;171(11): 27–30. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-27-30

**Спивак Евгений Маркович**, кафедра факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней, профессор, д.м.н. **Манякина Ольга Михайловна**, кафедра терапии педиатрического факультета, ассистент

Левит Рита Моисеевна, кафедра факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней, ассистент, д.м.н.

Кириллов Михаил Юрьевич, ведущий научный сотрудник

Огнева Лариса Викторовна, старший научный сотрудник

**Аккуратова Ирина Сергеевна**, кафедра факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней, старший лаборант, к.м.н.

**Evgeny M. Spivak**, Department of faculty Pediatrics with propaedeutic of children's diseases, professor, MD; *Author ID: 56175988200* 

Olga M. Manyakina, Department of therapy of pediatric faculty, assistant;

 $\textbf{Rita M. Levit}, \textbf{Department of faculty Pediatrics with propaed eutic of children's diseases, assistant, \textbf{MD}}$ 

Mikhail Yu. Kirillov, leading researcher

Larisa V. Ogneva, senior researcher

 $\textbf{Irina S. Akkuratova}, \textbf{Department of faculty Pediatrics with propaedeutic of children's diseases, assistant, PhD and the propaedeutic of children's disease, assistant, PhD and the propaedeutic of children's disease, assistant and the propaedeutic of children's disease, as a second disease of the propaedeutic of children's disease, as a second disease of the propaedeutic of children's disease, as a second disease of the propaedeutic of th$ 

## Резюме

**Цель работы**. Установить особенности клинических проявлений и патоморфологии слизистой оболочки желудка при Hp-ассоциированном хроническом гастрите у подростков в зависимости от генетической характеристики Hp.

**Пациенты и методы**. У 133 подростков с Hp-ассоциированным гастритом с помощью полимеразной цепной реакции определяли наличие в геноме Hp факторов патогенности.

**Результаты**. В 60,9% случаев выявляются высокопатогенные штаммы Hp, содержащие гены Cag (A, C, E, F, H, M, T), UreB, UreI, VacAs1, IceA, BabA, hpaA, AlpB и OipA.

**Заключение**. Присутствие высокопатогенных штаммов Hp не влияет на клинические проявления гастрита, но ассоциировано с высокими показателями обсемененности, усилением воспаления, появлением признаков атрофии слизистой оболочки желудка.

Ключевые слова: хронический гастрит, Helicobacter pylori, подростки

⊠ Corresponding author: Спивак Евгений Маркович Evgeny M. Spivak spivak58@mail.ru

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> ООО «НПФ ДНК-Технология», 117587, Москва, Россия

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Research and production company "DNA technology", Moscow, 117587, Russia

# Summary

The aim of the work. To establish the features of clinical manifestations and pathomorphology of gastric mucosa in Hp—associated chronic gastritis in adolescents, depending on the genetic characteristics of Hp.

**Patients and methods**. In 133 adolescents with Hp-associated gastritis, polymerase chain reaction was used to determine the presence of pathogenicity factors in the HP genome.

Results. In 60,9% of cases, highly pathogenic strains of Helicobacter pylori containing genes Cag (A, C, E, F, H, M, T), UreB, Urel, VacAs1, IceA, BabA, hpaA, AlpB and OipA are detected.

Conclusion. The presence of highly pathogenic strains of Hp does not affect the clinical manifestations of gastritis, but is associated with high rates of contamination, increased inflammation, the appearance of signs of atrophy of the gastric mucosa.

Keywords: chronic gastritis, Helicobacter pylori, adolescents

Нр-ассоциированный хронический гастрит (XΓ) – одно из наиболее распространенных заболеваний пищеварительной системы у подростков [5]. Показано, что число инфицированных Нр лиц кратно превышает частоту гастродуоденальной патологии, антихеликобактерная терапия приводит к эрадикации Нр далеко не всех случаях, отсутствует строгий параллелизм между выраженностью воспаления в слизистой оболочке желудка (СОЖ) и степенью ее обсемененности Нр. Все эти обстоятельства могут объясняться существованием различий в геноме отдельных штаммов Нр, определяющих его патогенные свойства, а значит, и степень тяжести ХГ [1,2].

