

Е.А. Потрохова, Ю.А. Стройлова

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ БАКТЕРИИ В РАЗВИТИИ HELICOBACTER PYLORI-АССОЦИИРОВАННОГО ГАСТРИТА У ПОДРОСТКОВ

Омская государственная медицинская академия, Кафедра детских болезней № 2

В настоящее время проводятся многочисленные исследования по генотипированию микроорганизма *H. pylori* и определению клинических и региональных особенностей его генотипа. *Helicobacter pylori* – микроорганизм, у которого изучены две полные последовательности генома. В геноме *H. pylori* имеются гены, ассоциированные с повышенной патогенностью микроорганизма. Это, в частности, *vacA*, *cagA*, *iceA* и *babA*.

В связи с существованием различных штаммов *H. pylori*, характеризующихся качественными особенностями, возникает вопрос об их роли в гастроудоденальной патологии. Имеющиеся в этом аспекте сообщения достаточно противоречивы. По наблюдениям ряда авторов, имеется связь определенных штаммов *H. pylori* с заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки. Установлено, что штамм *vacAs1* ассоциируется с пептической язвой чаще, чем *vacAs2*, отмечена связь между дуоденальной язвой и *vacAs1ml1*-субтипом *H. pylori* [6,21].

По наличию *cagA* и *vacA* штаммы делятся на две группы: тип 1 — *cagA*⁺ и *vacA*⁺ и тип 2 — *cagA*⁻ и *vacA*⁻. Отмечается довольно четкая связь между типом штаммов и их географическим происхождением. Так, штаммы типа 1 обычно выделяются в Европе, США и Австралии, в то время как штаммы типа 2 распространены в Юго-Восточной Азии [14]. Однако описаны случаи, когда от одного и того же человека выделяются штаммы обоих типов, что может быть результатом суперинфекции.

Подростков, инфицированных *H. pylori* много, но у одних персистенция инфекта сопровождается клинически функциональной диспепсией, у других – хроническим гастритом, у третьих – язвенной болезнью. По данным литературы, функциональная диспепсия, сопровождающаяся персистенцией *H. pylori*, имеет место у 24% подростков, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки примерно у 28%, у 7% взрослых пациентов, инфицированных *H. pylori*, возникает рак желудка, MALT-лимфома – у 4% и около половины всех *H. pylori*-ассоциированных заболеваний протекает бессимптомно [9]. Таким образом, многих исследователей интересует вопрос: почему у одних присутствие *H. pylori* в слизистой оболочке гастроудоденальной зоны способствует развитию хронического гастрита, у других – более глубокому повреждению слизистой оболочки с возникновением эрозий и изъязвлений, у третьих протекает бессимптомно как носительство инфекта?

На основании вышеизложенного, целью нашего исследования явилось: выявить особенности течения

H. pylori-ассоциированного гастрита у подростков в зависимости от генотипов инфекта.

Материалы и методы

Наше исследование являлось одномоментным, сравнительным, методом “поперечного среза”. Объектами настоящего исследования были 95 подростков в возрасте от 14 до 18 лет с *H. pylori*-ассоциированным гастритом, находившихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении ДКБ № 2 им. академика В.П. Бисяриной г. Омска с 2004 по 2007 год.

Критериями включения в исследование являлись:

- возраст от 14 до 18 лет;
- наличие *H. pylori*-ассоциированного гастрита;
- добровольное информированное согласие родителей пациентов на проведение исследования.

Критериями исключения являлись:

- сопутствующие аллергические, иммунопатологические и другие заболевания, способные оказать влияние на течение основного заболевания;

- предшествующий в течение 3 месяцев прием антибактериальных, антисекреторных и нестероидных противовоспалительных препаратов.

В зависимости от наличия или отсутствия эрозивных повреждений слизистой оболочки гастроудоденальной зоны у подростков с *H. pylori*-инфекцией были сформированы группы сравнения:

❖ I группа – подростки с поверхностным *H. pylori*-ассоциированным гастритом (n=65);

❖ II группа – подростки с *H. pylori*-ассоциированным гастритом и эрозивными повреждениями слизистой оболочки гастроудоденальной зоны (n=30).

Всем подросткам проводилось клиническое обследование, фиброгастроудоденоскопия со взятием биоптатов из антрального отдела желудка и морфологическое исследование материала. Генотипирование *H. pylori* (генотипы *cagA*, *vacA*, *babA* и *iceA*) осуществляли из биоптатов антрального отдела желудка с применением метода полимеразной цепной реакции и наборов реагентов “Хеликопол” (НПФ “Литех”, Москва).

