



Коинфекция *Helicobacter pylori* и герпесвирусами при хроническом гастрите

Лузина Е. В.¹, Ларева Н. В.¹, Лазебник Л. Б.², Дутова А. А.¹, Чарторижская Н. Н.¹, Муцольгова Т. Б.³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Горького, 39А, Чита, 672000, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Делегатская, 20/1, Москва, 127473, Россия)

³ Многопрофильный медицинский центр «Медлюкс», (ул. Бабушкина, дом 97, пом. 1, Чита, 672039, Россия)

Для цитирования: Лузина Е. В., Ларева Н. В., Лазебник Л. Б., Дутова А. А., Чарторижская Н. Н., Муцольгова Т. Б. Коинфекция *Helicobacter pylori* и герпесвирусами при хроническом гастрите. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;220(12): 27–35. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-27-35

✉ Для переписки:

Лузина

Елена

Владимировна

el.luz@list.ru

Лузина Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии факультета дополнительного профессионального образования; председатель Забайкальского научного общества гастроэнтерологов

Ларева Наталья Викторовна, д.м.н., профессор, проректор по научной и международной работе, заведующая кафедрой терапии факультета дополнительного профессионального образования; председатель Забайкальского регионального отделения РНМОТ

Лазебник Леонид Борисович, вице-президент РНМОТ, Президент Научного общества гастроэнтерологов России, член президиума Общества врачей России, член президиума Национальной медицинской палаты, д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии

Дутова Анастасия Алексеевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики НИИ молекулярной медицины

Чарторижская Наталья Николаевна, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, заслуженный врач РФ

Муцольгова Тамара Башировна, врач-эндоскопист

Резюме

Helicobacter pylori (HP) является доказанным патогеном для желудка. Наряду с HP, колонизировать слизистую оболочку желудка (СОЖ) могут другие инфекционные агенты, в частности, герпесвирусы. Было проведено исследование, в ходе которого изучалась частота встречаемости и ассоциация HP и вирусов Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ) и герпесвируса 6 типа (ГВ6), роль этих патогенов в формировании воспалительных и дистрофических изменений в желудке, а также влияние вирусов на эффективность эрадикации HP.

Материалы и методы. Обследовано 99 человек, у которых в биопсийных образцах из антрального отдела желудка определялась ДНК HP и вирусов (ВЭБ, ЦМВ, ГВ6) методом полимеразной цепной реакции. Морфологическое исследование СОЖ по системе OLGA выполнено у 56 человек. Эрадикационное лечение HP провели 29 человек, у 9 из которых определялись ДНК вирусов. Статистическая обработка проведена методом описательной статистики, t-критерия Стьюдента и χ^2 (программное обеспечение Биостатистика).

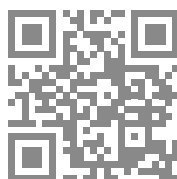
Результаты. ДНК HP в СОЖ была обнаружена в 44,4%, ДНК герпесвирусов в 35,3% случаев. Наиболее часто определялся ВЭБ — у 21 пациента, ГВ6 — у 11 человек, в 3 образцах обнаружены оба вируса (ВЭБ + ГВ6). ДНК ЦМВ не найдена. Коинфекция HP и герпесвирусов определялась в 2 раза чаще, чем при отсутствии бактерии (50% и 23,6% соответственно, $p=0,007$). Чаще регистрировалось сочетание HP и ВЭБ (36,4%), моноинфекция ВЭБ встречалась в 9,1% ($p<0,001$). ГВ6 в 14,5% определялся в отсутствие HP, в комбинации с HP — в 6,8% случаев ($p=0,225$). При морфологическом исследовании биоптатов желудка по системе OLGA III–IV степень активности воспаления имела место у 74% пациентов при обнаружении HP и у 31% — в отсутствие бактерии ($p=0,002$). Средняя степень активности воспаления составила $2,14 \pm 0,20$ балла у интактных по какой-либо инфекции пациентов, увеличивалась на 1 балл при наличии HP ($p<0,01$) и не изменялась при персистенции вирусов ($p=0,235$). Не было зарегистрировано различий между выраженностью атрофических изменений при обнаружении HP или вирусов ($p>0,05$). Успешная эрадикация HP зарегистрирована в 75% случаев в отсутствие вирусной инфекции и в 11,1% — при коинфекции с герпесвирусами ($p=0,002$).

Заключение. Колонизация СОЖ характерна для HP, ВЭБ и ГВ6. Наиболее часто регистрировалась комбинация ВЭБ и HP. Высокая степень активности воспаления характерна для хеликобактерной инфекции. При неэффективной эрадикации HP необходимо оценивать наличие герпесвирусов в СОЖ, которые могут препятствовать успеху лечения.

Ключевые слова: гастрит, *Helicobacter pylori*, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, герпесвирус 6 типа, коинфекция, эрадикация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: BWPLWE



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-220-12-27-35>

Helicobacter pylori and herpes viruses co-infection in chronic gastritis

E. V. Luzina¹, N. V. Lareva¹, L. B. Lazebnik², A. A. Dutova¹, N. N. Chartorizhskaya¹, T. B. Mutsolgov³

¹ Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, (39A Gorky St., Chita, 672000, Russia)

² A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, (20/1 Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia)

³ MEDLUX multidisciplinary medical center, (97/1 Babushkina St., Chita, 972039, Russia)

For citation: Luzina E. V., Lareva N. V., Lazebnik L. B., Dutova A. A., Chartorizhskaya N. N., Mutsolgov T. B. *Helicobacter pylori* and herpes viruses co-infection in chronic gastritis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;220(12): 27–35. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-27-35

✉ **Corresponding author:**

Elena V. Luzina
el.luz@list.ru

Elena V. Luzina, MD, PhD, associate Professor of the Department of Therapy Faculty of Additional Professional Education; Chairman of the TRANS-Baikal scientific society of gastroenterologists; ORCID: 0000-0002-8282-3056, SPIN: 6748-9361

