ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЯРОСЛАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Манякина Ольга Михайловна

Клинико-морфологическая характеристика хронического гастрита, ассоциированного с различными генотипами *helicobacter pylori*, у подростков и лиц молодого возраста

14.01.28 - Гастроэнтерология

14.01.08 - Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Новикова Валерия Павловна

доктор медицинских наук, профессор
Спивак Евгений Маркович

Ярославль - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям *Helicobacter pylori (Hp)* рассматривается в качестве главного этиологического фактора хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта [7,8,16,17,29,41,78,79]. Несмотря на длительную историю его изучения и огромное количество проведенных исследований, далеко не все вопросы взаимодействия инфекта и организма человека остаются решенными.

В России регистрируется значительная распространенность *Hp* среди населения, в том числе в подростковой популяции. Однако, Hp-ассоциированная патология формируется у относительно небольшой доли инфицированных лиц [34,42]. Существует точка зрения, согласно которой взаимоотношения *Hp* и макроорганизма могут быть различными. В одних случаях *Hp* инициирует развитие хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, а в других - выступает в роли комменсала [42,60,66,109,115].

Доказано, что данному микроорганизму свойственен значительный генетический полиморфизм, что определяет его вирулентность и патогенность. Особенности генетической структуры инфекта могут оказывать существенное влияние на характер изменений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта, а, следовательно, на развитие, течение, прогноз гастродуоденальной патологии, а также эффективность терапии [26,29,38,49,64,79,88].

В настоящее время, в соответствии с действующими консенсусами, выявление *Hp* в абсолютном большинстве случаев автоматически ведет к назначению антихеликобактерного лечения. Однако, в тех случаях, когда слизистая оболочка желудка (СОЖ) колонизирована малопатогенными штаммами *Hp* и отсутствуют выраженные клинико-эндоскопические и морфологические изменения, использование стандартных эрадикационных схем далеко не всегда может считаться оправданным [34,42]. Все выше -

перечисленное обуславливает важность изучения генетической структуры *Hp* при *Hp*-ассоциированных заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки.

Цель исследования - выявить особенности клинических, эндоскопических и патоморфологических проявлений хронического гастрита у подростков и лиц молодого возраста в зависимости от генетической характеристики *Helicobacter pylori* и разработать критерии диагностики варианта заболевания, ассоциированного с высокопатогенными штаммами инфекта.

Задачи исследования

1. Определить генетическую структуру *Helicobacter pylori* у подростков и лиц молодого возраста с Нр-ассоциированным хроническим гастритом;
2. Установить влияние факторов патогенности *Helicobacter pylori* на клинические и эндоскопические проявления хронического гастрита у подростков и лиц молодого возраста;
3. Охарактеризовать морфофункциональные особенности хронического гастрита и эффективность эрадикации у этой категории пациентов при инфицировании различными штаммами *Helicobacter pylori*;
4. На основе использования клинико-эндоскопических показателей разработать способ диагностики инфицирования слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori* у подростков и лиц молодого возраста без генетического типирования инфекта.

Научная новизна исследования

Впервые установлена частота колонизации слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori* у подростков и лиц молодого возраста, страдающих хроническим *Hp*-ассоциированным гастритом, которая составляет соответственно 55,8 и 58,8%.

Оценено влияние 16 факторов патогенности *Helicobacter pylori* на клинико- эндоскопические и патоморфологические проявления хронического Нр- ассоциированного гастрита, а также эффективность эрадикационной терапии у подростков и лиц молодого возраста. В абсолютном большинстве случаев (98,6%) у пациентов с *Helicobacter pylori* ассоциированным хроническим гастритом определяется сочетание нескольких факторов патогенности в геноме *Hp*. Максимальный вклад в формирование выраженного воспаления в слизистой оболочке желудка вносит сочетание гена, кодирующего белок адгезии BabA с генами *Cag (Cag M, T, H, C, F, E, A)*. Вторым по значимости фактором является комбинация генов *UreB, hpaA, OipA и AlpB*, третьим по значимости - ген *iceA*.

Практическая значимость исследования

Для совершенствования диагностики *Helicobacter pylori*-ассоциированной патологии верхних отделов пищеварительного тракта у подростков и лиц молодого возраста внедрено генетическое типирование *Helicobacter pylori* на присутствие в геноме этой бактерии 16 факторов патогенности, что позволяет выявить пациентов, инфицированных высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori*.

Разработан и предложен для практического использования способ диагностики колонизации слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori* на основе данных гастроскопии и стандартного морфологического исследования гастробиоптатов без генетического типирования инфекта.

Наиболее значимыми симптомами хронического гастрита, ассоциированного с высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori,* у подростков и лиц молодого возраста, по данным эндоскопического и морфологического исследования, являются следующие: наличие распространенного и выраженного воспаления в слизистой оболочке желудка (пангастрит), а также луковицы двенадцатиперстной кишки, морфологические признаки атрофии.

Наличие факторов патогенности в геноме *Helicobacter pylori* оказывает существенное влияние на эффективность антихеликобактерной терапии у подростков и лиц молодого возраста, страдающих хроническим гастритом. Колонизация слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Hp* снижает долю случаев успешной эрадикации в 2,2 раза.

Положения, выносимые на защиту:

1. Колонизация слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori* у подростков и лиц молодого возраста с хроническим гастритом приводит к увеличению распространенности, выраженности и активности воспалительного процесса, а также частоты регистрации морфологических признаков атрофии и кишечной метаплазии по сравнению с пациентами, инфицированными малопатогенными штаммами *Helicobacter pylori*.
2. Подростки и лица молодого возраста с хроническим гастритом, ассоциированным с высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori*, являются группой высокого риска по неэффективности эрадикационной терапии, что служит показанием для проведения у них генетического типирования *Helicobacter pylori*.
3. Разработан способ диагностики инфицирования слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori* у подростков и лиц молодого возраста.

Личный вклад автора

Диссертант лично провел анализ литературных источников, отражающих данные исследований отечественных и зарубежных авторов по теме работы; осуществил сбор анамнеза с определением факторов риска развития хронического гастрита у пациентов подросткового и молодого возраста, а также общеклиническое обследование больных. Автором проведена оценка результатов биохимического, паразитологического, эндоскопического исследования, генетического типирования Helicobacter pylori, а также математический анализ цифрового материала. Автор лично подготовил 11 публикаций в отечественных и зарубежных журналах и собственно текст диссертационной работы. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации научно обоснованы.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования используются в работе ГУЗ ЯО «Ярославская областная детская клиническая больница», ЧУЗ-КБ "РЖД-Медицина" г. Ярославль", а также внедрены в учебный процесс на кафедре педиатрии № 1 ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Апробация работы

Данные, полученные в ходе исследования, доложены и обсуждены на конференциях Ярославского областного отделения Союза педиатров России (Ярославль, 2017, 2018), Всероссийской конференции «Лабораторная и инструментальная диагностика в клинической практике» (Санкт-Петербург, 2018), на 27-th United European Gastroenterology Week (Барселона, Испания, 2019).

Публикации

Материалы диссертации изложены в 11 публикациях, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из них 1 – в журнале, индексируемом в Scopus и 3 публикации в зарубежной печати.

Объем и структура диссертации

Диссертация представляет собой рукопись, изложенную на 107 страницах машинописи. Ее структура включает в себя: введение; литературный обзор; главы, посвященные клинической характеристике пациентов и дизайну работы; две главы результатов собственных исследований, общее заключение и обсуждение; выводы; практические рекомендаций. Список литературы включает в себя 118 источников, в том числе 44 отечественных и 73 иностранных авторов. В диссертации имеется 22 таблицы, 14 рисунков и 2 клинических примера.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспортам двух научных специальностей:

14.01.28 – гастроэнтерологии, занимающейся изучением заболеваний пищеварительной системы, в том числе желудка, а также их этиологических факторов, включая микробные;

14.01.08 – педиатрии, изучающей здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающей методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней, включая внутренние болезни у детей.

ГЛАВА 1. ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ *HELICOBACTER PYLORI* ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Хронический гастрит (ХГ) относится к самым распространенным заболеваниям пищеварительной системы. По данным ряда исследований, более половины населения Земли имеет морфологические признаки ХГ той или иной степени выраженности, что относится также к подросткам и лицам молодого возраста [4,7,19,21,34,24,41,109].

Согласно современным представлениям ХГ рассматривается в качестве гетерогенной группы патологических состояний и представляет собой сочетание воспалительных, дистрофических, дисрегенераторных изменений в СОЖ, сопровождающихся развитием ее атрофии, функциональной перестройки с появлением разнообразной клинической феноменологии [44].

Ведущую роль в этиопатогенезе ХГ абсолютное большинство гастроэнтерологов отводит *Helicobacter pylori*. Показано, что при хроническом гастрите этот инфект встречается у 60 – 80 %, а при язвенной болезни (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ДПК) – у 98 – 100 % больных.

В настоящее время *Hp*-ассоциированный гастрит считают самостоятельным инфекционным заболеванием (Киотский консенсус, 2015). Несмотря на то обстоятельство, что большинство *Hp*-инфицированных лиц не имеют клинических проявлений гастродуоденальных заболеваний, они, тем не менее, рассматриваются в качестве группы высокого риска их развития. Доказано, что с течением времени у значительной их части формируются *Hp*-ассоциированная патология верхних отделов пищеварительного тракта (гастриты, гастродуодениты, ЯБ желудка и ДПК). Кроме того, *Hp* играет важную роль в развитии экстранодальной В- клеточной MALT-лимфомы и аденокарциномы желудка [6,10,12,13,20,37,39,72,73,74,78,93,115].

К настоящему времени выполнено огромное число экспериментальных и клинических исследований, в результате которых изучены различные аспекты взаимодействия *Hp* с иммунной системой макроорганизма. Доказано, что эта бактерия имеет ряд уникальных биологических свойств, благодаря которым она способна выживать и активно размножаться в агрессивной кислой среде желудка, колонизируя его слизистую оболочку. Попадая в пищеварительную систему человека и адгезируясь на слизистых, *Hp* продуцирует множество биологически активных веществ. С помощью фермента уреазы, который расщепляет мочевину до аммиака и углекислого газа, *Hp* локально изменяет кислотно-щелочной баланс, создавая среду, подходящую для его существования и репродукции. Ряд метаболитов бактерии, относящихся к классу литических ферментов, способствует проникновению микроорганизма внутрь эпителиоцитов СОЖ. С помощью каталазы, выделяемой *Hp*, снижается фагоцитарная активность нейтрофильных лейкоцитов и тем самым подавляется иммунный ответ инфицированного макроорганизма, что определяется термином «ускользание» *Hp* от иммунной системы человека [9,22,38,47,53,59,67,72,73,78,108].

Несмотря на то, что этиологическая роль *Hp* при хронических воспалительных заболеваниях верхнего отдела пищеварительного тракта не вызывает сомнений, накопилось достаточно данных, указывающих на то, что в вопросе взаимодействия бактерии и макроорганизма остаются многие аспекты, требующие дальнейших исследований. Важнейшие из них, на наш взгляд, следующие.

Во-первых, существует диссоциация между числом лиц, у которых обнаруживается *Hp*, с одной стороны, и частотой *Hp*-ассоциированных заболеваний, с другой. Несмотря на значительное увеличение количества больных с хронической гастродуоденальной патологией, которое наблюдается в последние два десятилетия, цифры ее распространенности все-таки в 2 - 3 раза ниже показателей инфицированности *Hp* в популяции

[7,34,44,78]. Таким образом, факт инфицированности лица *Hp* сам по себе еще не означает того, что у него сформируется *Hp*-ассоциированный гастрит, гастродуоденит или язва ДПК. В этой связи, многие ученые полагают, что вероятность формирования этих заболеваний определяется свойствами самого *Hp*, степенью обсемененности им СОЖ, а также функциональным состоянием иммунной системы макроорганизма. Эти факторы объясняют широкую распространенность бессимптомного бактерионосительства [15,42,115].

Во-вторых, с конца 80-х годов прошлого столетия, когда *Hp*-инфекция была признана важнейшим фактором развития воспалительного процесса в СОЖ, были разработаны многочисленные программы антихеликобактерной терапии. Они постоянно видоизменялись и дополнялись и в настоящее время являются многокомпонентными, включают в себя комбинацию нескольких антибактериальных средств.

Согласно рекомендациям Киотского консенсуса (2015) эрадикационная терапия должна включаться в алгоритм ведения пациентов с *Hp*-инфекцией в качестве одного из способов канцеропревенции, а также профилактики язвенной болезни и тяжелого атрофического гастрита. В настоящее время эрадикационная терапия проводится согласно рекомендациям V Маастрихтского и Киотского консенсусов с учетом уровня резистентности к антибактериальным препаратам в конкретном регионе. Кроме этого, при назначении антихеликобактерного лечения предлагается учитывать генетический полиморфизм изоформ фермента CYP2C19 в популяции, а также риск побочных эффектов приема антибактериальных препаратов и ингибиторов протонной помпы.

Тем не менее, далеко не всех случаях этиотропное и патогенетическое лечение является эффективным и приводит к эрадикации *Hp*. Кроме того, даже при успешной антихеликобактерной терапии у многих пациентов наблюдается реинфицирование [11,15,20,35,23,24,35,36,39].