В настоящее время в соответствии с действующими консенсусами выявление Нр в абсолютном большинстве случаев автоматически ведет

к назначению антихеликобактерного лечения. Однако в тех случаях, когда СОЖ колонизирована малопатогенными штаммами Нр, отсутствуют выраженные клинико-эндоскопические и морфологические изменения, использование стандартных эрадикационных схем далеко не всегда может считаться оправданным [8].

Все выше перечисленное обусловливает важность изучения генетической структуры Нр при Нр-ассоциированных заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки.

Целью нашего исследования явилось установление особенностей клинических проявлений и патоморфологии слизистой оболочки желудка при Hp-ассоциированном хроническом гастрите у подростков в зависимости от генетической характеристики Hp.

# Пациенты и методы

Материалом для работы послужили данные обследования 133 подростков с Hp-ассоциированным  $X\Gamma$  в возрасте от 15 до 18 лет, в том числе 64 юношей и 69 девушек.

Проводили клинико-анамнестическое, лабораторное, паразитологическое обследование, эзофагогастродуоденоскопию с последующим морфологическим исследованием биоптатов СОЖ. Для генетической характеристики Нр использовали тест-системы фирмы «ДНК-Технология», при помощи которых определяли наличие

цитотоксин-ассоциированных генов CagA, M, T, H, C, F, E; вакуолизирующего цитотоксина A (VacAs1 и VacAs2); гена цитотоксичности IceA (induced by contact with epithelium); BabA (blood-group-associated binding adhesion); hpaA – adhesin gene of *Helicobacter pylori*; OipA – outer inflammatory protein; AlpB – adherence-associated lipoprotein B; гена, кодирующего субъединицы уреазы В (UreB) и I (Ure I). Цифровые данные обработаны с применением пакета прикладных программ «StatPlus 2009» в среде WINDOWS XP.

# Полученные результаты и их обсуждение

Важнейшим фактором, позволяющим Нр выживать и размножаться к кислой среде СОЖ, является уреаза. Генный кластер, кодирующий ее синтез, представлен 7 генами. Ген UreB обеспечивает структурные субъединицы фермента и имеет отношение к хемотаксису лейкоцитов. Особую роль играет ген UreI, регулирующий образование специального канала для Н<sup>+</sup>, посредством которого осуществляется транспорт мочевины в цитоплазму Нр [3,8]. Ген UreB обнаруживается у большинства

подростков с XГ (79,1%), UreI – у каждого третьего (37,8%).

Ген СадА рассматривают в качестве важнейшего фактора патогенности Нр. Протеин, синтез которого кодирует СадА, нарушает процессы клеточного обновления, снижает барьерную функцию СОЖ, участвует в секреции провоспалительных цитокинов. Наличие СадА-позитивных штаммов Нр значительно увеличивает вероятность развития язвенных поражений СОЖ, а также канцерогенеза

Характеристики воспалительного процесса в СОЖ	Группы пациентов	
	Сравнения	Основная
Выраж	енность воспаления в теле ж	келудка
Начальная	80,7	49,4***
Умеренная	11,5	37,0***
Выраженная	7,8	13,6
Акти	вность воспаления в теле же	лудка
Начальная	80,7	60,5*
Умеренная	7,7	19,8*
Выраженная	11,6	19,7
Выражен	ность воспаления в антральн	юм отделе
Начальная	78,8	17,3***
<b>У</b> меренная	11,5	38,3***
Выраженная	9,7	44,4***
Активно	ость воспаления в антрально	м отделе
Начальная	71,1	39,5***
Умеренная	17,3	29,6
Выраженная	11,6	30,9**
Наличи	е признаков атрофии в теле	желудка
Начальная	1,9	11,1*
<sup>7</sup> меренная	0,0	1,2
Наличие п	ризнаков атрофии в антраль	ном отделе
Начальная	38,5	42,0
<sup>7</sup> меренная	1,9	23,4**

# Таблица 1

Характеристики воспалительного процесса в СОЖ у подростков с  $X\Gamma$  (%)

#### Table 1

Characteristics of inflammation in the gastric mucosa in adolescents with chronic gastritis (%)

### Примечание:

Условные обозначения: \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,005.