Nataliya V. Lareva, MD, PhD, Professor, Vice-rector for research, Head of the Department of Therapy Faculty of Additional Professional Education; Chairman of the Trans-Baikal Regional Branch of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine; ORCID: 0000-0001-9498-9216, SPIN: 1228-6205

Leonid B. Lazebnik, Vice President of the RSMST, President of the GSSR, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine and Preventive Medicine; Scopus Author ID: 7005446863, ORCID: 0000-0001-8736-5851

Anastasiya A. Dutova, MD, PhD, senior researcher at the laboratory of molecular genetics of the research Institute of molecular medicine; ORCID: 0000-0001-8285-6061

Nataliya N. Chartorizhskaya, MD, PhD, associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Honored Doctor of the Russian Federation; ORCID: 0000-0002-4164-1555

Tamara B. Mutsolgov, endoscopist; ORCID: 0009-0006-0908-2550

Summary

Helicobacter pylori (HP) is a proven pathogen of the stomach. Along with HP, other infectious agents, in particular herpesviruses, can colonize the gastric mucosa (GM). The occurrence and association of HP and Epstein-Barr viruses (EBV), cytomegalovirus (CMV) and herpesvirus type 6 (HV6), the effect of these pathogens on inflammation, atrophy in the stomach, on the effectiveness of HP eradication were studied.

Materials and methods. DNA of HP and viruses (EBV, CMV, HV6) was determined by polymerase chain reaction in biopsy samples of the antrum of the stomach of 99 people. Morphological study of GM according to the OLGA system was performed in 56 patients. HP eradication treatment was carried out in 29 people, in 9 of whom DNA of viruses was found. Descriptive statistics, Student's t-test and χ^2 -test were used (Biostatistics program).

Results. HP DNA in GM was found in 44.4%, herpes virus DNA in 35.3% of cases. EBV was detected more often — in 21 patients, HV6 — in 11 people, both viruses (EBV + HV6) were found in 3 samples. CMV DNA was not found. HP co-infection with herpesviruses was determined 2 times more often than in the absence of bacteria (50% and 23.6%, respectively, $p=0.007$). A combination of HP and EBV was more often recorded (36.4%), EBV mono-infection occurred in 9.1% ($p<0.001$). HB6 in 14.5% was determined in the absence of HP, in combination with HP — in 6.8% of cases ($p=0.225$). The morphology of gastric biopsies showed that III–IV degree of inflammation according to OLGA occurred in 74% of patients with HP and in 31% in the absence of bacteria ($p=0.002$). The average degree of inflammation was 2.14 ± 0.20 points in patients intact for any infection, increased by 1 point with HP ($p<0.01$) and did not change with the persistence of viruses ($p=0.235$). There were no differences between atrophic changes when HP or viruses were detected ($p>0.05$). Successful HP eradication was registered in 75% of cases in the absence of a viral infection and in 11.1% of cases with co-infection with herpes viruses ($p=0.002$).

Conclusion. Colonization of the GM is typical for HP, EBV and HV6. Combination of EBV and HP was the most common. A high degree of inflammation activity is characteristic of *Helicobacter pylori* infection. In case of non-effective eradication of HP, it is necessary to examine herpes viruses, which may interfere with the success of treatment.

Keywords: gastritis, *Helicobacter pylori*, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, herpesvirus type 6, coinfection, eradication

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения участие бактерии *Helicobacter pylori* (НР) в развитии патологии желудка. Всеми мировыми сообществами признана этиологическая роль этой инфекции в формировании и прогрессировании хронического гастрита (ХГ), язвенной болезни (ЯБ), MALT-лимфомы, аденокарциномы желудка. В последнем пересмотре рекомендаций Маастрихт VI в 2022 г. эксперты еще раз подтвердили, что НР является патогеном для желудка и всегда вызывает гастрит, независимо от наличия симптомов или осложнений, и ассоциированный с НР гастрит является инфекционным заболеванием [1, 2]. Основной стратегией лечения ХГ и профилактики развития рака желудка в настоящее время является уничтожение НР. Однако нередко врачи сталкиваются с проблемой неэффективности эрадикационной терапии, а если лечение прошло успешно, то воспалительные изменения в слизистой оболочке желудка (СОЖ) сохраняются. М. А. Ливзан и соавт. (2011) было показано, что мононуклеарная воспалительная инфильтрация в собственной пластинке СОЖ сохраняется у 28,2% пациентов через год после успешной эрадикации НР [3]. Эти изменения связывают с колонизацией желудка другими микроорганизмами (*Helicobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*), вырабатывающими нитрозамины с проканцерогенным потенциалом [4].

Немаловажная роль отводится вирусным агентам, в частности герпесвирусам, которые представляют большое семейство ДНК-содержащих вирусов. Выделяют восемь типов вирусов герпеса, вызывающих разные по тяжести заболевания у людей. Вирусы простого герпеса 1 и 2 типа относятся

к альфагерпесвирусам и вызывают оральный и генитальный герпес. Герпесвирус человека 3 типа является возбудителем ветряной оспы и опоясывающего лишая. Герпесвирус 4 типа или вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) относится к подсемейству гаммагерпесвирусов и может стать причиной инфекционного мононуклеоза, лимфомы Веркитта, лимфомы ЦНС у больных с иммунодефицитным синдромом, посттрансплантационного лимфопролиферативного синдрома, назофарингеальной карциномы. Подсемейство бетагерпесвирусов представлено герпесвирусом человека 5 (цитомегаловирус), 6 и 7 (розеоловирусы) типов. Эти вирусы вызывают развитие инфекционного мононуклеоза, ретинита, гепатита, воспаления слюнных желез, детской розеола. И, наконец, герпесвирус человека 8 типа может стать причиной формирования саркомы Капоши, первичной лимфомы серозных полостей, некоторых разновидностей болезни Кастельмана [5]. Характерной особенностью этих вирусов является нахождение в организме человека длительное время, часто пожизненно, в латентном состоянии. Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) характерно для ВЭБ, цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса герпеса 6 типа (ГВ6) [6]. В частности, было показано, что ВЭБ может инфицировать эпителиальные клетки, в т.ч. желудка, хотя основной мишенью являются В-лимфоциты, в которых нарушается процесс апоптоза, что обеспечивает длительное персистирование вируса в организме человека [7, 8].