В-третьих, не у всех больных с патологией верхних отделов пищеварительного тракта, индуцированной *Hp*, существует строгий параллелизм между тяжестью воспаления в СОЖ, которое характеризуется его активностью и выраженностью, с одной стороны, и степенью ее обсемененности, с другой. Иными словами, далеко не всегда высокой степени воспалительного процесса в СОЖ сопутствует аналогичная степень колонизации *Hp* [10,28,41,93].

Все эти обстоятельства могут объясняться существованием различных штаммов *Hp*, определяющих его вирулентность и патогенность и, как следствие, выраженность и активность хронического воспаления слизистой оболочки желудка, которые вызовет инфект у каждого конкретного пациента.

Несмотря на высокую частоту *Hp*-ассоциированных форм заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта в общей структуре гастродуоденальной патологии, наличие Hp удается подтвердить далеко не у всех больных. В этом отношении весьма показательны результаты исследования В.А.Александровой и И.П.Козловой (2011). Авторы обследовали репрезентативную группу пациентов с указанной нозологией (240 больных в возрасте от 7 до 16 лет). Применив комплекс современных диагностических методов, они обнаружили Hp в целом по всей когорте пациентов только в 58,5 % случаев. Частота выявления инфекта во многом зависела от формы заболевания. Так, при эрозивно-язвенных процессах она составила 80 %, повышаясь до 85 % у больных с ЯБ ДПК. Следовательно, существует достаточно большая группа *Hp*-негативных лиц. При этом авторами было отмечено, что частота других (неинфекционных) факторов риска указанной патологии, таких как семейно-наследственный, алиментарный, психоэмоциональный, перенесенные заболевания и других, была равной в подгруппах больных с *Hp*-ассоциированными и *Hp*-неассоциированными формами заболеваний [2].

Характер взаимоотношений *Hp* и человеческого организма продолжает оставаться предметом научной дискуссии. Возможность длительной (продолжительностью до нескольких десятилетий) персистенции *Hp* в слизистой оболочке верхних отделов пищеварительного тракта без развития значимого воспалительного процесса в ней позволяет расценивать данную ситуацию как симбиоз, когда бактерия выступает в качестве комменсала.

По мнению M.Blaser, колонизация СОЖ *Hp* с позиций симбиоза не должна приводить к формированию у хозяина такого патологического процесса, который повлек бы к возникновению у него тяжелого заболевания, приводящего к гибели [55,56]. Справедливость такой точки зрения подтверждается клинической практикой. Так, доля больных с *Hp*-ассоциированными формами гастрита или гастродуоденита, у которых развивается аденокарцинома желудка или язвенная болезнь, не превышает одного случая на сто [78].

С другой стороны, именно *Hp* рассматривается в качестве важнейшего фактора утяжеления патологического процесса. Так, по данным И.Ю.Мельниковой (2004), наличие *Hp* в слизистой оболочке желудка у детей и подростков способствует у них формированию и прогрессированию хронических гастродуоденальных заболеваний [25], а также ульцеро- и канцерогенезу [68,74,72,76,83,107].

То, что у большинства лиц, инфицированных *Hp*, отсутствуют какие-либо субъективные и объективные признаки, указывающие на наличие гастроэнтерологической патологии, дает основание полагать, что в этих случаях микроорганизм ведет себя как комменсал или симбионт. Можно предположить, что здесь мы сталкиваемся с феноменом сосуществования инфекта и человеческого организма. Это возможно в тех случаях, когда *Hp* снижает свои патогенные и вирулентные свойства, а иммунная система хозяина вырабатывает более совершенные механизмы противоинфекционной защиты. По мнению Н.В.Барышниковой с соавторами (2009), пилорический хеликобактериоз подчиняется общим закономерностям развития эпидемиологического процесса, согласно которым в ходе эволюционирования микроорганизма наблюдается уменьшение его агрессивных свойств [34].

Господствующее среди специалистов представление о *Hp* исключительно как о патогене привело к тому, что хронические гастродуоденальные заболевания, являясь, по-существу, мультифакторальными, стали рассматривать как преимущественно инфекционные. Однако такая трактовка роли *Hp* не вполне обоснована, так как указанный микроорганизм не соответствует всем трем критериям так называемой триады Коха. Для *Hp* верен только первый ее постулат, согласно которому возбудитель, полученный от больного должен всегда культивироваться в чистом виде in vitro, что полностью выполняется при пилорическом хеликобактериозе. Как уже указывалось выше, *Hp* выявляется не у всех больных (второй постулат Коха). Согласно третьему положению триады Коха введение чистой культуры *Hp* должно всегда приводить к развитию соответствующего инфекционного процесса. Однако в случае с *Hp* это наблюдается только у одного из 8 - 10 добровольцев [12,15,115].

Несмотря на то, что инфицирование *Hp* у абсолютного большинства людей, вероятно, происходит уже в раннем и дошкольном возрасте, частота хронических *Hp*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний существенно возрастает у подростков [21,34,64,67]. Такое увеличение традиционно объясняют иными негативными воздействиями: влияниями образовательной среды, возникновением вегетативной дисфункции, гормональными перестройками и др. Поэтому многие исследователи разделяют точку зрения, согласно которой при возникновении ХГ, кроме пилорического хеликобактериоза необходимо также принимать во внимание воздействие неинфекционных факторов [7,19,21].

Другой возможной причиной роста хронической *Hp*-ассоциированной гастродуоденальной патологии с возрастом в целом, и ее наиболее тяжелых форм, например, ЯБ, могут быть изменения характера самого *Hp*. Некоторыми авторами высказывается мнение о том, что под влиянием неблагоприятных внешнесредовых факторов возможно появление мутаций микроорганизма с образованием новых штаммов, обладающих большей вирулентностью и патогенностью [60,78].

Способность *Hp* заселять организм хозяина, определяемая как вирулентность, обусловлена рядом факторов. Одним из важнейших среди них является наличие у данной бактерии жгутиковой системы , обеспечивающей мобильность бактерии. Слизистый покров необходим для защиты эпителия от воздействия агрессивных факторов желудочного сока, прежде всего хлористоводородной кислоты и пепсинов. Степень миграции *Hp* определяет выраженность микробной колонизации (обсемененности) слизистой [38,40,62,78,108].

На первом этапе взаимодействия Hp с макроорганизмом главным фактором вирулентности считается свойство адгезии бактерии к эпителиоцитам слизистой оболочки желудка. Этот процесс обеспечивают липополисахариды и протеины цитоплазматической мембраны *Hp*, а также ряд литических ферментов, которые инфект секретирует во внешнюю среду: муциназу, протеазы, липазу, каталазу. Указанные энзимы способствуют деполимеризации структур наружного слизистого слоя, покрывающего СОЖ [38]. Одновременно они повреждают ее и подавляют иммунный ответ макроорганизма. Считается, что *Hp* строго избирательно адгезируется к клеткам поверхностного эпителия только СОЖ. Что касается возможности заселения инфектом слизистой оболочки ДПК, то среди исследователей нет единой точки зрения. Доминирует представление о том, что Hp может колонизировать эпителий луковицы ДПК только при развитии здесь метаплазии эпителия [65,116]. При гиперацидном ХГ у каждого третьего пациента в ДПК наблюдается метаплазия эпителия с замещением его на клетки СОЖ, что благоприятствует колонизации ДПК *Hp* [18]. Наряду с этим получены данные о том, что *Hp* может заселять также и морфологически неизмененную слизистую ДПК [78].

Экспансия инфекта с течением времени усиливается и на более поздних стадиях воспалительного процесса микроб способен распространяться по слизистой в горизонтальном направлении. Доказана возможность даже внутриклеточного проникновения инфекта. Это служит одним из объяснений персистирования пилорического хеликобактериоза, несмотря на повторные курсы эрадикационной терапии [22,38,42,53,59].

Оптимум pH для жизнедеятельности *Hp* составляет от 6 до 7 единиц, тогда как интрагастральная кислотность, как известно, существенно выше. Для преодоления разрушающего воздействия соляной кислоты и создания для себя достаточно комфортной среды обитания указанный микроорганизм имеет 2 фактора вирулентности.

Первый из них представлен гликокаликсом – капсулоподобной оболочкой, расположенной кнаружи от клеточной стенки бактерии. По химическому составу гликокаликс представляет собой гель, состоящий из воды и гликопротеидов. Наличие в нем большого количества анионов обеспечивает барьерную функцию, защищающую цитоплазму микробной клетки 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 вирулентности, позволяющим *Hp* выживать и размножаться к кислой среде СОЖ, является уреаза. Известно, что этот фермент вырабатывают многие микроорганизмы, но уникальное свойство *Hp* состоит в том, что у него уреаза локализуется как интра-, так и экстрацеллюлярно. Этот феномен объясняется перемещением фермента и его адсорбцией на цитоплазматической мембране *Hp* у выживших бактерий вследствие гибели части микроорганизмов [38]. Именно выявление уреазной активности лежит в основе непрямых диагностических тестов, подтверждающих *Hp*- ассоциированный характер гастродуоденальной патологии, которые широко применяются в клинической гастроэнтерологии.

Уреаза *Hp*, представляет собой гексадиамер, содержащий ионы никеля. Он имеет 7 субъединиц, синтез которых регулируется соответствующими генами. Гены *ureA и ureB* обеспечивают структурные субъединицы фермента, а *ureB,* имеет отношение к хемотаксису лейкоцитов.

UreA усиливает воспаление СОЖ за счет образования NO под влиянием специфической синтетазы. Другие субъединицы уреазы (*G,H, E,F)* стимулируют образование протеинов и интеграцию в молекулу катионов Ni. Большое значение придется наличию гена *ureI*, ответственного за образование специального канала для водородных ионов. Именно через него осуществляется перемещение молекул мочевины в цитоплазму *Hp* [18,26, 38, 45,75, 78].

Аммиак, являющийся конечным продуктом гидролиза мочевины, обладает цитотоксичным эффектом на клетки эпителия СОЖ [18,26]. Защелачивание среды оказывает стимулирующий эффект на 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 рН менее 6 токсический эффект оказывает непосредственно уреаза, а при рН более 8 – оксидазы [17].

Известно, что *Hp* при создании неблагоприятных для его жизнедеятельности условий может переходить в кокковую форму. Такой процесс является одной из причин диагностических ошибок, так как в этом случае микроорганизм не культивируется на специальных средах, не имеет характерных признаков, позволяющих выявить его при световой микроскопии гастробиоптатов. Кокковые формы продуцируют уреазу в очень малых количествах или не выделяют ее совсем, что не позволяет использовать для выявления *Hp*-инфекции методики, основанные на детекции уреазной активности бактерии [8,42].

В последние годы появилось много работ, раскрывающих структуру генома *Hp*. Это необходимо для понимания механизмов патогенности микроорганизма и его способности индуцировать длительно текущий воспалительный процесс в СОЖ, клинически манифестирующий хроническими гастритами, гастродуоденитами и эрозивно-язвенными поражениями. Геном *Hp* относительно невелик и к настоящему времени установлена последовательность генов у штаммов J99 и 26695.

ДНК *Hp* включает в себя более чем из 1500 генов, но патогенность инфекта определяется несколькими десятками из них. Они объединены в участок генома, который носит название «островок патогенности» (pathogenicity island - PAI). Его гены кодируют синтез специфических белков, оказывающих негативное влияние на слизистую оболочку желудка [2,4,17,26,42,88,49,50,51,66,86,95,96].

Наличие PAI не является эксклюзивной чертой именно *Hp*, а свойственно многим патогенным бактериям. Впервые эти генные структуры были подробно описаны немецким микробиологом Йоргом Генрихом Хакером в 80-х годах прошлого столетия. В ходе серии экспериментальных исследований J.Hacker и его ученики показали, что PAI представляют собой особую область ДНК, которая присутствует в геноме вирулентных штаммов микроорганизмов и отсутствует в авирулентных формах аналогичного вида. Островок патогенности занимает значительную часть генома и его размеры колеблются от 10 до 200 kb. От ядерного генома гены PAI отличаются составом нуклеотидных оснований. Показано, что штаммы Hp с частично или полностью утраченным «островком патогенности» обладают меньшей способностью вызывать прогрессирование воспалительного процесса, чем штаммы с интактным PAI [26,78].

Есть данные о существенной вариабельности и нестабильности генома *Hp*, что может объяснять многообразие клинических проявлений пилорического хеликобактериоза. Значительная генетическая изменчивость *Hp* обусловливает известный феномен «ускользания» инфекта от иммунной системы макроорганизма. Следствием этого является недостаточный иммунный ответ, а также развитие резистентности к антибактериальным препаратам, используемым в эрадикационных схемах. Для *Hp* характерны частые мутации, что вызывает изменение его патогенных и вирулентных свойств. Поэтому изучению генетической характеристики *Hp* придается большое значение [2,5,15,20,26,59,60,70,86,92].

Маркером «островка патогенности» считают цитотоксин ассоциированный ген А (*cytotoxin associated gene A*) – *cagA*. Большинство патогенных свойств *Hp* связывают с наличием в его геноме *cagA*. Ген *cagA* выявляется примерно у 50 – 60 % штаммов *Hp*, которые по этому признаку подразделяются на *cagA*+(позитивные) и *cagA*–(негативные). *CagA* не удалось обнаружить ни в каком другом виде бактерий, в том числе и рода *Hp*, поэтому его связывают с инфицированием именно человеческого организма [26].