Conventions: \* -p < 0.05; \*\* -p < 0.01; \*\*\* -p < 0.005.

[6,7]. Положительный CagA-статус зарегистрирован нами у 30,1% больных.

Кроме CagA важную роль в развитии гастродуоденальной патологии играют и другие Cag-гены. Установлено, что CagE, CagH, CagL и CagM активируют ядерный фактор NF-kB, а CagT связывается с рецепторами эпителиоцитов СОЖ с последующим выбросом IL-8, что облегчает проникновение CagA в цитоплазму клетки. Цитотоксины CagC, CagH, CagE также стимулируют выработку IL-8, а CagF участвует в процессе распознавания и доставки CagA в каналы секреторной системы IV типа [2,3]. CagL является компонентом пилей для осуществления контакта между Нр и СОЖ. Кроме того, он усиливает связывание аппарата IV типа секреции с α5β1-интегриновыми рецепторами. В конечном итоге все эти взаимодействия способствуют транспорту СадА в клетку [3]. По нашим данным Сад-гены присутствуют в геноме Нр у подростков с ХГ в половине случаев.

Другим фактором патогенности Нр считается ген VacA, кодирующий синтез вакуолизирующего цитотоксина, под влиянием которого в эпителиоцитах СОЖ образуются вакуоли. Он воздействует на АТФ-азу V-типа, создавая кислую внутриклеточную среду, что привлекает из перицеллюлярного пространства аммиак и другие вещества, которые притягивают воду. В результате вакуоли набухают, что, в конечном итоге, приводит к разрыву цитоплазматической мембраны и клеточной смерти. Кроме того VacA угнетает секрецию HCL, увеличивает синтез пепсиногена, а также обладает рядом других негативных эффектов [8]. В структуру VacA входит вариабельный фрагмент - S-регион. Он имеет 2 аллельных варианта: S1 и S2. Показано, что штаммы VacAs1 значительно усиливают потенциал

кислотно-пептического фактора за счет стимуляции синтеза пепсиногена [2]. Частота выявления гена VacAs1 составила 39,1%, а VacAs2 лишь 7%.

У каждого четвертого больного (25,6%) обнаружен ген IceA, принимающий участие в контакте микроорганизма с эпителием СОЖ [9].

В 18% случаев зарегистрирован ген BabA, обеспечивающий процесс фиксации инфекта к эпителиальному покрову СОЖ, что снижает возможность элиминации Нр из организма хозяина [8].

Чаще всего у подростков с ХГ выявлялись факторы патогенности Нр, также способствующие адгезии бактерии на эпителиоцитах СОЖ и образованию биологических пленок. Ген hpaA, кодирующий синтез одноименного белка и усиливающий процесс фиксации Нр в СОЖ регистрировался в 76,7% случаев. Ген ОірА ассоциируется с выраженной нейтрофильной инфильтрацией и высокой степенью обсемененности Нр [8]. Он определялся у 62,8% пациентов. Ген АlpB, регулирующий синтез поверхностного адгезина, обнаружен в 79,1% случаев.

У абсолютного большинства больных  $X\Gamma$  (98,5%) имеет место сочетание нескольких факторов патогенности, при этом у 60,2% из них одновременно обнаруживалось 10 и более генов острова патогенности.

В зависимости от результатов типирования Нр было выделено 2 группы пациентов: основную составили подростки, у которых выявлялись высокопатогенными штаммы Hp (n = 81), группу сравнения – больные  $X\Gamma$ , ассоциированным с малопатогенными штаммами Hp (n = 52).

Сопоставление проявлений ХГ: болевого абдоминального, диспепсического, астеновегетативного и интоксикационного синдромов в двух

выделенных группах больных не выявило особенностей симптоматики ХГ, зависящих штамма Нр. Основной причиной потери специфичности клинической феноменологии при ХГ мы, как и другие авторы [4], считаем наличие сопутствующей патологии в виде сочетанного поражения желудка, ДПК, гепатобилиарной системы, поджелудочной железы и кишечника. При морфологическом анализе (таблица 1) установлено, что присутствие в геноме Нр факторов патогенности сопровождается увеличением выраженности и активности воспаления, что в большей степени касается слизистой оболочки антрального отдела желудка. Колонизация СОЖ высокопатогенными штаммами Нр проявлялось более частым обнаружением признаков ее атрофии.