Нами было проведено исследование, в котором изучалась частота инфицирования НР и герпесвирусами, влияние коинфекции на морфологические изменения в желудке и на эффективность эрадикации НР.

Материалы и методы

Было обследовано 99 человек среднего возраста $45,34 \pm 13,15$ лет на наличие инфекции НР и герпесвирусов 4 (ВЭБ), 5 (ЦМВ) и 6 (ГВ6) типов. Проведено эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ с помощью видеогастроскопа Pentax EG 29-i10, видеопроцессор Pentax EPK-i7010, во время которого производился забор биопсийного материала слизистой оболочки (СО) из антрального отдела желудка для определения ДНК НР и вирусов (ВЭБ, ЦМВ, ГВ6) методом полимеразной цепной реакции с флуоресцентной детекцией результатов в режиме реального времени (ООО «АльфаЛаб»). У 56 человек биопсии СО выполнялись из 5 точек желудка (2 – из антрального отдела по большой и малой кривизне, 1 – из угла желудка и 2 – из тела желудка по большой и малой кривизне) для проведения гистологического исследования и оценки по системе OLGA. Для анализа морфологических изменений в желудке были сформированы четыре группы: в первой группе, в которую вошли 21 человек, не регистрировались никакие инфекционные агенты, во

второй группе, состоявшей из 16 человек, обнаружена только ДНК НР, вирусов не было. В третьей группе, напротив, регистрировались только ДНК вирусов без НР (8 человек). 11 человек составили четвертую группу, в которой определялись ДНК НР и герпесвирусов.

29 человек провели эрадикационное лечение НР разными схемами, включающими эзомепразол 40 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день и разные сочетания антибиотиков (кларитромицин 500 мг + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, тетрациклин 500 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 3 раза в день, левофлоксацин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день) в течение 14 дней. Контроль эрадикации проводился через 6–8 недель после окончания терапии путем определения антигена НР в кале одностадийным иммунохроматографическим методом. Статистическая обработка проведена методом описательной статистики, критерия Стьюдента и χ^2 (программное обеспечение Биостатистика).

Результаты

ДНК НР в СОЖ была обнаружена у 44 человек, что составило 44,4%. У 35 человек (35,3%) выявлены ДНК герпесвирусов, среди которых наиболее часто определялся ВЭБ – у 21 обследованного, ГВ6 – у 11 человек. ДНК ЦМВ в СОЖ у обследованных найдено не было. В трех биопсийных образцах обнаружены ДНК двух вирусов – ВЭБ + ГВ6 (Рис. 1).

У инфицированных НР ДНК герпесвирусов определялись в 2 раза чаще, чем при отсутствии хеликобактерной инфекции (50% и 23,6% соответственно, $p=0,007$). Из трех определяемых типов герпесвирусов наибольшую роль играл ВЭБ: коинфекция с НР выявлялась в 36,4% случаев. Только в 9,1% ВЭБ обнаруживался самостоятельно ($p<0,001$). Напротив, ГВ6 в 2 раза чаще определялся в отсутствии НР (14,5%), коинфекция регистрировалась в 6,8% случаев ($p=0,225$) (Табл. 1).

При морфологическом исследовании СОЖ использовалась система OLGA для определения степени воспаления и стадии атрофии. Большинство обследованных имели высокую степень активности воспалительных изменений в желудке: III степень была диагностирована в 30,4%, IV степень – в 23,2% случаев. Атрофические изменения в СОЖ были обнаружены у 93% обследованных. При стадировании по системе OLGA первая стадия атрофии обнаружена в 48,2%, вторая – в 30,4%, третья – в 12,5% и четвертая – в 1,8% случаев (Табл. 2). Инфицирование НР

оказывало существенное влияние на выраженность воспалительной реакции. При наличии НР 3–4 степень активности воспаления диагностирована в 74% случаев, что было в 2,3 раза чаще, чем в отсутствие бактерии ($p=0,002$) (Рис. 2). Мы проанализировали влияние вирусной инфекции на активность воспаления и выраженность атрофии в СОЖ (Табл. 3). Были получены статистические различия только между группой с отсутствием какой-либо инфекции в СОЖ и наличием НР, средняя степень активности оказалась выше на 1 балл и составила $3,0\pm 0,23$ при отсутствии вирусов ($p=0,007$) и $3,18\pm 0,24$ балла, если выявлялись ДНК вирусов Эпштейна-Барр или 6 типа ($p=0,002$). Вирусы не оказывали существенного влияния на воспаление: различия в степени активности при наличии герпесвирусов в отсутствие НР получено не было ($p=0,235$). Мы не регистрировали различий между выраженностью атрофических изменений в СОЖ у пациентов в отсутствие какой-либо инфекции и при обнаружении НР или вирусов ($p>0,05$) (Табл. 3).

Вместе с тем, герпесвирусы имели значимое влияние на эффективность эрадикационного лечения НР. Среди пролеченных пациентов у 9 в СОЖ определялись ДНК ВЭБ и ГВ6, у 20 человек вирусов не было. При наличии вирусной инфекции эффективная эрадикация составила всего 11,1%, в группе сравнения – 75% ($p=0,002$) (Рис. 3).