Ген *CagA* обеспечивает трансэпителиальное проникновение Hp в СОЖ. При этом данный фактор патогенности бактерии нарушает регенерацию в СОЖ, участвует в секреции провоспалительных цитокинов, что приводит к воспалению в слизистой желудка [3,38].

Белки секреторной системы, синтезируемые генами PAI, образуют специфическую структуру, которая как шприц доставляет *CagA* в клетки эпителия СОЖ. В результате реакции фосфорилирования тирозиновыми протеинкиназами происходит нарушение целлюлярных взаимодействий и структуры эпителиоцитов. Кроме того, снижается их двигательная активность, что уменьшает регенераторную способность клеток СОЖ [18,26, 34, 38]. Синтез интерлейкинов стимулирует процессы воспаления, апоптоза и клеточной пролиферации в СОЖ [22,50,54,59].

При сопоставлении результатов исследования интерлейкинового статуса у *Hp*-ассоциированных и *Hp*-неассоциированных пациентов с хронической патологией верхних отделов пищеварительного тракта (гастрит, гастродуоденит, ЯБ ДПК) было установлено, что продукция интерлейкина 1α имела место только при наличии *Hp*; одновременно в этой группе больных достоверно повышались концентрации IL-1β и IL-8. Следовательно, *Hp* вызывает синтез провоспалительных цитокинов в СОЖ инфицированных лиц [15,78]. Выработка интерлейкинов способствует активации хемотаксиса нейтрофильных лейкоцитов в зону хронического воспаления, что также является фактором поддержания патологического процесса без существенного влияния на уровень инфицирования. Механизм синтеза интерлейкинов под влиянием *CagA* в настоящее время хорошо изучен. Внутриэпителиально *CagA* активирует SHP-2 систему, синтез IL-8. Следствием этого является миграция нейтрофилов в СОЖ и активация провоспалительных факторов (NF-kB), TNF-α, цитокины 1β, IFN-γ.

Существует 2 типа *CagA*: западный и восточноазиатский (соответственно ABC и ABD). Они различаются последовательностью аминокислот. *CagA* типа ABD обладает более прочным связыванием с SHP-сайтом. В связи с этим характерно значимое воздействие на СОЖ, которое ускоряет последовательность событий каскада Корреа. В ряде исследований показано практически 100 % носительство гена ABD в азиатской популяции с аденокарциномой желудка; напротив, ABC-тип *CagA* чаще выявляется у европейцев и ассоциирован преимущественно с язвенной болезнью и хроническим гастритом; ABD-тип *CagA* в европейской популяции выявляется реже [24,49,58,69,81,112,115].

Ген *CagA* считается важным регулятором местного иммунного ответа в СОЖ. Доказательствами этого служат его ассоциация с повышенным уровнем нейтрофильной инфильтрации и с усилением высвобождения одного из маркеров воспаления- Il 8. [34]. Однако, по мнению L. Al-Ghoul e.a. (2004), штаммы *Hp*, не содержащие в своем генотипе *cagA*, также могут стимулировать продукцию IL-8 [50].

Ген *VacA (vacuolating cytotoxin gen A*) регулирует образование одноименного цитотоксина. Он, в свою очередь, приводит к процессам интрацеллюлярной вакуолизации в клетках СОЖ. *VacA* воздействует на АТФ-азу V-типа, создавая, тем самым, кислую внутриклеточную среду. Это привлекает из перицеллюлярного пространства аммиак и другие вещества, которые притягивают воду внутрь клетки. В результате объединения вакуолей происходит разрыв цитоплазматической мембраны и клеточная смерть [36,94]. Активность *VacA,* регулирующая образование vacuolating cytotoxin, зависит от состава гена: существуют подтипы s (s1a, s1b, a1c, s2) и подтипы m (m1 и m2). Максимальной цитотоксической активностью характеризуются штаммы s1m1; при этом же генотипе отмечается самая высокая плотность колонизации *Hp* в СОЖ. Штаммы с аллелью s2m2, наоборот, являются малопатогенными [63,84,85,89,96]. Кроме того, *VacA* ингибирует синтез HCl, стимулирует образование пепсиногенов в пилорических и фундальных железах СОЖ, нарушает процесс распознавания *Hp* клетками иммунной системы.

Установлена взаимосвязь между генотипами *CagA и VacAs: у* большинства *CagA* позитивных пациентов определяется *VacAs1*. Таким образом, *VacA*, вероятно, является дополнительным к *CagA* фактором патогенности *Hp* [26].

Штаммы *Hp* в зависимости от наличия или отсутствия *CagA и VacA* относят к двум группам. Первую из них составляют бактерии, имеющие в своем составе ген *CagA* и *VacA*, а вторую – только *VacA*, но не имеющие островка патогенности. Показано, что именно для первой разновидности *Hp* характерен высокий вирулентный потенциал [78,99].

В эксперименте было показано, что воздействие *VacA* на эпителиоциты СОЖ приводит к нарушению морфофункционального состояния их цитомембран. Вследствие этого альбумины могут использоваться Hp для обеспечения своей жизнедеятельности. *VacA* активирует процессы апоптоза, которые дополнительно усиливает аммоний, образующийся при гидролизе мочевины [18,109].

Hp свойственна функция адгезии к эпителиоцитам СОЖ, что обеспечивается контактом между его антигенами и рецепторами на наружной мембране клеток СОЖ. В значительной степени этот процесс регулируется геном *Blood group associated binding adhesion - BabA* .

К настоящему времени описано два его варианта: *А и В*. Кроме того, выделяют также генотипы *BabA A1 и A2*, различия между которыми состоят в определенной последовательности нуклеотидов, детерминирующих синтез специфического протеина- адгезина. Последний обеспечивает фиксацию *Hp* на эпителиальном покрове СОЖ. Ген, кодирующий белок BabA, был идентифицирован как *BabA2* [18,26,34,55,79,80,104,111,113]. Описаны и другие факторы адгезии *Hp*, в частности *SabA, Alp A, B, hpa A*.

SabA (sialic acid-binding adhesin) способствует связи микроорганизма с сиалосодержащими структурами СОЖ. Ген *SabA,* отвечающий за продукцию белка *SabA*, способствует персистенции *Hp* и поддержанию хронического воспаления в СОЖ.

Alp A/B (adherence-associated lipoprotein A and B) – гомологичные гены *Hp,* кодирующие синтез одноименных поверхностных адгезинов. *Alp B*, кроме того, участвует в образовании биопленок.

HpaA (adhesin gene of Helicobacter pylori) также принимает участие в процессе фиксации инфекта к цитоплазме клеток [26,34,78]. Ген *HpaA* кодирует синтез одноименного белка, стимулирующего адгезивные свойства *Hp* [26,91].

Рядом исследователей была высказана гипотеза, что сочетание нескольких факторов патогенности может усиливать эффект каждого из них в отдельности.

Наиболее известной является комбинация генов *CagA + VacA s1 + Bab A2* (триплекс генов), носительство которой сопряжено с риском усиления активности воспаления в СОЖ, запуском каскада Коррея с исходом в канцерогенез [29,46,88,97,118].

Ген цитотоксичности – *IceA (induced by contact with epithelium)* также входит в структуру PAI. Аллель *IceA1* стимулирует воспалительный процесс в СОЖ, обеспечивая контакт *Hp* с клетками эпителия и повышая миграцию нейтрофильных лейкоцитов [49,86,87,102,106,110,117].

Кроме четырех хорошо изученных основных факторов патогенности, описанных выше *(CagA, VacA, BabA и IceA*), существуют и менее исследованные гены, среди которых следует назвать группы *Hop - Hp outer membrane protein* (*Q, Z, P)* и *Oip A* [30].

Гены семейства *Hop* обеспечивают образование специфических протеинов, способствующих колонизации СОЖ *Hp*. *Hop Q* ассоциируется с наличием в геноме инфекта *СagA и VacA s1*. Показано, что *Hop Q* чаще выделяется от больных, имеющих ЯБ желудка и ДПК, то есть может рассматриваться как один из факторов язвообразования в верхних отделах пищеварительного тракта [29,108].

Ген *Oip A (outer inflammatory protein)* выявляется у всех *Hp*-инфицированных лиц и может иметь 2 состояния: функциональное (on) и нефункциональное (off). В первом случае ген *Oip A* кодирует синтез одноименного белка, являющегося фактором вирулентности. Пациенты с таким генотипом инфекта, как правило, имеют высокую обсемененность СОЖ *Hp,* выраженную инфильтрацию ее нейтрофилами, у них чаще выявляется атрофический гастрит и интестинальная метаплазия СОЖ. Этот ген ассоциируется с *CagA*+ статусом [57,71,82,87,90,98,110].

Большое значение для выживания *Hp* в организме человека имеет способность микроба к образованию биопленок, зависящая как от факторов окружающей среды (температура, концентрация кислорода, pH и др.), так и от структуры генома бактерии. Формирование биопленок снижает эффективность антихеликобактерной терапии, а препараты, направленные на уменьшение интенсивности их образования могут способствовать успешному лечению *Hp*- ассоциированной патологии [52,58,61,100,103,107].

Вопрос о том, в какой степени генетическая характеристика *Hp* оказывает влияние на клинические, эндоскопические и морфологические проявления при *Hp*- ассоциированных хронических заболеваниях верхнего отдела пищеварительного тракта, остается малоизученным. Абсолютное большинство работ посвящено анализу влияния *CagA и VacA* – статуса на клинико-патогистологическую феноменологию при хроническом гастрите и ЯБ. Т.В.Мишкиной, В.А.Александровой, А.Н.Суворовым (2007) в результате обследования большой группы детей и подростков в возрасте от 7 до 18 лет (179 человек) была установлена зависимость эндоскопической картины от генотипа *Hp.* При гиперпластических и язвенных изменениях СОЖ достоверно чаще встречались *CagACagHVacAs1 и CagACagHVacAs2* генотипы, при поверхностном процессе в СОЖ доминировали *CagA* – отрицательные генотипы: *VacAs1 и VacAs2*. На основании результатов работы авторы делают заключение о наличии взаимосвязи между характером макроскопических нарушений в СОЖ и генотипом *Hp* [27]. К аналогичному заключению пришла А . А .Прокофьева (2011), установившая высокую сопряженность между наличием *CagA*-ассоциированных штаммов *Hp* и развитием ЯБ ДПК. Такие пациенты чаще предъявляли жалобы, свидетельствовавшие о высокой кислотообразующей функции (изжога, отрыжка кислым); кроме того, у них имело место снижение общей иммунологической защиты организма, что, по мнению автора, явилось одной из причин развития у этой категории больных вторичной антибиотикорезистентности [32].

По данным Е.В.Абдуллиной (2013), среди детей и подростков с *Hp*-ассоциированными хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны практически каждый второй пациент имеет *CagA* – положительный статус. Такой генотип *Hp* ассоциирован с эрозивно- язвенными поражениями ДПК (в среднем 73,9%). Инфицирование *CagA* – позитивными штаммами *Hp* сопровождается более частыми рецидивами заболевания; риск формирования эрозивно- язвенных поражений СОЖ возрастает в 4 раза, а кишечной метаплазии – в 5 раз. При морфологическом исследовании такие больные, как правило, имеют высокую общую обсемененность СОЖ, выраженную лимфоцитарную инфильтрацию и даже признаки интестинальной метаплазии. По мнению автора, исследование генотипа *Hp* целесообразно использовать для прогнозирования течения заболевания [1]. Результаты исследования Э.В.Дудниковой с соавторами (2016) указывают на прямую связь факторов патогенности *Hp (CagA, VacA и DupA*) с формированием атрофических изменений в СОЖ в детском и подростковом возрасте [9].

Если в приведенных выше работах доказывается наличие прямой взаимосвязи между обнаружением гена *CagA* и признаками атрофии в СОЖ, то данные, полученные в работе К.С.Печкиной (2015) противоречат этому положению. Автор не получила достоверных различий в частоте этого феномена между подгруппами пациентов детского и подросткового возраста с *CagA+* и *CagA-* генотипами Нр. При этом все случаи регистрации эрозий в слизистой оболочке желудка приходились исключительно на больных с *CagA+* статусом. Для такого гастродуоденита были характерны умеренно выраженный и умеренно активный гастрит с высокой или умеренной степенью обсеменения СОЖ. У *CagA+* пациентов чаще наблюдались внежелудочные проявления патологии, такие как железодефицитная анемия, аллергическая симптоматика [31]. Выявлена сильная прямая корреляционная связь между генотипами Нр VacAs1m1 и выраженностью патологического процесса при хронических гастродуоденальных заболеваниях [23].

В ряде исследований было установлено, что результативность антихеликобактерной терапии во многом зависит от генетической характеристики *Нр*. Показано, что при инфицировании больных *CagA*-позитивными штаммами *Нр* ее эффективность существенно уменьшается [14,41,49]. По данным А.А.Нижевича (2010), отсутствие *CagA* в генотипе инфекта является предиктором успешной эрадикации при *Нр*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваниях [28].

Влияние других генов островка патогенности на клинические, эндоскопические, морфологические проявления болезней верхних отделов пищеварительного тракта исследовано недостаточно.