Статистическая обработка проводилась с использованием сравнительного анализа качественных переменных – критерия χ^2 [1].

Результаты исследования и их обсуждение

Проводятся многочисленные исследования по генотипированию *H. pylori*, а также анализ клинических и региональных особенностей его генотипа. Данные, полученные на сегодняшний день, противоречивы. Так, в Юго-Восточной Азии практически 90% штаммов *H. pylori* в популяции являются *cagA*⁺ независимо от клинической формы инфекции (язвенная болезнь, гастрит, рак желудка, бессимптомное носительство) [13], в то время как у пациентов, обследованных в Эстонии, *cagA*-позитивные штаммы ассоциируются с язвенной болезнью желудка [15]. Исследование, проведенное в г. Абакане выявило, что при язвенной болезни у коренных жителей Хакасии обнаруживаются достоверно чаще *cagA*-штаммы, а у пришлого населения – *slm2* субтипы *vacA*-штаммов *H. pylori*, что свидетельствует о возможности консервации штаммов

H. pylori у популяций, имеющих различное происхождение, в связи с чем объектами настоящего исследования являлись дети только европеоидной расы [4,5].

При обследовании пациентов с поверхностной формой *H. pylori*-ассоциированного гастрита *cagA* штаммы *H. pylori* выявлялись у каждого четвертого ребенка, в то время как *iceA*-штаммы *H. pylori* определялись у половины обследованных подростков (50%), генотипы *iceA1* и *iceA2* встречались с одинаковой частотой. Штаммы *H. pylori* *babA* выявлены у каждого пятого ребенка. При эрозивных повреждениях слизистой оболочки гастродуоденальной зоны различные генотипы *H. pylori* встречались со следующей частотой:

cagA-, *babA*- и *iceA*-штаммы – у каждого второго ребенка, при этом генотип *iceA1* встречался в 3 раза чаще, чем генотип *iceA2*; генотипы *vacA* распределились следующим образом: *s1* субтип обнаруживался несколько чаще *s2* субтипа, а *m1* и *m2* субтипы выявлялись в равной степени (таблица 1).

При сравнительном анализе опытных групп пациентов было выявлено, что при эрозивных повреждениях слизистой оболочки гастродуоденальной зоны достоверно чаще встречались *babA* и *cagA* генотипы *H. pylori*, при поверхностной форме гастрита – *iceA2* генотип *H. pylori*. Аналогичные данные получены при проведении исследования в Японии.

Таблица 1

Частота обнаружения различных штаммов *H. pylori* у подростков с поверхностной формой гастрита и эрозивными повреждениями слизистой оболочки гастродуоденальной зоны

Генотипы <i>H. pylori</i>	I группа (n=65)		II группа (n=30)		P
	(абс)	(доли)	(абс)	(доли)	
<i>cagA</i>	15	0,23	16	0,53	0,007
<i>vacAm1</i>	27	0,42	14	0,47	>0,05
<i>vacAm2</i>	38	0,58	16	0,53	>0,05
<i>vacAs1</i>	29	0,45	18	0,60	>0,05
<i>vacAs2</i>	36	0,55	12	0,40	>0,05
<i>vacAm1/s1</i>	13	0,20	10	0,33	>0,05
<i>vacAm2/s1</i>	16	0,25	8	0,27	>0,05
<i>vacAm1/s2</i>	14	0,22	4	0,13	>0,05
<i>vacAm2/s2</i>	22	0,34	8	0,27	>0,05
<i>iceA</i>	50	0,76	16	0,53	0,037
-A1	25	0,38	12	0,40	>0,05
-A2	25	0,38	4	0,13	0,026
<i>babA</i>	14	0,22	16	0,53	0,004

Примечание: P – достоверность различий между группами

Таблица 2

Частота обнаружения штаммов инфекта при различных клинических вариантах диспепсии у подростков с поверхностной формой *H. pylori*-ассоциированного гастрита и эрозивными повреждениями слизистой оболочки гастродуоденальной зоны