Рисунок 1. Структура обнаруженных герпесвирусов в слизистой оболочке желудка (n=35)

Figure 1. The structure of the detected herpesviruses in the gastric mucosa (n=35)

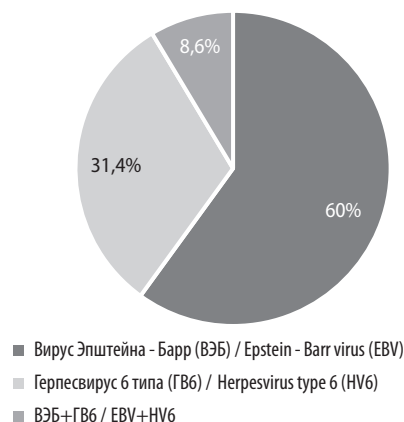


Рисунок 2. Активность воспаления в слизистой оболочке желудка в зависимости от наличия ДНК *Helicobacter pylori* (НР) ($p=0,002$)

Figure 2. Inflammation activity in the gastric mucosa depending on the presence of *Helicobacter pylori* (HP) DNA ($p=0,002$)

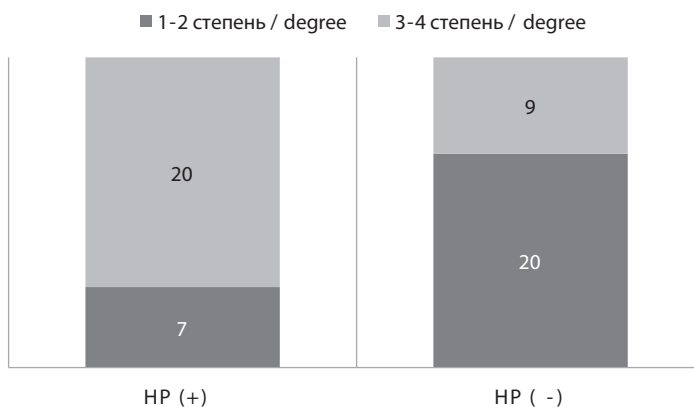


Рисунок 3. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от инфицирования герпесвирусами
Figure 3. Efficiency of *Helicobacter pylori* eradication depending on infection with Herpesviruses

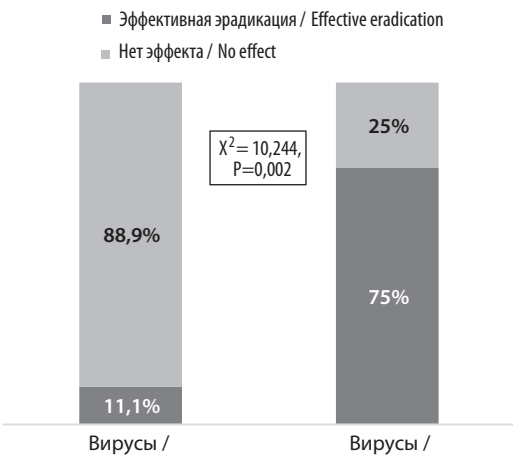


Таблица 1. Количество пациентов с герпесвирусной инфекцией в слизистой оболочке желудка в сочетании с *Helicobacter pylori* (HP) и без HP (n=99)

Table 1. Number of patients with herpesvirus infection in the gastric mucosa in combination with *Helicobacter pylori* (HP) and without HP (n=99)

ДНК герпесвирусов / Herpesviruses DNA	ДНК / DNA HP (+), n=44		ДНК / DNA HP (-), n=55		p
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	
ДНК вируса Эпштейна-Барр / Epstein-Barr virus DNA, n=21	16	36,4	5	9,1	0,001
ДНК герпесвируса 6 типа / Herpesvirus type 6 DNA, n=11	3	6,8	8	14,5	0,225
ДНК вируса Эпштейна-Барр + герпесвирус 6 типа / Epstein-Barr virus + Herpesvirus type 6 DNA, n=3	3	6,8	0	0	0,05
Всего / Total	22	50	13	23,6	0,007

Таблица 2. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка по системе OLGA у 56 обследованных пациентов

Table 2. Morphological changes in the gastric mucosa according to the OLGA system in 56 examined patients

Степень активности воспаления / Degree of inflammation	0		I		II		III		IV	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
Количество / Quantity	-	-	9	16	17	30,4	17	30,4	13	23,2
Стадия атрофии / Atrophy stage	0		I		II		III		IV	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
Количество / Quantity	4	7,1	27	48,2	17	30,4	7	12,5	1	1,8

Таблица 3. Степень активности воспаления и стадия атрофии в зависимости от инфицирования *Helicobacter pylori* (HP) и герпесвирусами (n=56)

Примечание: * – $p < 0,01$ с группой HP (-), вирусы (-)

Table 3. The degree of inflammation and the stage of atrophy depending on infection with *Helicobacter pylori* (HP) and Herpesviruses (n=56)

Note: * – $p < 0,01$ with a group HP (-), viruses (-)

	HP (-) вирусы / viruses (-) (n=21)	HP (+) вирусы / viruses (-) (n=16)	HP (-) вирусы / viruses (+) (n=8)	HP (+) вирусы / viruses (+) (n=11)
Средняя степень активности воспаления / The average degree of inflammation activity	2,14±0,20	3,0±0,23*	2,25±0,48	3,18±0,24*
Количество пациентов со стадией атрофии 0–2 / Number of patients with atrophy stage 0–2	16	13	8	11
Количество пациентов со стадией атрофии 3–4 / Number of patients with atrophy stage 3–4	5	3	0	0