Существуют данные о том, что наличие в геноме *Нр BabA2* увеличивает риск развития ЯБ ДПК, осложнений *Нр*-инфекции и формирования аденокарциномы желудка [18], а его отсутствие улучшает результаты антихеликобактерной терапии [28].

Что касается такого фактора патогенности, как *IceA*, то еще R. M. Peek с соавторами в 1998 г показали ассоциации аллели *IceA1* с возникновением язвенного дефекта в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у взрослых [48]. Вследствие того, что наличие данного гена способствует усилению воспалительной инфильтрации СОЖ, у таких пациентов также чаще имеет место выраженный активный *Hp*-ассоциированный хронический гастрит [78]. Отсутствие *IceA1* в геноме детей и подростков с гастродуоденальной патологией, по данным исследования А.А.Нижевича (2010), сопряжено с лучшими результатами антихеликобактерного лечения [28]. Тем не менее, по мнению Н.В.Барышниковой с соавторами (2009), оценить роль этого гена и протеина, продукцию которого он кодирует, в патогенезе инфекции *Hp* достаточно сложно [34].

Весьма важным в практическом отношении является то обстоятельство, что у одного и того же индивидуума, инфицированного пилорическим хеликобактериозом, одновременно могут выявляться штаммы *Hp*, имеющие различную генетическую характеристику. Например, в этих случаях, может наблюдаться сосуществование *CagA* - *VacA* позитивного и негативного *Hp*. Это может быть следствием рекомбинации между штаммами, которая постоянно осуществляется микроорганизмом с целью его лучшей приспособляемости к условиям существования в желудочно-кишечном тракте хозяина. Другая причина данного явления – суперинфекция. При проведении антихеликобактерной терапии у данной категории пациентов 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 [18,38].

В последние годы получены данные, согласно которым патогенный эффект *Hp* при хронической патологии верхнего отдела пищеварительного тракта значительно усиливается при персистировании в слизистой оболочке желудка вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ). Показано, что при наличии такого микст- инфицирования (*Hp* + ВЭБ) в СОЖ наблюдается усиление и увеличение площади воспаления, более частая регистрация атрофического процесса в СОЖ [41]. В исследованиях Г.В.Волынец с соавт. (2018) установлено, что вирусно- бактериальное коинфицирование СОЖ (*Hp* + ВЭБ) сопровождается характерной эндоскопической картиной слизистой оболочки нижней трети пищевода, кардии, фундального отдела и антрума, а также бульбарного отдела ДПК в виде отека и гиперемии, появления узловатости, эрозий и язв. При морфологическом исследовании у этой категории пациентов регистрируются более выраженные изменения СОЖ, что проявляется дистрофией поверхностного эпителия, повышением числа межэпителиальных лимфоцитов, инфильтрацией собственной пластинки [30,43].

Таким образом, генетическая характеристика *Hp* играет важнейшую роль в реализации патогенного эффекта бактерии на СОЖ. Это, несомненно, оказывает влияние не только на особенности клинических проявлений и эндоскопической картины, но в значительной степени определяет характер и степень выраженности структурных нарушений в СОЖ. Последнее обстоятельство детерминирует прогноз заболевания и эффективность антихеликобактерной терапии. Однако многие вопросы влияния различных штаммов *Hp* на течение хронической воспалительной патологии верхних отделов пищеварительного тракта остаются малоисследованными, что определило цель и задачи настоящей работы.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Материалом для работы послужили данные обследования 128 пациентов с *Hp*-ассоциированным ХГ, в том числе 86 подростков: 46 юношей и 40 девушек в возрасте от 12 до 19 лет (Ме = 16,2 лет [13,8 - 17,6 лет]) и 42 молодых взрослых: 25 мужчин и 17 женщин в возрасте от 19 до 40 лет (Ме = 24,3 года [21,8 - 36,7 лет]).

Предварительно перед стартом работы она прошла утверждение на локальном Этическом Комитете государственного федерального бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. Каждый пациент или его законный представитель (для лиц моложе 15-ти лет) после предварительного ознакомления с планируемой работой подписал информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты подросткового возраста были обследованы в специализированном дневном гастроэнтерологическом отделении ГУЗ Ярославской области «Детская клиническая больница № 1», а взрослые лица - в отделении гастроэнтерологии НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД». По результатам обследования у всех пациентов был верифицирован диагноз «*Hp*-ассоциированный хронический гастрит».

Критериями включения в исследование были следующие:

1. Возраст пациентов в группе подростков - от 12 до 18 лет, в группе молодых людей — от 19 до 40 лет;

2. Наличие *Hp*-ассоциированного хронического гастрита;

3. Отсутствие сопутствующих хронических заболеваний, способных изменить течение хронического гастрита;

4. Отсутствие в анамнезе оперативных вмешательств на органах

брюшной полости, за исключением аппендэктомии;

5. Отсутствие перенесенных за 4 недели, предшествующих настоящему обследованию, острых вирусных или бактериальных инфекций;

6. Наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, полученного от пациента или его законного представителя (для подростков, моложе 15 лет).

Критериями исключения из исследования были следующие:

1. Возраст пациентов младше 12 и старше 40 лет;

2. Наличие у пациента сопутствующих хронических заболеваний, способных изменять течение хронического гастрита или оперативных вмешательств на органах брюшной полости (кроме аппендэктомии);

3. Перенесенные за 4 недели, предшествующих настоящему обследованию, острые вирусные или бактериальные инфекции.

4. Отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, полученного от пациента или его законного представителя (для подростков моложе 15 лет).

2.1 Оценка анамнестических данных

Наиболее значимыми факторами риска ХГ явились: наследственная отягощенность по заболеваниям ЖКТ, гипокинезия, табакокурение, наличие атопических заболеваний, паразитозы, неблагоприятные условия жизни.

Результаты анализа анамнестических данных представлены в таблице 1.

Таблица 1

Частота встречаемости неблагоприятных

анамнестических факторов у пациентов с ХГ

Неблагоприятные анамнестические факторы	Абс.число	Частота (%)
Заболевания ЖКТ у родственников 1-й линии родства	95	74,2
Неблагоприятные условия труда[1]	34	26,6
Неудовлетворительные жилищно-бытовые условия	78	60,9
Табакокурение	85	66,4
Стрессовые ситуации в анамнезе	61	47,7
Наличие животных в семье	95	74,2
Гипокинезия	72	56,3
Атопические заболевания	78	60,9
Белково энергетическая недостаточность	20	15,6
Избыток массы тела и ожирение	43	33,6
Инфекционные заболевания органов пищеварения	32	25,0
Паразитарные заболевания органов пищеварения	99	77,3

Примечание: [1] – оценивалось только в группе взрослых лиц молодого возраста (n=42).

Данные по длительности заболевания представлены в таблице 2. Длительность заболевания у большей части пациентов (73,4%) превышала 1 год.

Таблица 2

Длительность заболевания у пациентов с ХГ

Длительность заболевания	Абсолютное число	Частота (%)
Менее 1 года	34	26,6
1 – 3 года	38	29,7
Более 3 лет	56	43,7

2.2. Клиническое обследование

При оценке **абдоминального болевого синдрома** учитывали следующие характеристики болей:

- локализация;
- время возникновения;
- связь с приемами пищи;
- характер болей;
- продолжительность;
- частота;
- выраженность;
- провоцирующие боль факторы;
- факторы, облегчающие боль.

Характеристики абдоминального синдрома представлены в таблице 3.

Таблица 3

Характеристики абдоминального синдрома у пациентов с ХГ (%)

Характеристики синдрома абдоминальной боли	Возрастные группы	
	Подростки (n = 86)	Лица молодого возраста (n = 42)
Локализация болевого синдрома		
Эпигастральная область	39,5	33,3
Панкреатодуоденальная зона	38,4	33,3
Околопупочная область	22,1	33,3
Связь болей с приемом пищи		
Натощак	62,8	50,0
В течение получаса после приёма пищи	31,4	28,6
Ночные боли	34,9	45,2
Варианты болевого синдрома		
Колющие схваткообразные	24,4	26,2
Тупые ноющие	75,6	73,8
Длительность болевого синдрома		
Кратковременные	72,0	71,4
Длительные	28,0	28,6

Окончание таблицы 3

Частота возникновения болевого синдрома		
Частые	86,6	83,3
Редкие	13,4	16,7
Интенсивность болевого синдрома		
Слабые или умеренной интенсивности боли	87,2	80,9
Интенсивные боли	12,8	19,1
Условия прекращения болей		
Проходят самопроизвольно	53,7	52,4
Прием пищи уменьшает или полностью купирует боль	53,7	52,4
Для купирования боли необходим прием лекарственных препаратов	11,6	16,7

Примечание: возрастные различия отсутствуют; $p > 0,05$

Таким образом, возрастных особенностей болевого синдрома в выделенных группах пациентов не отмечено.

При анализе симптоматики **диспепсического синдрома** оценивали отрыжку, наличие ощущений тяжести в эпигастральной области, быстрого насыщения при приеме пищи, неприятного запаха изо рта, метеоризма, снижения аппетита. Частота указанных признаков также не имела статистически значимых возрастных различий (таблица 4).

Таблица 4

Характеристики диспепсического синдрома у пациентов с ХГ (%)

Варианты проявлений диспепсии	Возрастные группы	
	Подростки (n = 86)	Лица молодого возраста (n = 42)
Отрыжка	62,8	57,1
Кислый привкус во рту	11,7	16,7
Ощущение горечи во рту	11,7	14,3
Изжога	17,4	23,8
Тошнота	34,9	28,6
Галитоз	82,6	83,3
Метеоризм	68,6	71,4
Констипация	31,4	31,0
Снижение аппетита	51,1	57,1

Примечание: возрастные различия отсутствуют; $p > 0,05$

Наиболее частыми проявлениями синдрома **хронической интоксикации** были: бледность и сухость кожных покровов (54,7% и 59,5% среди подростков и лиц молодого возраста соответственно), фолликулярный кератоз (23,3% и 26,2%), обложенность языка (83,7% и 90,5%).

Оценка функционального состояния автономной нервной системы с помощью таблиц сводных вегетативных проявлений (А.М.Вейн с соавторами 1998, 2003) показала, что у 87,2% подростков и 88,1% лиц молодого возраста имеет место синдром вегетативной дистонии (СВД) с преобладанием парасимпатикотонических влияний. Статистически значимых различий в частоте СВД, а также его отдельных клинических проявлений у пациентов двух возрастных групп не выявлено.

ГЛАВА 3. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем пациентам осуществляли:

1. Лабораторное обследование, включавшее клинический и биохимический анализы крови, выявление паразитарных инвазий, оценку плазменных биомаркеров состояния СОЖ (гастрина-17, пепсиногенов I и II, титра антител G к антигенам *Hp*), генетическое типирование штаммов бактерии.
2. Эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с забором фрагментов слизистой оболочки тела желудка, антрума и последующим патогистологическесми исследованием материалов биоптатов.
3. Эндоскопическую и компьютерную pH-метрии с целью оценки функции кислотообразования.
4. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ).

3.1. Лабораторное и паразитологическое обследование.

Проводились клинический анализ крови с определением СОЭ, клинический анализ мочи. Анализировали показатели функции печени (маркеры цитолиза и холестаза), уровни глюкозы, липазы и амилазы.

В дуоденальном содержимом и кале выявляли цисты простейших и яйца глистов. Серологическое исследование предусматривало оценку титров антител к антигенам токсокар, акарид и лямблий (тест-системы производства фирмы «Вектор-Бест», метод ИФА):

- «Лямблия – антитела – ИФА – БЕСТ»;
- «Аскарида – IgG – ИФА – БЕСТ»;
- «Токсокара – IgG – ИФА – БЕСТ».

При диагностике лямблиоза учитывали наличие следующих признаков:

- Клинических: повышенная пигментация кожи, фолликулярный кератоз, симптом «бабочки»;
- Лабораторных: гипербилирубинемия, повышение количества эозинофилов и лимфоцитов в анализах крови;
- Эхогепатографических: увеличение размеров печени, усиление ее сосудистого рисунка;
- Эндоскопических: снижение высоты и увеличение расстояния между складками ДПК, признаки хронического дуоденита;
- Морфологических: наличие эозинофильной и лимфоцитарной инфильтрации слизистой желудка и ДПК.

Результаты лабораторного и паразитологического обследования пациентов представлены в таблице 5. Установлено, что более чем у половины больных с ХГ регистрируется относительный лимфоцитоз, а у каждого десятого – эозинофилия, что, вероятно, обусловлено наличием глистно-паразитарной инвазии.

Практически у каждого второго пациента диагностирован лямблиоз, в 9,4 % случаев аскаридоз, в 3,9% токсокароз; у 15 больных (11,7%) глистно-паразитарная инвазия носила сочетанный характер.

Изменения в биохимическом анализе крови связаны с вовлечением в патологический процесс печени, поджелудочной железы и кишечника. В результате лабораторного и инструментального обследования у наших пациентов выявлена сопутствующая гастроэнтерологическая патология, представленная функциональным билиарным пузырным расстройством (37,5%), билиарным сладжем (39,1%), функциональным расстройством панкреатического сфинктера Одди (51,6%), гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) (21,1%), лактазной недостаточностью (7,0%). Значимых возрастных различий в частоте указанных заболеваний и патологических состояний не обнаружено.