Генотипы <i>H. pylori</i>	Язвенноподобный вариант диспепсии, n=28		Дискинетический вариант диспепсии, n=30		Неспецифический вариант диспепсии, n=37		P
	абс	доли	абс	доли	абс	доли	
<i>cagA</i> +	14	0,50	5	0,17	11	0,30	0,023
<i>cagA</i> -	14	0,50	25	0,83	26	0,70	
<i>vacAm1</i> +	15	0,54	10	0,33	15	0,41	> 0,05
<i>vacAm2</i> +	13	0,46	20	0,67	22	0,59	
<i>vacAs1</i> +	16	0,57	13	0,43	19	0,51	> 0,05
<i>vacAs2</i> +	12	0,43	17	0,57	18	0,49	
<i>vacAm1/s1</i> +	10	0,36	5	0,17	8	0,22	> 0,05
<i>vacAm1/s1</i> -	18	0,64	25	0,83	29	0,78	
<i>vacAm2/s1</i> +	6	0,21	8	0,27	11	0,30	> 0,05
<i>vacAm2/s1</i> -	22	0,79	22	0,73	26	0,70	
<i>vacAm1/s2</i> +	5	0,18	5	0,17	7	0,19	> 0,05
<i>vacAm1/s2</i> -	23	0,72	25	0,83	30	0,81	
<i>vacA m2/s2</i> +	7	0,25	12	0,40	11	0,30	> 0,05
<i>vacA m2/s2</i> -	21	0,75	18	0,60	26	0,70	
<i>iceA1</i> +	11	0,39	10	0,33	16	0,43	> 0,05
<i>iceA1</i> -	17	0,61	20	0,67	21	0,57	
<i>iceA2</i> +	5	0,18	13	0,43	12	0,32	0,007
<i>iceA2</i> -	23	0,72	17	0,57	25	0,68	
<i>babA</i> +	14	0,50	4	0,13	11	0,30	0,010
<i>babA</i> -	14	0,50	26	0,87	26	0,70	

Примечание: P – достоверность различий между группами

Авторами обнаружено, что у взрослых пациентов с эрозивно-язвенным повреждением гастродуоденальной зоны преобладали babA и cagA генотипы *H.pylori*, которые встречались соответственно у 85 и 96% обследованных [22].

До настоящего времени дискутируются вопросы о наличии клинических особенностей течения геликобактериоза, а также полиморфизме симптоматики в зависимости от генотипов инфекта. В то же время большая группа авторов не смогла подтвердить существования каких-либо различий в характере и выраженности нарушений моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а также в уровне висцеральной чувствительности у больных с функциональной диспепсией в зависимости от генетических особенностей *H.pylori* [2,7,14]. В настоящем исследовании была предпринята попытка выявить влияние генотипических особенностей возбудителя на клинические варианты синдрома диспепсии. Для диагностики диспепсии использовалось международное определение этого синдрома, в соответствии с Римскими критериями II [11]. Анализ, проведенный между основными вариантами синдрома диспепсии и генотипами бактерии *H.pylori*, выявил ряд закономерностей, представленных в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, генотипы cagA и babA чаще встречались при язвенноподобном варианте в сравнении с дискинетическим и неспецифическим вариантами диспепсии ($p=0,023$). IceA2-штаммы инфекта чаще выявлялись у подростков с дискинетическим вариантом диспепсии ($p=0,007$). Исследование, проведенное R.J. Owen and J. Херу в

Англии (2007), выявило аналогичную ассоциацию между cagA и babA генотипами *H.pylori* и рецидивирующим болевым синдромом [20]. Предполагается, что генотип cagA может ассоциироваться с кислотозависимыми состояниями. По данным Решетникова О.В. (2002) с соавторами, у подростков, серопозитивных в отношении CagA-белка, обнаруживается высокий уровень сывороточного пепсиногена I, что свидетельствует о гиперсекреции соляной кислоты [3]. При исследовании взаимосвязи между основными клиническими симптомами (боль, отрыжка, тошнота, нарушение аппетита, дискомфорт в эпигастрии) и генотипами инфекта не было обнаружено достоверно значимых связей.

Известно, что формирование воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка при хроническом гастрите напрямую зависит от характеристик возбудителя, в связи с этим нами проведен сравнительный анализ между генетическими особенностями *H.pylori* и уровнем моно- и полинуклеарной инфильтрацией слизистой оболочки антрального отдела желудка, а также степенью обсемененности инфекта (таблица 3).