Обсуждение

Вирусы герпеса человека являются одними из наиболее распространенных инфекционных агентов, обнаруживаемых в ЖКТ. В исследовании В. А. Крулевского и соавт. (2010) антигены вируса простого герпеса, ВЭБ и ЦМВ в биопсийных образцах СОЖ иммуногистохимическим методом были обнаружены у 70% детей и 65,3% взрослых, среди которых наиболее часто выявлялся ВЭБ (44,8% и 40,8% соответственно) [9]. После первичного инфицирования вирусы попадают в пул циркулирующих В-клеток и в некоторых случаях в эпителиальные клетки, которые чаще всего остаются на протяжении всей жизни в латентном состоянии. Однако исследования показывают, что частота обнаружения вирусов в эпителиальных клетках выше при воспалении СОЖ и в опухолевых тканях. При хроническом гастрите ДНК ВЭБ обнаруживалась в 69,8% случаев, при раке желудка – в 87,5%, ДНК ЦМВ – в 52,8% и 53,1% соответственно [10]. В исследовании В. Sarshari et al. (2022) частота ДНК ВЭБ в биопсийных образцах с признаками ХГ составила 19%, ЦМВ – 12,3%, ГВ6 – 15,2%, в образцах опухоли желудка – 60%, 14% и 18% соответственно. Показана более высокая вирусная нагрузка либо в опухоли, либо в очаге поражения гастритом по сравнению с соответствующей соседней нормальной тканью [6]. Наши данные сопоставимы с этими результатами: в СОЖ ВЭБ обнаруживался в 21,2% случаев, ГВ6 – в 11,1%, оба вируса – в 3,0%, однако ЦМВ не определялся.

N. Wallaschek et al. (2021) утверждают, что ВЭБ не инфицирует здоровые органоиды желудка. Гистологический анализ ткани пациентов выявил отсутствие ВЭБ в здоровом эпителии и наличие вируса в эпителиальных клетках воспаленной ткани. Для проникновения ВЭБ в клетки был идентифицирован рецептор эфрина А2, который строго локализован в межклеточных соединениях и, следовательно, недоступен для ВЭБ в здоровом эпителии с интактными межклеточными контактами. Однако в раковых клетках возможна экспрессия этого рецептора не только в межклеточных соединениях. Соответственно, вирусы могут легко инфицировать клетки. Результаты исследования позволяют предположить, что проникновение вируса требует первоначальных изменений эпителия желудка [7]. В качестве первичного повреждающего фактора рассматриваются другие агенты, в частности хеликобактерная инфекция. Многими исследователями показана частая ассоциация НР и герпесвирусов. В мексиканской работе сообщается о сочетании НР и ВЭБ у 53% пациентов с ХГ и у 92,3% – с раком желудка, а комбинация трех патогенов (НР, ВЭБ и ЦМВ) – у 33% с гастритом и у 46,1% с раком [10]. Наиболее часто при НР-ассоциированных заболеваниях ЖКТ находят ВЭБ. N. Gareayaghi et al. (2021) выявили ВЭБ при положительной НР-инфекции в 35,29% случаев при раке желудка, в 6,6% – при язвенной болезни, в 2,5% – при неязвенной диспепсии. Между группами была установлена значительная разница в среднем количестве копий ВЭБ ($p=0,019$). При

многофакторной логистической регрессии авторы установили увеличение риска рака желудка в 3,3 раза при наличии в СОЖ ВЭБ и НР (ОШ = 3,319; 95% ДИ: 1,639–6,720; $p=0,001$) [11]. При незлокачественных заболеваниях гастродуоденальной системы общая распространенность коинфекции НР + ВЭБ составила 34%, что продемонстрировал систематический обзор, опубликованный в 2020 г. [12]. В нашем исследовании бактериально-вирусная ассоциация выявлялась в половине случаев, причем достоверно чаще наблюдалось сочетание НР и ВЭБ ($p=0,016$). Вероятно, эти два патогена имеют общие механизмы жизнедеятельности и действуют синергически.

Предполагается, что присутствие одного из микроорганизмов может способствовать росту другого, а также повышать их вирулентность [12]. S. Fekadu et al. (2021) показали, что адгезия НР индуцирует экспрессию дополнительных рецепторов для ВЭБ в эпителиальных клетках желудка и повышает инфекционный потенциал ВЭБ-инфекции, способствуя переходу вируса из латентного состояния в активную форму [13]. Отличительной особенностью всех герпесвирусов, в том числе ВЭБ, является их способность к длительной персистенции в организме в неактивном состоянии. Большинство людей живут с вирусом, не проявляя явных признаков заболевания. Такой сценарий событий возможен за счет способности вируса подавлять иммунитет. Любая сопутствующая инфекция может содействовать потере контроля над латентностью вируса [8]. Реактивировать скрытую ВЭБ-инфекцию могут провоспалительные цитокины и другие медиаторы, продуцируемые при воспалительной реакции, обусловленной НР, такие как интерферон- γ и трансформирующий фактор роста- β [14]. Таким же эффектом обладает монохлорамин – окислитель, образующийся в желудке при заражении НР [15].

В то же время, ВЭБ может усиливать вирулентность онкопротеина НР – CagA [16], усиливать метилирующую ферментативную активность в отношении соответствующих генов-мишеней, продуцировать микроРНК, которые нацелены в одном и том же направлении обоими организмами: увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов, подавление белка-супрессора опухоли. Считают, что эти механизмы, а также уклонение от иммунитета, характерное для вирусной инфекции, могут отвечать за канцерогенез [17, 18].

Ряд исследований демонстрирует влияние ВЭБ на выраженность воспаления и атрофические изменения в СОЖ. N. Dursun et al. (2020) при обследовании 119 пациентов с гастритом без инфекции НР, из которых в 12% случаев был выявлен ВЭБ, обнаружили, что плотность воспаления была выше у ВЭБ-инфицированных ($p=0,002$) и наблюдалась более высокая частота атрофии без кишечной метаплазии (21% против 3,8% без ВЭБ) [19]. K. Zhao et al. (2022) также установили достоверную связь между наличием ВЭБ и атрофическим гастритом ($p=0,031$, ОШ = 1,509,