Таблица 5

Результаты лабораторного и паразитологического обследования пациентов с хроническим гастритом (%)

Перечень отклонений	Возрастные группы	
	Подростки (n = 86)	Лица молодого возраста (n = 42)
Эозинофилия	10,5	11,9
Лимфоцитоз	58,1	59,5
Повышение уровня трансаминаз печени	8,1	11,9
Повышение активности щелочной фосфатазы	25,6	26,2
Повышение активности панкреатической липазы	25,6	31,0
Креаторея	25,6	26,2
Амилорея	50,0	59,5
Стеаторея 2 типа	10,5	11,9
Лямблиоз	50,0	52,4
Аскаридоз	8,1	11,9
Токсокароз	3,5	4,8

Примечание: возрастные различия отсутствуют; $p > 0,05$

С целью оценки функции фундальных и пилорических желез СОЖ проводили исследования биомаркеров сыворотки крови:

- гастрина-17 (G-17);
- пепсиногена I (PgI);
- пепсиногена II (Pg II);
- титра антител класса G к антигенам *Hp* (анти*Hp* – IgG).

Использовали набор химических реактивов «Гастропанель» (производство «Biohit», Финляндия).

3.2. Диагностика инфицирования *Hp*

Проводили:

- При эндоскопическом исследовании: уреазный тест (тест-система НИИ ЭКФ, г. Санкт – Петербург);
- При морфологическом исследовании биоптатов СОЖ: бактериоскопию со стандартной окраской и оценкой степени колонизации *Hp* по визуально-аналоговой шкале;
- детекция ДНК *Hp* — при помощи полимеразной цепной реакции (тест-система фирмы «ДНК-Технология», Москва).

3.3. Определение факторов патогенности в структуре генома *Hp*

Методом полимеразной цепной реакции выявляли наличие следующих факторов патогенности:

- цитотоксин-ассоциированные гены: *CagA, M, T, H, C, F, E;*

- вакуолизирующий цитотоксин А *(VacAs1 и VacAs2);*

- ген 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;*

- ген, кодирующий субъединицы уреазы В *(UreB) и I (Ure I).*

В работе использовались тест-системы фирмы «ДНК-технология» (г.Москва).

3.4. Эндоскопическое обследование

Перед выполнение ЭГДС каждый пациент подписывал информированное согласие на эндоскопическое вмешательство. ЭГДС осуществляли в утренние часы до приема пищи с применением гастроскопической установки MAYAMED, модель MY-P006C производства Guangdong, Mainland (Китай). Осуществляли макроскопическую оценку слизистой оболочки желудка и ДПК. Всем пациентам был выполнен забор биопсийного материала из средней трети передней и задней стенок тела желудка, антрального отдела (на 2 см выше привратника по большой и малой кривизне) и из области верхнего изгиба и нисходящей части двенадцатиперстной кишки.

3.5. Гистологическое исследование материалов биопсии

Выполнялось в патологоанатомическом отделении ГБУЗ ЯО «Областная онкологическая больница» кандидатом медицинских наук доцентом А.С. Надежиным.

Патогистологическая оценка биопсийного материала проводилась в соответствии со стандартной визуально-аналоговой шкалой. Определялись:
- степень обсеменённости СОЖ *Helicobacter pylori*;
- активность воспалительного процесса (по степени инфильтрации слизистой оболочки сегментоядерными нейтрофилами);
- выраженность воспалительного процесса (по степени инфильтрации слизистой оболочки желудка лимфоцитами и плазмоцитами);
- морфологические признаки атрофии слизистой оболочки тела желудка, антрального отдела и ДПК;
- наличие кишечной метаплазии в СОЖ.

Для каждого из перечисленных параметров, используя критерии визуально-аналоговой шкалы, выделяли 3 градации:
- незначительную;
- умеренную;
- выраженную

3.6. Оценка кислотообразования в слизистой оболочке желудка

С этой целью применяли 5-канальную внутрижелудочную рН-метрию, данные которой обрабатывали на программно-аппаратном комплексе, включающем прибор «Гастроскан-5» (производство НПО «Исток-Система», г. Фрязино) и персональный компьютер. У части пациентов проводили эндоскопическую рН-метрию ацидогастрометром (изготовитель - НПО «Исток-Система»).

3.7. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости

Осуществлялось с использование ультразвукового сканера «Aloka – SSD – 1400», оснащенного стандартными датчиками с частотой 3,5 – 5 МГц. Оценивались следующие показатели:

- линейные размеры печени, поджелудочной железы, желчного пузыря и селезенки;
- характер сосудистого рисунка;
- эхоплотность паренхиматозных органов;
- эхоструктура паренхиматозных органов;
- форма желчного пузыря;
- наличие осадка в полости желчного пузыря;
- изменения стенок желчного пузыря.

3.8. Математический анализ

Статистическая обработка цифрового материала проводилась с применением пакета прикладных программ «StatPlus 2009» в среде WINDOWS XP.

Рассчитывали средние (M), их ошибки (m), медиану (Me) и интерквартильный интервал (Q25 - Q75). Для анализа распределения данных применяли признак Шапиро-Уилка. В случаях нормального распределения использовали критерий Стьюдента, в остальных случаях – критерий Манна-Уитни, значимость различий процентных долей оценивали при помощи углового преобразования Фишера.

Применяли факторный анализ и корреляционный анализ по Спирмену.

Информационную ценность признака анализировали по методу Кульбака. С помощью последовательного анализа А. Вальда разработали диагностическую таблицу.

Пороговой величиной статистической достоверности цифровых данных являлся уровень $p < 0,05$.

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА У ПОДРОСТКОВ И ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ *HELICOBACTER PYLORI*

4.1. Частота встречаемости факторов патогенности *Hp* при хроническом гастрите у подростков и лиц молодого возраста

При типировании *Hp* у 128 пациентов с *Hp*-ассоциированным ХГ штаммы инфекта, имеющие в структуре генома более двух из изучаемых факторов патогенности, обнаружены в 73 случаях (57%). Частота встречаемости высокопатогенных штаммов *Hp* была практически равной у подростков и лиц молодого возраста: 55,8% и 59,5% соответственно, $p > 0,05$.

Известно, что ведущую роль в возникновении и поддержании хронического воспалительного процесса в СОЖ играет участок ДНК *Hp*, получивший наименование «островка патогенности» (pathogenicity island - PAI) [78]. Наиболее значимой структурной единицей последнего является цитотоксин- ассоциированный ген *CagA*. Протеин, синтез которого кодирует *CagA*, рассматривается в качестве одного из главных факторов патогенности Hp [3,26,34,38].

Наряду с *CagA* важную роль в формировании хронического воспалительного процесса в СОЖ при Hp-ассоциированной гастродуоденальной патологии играют и другие гены PAI, кодирующие образование различных цитотоксинов [78]. Частота их выявления у лиц молодого возраста оказалась несколько большей, чем у подростков, однако достоверных различий этих показателей в возрастных группах не обнаружено (таблица 6).

Таблица 6

Частота выявления генов *CagPAI* у пациентов с ХГ (%)

Наименование генов *CagPAI*	Возрастные группы	
	Подростки (n = 86)	Лица молодого возраста (n = 42)
CagA	41,9	54,8
CagF	41,9	57,1
CagC	53,5	59,5
CagM	34,9	52,3
CagT	44,2	57,1
CagH	48,8	61,9
CagE	55,8	61,9

Примечание: достоверных различий между возрастными группами не получено (р> 0,05)

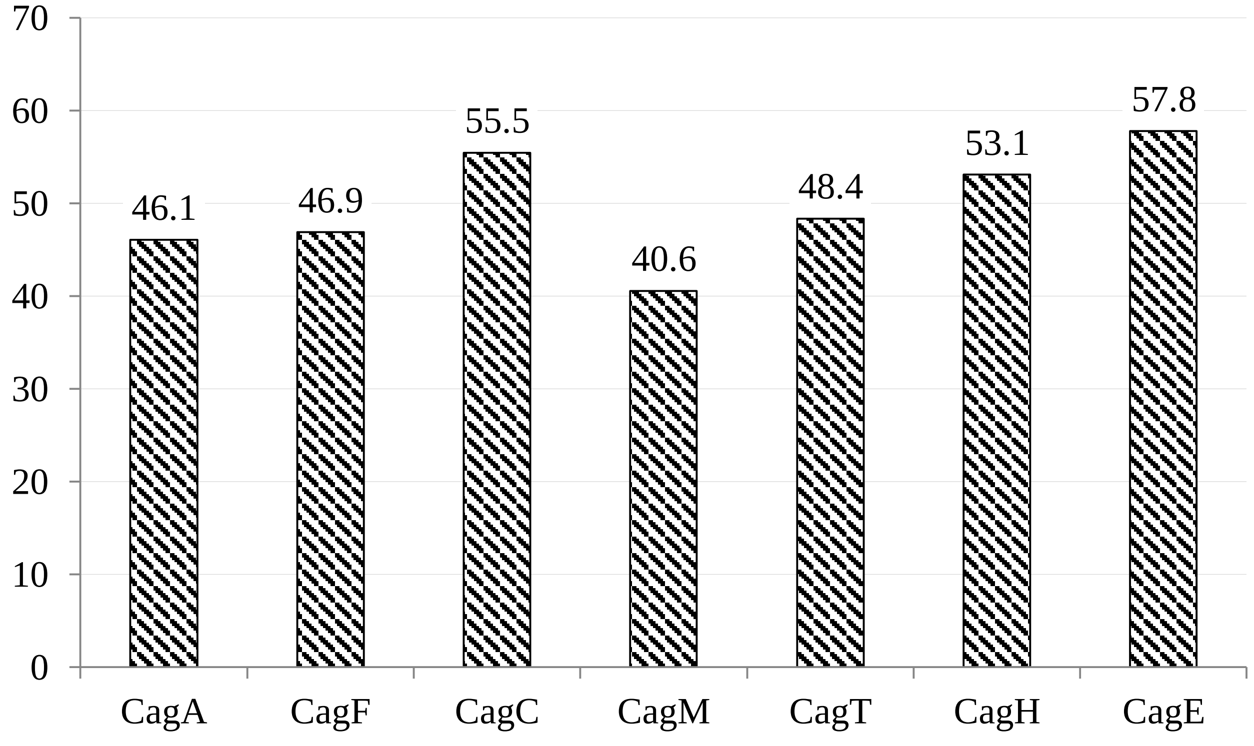

Рисунок 1. Частота выявления генов *CagPAI* у пациентов с ХГ (подростки и лица молодого возраста, %).

На рисунке 1 представлена частота обнаружения генов *CagPAI* в обобщенной группе больных ХГ (подростки + лица молодого возраста).

Ген *CagA* выявлялся у пациентов из группы подростков и лиц молодого возраста в 46,1% случаев. У почти половины пациентов как из группы подростков, так и из группы лиц молодого возраста определялись другие гены группы *Cag*.

Частота выявления других факторов патогенности *Hp* приведена в таблице 7.

Таблица 7

Частота обнаружения генов PAI *Hp* при ХГ у лиц молодого возраста (%)

Факторы патогенности *Hp*	Возрастные группы	
	Подростки (n = 86)	Лица молодого возраста (n = 42)
VacAs1	58,1	73,8
VacAs2	7,0	4,8
IceA	27,9	38,1
BabA	34,9	45,2
UreB	79,1	83,3
UreI	34,9	40,5
HpaA	76,7	83,3
AlpB	79,1	83,3
OipA	62,8	81,0*

Примечание: * - p <0,05; ** - p <0,01; ***- p < 0,005

Таким образом, абсолютное большинство факторов патогенности *Hp встречается* с сопоставимой частотой как среди подростков, так и среди взрослых лиц. Исключение составил только ген *Oip A*, который статистически значимо чаще регистрировался в старшей возрастной группе.

Одним из важнейших свойств *Hp* является способность к выработке уреазы [26,38,45,75]. Проведенное исследование показало, что у большинства пациентов (103 из 128 – 80,5%) обнаруживался ген *UreB*, кодирующий синтез одной из структурных субъединиц фермента [41,78].

У каждого третьего больного (36,7%) регистрировались штаммы *Hp*, содержащие уреазу I (*Ure I*) - одного из маркеров высокой патогенности инфекта [18,34].

Ген *CagA* обнаруживался в 45,3% случаев, ген вакуолизирующего цитотоксина - *VacAs1* у 2/3 больных (63,3%), а *VacAs2* лишь у 6,3%. Несколько реже (38,3%) выявлялся фактор патогенности, обозначаемый как *BabA*, в 31,3% случаев - *IceA*.

С большой частотой в материалах гастробиоптатов определялись факторы, способствующие адгезии бактерии на эпителиоцитах СОЖ, а также образованию биологических пленок: *HpaA*–78,9%; *AlpB*–80,5% и *OipA*— 68,8%.

Проведенные исследования (таблица 8) показали, что распределение по этому признаку в обеих возрастных группах было практически одинаковым. В 97,9% случаев у подростков и в 100% случаев у лиц молодого возраста зафиксировано сочетание нескольких факторов патогенности *Hp*. Более чем у половины пациентов (52,1% и 60% соответственно) одновременно определялось 10 и более факторов.

Таблица 8

Распределение пациентов по числу факторов патогенности в геноме *Hp* (%).