Как видно из таблицы 3, уровень воспаления слизистой оболочки антрального отдела желудка не зависит от генетических свойств бактерии. На активность гастрита оказывали влияние cagA- и iceA1-позитивные штаммы *H.pylori*, степень обсемененности слизистой оболочки антрума была выше при наличии cagA, vacAm1/s1 и iceA1 генотипов инфекта.

Таблица 3

Взаимосвязь генотипов *H.pylori* с различными морфологическими особенностями гастрита у подростков с поверхностной формой *H.pylori*-ассоциированного гастрита и эрозивными повреждениями слизистой оболочки гастродуоденальной зоны

Генотипы <i>H.pylori</i>	Воспаление		Активность		<i>H.pylori</i>	
	+ / + / + / + / + (abc)	P	- / + / + / + (abc)	P	+ / + / + / + / + (abc)	P
cagA+	5/22/4	>0,05	8/17/6	0,015	14/13/4	0,026
cagA-	16/40/8		35/25/4		47/13/4	
vacAm1+	9/25/7	>0,05	18/17/6	>0,05	26/10/5	>0,05
vacAm2+	12/37/5		25/25/4		35/16/3	
vacAs1+	13/38/5	>0,05	26/24/6	>0,05	27/13/7	>0,05
vacAs2+	8/24/7		17/18/4		34/13/1	
vacAm1/s1+	5/14/4	>0,05	11/8/4	>0,05	14/4/5	0,023
vacAm1/s1-	16/48/8		32/34/6		47/22/3	
vacAm2/s1+	6/17/1	>0,05	14/6/4	>0,05	13/9/2	>0,05
vacAm2/s1-	15/45/11		29/36/6		48/17/6	
vacAm1/s2+	4/11/3	>0,05	7/9/2	>0,05	12/6/0	>0,05
vacAm1/s2-	17/51/9		36/33/8		49/20/8	
vacA m2/s2+	6/20/4	>0,05	11/19/0	0,011	22/7/1	>0,05
vacA m2/s2-	15/42/8		32/23/10		39/19/7	
iceA1+	4/27/6	>0,05	12/17/8	0,009	21/15/1	0,035
iceA1-	17/35/6		31/25/2		40/11/7	
iceA2+	10/16/3	>0,05	10/17/2	>0,05	19/9/1	>0,05
iceA2-	11/46/9		33/25/8		42/17/7	
babA+	6/21/3	>0,05	9/16/5	>0,05	16/9/5	>0,05
babA-	15/41/9		34/26/5		45/17/3	

Примечание: P – достоверность различий между группами

Хорошо известны зависимости между *cagA* генотипом *H.pylori* и выраженностью воспаления слизистой оболочки желудка, степенью активности гастрита [8,12], количество *babA* связано с плотностью колонизации *H.pylori* [19]. Влияние остальных генотипов инфекции на морфологические изменения неоднозначно, по данным современной литературы. Так, в Индии, генотип *vacA m1/s1* в значительной степени ассоциировался с большей плотностью заселения желудка инфектом и атрофией [10], при исследовании Nogueira С. наличие *vacA m1/s1* связано с более выраженным воспалением и активностью гастрита [18], для генотипа *iceA1*, выделенного в Японии, характерна более выраженная инфильтрация слизистой оболочки желудка полиморфно-ядерными нейтрофилами [16].

Выводы

1. При эрозивном повреждении слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у подростков чаще определяются генотипы *cagA* и *babA*, при поверхностном *H.pylori*-ассоциированном гастрите – *iceA2*.

2. Наличие *cagA*- и *babA*-позитивных штаммов *H.pylori* ассоциируется клинически с язвенноподобным, а *iceA2* – с дискинетическим вариантом синдрома диспепсии.