95% ДИ: 1,037–2,194), особенно у пациентов, не инфицированных НР ($p=0,044$, ОШ = 1,619, 95% ДИ: 1,012–2,589). При ВЭБ-положительном результате соотношение пепсиногенов I / II было ниже, чем в отсутствие ВЭБ ($p=0,0026$), особенно в подгруппе атрофического гастрита ($p=0,0062$) [20]. Другие авторы утверждают, что именно сочетание ВЭБ + НР связано с более повышенной тяжестью воспаления желудка по сравнению с гастритом, вызванным только одним из этих патогенов [12]. М. G. Cárdenas-Mondragón et al. (2013) при обследовании 333 детей с хронической болью в животе обнаружили, что при инфицировании только ВЭБ, наблюдалась легкая инфильтрация мононуклеарными лейкоцитами и отсутствовала инфильтрация полиморфноядерными клетками, в то время как у инфицированных НР наблюдалась умеренная мононуклеарная инфильтрация и легкая полиморфноядерная. Напротив, у пациентов, коинфицированных обоими патогенами, более чем в 80% случаев имела место тяжелая форма инфильтрации мононуклеарами и умеренно-тяжелая полиморфноядерными клетками [21]. Подобные результаты были получены Г. В. Волынец и соавт. (2018). При сочетанном инфицировании НР+/ВЭБ+ авторы выявили выраженную дистрофию поверхностного эпителия СОЖ, значительное повышение числа межэпителиальных лимфоцитов, диффузную инфильтрацию собственной пластинки, лимфофолликулярную гиперплазию в фундальном и антральном отделах желудка у 46,3%-100% обследованных детей, что оказалось существенно чаще по сравнению с отсутствием любой инфекции ($p<0,001$) [22].

В нашем исследовании оценка выраженности воспаления и стадии атрофии проводилась по системе OLGA. Мы не получили разницы в стадиях атрофии при наличии любого из исследуемых инфектов. Возможно, такой результат связан с небольшой выборкой: 3–4 стадия атрофии диагностирована только в 8 случаях, в пяти из которых патогены вообще не определялись. Однако были получены статистически значимые отличия в степени активности воспаления при наличии бактерии НР, обнаружение вирусов в СОЖ на результат не повлияло. Это еще раз подтверждает значение НР в развитии хронического гастрита. Роль вирусов в формировании и прогрессировании незлокачественной патологии желудка все еще носит дискуссионный характер. Вместе с тем, мы обнаружили, что герпесвирусы оказали влияние на успех эрадикационного лечения, направленного против НР. Инфицирование ВЭБ и ГВ6 привели к снижению эффективности эрадикации практически в 6,7 раз ($p=0,002$).

Наши результаты подтверждаются в исследовании И. С. Аккуратовой и соавт. (2019). Авторы обследовали 72 подростка в возрасте 11–18 лет с НР-инфекцией, которым была проведена эрадикационная терапия. Отсутствие НР через 6 месяцев после лечения не отмечено ни у одного больного. В 68,1% случаев была зарегистрирована персистенция ВЭБ и в 78,7% имела место колонизация высокопатогенными штаммами НР,

имеющими в составе генома CagA [23]. CagA ген, кодирующий цитотоксин CagA ответственен за усиление адгезии НР к эпителию СОЖ, обладает наиболее выраженной апоптозной активностью, более устойчив к действию антибактериальных препаратов. Возможно, инфицирование именно этим штаммом НР может играть роль в отрицательных результатах лечения хеликобактерной инфекции. Было показано, что ВЭБ усиливает зависимое от фосфорилирования действие CagA НР [16]. Мексиканское исследование выявило, что коинфекция НР CagA+ / ВЭБ+ имеет более сильную связь с тяжелой мононуклеарной (PR 3.0) и полинуклеарной клеточной инфильтрацией в СОЖ (PR 7.2), чем случаи с одной инфекцией НР CagA+ [21].

Устойчивость микроорганизмов, в том числе НР, к антибиотикам может возникать из-за недоступности мишени вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации препарата. В качестве такого механизма может выступать гиперпродукция цитокинов, которую усиливает штамм CagA НР, в частности интерлейкина (ИЛ)-1 β -8. Формируется более выраженное воспаление в СОЖ, по сравнению с инфицированием штаммами НР, не экспрессирующими CagA-протеин [24]. Сообщается и о гиперпродукции провоспалительного цитокина ИЛ-17A, который вовлечен в патогенез гастрита, вызванного НР. При дополнительном инфицировании ВЭБ непосредственно индуцирует секрецию этого цитокина, что было показано в исследованиях на животных [25]. Еще один механизм, который может влиять на эффективность лечения, это подавление иммунного ответа, характерное для вирусных инфекций. Клетками-мишенями для ВЭБ являются В-лимфоциты. Инфицированные В-лимфоциты приобретают способность к неограниченной пролиферации. В фазу репликации ВЭБ синтезирует ИЛ-10-подобный протеин, подавляющий Т-клеточный иммунитет, функцию цитотоксических лимфоцитов, макрофагов, что является основой длительной персистенции вируса в организме. [8]. Изменения в иммунном статусе при вирусной инфекции могут способствовать уклонению ответа НР от антибактериального лечения. Однако эти предположения требуют дальнейших исследований. Понятно одно, что симбиоз герпесвирусов и НР имеет защитный механизм для обоих микроорганизмов и может способствовать прогрессированию патологических изменений в желудке, вплоть до рака. Проводились попытки лечения НР-инфекции в комбинации с противовирусными препаратами непрямого действия, в частности индукторами интерферонов. Был получен обнадеживающий результат. У пациентов с хроническим эрозивным гастритом при высокой степени обсеменения ВЭБ через 1–2 года после комбинированной антибактериальной и противовирусной терапии регистрировалось обострений заболевания меньше в 3–4 раза ($p<0,05$) по сравнению с больными, получившими только антихеликобактерные схемы. К сожалению, авторы не оценили НР-статус пациентов после лечения [26].