Общее число факторов патогенности *Hp*	Возрастные группы	
	Подростки (n = 48)	Лица молодого возраста (n = 25)
1 - 2	2,1	0,0
3 - 5	25,0	24,0
6 - 9	20,8	16,0
10 и более	52,1	60,0

На рисунке 2 представлено распределение больных по количеству факторов патогенности *Hp* в обобщенной группе больных ХГ (подростки + лица молодого возраста).

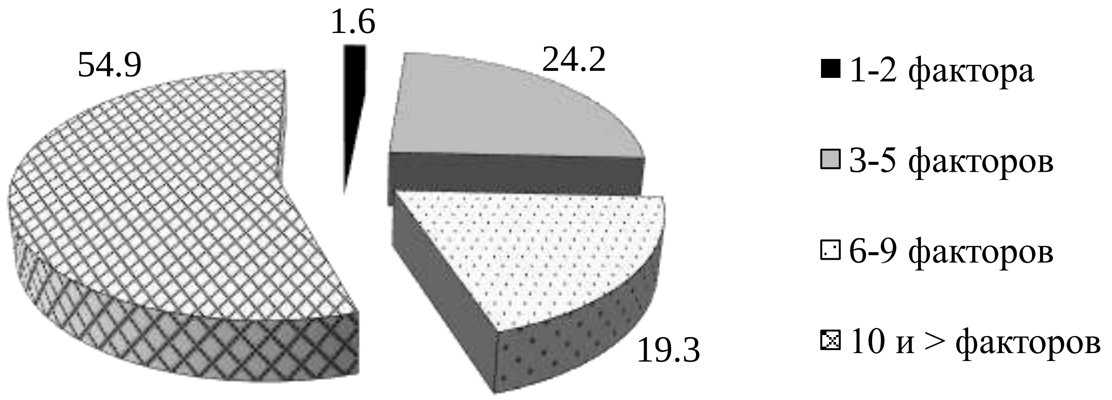

Рисунок 2. Распределение пациентов по количеству факторов патогенности Нр (подростки + лица молодого возраста, %).

На основании данных генетического типирования *Hp* и с учетом возраста все пациенты с ХГ были распределены на 4 подгруппы:

1. Подростки с ХГ, ассоциированным с малопатогенными штаммами *Hp* (n=38)
2. Подростки с ХГ, ассоциированным с высокопатогенными штаммами *Hp* (n=48)
3. Лица молодого возраста с ХГ, ассоциированным с малопатогенными штаммами *Hp* (n=17)
4. Лица молодого возраста с ХГ, ассоциированным с высокопатогенными штаммами *Hp* (n=25)

1 и 3 подгруппы были объединены в группу сравнения, 2 и 4 – в основную группу.

Критерием отнесения пациента в основную группу было наличие в геноме *Hp* ≥ 3 факторов патогенности.

4.2. Характеристика основных клинических синдромов ХГ в зависимости от штамма *Hp*.

Сопоставление клинических проявлений трех ведущих синдромов ХГ: абдоминального, диспептического и интоксикационного в выделенных группах пациентов показало следующее. Болевой синдром зарегистрирован в 100% случаев, его основные характеристики представлены в таблице 9. Установлено, что во всех подгруппах пациентов доминировали поздние боли с преимущественной локализацией в эпигастральной и пилородуоденальной областях. По характеру боли чаще были тупыми, ноющими, слабой или умеренной интенсивности, исчезали после приема пищи или самопроизвольно. Каких-либо особенностей болевого синдрома, зависящих от возраста или характера *Hp*, не отмечено.

Таблица 9

Характеристики абдоминального синдрома

у пациентов с хроническим гастритом (%)

Характеристики болевого синдрома	Подростки (n = 86)		Лица молодого возраста (n = 42)	
	Группа сравнения (n = 38)	Основная группа (n = 48)	Группа сравнения (n = 17)	Основная группа (n = 25)
Преимущественная локализация болей				
Эпигастральная область	36,8	41,7	35,3	32,0
Пилородуоденальная область	36,8	39,6	35,3	28,0
Параумбиликальная область	26,4	18,7	29,4	32,0
Характер болей				
Поздние	60,5	64,6	58,8	56,0
Ранние	28,9	33,3	23,5	32,0
Ночные	34,2	35,4	41,2	48,0
Режущие	23,7	25,0	29,4	24,0
Ноющие	81,6	83,3	76,5	80,0
Эпизодические	68,4	68,8	70,6	72,0

Окончание таблицы 9

Регулярные	31,6	31,2	29,4	28,0
Слабые или умеренные	81,6	83,3	88,2	84,0
Интенсивные	18,4	16,7	11,8	16,0
Боль проходит самопроизвольно или в покое	50,0	52,1	47,1	56,0
Боль проходит после приема пищи	50,0	52,1	58,8	48,0
Для снятия боли требуется прием медикаментов	10,5	12,5	17,6	16,0

Примечание: p> 0,05

Симптоматика диспепсического синдрома также имела место у всех пациентов. Самыми распространенными его проявлениями были отрыжка, тяжесть в эпигастральной области, ощущение быстрого насыщения при приеме пищи, снижение аппетита, галитоз, вздутие живота (таблица 10). Значимых межгрупповых различий не зарегистрировано.

Таблица 10

Частота диспептических симптомов

у пациентов с хроническим гастритом (%)

Перечень диспептических симптомов	Подростки (n = 86)		Лица молодого возраста (n = 42)	
	Группа сравнения (n = 38)	Основная группа (n = 48)	Группа сравнения (n = 17)	Основная группа (n = 25)
Отрыжка	60,5	64,6	58,8	56,0
Кислый привкус во рту	10,5	12,5	17,6	16,0
Горечь во рту	10,5	12,5	11,7	16,0
Изжога	18,4	16,6	23,5	24,0
Тошнота	34,2	35,4	29,4	28,0
Галитоз	81,6	83,3	88,2	80,0
Вздутие живота	68,4	68,8	70,6	72,0
Констипация	31,6	31,3	29,4	32,0
Снижение аппетита	50,0	52,1	58,8	56,0

Примечание: p> 0,05

Межгрупповых различий в частоте встречаемости симптомов интоксикации (60,2 % больных) выявлено не было. Наиболее частыми из них были: бледность и сухость кожных покровов (38,2% и 50,7% среди пациентов группы сравнения и основной соответственно), фолликулярный кератоз (21,8% и 26,0%), обложенность языка (80,0% и 82,2%).

Оценка функционального состояния автономной нервной системы с помощью опросника А.М.Вейна с соавторами (1998) показала, что у 87,2% подростков и 88,1% лиц молодого возраста имеет место синдром вегетативной дистонии (СВД) с преобладанием парасимпатикотонических влияний. Статистически значимых различий в частоте СВД, а также его отдельных клинических проявлений у пациентов группы сравнения и основной группы не выявлено.

Таким образом, генетическая характеристика *Hp* не оказывает значительного влияния на клиническую феноменологию ХГ как у подростков, так и у взрослых лиц молодого возраста.

Таблица 11

Частота изменений, выявленных при лабораторном и паразитологическом обследовании пациентов с хроническим гастритом (%)

Перечень признаков лабораторных исследований	Подростки (n = 86)		Лица молодого возраста (n = 42)	
	Группа сравнения (n = 38)	Основная группа (n = 48)	Группа сравнения (n = 17)	Основная группа (n = 25)
Эозинофилия	10,5	10,4	11,8	12,0
Лимфоцитоз	52,6	62,5	52,9	56,0
Повышение уровней АсТ, АлТ	5,3	8,3	11,8	8,0
Повышение активности щелочной фосфатазы	26,3	29,2	29,4	32,0
Повышение активности панкреатической липазы	26,3	31,3	29,4	28,0
Креаторея	23,7	29,2	29,4	28,0

Окончание таблицы 11

Амилорея	50,0	50,0	52,9	56,0
Стеаторея 2 типа	10,5	10,4	17,6	16,0
Лямблиоз	50,0	50,0	47,1	48,0
Аскаридоз	7,9	10,4	11,8	12,0
Токсокароз	2,6	4,2	5,9	4,0

Примечание: $p > 0,05$

В результате лабораторного обследования (таблица 11) установлено, что более, чем у половины больных с ХГ регистрируются относительный лимфоцитоз, а у каждого десятого – эозинофилия. Практически у каждого второго пациента диагностирован лямблиоз, в 10,2% случаев—аскаридоз, в 3,9%—токсокароз; у части больных глистно-паразитарная инвазия носила сочетанный характер (11,7%).

С целью верификации причин изменений биохимических анализов крови были проведены дополнительные исследования, в ходе которых у наших пациентов выявлена сопутствующая гастроэнтерологическая патология, представленная функциональным билиарным пузырным расстройством (37,5%), билиарным сладжем (39,1%), функциональным расстройством панкреатического сфинктера Одди (51,6%), гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) (21,1%), лактазной недостаточностью (7%). Значимых межгрупповых различий в частоте указанных заболеваний и патологических состояний не обнаружено.

4.3. Характеристика эндоскопически визуализируемых изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при хроническом гастрите в зависимости от штамма *Hp*

Определение распространенности макроскопических признаков воспаления СОЖ, выявляемых при эндоскопии, продемонстрировало значимые межгрупповые различия как у подростков, так и у лиц молодого возраста (рисунки 3 и 4).

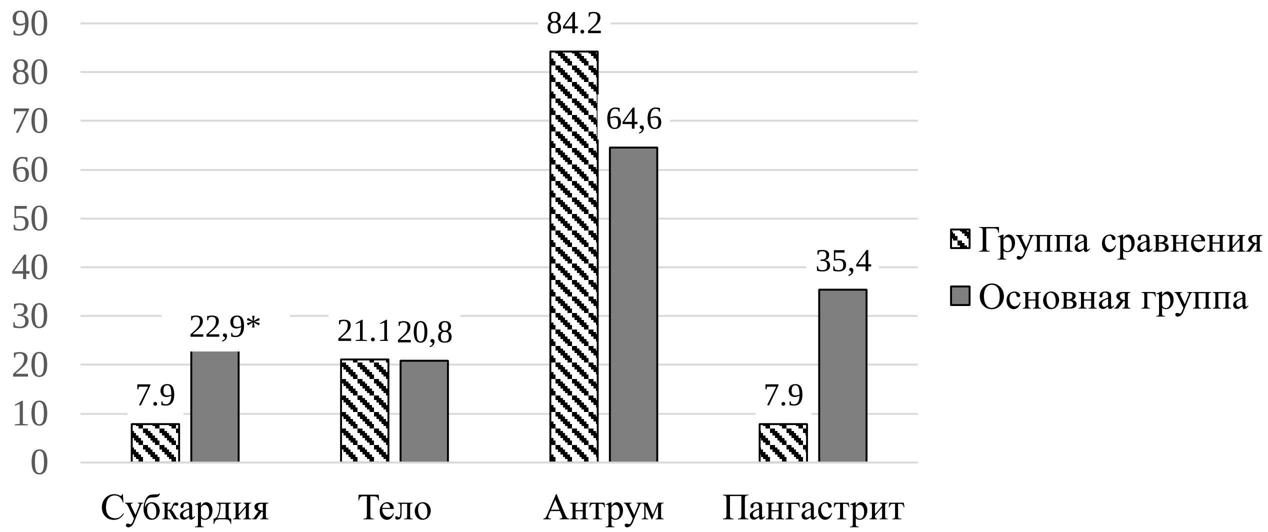

Рисунок 3. Частота обнаружения эндоскопически визуализируемых признаков воспаления в различных отделах СОЖ у подростков с ХГ (%).

Примечание: * - p <0,05

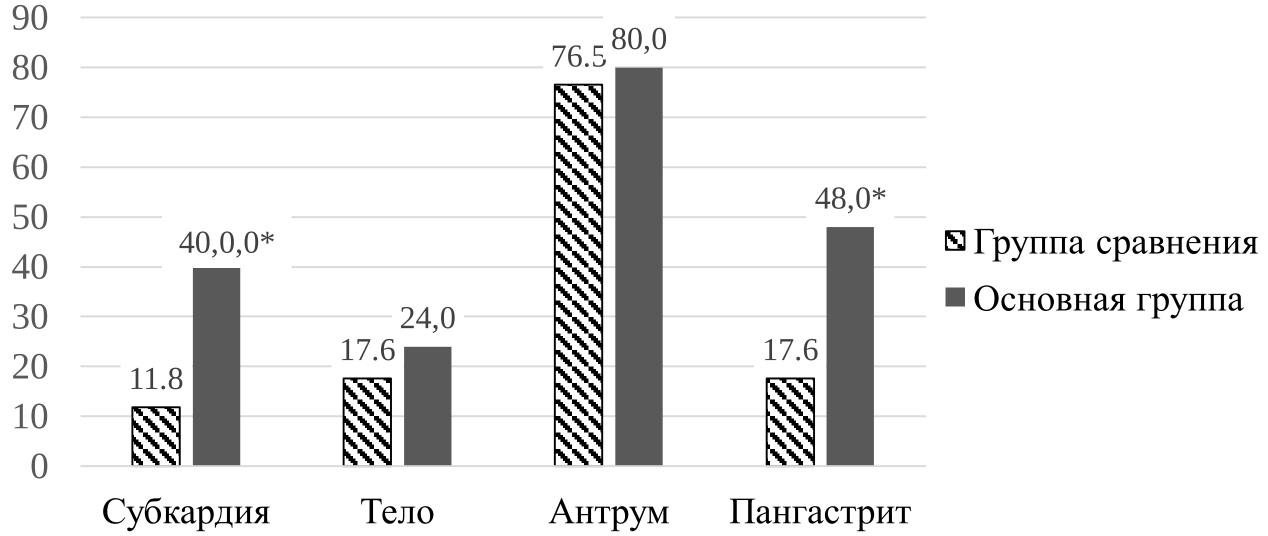

Рисунок 4. Частота обнаружения эндоскопически визуализируемых признаков воспаления в различных отделах СОЖ у лиц молодого возраста с ХГ (%).