### Выводы

- 1. При Нр-ассоциированном хроническом гастрите у подростков в 60,9% случаев имеет место колонизация слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами Helicobacter pylori, которые содержат гены Cag (A, C, E, F, H, M, T), UreB, UreI, VacAs1, IceA, BabA, hpaA, AlpB и OipA Практически у всех этих пациентов (98,5%) отмечается сочетание нескольких генов острова патогенности, в том числе в 60,2% случаев одновременно 10 и более.
- 2. Клинические проявления Hp-ассоциированного хронического гастрита у подростков не зависят от структуры генома Helicobacter pylori. Одновременно присутствие высокопатогенных штаммов Hp по данным морфологического исследования сопряжено с высокими показателями обсемененности, усилением воспаления, появлением признаков атрофии слизистой оболочки желудка.

# Литература | References

- 1. Левит Р.М., Спивак Е.М., Надежин А.С., Аккуратова И.С. К вопросу об атрофическом гастрите в детском возрасте // Вопросы детской диетологии. 2013. Т. 11, № 2. С. 63–65.
  - Levit R. M., Spivak E. M., Nadezhin A. S., Akkuratova I. S. On the issue of atrophic gastritis in childhood. Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition). 2013; 11(2): 63–65. (In Russian).
- 2. 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. С. 129–201.
  - Nizhevich A. A., Valeeva D. S. Infektsiya Helicobacter pylori v detskom vozraste: sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniya. Bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki u detey. [Helicobacter pylori infection in childhood: current aspects of diagnosis and treatment. Diseases of the stomach and duodenum in children]. Moscow, MEDPRAKTIKA-M, 2017, pp. 219–201.
- Поздеев О.К., Поздеева А. О., Валеева Ю. В., Гуляев П. Е.
  Механизмы взаимодействия Helicobacter pylori с эпителием слизистой оболочки желудка. 1.Факторы,
  способствующие успешной колонизации. Инфекция
  и иммунитет. 2018. Т. 8, № 3. С. 273–283.
  - Pozdeev O.K., Pozdeeva A.O., Valeeva Y.V., Gulyaev P.E. Mechanisms of interraction of helicobacter pylori with epithelium of gastric mucosa. I. Pathogenic factors

- promoting successful colonization. Russian Journal of Infection and Immunity. 2018;8(3):273–283. (In Russ.) https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-3-273-283
- Сапожников В.Г., Воробьева А. В. Клинические проявления хронических болезней органов пищеварения у детей // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 1. С. 23–26.
  - Sapozhnikov V. G., Vorobiyova A. V. The clinical manifestations of chronic diseases of the digestive system in children. Journal of New Medical Technologies. 2015;22(1):23–26. DOI:10.12737/9071
- 5. *Филимонов Р. М.* Подростковая гастроэнтерология. М. 2008. – 576 с.
  - Filimonov R. M. Teenage Gastroenterology. Moscow, 2008. 576 p.
- 6. Abdullah S.M., Hussein N.R., Salih A.M. Infection with H. pylori strains carrying babA2 and cagA is associated with an increased risk of peptic ulcer disease development in Irag // Arab. J. Gastroenterol. − 2012. − Vol. 13, № 4. − P. 166–169.
- Gastric Cancer. With Special Focus on Studies from Japan. Editor – Akiko Shiotami. Springer. 2017. – P. 31–63.
- 8. *Helicobacter pylori*. Editor Nayoung Kim. Springer. 2016. P. 23–112.
- 9. *Huang X.*, *Deng Z.*, *Zhang Q. e.a.* Relationship between the iceA gene of *Helicobacter pylori* and clinical outcomes. Ther. Clin. Risk. Manag. 2016. № 12. P. 1085–1092.