Заключение

Герпесвирусная инфекция является одной из самых распространенных в мире. Чаще она протекает бессимптомно на протяжении всей жизни человека. Персистенция в эпителиальных клетках желудка в основном характерна для ЦМВ и ВЭБ. Наличие герпесвирусов в СОЖ описывают с разной частотой, но наиболее часто при патологических состояниях и связывают наличие вирусов с формированием рака желудка. В одном из исследований ДНК ВЭБ выявляли при раке желудка в 82,3%, при язвенной болезни – в 75,5%, при неязвенной диспепсии – в 37,3% ($p < 0,001$) [27]. ВЭБ-позитивность была обнаружена в 46% биопсий желудка у пациентов с гастритом [28]. В нашем исследовании герпесвирусы обнаружены у 35,3% пациентов, среди которых в 60% случаев диагностировался ВЭБ. Жизненный цикл ВЭБ характеризуется взаимодействием с другими вирусами или бактериями, что увеличивает вероятность пробуждения его патогенных способностей. Наиболее часто регистрируется комбинация ВЭБ и НР. В частности, в нашей работе такая коинфекция была обнаружена у 36,4% инфицированных НР ($p = 0,016$). Хеликобактерная инфекция может содействовать проникновению вируса в клетки

и приводить к реактивации патогена, а вирус способствует уклонению бактерии от ответа на лечение. Этот факт был продемонстрирован в нашем исследовании: при наличии герпесвирусов эффективная эрадикация составила только 11,1%. НР и ВЭБ могут синергически усугублять воспаление в желудке, что описывают многие авторы [12, 21], однако мы не обнаружили влияние вируса на активность воспаления или на тяжесть атрофических изменений. Высокая степень воспаления оказалась характерной только для хеликобактерной инфекции. Поэтому основной стратегией является уничтожение НР, что приводит к уменьшению этого воспаления и замедлению прогрессирования патологических изменений в желудке. Лечение НР-инфекции не всегда бывает успешным. К причинам, связанным с неэффективностью терапии, относят высокую бактериальную нагрузку, повышенную кислотность желудочного сока, штамм CagA НР, курение, низкую комплаентность, избыточный вес и повышенную устойчивость к антибиотикам [29]. Еще одним фактором неэффективной эрадикации может стать персистенция герпесвирусов в СОЖ, что также необходимо оценивать у пациентов при неудаче лечения НР.

Литература | References

1. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J. P., Liou J. M., Schulz C., Gasbarrini A., Hunt R. H., Leja M., O'Morain C., Rugge M., Suerbaum S., Tilg H., Sugano K., El-Omar E. M.; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022 Aug 8; gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
2. Bordin D. S., Livzan M. A., Osipenko M. F., Mozgovoy S. I., Andreyev D. N., Maev I. V. The key statements of the Maastricht VI consensus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(9):5–21. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21.
Бордин Д. С., Ливзан М. А., Осипенко М. Ф., Мозговой С. И., Андреев Д. Н., Маев И. В. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;(9):5–21. doi:10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21.
3. Livzan M. A., Mozgovoy S. I., Kononov A. V. Gastritis after eradication of *Helicobacter pylori* – simple traces or serious consequences? *Lechaschi Vrach*. 2011; 7: 7. (In Russ.)
Ливзан М. А., Мозговой С. И., Кононов А. В. Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori* – простые следы или серьезные последствия? Лечащий врач. 2011;7:7.
4. Cheung K. S., Leung W. K. Risk of gastric cancer development after eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastrointest Oncol*. 2018 May 15;10(5):115–123. doi: 10.4251/wjgo.v10.i5.115.
5. Isakov V. A., Arhipova E. I., Isakov D. V. [Herpesviral infections in human (2nd edition, re-vised and enlarged): Guidelines for physicians]. Saint-Petersburg. SpecLit, 2013. 670 pp. (In Russ.)
Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей /под ред. В. А. Исакова. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 2-е изд., перераб. и доп. – 670 с.
6. Sarshari B., Mohebbi S. R., Ravanshad M., Shahrokh S., Aghdaei H. A., Zali M. R. Detection and quantification of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and human herpesvirus-6 in stomach frozen tissue of chronic gastritis and gastric cancer patients. *Microbiol Immunol*. 2022 Aug;66(8):379–385. doi: 10.1111/1348-0421.13013.
7. Wallaschek N., Reuter S., Silkenat S., Wolf K. et al. Ephrin receptor A2, the epithelial receptor for Epstein-Barr virus entry, is not available for efficient infection in human gastric organoids. *PLoS Pathog*. 2021 Feb 17;17(2): e1009210. doi: 10.1371/journal.ppat.1009210.
8. Spivak E. M., Khavkin A. I. Epstein-Barr virus in chronic gastroduodenal pathology in children (literature review). *Farmateka*. 2022; 29(2): 25–29. (in Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.25-29.
Спивак Е. М., Хавкин А. И. Вирус Эпштейна-Барр при хронической гастродуоденальной патологии у детей (обзор литературы). Фарматека. 2022; 29(2): 25–29. doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.25-29.
9. Krulevskii V. A., Petrovskii A. N., Anichkov N. M., Novikova V. P. Chronic gastritis and herpetic infections in subjects of different ages. *Arkiv Patol*. 2010 Jan-Feb;72(1):33–35. (in Russ.)
Крулевский В. А., Петровский А. Н., Аничков Н. М., Новикова В. П. Хронический гастрит и герпетические инфекции у лиц разного возраста. Архив патологии. 2010; 72(1): 33–35.
10. Moral-Hernández O. D., Castañón-Sánchez C. A., Reyes-Navarrete S. et al. Multiple infections by EBV, HCMV and *Helicobacter pylori* are highly frequent in patients with chronic gastritis and gastric cancer from Southwest Mexico: An observational study. *Medicine*