Примечание: * - p <0,05

Колонизация СОЖ высокопатогенными штаммами *Hp* сопровождается увеличением площади воспаления. Так, число пациентов с пангастритом в основной группе значительно выше, чем в группе сравнения, у них значительно чаще регистрируется процесс в субкардии.

Оценка эндоскопически визуализируемых изменений СОЖ (таблица 12) показала, что среди больных, у которых обнаружены высокопатогенные штаммы Hp (основная группа), как у подростков, так у лиц молодого возраста, практически в половине случаев регистрируется выраженное воспаление; процесс в большинстве наблюдений носит гиперпластический характер, у каждого пятого пациента зафиксированы эндоскопические изменения, характерные для наличия атрофического процесса в СОЖ.

В группе сравнения, эндоскопическая картина соответствовала градациям незначительно выраженного или умеренного воспалительного процесса, носящего в большинстве случаев поверхностный характер. Признаки атрофии у этих пациентов встречались редко (5,3 % у подростков и 5,9 % у лиц молодого возраста).

Таблица 12

Характер и частота встречаемости эндоскопически визуализируемых изменений слизистой оболочки желудка у пациентов с хроническим гастритом в зависимости от штамма *Hp* (%)

Эндоскопические признаки	Подростки (n = 86)		Лица молодого возраста (n = 42)	
	Группа сравнения (n = 38)	Основная группа (n = 48)	Группа сравнения (n = 17)	Основная группа (n = 25)
Незначительное воспаление	28,9	8,3*	29,4	8,0*
Умеренное воспаление	52,7	43,8	52,9	44,0
Выраженное воспаление	18,4	47,9**	17,7	48,0*
Процесс поверхностный	55,3	22,9**	52,9	24,0*
Процесс гиперпластический	44,7	77,1**	47,1	76,0*
Признаки атрофии	5,3	20,8*	5,9	24,0*
Эрозивный процесс	5,3	4,2	5,9	4,2

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

Колонизация СОЖ высокопатогенными штаммами *Hp* сопровождается значительно более частой регистрацией эндоскопически визуализируемых признаков вовлечения в воспалительный процесс слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. В обеих группах доминировало поверхностное воспаление в ДПК, однако в основной чаще наблюдался фолликулярный бульбит, частота выявления эрозивного процесса в ДПК была одинаковой (рисунки 5 и 6).

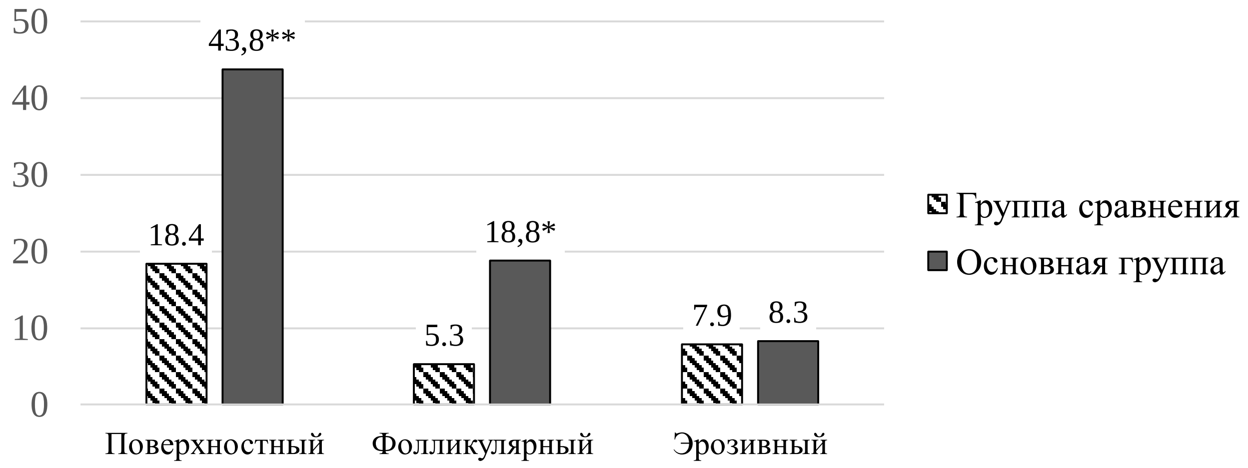

Рисунок 5. Характер и частота встречаемости эндоскопически визуализируемых изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в зависимости от патогенности *Hp* у подростков (%)

Примечание: * - p <0,05; ** - p < 0,01.

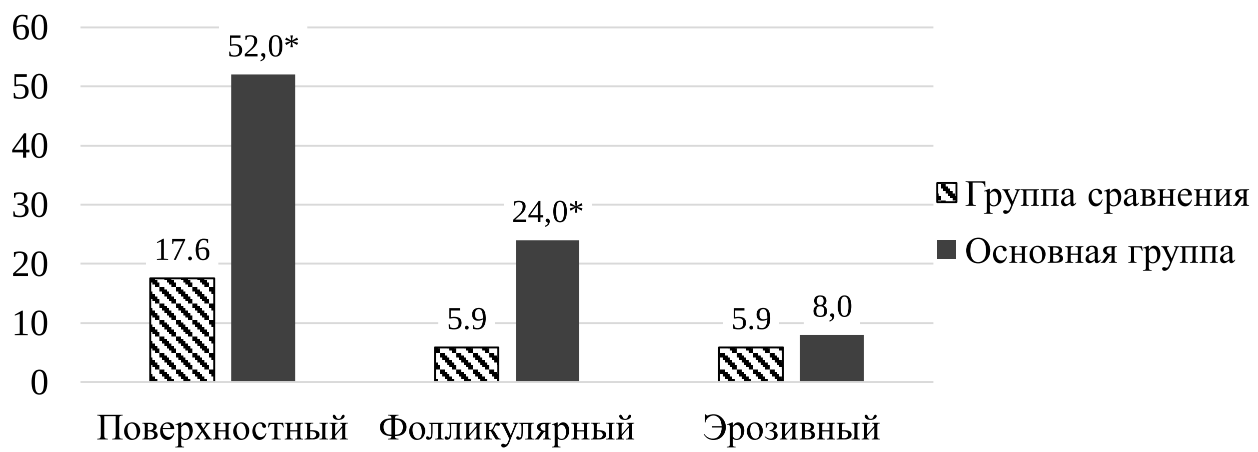

Рисунок 6. Характер и частота встречаемости эндоскопически визуализируемых изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в зависимости от патогенности *Hp* у взрослых лиц молодого возраста (%).

Примечание: * - p <0,05.

При проведении эндоскопического обследования в трети случаев выявлялись функциональные изменения в СОЖ (дуоденогастральный и гастроэзофагеальный рефлюкс, пролапс СОЖ в пищевод, функциональная недостаточность кардиального сфинктера, гиперплазия складок). Распространенность и структура указанных нарушений не имели межгрупповых различий. Сопоставимой также была и частота рефлюкс-эзофагита (27,2% и 21,9% соответственно в группе сравнения и основной группе, $p > 0,05$).

Таким образом, по данным эндоскопии выявлено, что колонизация СОЖ высокопатогенными штаммами *Hp* при хроническом гастрите у подростков и лиц молодого возраста способствует:

-расширению зоны воспаления до степени пангастрита;

-увеличению выраженности процесса в СОЖ и в ДПК;

-формированию его гиперпластического варианта;

-возникновению эндоскопически визуализируемых признаков атрофии.

Напротив, хроническое воспаление, ассоциированное с малопатогенными штаммами *Hp* чаще имеет ограниченную зону распространения (преимущественно по типу антрум-гастрита), незначительную или умеренную выраженность и поверхностный характер.

4.4. Результаты морфологического исследования материалов гастробиопсий у пациентов с ХГ

Колонизация СОЖ высокопатогенными штаммами *Hp* имеет прямую взаимосвязь со степенью обсемененности ее данным инфектом. У пациентов основной группы чаще выявлялась высокая и умеренная, а в группе сравнения- низкая обсеменённость (рис. 7 и 8).

Степень обсемененности СОЖ *Hp* коррелировала с большинством факторов патогенности инфекта (таблица 13), однако наиболее тесные взаимосвязи зарегистрированы для *HpaA* - + 0,70, *OipA* - + 0,66 и *AlpB* - +

0,68 (р <0,005). Указанные гены кодируют синтез протеинов, непосредственно участвующих в процессах адгезии бактерии к эпителиоцитам СОЖ [33,40,74], что, вероятно, способствует более выраженной ее обсемененности *Hp*

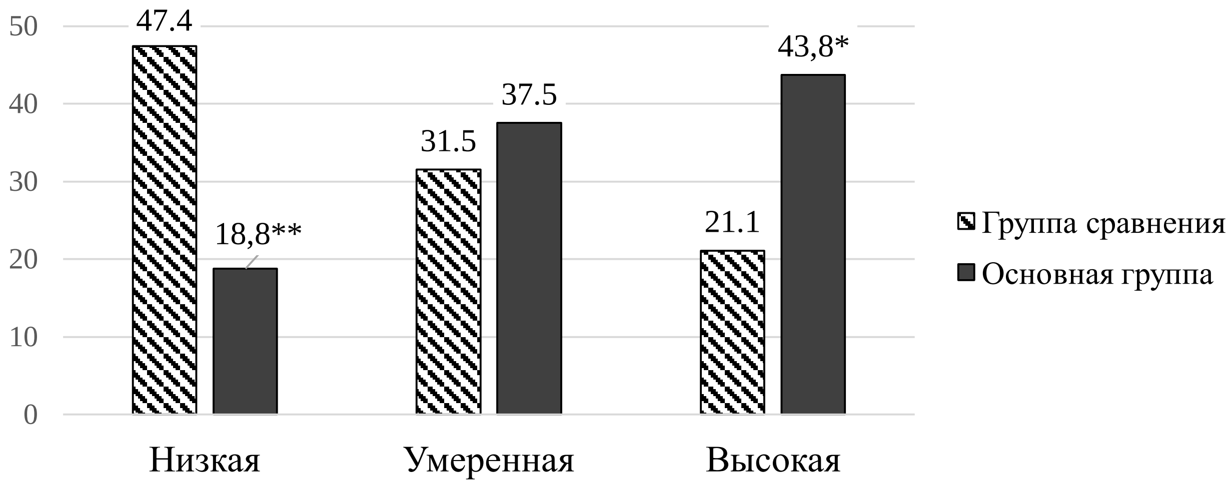

Рисунок 7. Степень обсемененности СОЖ *Hp* у подростков с хроническим гастритом по данным морфологического исследования (%).

Примечание: * - р <0,05.

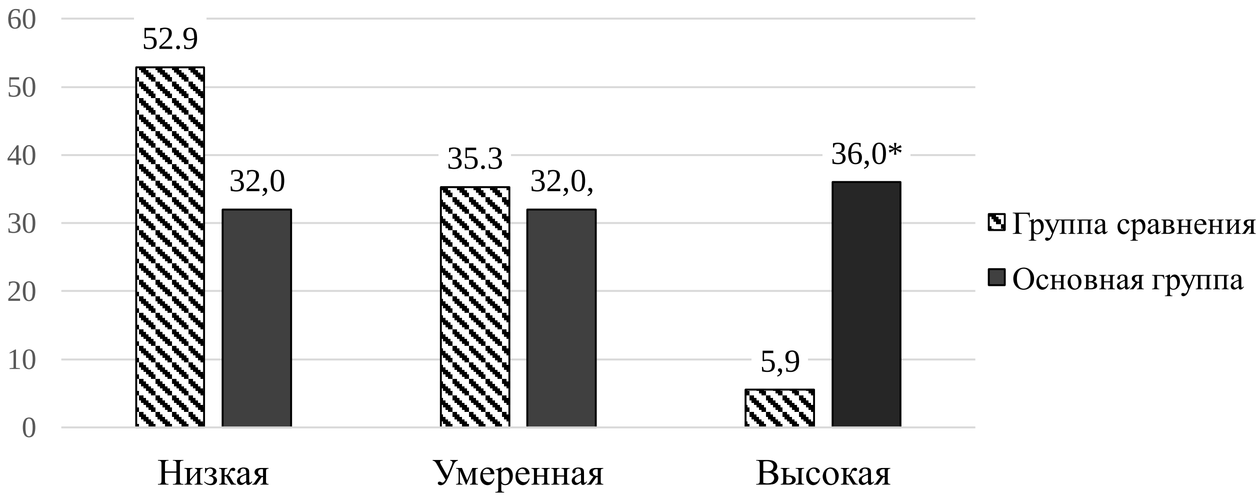

Рисунок 8. Степень обсемененности СОЖ *Hp* у лиц молодого возраста с хроническим гастритом по данным морфологического исследования (%).

Примечание: * - р <0,05.