3. Генотипы инфекции *cagA*, *vacAm2/s2* и *iceA1* обуславливают развитие активного гастрита. Степень обсемененности *H.pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка выше в присутствии *cagA*, *vacAm1/s1* и *iceA1*-штаммов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. - С. 450-459.
2. Курилович С.А., Решетников О.В. и др. Синдром диспепсии: от изучения эпидемиологии к канцеропревенции // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – №4 (122), – С. 14-16.
3. Решетников О.В. *Helicobacter pylori* и неязвенная диспепсия // Клин. мед. – 2002. – №2. – С. 19-23.
4. Штыгашева О.В., Цуканов В.В. Ассоциация *cagA*- и *vacA*-штаммов *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – № 2. – С. 84-87.
5. Штыгашева О.В., Цуканов В.В. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* и частота диспептических жалоб у населения Хакасии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – № 1. – С. 33-36.
6. Щербakov П.Л. Эпидемиология инфекции *H.pylori* // *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии / В.Т. Ивашкин, Ф. Мерго, Т.Л. Лапина. – М.: Триана-Х, 1999. – С. 14-20.
7. Arisawa T., Tahara T., Shibata T. et al. Genetic Polymorphisms *Helicobacter pylori* associated with Functional Dyspepsia in Japanese Women // Journal of Women's Health. – 2007. – Vol.125. – P. 81-92.
8. Basso D., Zambon C.F., Letley D.P. et al. Clinical relevance of *Helicobacter pylori cagA* and *vacA* gene polymorphisms // University of Padova, Italy. – 2008. – Vol.135. – P. 91-94.
9. Calam J., Baron J.H. Gene polymorphisms of *Helicobacter pylori* population of Maharashtra with varied gastroduodenal diseases // BMJ. – 2001. – Vol.323. – P. 980-982.
10. Dharme M.S., Munot H., Pujari R., Kakrani A.L., Patole M.S., Shouche Y.S. *Helicobacter pylori* infecting gene in patients // J. Pathol. – 2007. – Vol. 158. – P. 789-790.

11. Drossman D.A., Corraziari E., Talley N.J. Rome 2:A multinacional consensus document on functional gastrointestinal disorders // Gut. – 2003. – Vol. 45, N2.suppl.2. – P. 1-81.
12. Gallo N., Zombon C.F., Navaglia F. et al. *Helicobacter pylori* infection in Children and adults: A single pathogen but a different // Pathology. – 2003. – Vol. 51, N 8. – P.21-28.
13. *Helicobacter pylori cagA*, *vacA* and *iceA* genotypes in western Indian population of Maharashtra with varied gastroduodenal diseases // Molecular Biology Unit. – 2007. – Vol. 50, N 4. – P. 740-8.
14. Hamlet A., Thoreson A.C., Nilsson O. et al. Duodenal *Helicobacter pylori* infection differs in *cagA+* genotype between asymptomatic subjects // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 116. – P. 259-268.
15. Kersulyte D., Mukhopadhyay A.K., Velapatio B. et al. Differences in genotypes of *Helicobacter pylori* from different human populations // J. Bacteriol. – 2000. – Vol. 182. – P. 3210-3218.
16. Lai C.H. et al. Title Cholesterol depletion reduces *Helicobacter pylori CagA* translocation and *CagA*-induced responses in AGS cells // Journal: Infection and immunity. – Jul 2008. – Vol. 42. - P. 1098-5522.
17. Nishiya D., Shimoyama T., Fukuda S. et al. Evaluation of the gene in patients with *Helicobacter pylori* infection in Japan // Scand. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol.35. – P. 36-39.
18. Noddin L., Callahan M., Brian E. et al. Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia: Natural History of Dyspepsia and IBS // Journal Gastroenterology. – 2009. – Vol.45. – P. 138-143.
19. Nogueira C., Figueiredo C., Carneiro F. et al. *Helicobacter pylori* Genotypes May Determine Gastric Histopathology // Amer. J. Pathol. – 2001. – Vol. 158. – P.647-654.
20. Prinz C., Schoniger M., Rad R. et al. Key importance of the *Helicobacter pylori* adherence factor blood antigen binding adhesion during chronic gastric inflammation // Cancer Res. – 2001. – Vol. 61. – P. 1903-1909.
21. Robert J. Owen, and Jacqueline Xerry. Tracing clonality of *Helicobacter pylori* infecting family members from analysis of DNA sequences of three housekeeping genes (*ureI*, *atpA* and *ahpC*), deduced amino acid sequences, and pathogenicity-associated markers (*cagA* and *babA*) London, 11 June 2007- №1-3. – P. 58-145.
22. Van Doorn L.J., Schneeberger P.M., Nouhan N. et al. Importance of *Helicobacter pylori cagA* and *vacA* status for efficacy of antibiotic treatment // Gut. – 2000. – Vol. 46. – P. 321-326.
23. Yamaoka Y., Soucek J., Odenbreit S. et al. Discrimination between Cases of Duodenal Ulcer and Gastritis on the Basis of Putative Virulence Factor of *Helicobacter pylori* // J. Clin. Microbiol. – 2002. – Vol. 40, N 6. – P. 2244-2246.