- (Baltimore). 2019 Jan; 98(3): e14124. doi: 10.1097/MD.00000000000014124.
11. Gareayaghi N., Akkus S., Saribas S. et al. Epstein-Barr Virus and *Helicobacter pylori* co-infection in patients with gastric cancer and duodenale ulcer. *New Microbiol.* 2021 Oct;44(4):217–226.
 12. Dávila-Collado R., Jarquín-Durán O., Dong L. Th., Espinoza J. L. Epstein-Barr Virus and *Helicobacter Pylori* Co-Infection in Non-Malignant Gastroduodenal Disorders. *Pathogens.* 2020 Feb 6; 9(2): 104. doi: 10.3390/pathogens9020104.
 13. Fekadu, S., Kanehiro, Y., Kartika, A.V. et al. Gastric epithelial attachment of *Helicobacter pylori* induces EphA2 and NMHC-IIA receptors for Epstein-Barr virus. *Cancer Sci.* 2021 Nov;112(11):4799–4811. doi: 10.1111/cas.15121.
 14. Fukuda M., Ikuta K., Yanagihara K., Tajima M., Kuratsune H., Kurata T., Sairenji T. Effect of transforming growth factor-beta1 on the cell growth and Epstein-Barr virus reactivation in EBV-infected epithelial cell lines. *Virology.* 2001 Sep 15;288(1):109–18. doi: 10.1006/viro.2001.1071.
 15. Minoura-Etoh, J., Gotoh, K., Sato, R. et al. *Helicobacter pylori*-associated oxidant monochloramine induces reactivation of Epstein-Barr virus (EBV) in gastric epithelial cells latently infected with EBV. *J Med Microbiol.* 2006 Jul;55(Pt 7):905–911. doi: 10.1099/jmm.0.46580–0.
 16. Saju P., Murata-Kamiya N., Hayashi T. et al. Host SHP1 phosphatase antagonizes *Helicobacter pylori* CagA and can be downregulated by Epstein-Barr virus. *Nat Microbiol.* 2016 Mar 14;1:16026. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.26.
 17. Kato I., Zhang J., Sun J. Bacterial-Viral Interactions in Human Orodigestive and Female Genital Tract Cancers: A Summary of Epidemiologic and Laboratory Evidence. *Cancers (Basel).* 2022 Jan; 14(2): 425. doi: 10.3390/cancers14020425.
 18. Usui G., Matsusaka K., Mano Ya. et al. DNA Methylation and Genetic Aberrations in Gastric Cancer. *Digestion.* 2021;102(1):25–32. doi: 10.1159/000511243.
 19. Dursun N., Hacıhasanoğlu E., Okçu O., Paşaoğlu E., Leblebici C. Epstein-Barr virus infection in patients with chronic gastritis without *Helicobacter pylori* infection. *Turk J Gastroenterol.* 2020 Mar;31(3):205–210. doi: 10.5152/tjg.2020.18850.
 20. Zhao K., Zhang Yu, Xia S. et al. Epstein-Barr Virus is Associated with Gastric Cancer Precursor: Atrophic Gastritis. *Int J Med Sci.* 2022 May 21;19(5):924–931. doi: 10.7150/ijms.71820.
 21. Cárdenas-Mondragón M.G., Carreón-Talavera R., Camorlinga-Ponce M. et al. Epstein Barr virus and *Helicobacter pylori* co-infection are positively associated with severe gastritis in pediatric patients. *PLoS One.* 2013 Apr 24; 8(4): e62850. doi: 10.1371/journal.pone.0062850.
 22. Volynets G.V., Khavkin A. I., Nikonov Ye. L., Murashkin V. Yu. Specificities of morphological changes in gastric mucosa in children depending on *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus infections. *Voprosy detskoj dietologii.* 2018; 16(4):5–12. (in Russ.) doi: 10.20953/1727–5784–2018–4–5–12.
 23. Аккуратова И. С., Спивак Е. М., Манякина О. М. Coinfection of gastric mucosa with *Helicobacter Pylori* and Epstein-Barr virus as a factor of ineffectiveness of antihelicobacter chronic gastritis therapy in adolescents. *Perm Medical Journal.* 2019; 36(1): 27–30. (in Russ.) doi: 10.17816/pmj36127–30.
 24. Golubkina E.V., Kamneva N. V., Umerova A. R. Role of the CagA gene in diagnostics of *Helicobacter pylori* associated diseases of stomach and duodenum. *Astrakhan Medical Journal.* 2017; 12(2): 8–14. (in Russ.)
 25. Голубкина Е. В., Камнева Н. В., Умерова А. Р. Роль CagA гена в диагностике ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. *Астраханский медицинский журнал.* 2017; 12(2): 8–14.
 26. Rahal E.A., Hajjar H., Rajeh M. et al. Epstein-Barr Virus and Human herpes virus 6 Type A DNA Enhance IL-17 Production in Mice. *Viral Immunol.* 2015 Jun;28(5):297–302. doi: 10.1089/vim.2014.0129.
 27. Afanasenkova T. E., Dubskaya E. E. The role of cycloferon in the treatment of chronic *Helicobacter pylori*-induced gastritis with gastric erosions associated with Epstein – Barr virus. *Lechaschi Vrach.* 2022; 2 (25): 13–19. (in Russ.) doi: 10.51793/OS.2022.25.2.002.
 28. Афанасенкова Т. Е., Дубская Е. Е. Лечение хронического *Helicobacter pylori*-индуцированного гастрита с эрозиями желудка, ассоциированного с вирусом Эпштейна-Барр. *Лечащий врач.* 2022; 25(2): 13–19. doi: 10.51793/OS.2022.25.2.002.
 29. Saxena A., Prasad K. N., Ghoshal U. Ch. at al. Association of *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus with gastric cancer and peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(6):669–74. doi: 10.1080/00365520801909660.
 30. Jha H.C., Pei Yo., Robertson E. S. Epstein-Barr Virus: Diseases Linked to Infection and Transformation. *Front Microbiol.* 2016; 7: 1602. doi: 10.3389/fmicb.2016.01602.
 31. Lahner E., Carabotti M., Annibale B. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in atrophic gastritis. *World J Gastroenterol.* 2018 Jun 14;24(22):2373–2380. doi: 10.3748/wjg.v24.i22.2373