Таблица 13

Корреляция факторов патогенности Нр со степенью обсемененности СОЖ у пациентов с хроническим гастритом

Наименование фактора	Коэффициент корреляции Спирмена	Уровень достоверности
IceA	+ 0,27	< 0,01
hpaA	+ 0,70	< 0,001
VacAs1	+ 0,39	< 0,001
AlpB	+ 0,68	< 0,001
UreB	+ 0,64	< 0,001
UreI	+ 0,22	< 0,05
CagC	+ 0,23	< 0,05
OipA	+ 0,66	< 0,001
CagA	+ 0,26	< 0,01
CagM	+ 0,25	< 0,01
Сумма факторов	+ 0,50	< 0,001

Следовательно, степень колонизации СОЖ *Hp* в значительной степени определяется генетической структурой микроорганизма: присутствие в его ДНК генов «островка патогенности» способствует увеличению обсемененности СОЖ указанным инфектом.

Установлено (таблица 14), что усиление воспаления (его активность и выраженность) в фундальном отделе желудка и антруме определяется наличием в СОЖ высокопатогенных штаммов *Hp,* что согласуется с данными эндоскопического исследования. У пациентов основной группы достоверно чаще регистрируются морфологические признаки атрофии СОЖ (рисунки 9 и 10), а также микроэрозии и лимфоидные фолликулы (таблица 15).

Таблица 14

Характеристики хронического воспаления СОЖ у пациентов с хроническим гастритом (%)

Морфологические данные	Подростки (n = 86)		Лица молодого возраста (n = 42)	
	Группа сравнения (n = 38)	Основная группа (n = 48)	Группа сравнения (n = 17)	Основная группа (n = 25)
Выраженность воспаления в слизистой оболочке тела желудка				
Отсутствует	34,2	12,5**	29,4	4,0*
Начальное воспаление	50,0	41,7	52,9	40,0
Умеренное воспаление	13,2	31,3*	11,8	40,0*
Выраженное воспаление	2,6	14,6	5,9	16,0
Активность воспаления в слизистой оболочке тела желудка				
Отсутствует	34,2	12,5**	29,4	4,0*
Начальная	47,4	31,3	52,9	52,0
Умеренная	5,3	25,0**	5,9	28,0*
Выраженная	13,2	31,3*	11,8	16,0
Выраженность воспаления в слизистой оболочке антрального отдела				
Начальное	78, 8	29,2**	76,5	20,0***
Умеренное	7,9	22,9*	11,8	40,0*
Выраженное	13,2	47,9***	11,8	40,0*
Активность воспаления в слизистой оболочке антрального отдела				
Начальная	71,1	35,4***	76,5	20,0***
Умеренная	15,8	18,8	17,6	24,0
Выраженная	13,2	45,8***	5,9	56,0***

Примечание *, ** и ***—достоверность межгрупповых различий при значениях p <0,05; <0,01 и <0,005 соответственно.

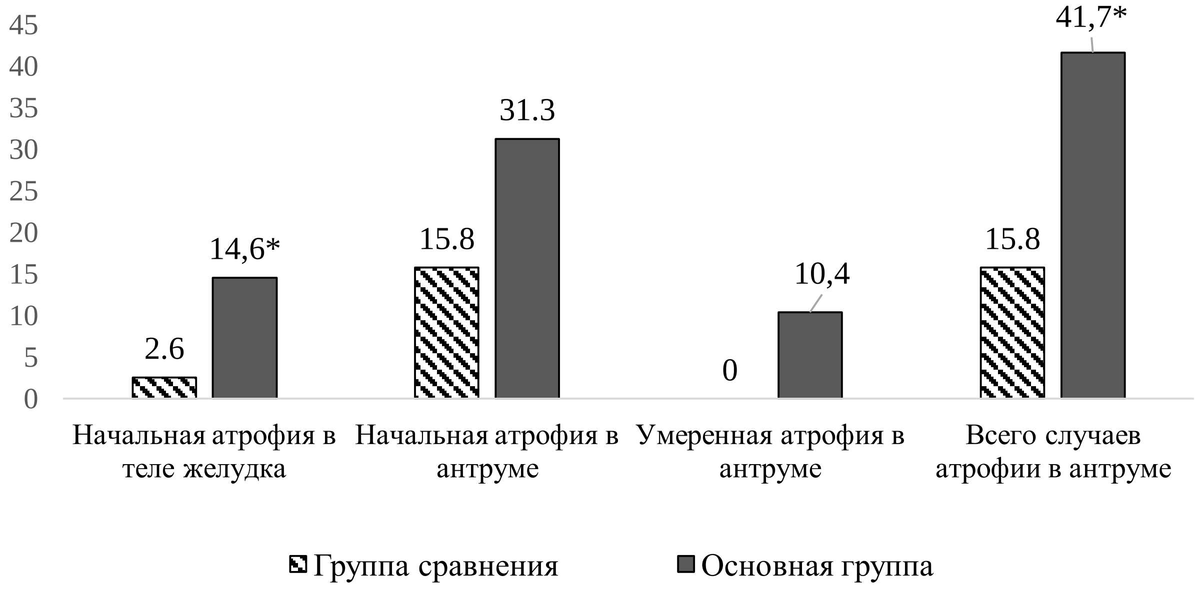

Рисунок 9. Частота выявления морфологических признаков атрофии слизистой оболочки желудка у подростков с хроническим гастритом (%).

Примечание: * - p <0,05.

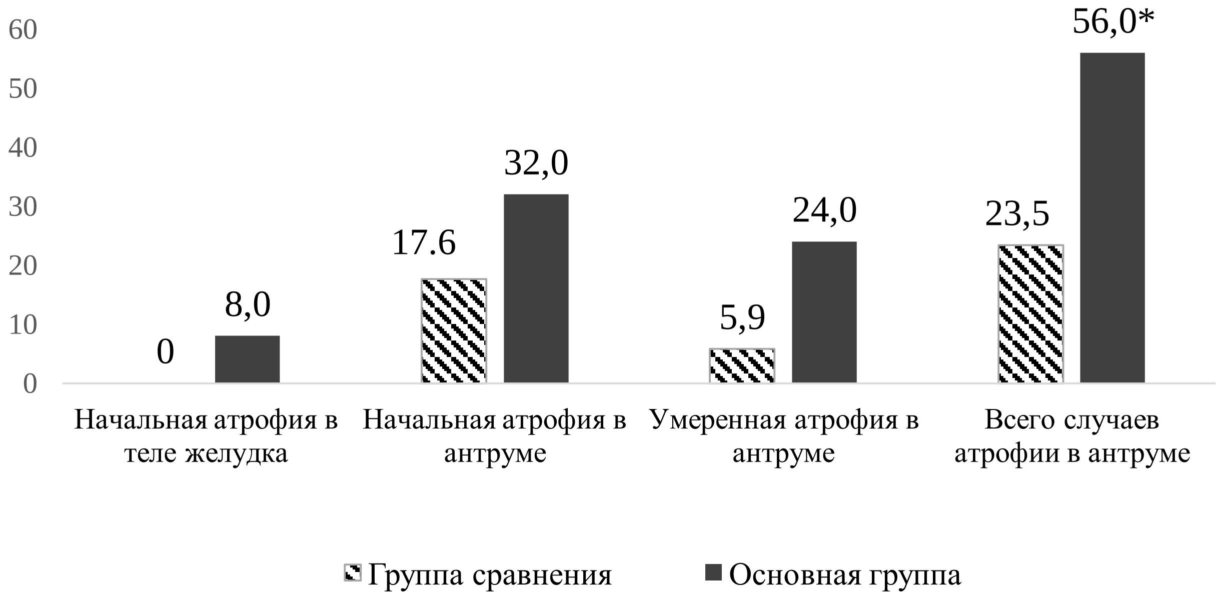

Рисунок 10. Частота выявления морфологических признаков атрофии слизистой оболочки желудка у лиц молодого возраста с хроническим гастритом (%).

Примечание: * - p <0,05

Таблица 15

Частота выявления микроэрозий и лимфоидных фолликулов в СОЖ у пациентов с хроническим гастритом (%)

Эндоскопические признаки	Подростки (n = 86)		Лица молодого возраста (n = 42)	
	Группа сравнения (n = 38)	Основная группа (n = 48)	Группа сравнения (n = 17)	Основная группа (n = 25)
Микроэрозии	13,2	31,3*	11,8	44,0*
Лимфоидные фолликулы	15,8	43,8**	11,8	44,0*

Примечание: * - p <0,05, ** - p <0,01.

В 7 случаях (один подросток и 6 лиц молодого возраста) у больных с колонизацией СОЖ высокопатогенными штаммами *Hp* выявлялись фокусы тонкокишечной метаплазии.

Для уточнения степени влияния отдельных факторов патогенности *Hp* на морфологические характеристики воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка мы провели корреляционный анализ по Спирмену (таблица 16).

Таблица 16

Результаты корреляционного анализа факторов патогенности *Hp* и морфологическими изменениями в СОЖ при ХГ

Факторы патогенности *Hp*	Характеристики воспалительного процесса в СОЖ			
	Выраженность	Активность	Признаки атрофии	Тонкокишечная метаплазия
IceA	+ 0,27*	+ 0,29*	-	-
HpaA	+ 0,70***	+ 0,32*	+ 0,41**	-
BabA	-	-	-	+ 0,35**
VacAs1	+ 0,39**	-	+ 0,40*	-
CagE	-	-	-	-
AlpB	+ 0,68***	+ 0,27*	+ 0,47***	-

Окончание таблицы 16

UreB	+ 0,64***	+ 0,22*	+ 0,41**	-
CagF	-	-	-	-
CagC	+ 0,23*	-	+ 0,37*	+ 0,26*
OipA	+ 0,66***	+ 0,42**	+ 0,39**	-
CagA	+ 0,37**	+ 0,34**	+ 0,37*	-
CagM	+ 0,25*	-	+ 0,41**	+ 0,23*
CagT	-	-	+ 0,37*	+ 0,22*
CagH	-	-	+ 0,41**	+ 0,23*
UreI	+ 0,24*	-	-	-

Примечание: * - p <0,05, ** - p <0,01, *** - p <0,005.

Таким образом, в результате статистического анализа выявлено большое количество прямых положительных взаимосвязей между структурой генома *Hp* и выраженностью и активностью воспаления, наличием признаков атрофии и тонкокишечной метаплазии в СОЖ: соответственно +0,50 (р <0,005); + 0,24 (р < 0,05); + 0,33 (р < 0,01) и + 0,29 (р < 0,01).

Факторный анализ (таблица 17) показал, что сочетание гена *BabA* и генов, кодирующих образование цитотоксинов *(Cag M, T, H, C, F, E, A)*, вносит максимальный вклад в формирование выраженного воспаления (41,9%). Второй по значимости (29,8%) является комбинация генов *UreB, hpaA, OipA* и *AlpB.* Третий фактор представлен геном *iceA* (11%). Суммарно перечисленные факторы патогенности определяют выраженный процесс в СОЖ на 82,7%.

Таблица 17

Результаты факторного анализа у пациентов с ХГ

Факторы патогенности *Hp*	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
iceA1			0,834166
hpaA		0,903462	
BabA	0,745204		
CagE	0,808520		

Окончание таблицы 17

AlpB		0,926951	
UreB		0,881570	
CagF	0,887874		
CagC	0,903938		
OipA		0,916884	
CagA	0,829927		
CagM	0,834373		
CagT	0,900330		
CagH	0,909194		
Total (%)	41,9	29,8	11,0

4.5. Плазменные уровни гастрина-17, пепсиногенов I, II и титр антител класса IgG к антигенам *Hp* при хроническом гастрите в зависимости от штамма *Hp*

Для решения вопроса о том, в какой степени генетическая характеристика *Hp* оказывает влияние на функциональную активность клеток желез желудка, нами проведена оценка неморфологических биомаркеров состояния СОЖ-плазменных концентраций гастрина-17 (G-17), пепсиногенов I (Pg I) и II (Pg II), а также антител класса IgG к антигенам *Hp* в выделенных группах пациентов. Результаты этого анализа приведены в таблице 18.

Воспалительный процесс в СОЖ ассоциируется с ростом концентраций пепсиногенов и гастрина в сыворотке крови. У пациентов с высокопатогенными штаммами *Hp* наблюдаются максимальные уровни всех биомаркеров и достоверное снижение соотношения Pg I / Pg II. Эти биохимические изменения отражают большую степень выраженности у них процесса в СОЖ при сопоставлении с группой сравнения.

Частота выявления высоких титров антител класса IgG к антигенам *Hp* была в 2 раза выше у больных основной группы: 48% против 25%, $p<0,01$ (рисунок 11), что может свидетельствовать о большей иммуногенности высокопатогенных штаммов *Hp*.

Таблица 18

Плазменные концентрации гастрина и пепсиногенов

у пациентов с хроническим гастритом

Показатели	Группы пациентов (подростки + лица молодого возраста)		
	Без признаков воспаления СОЖ[1] (контроль)	Сравнения	Основная
Гастрин (G-17), пмоль/л	2,0 ± 0,4	5,2 ± 0,9**	10,6 ± 2,1***
Пепсиноген I (Pg I), мкг/л	142 ± 9	182 ± 14***	185 ± 12***
Пепсиноген II (Pg II), мкг/л	19 ± 2	20 ± 3	26 ± 3*
Отношение Pg I/Pg II	17 ± 4	13 ± 2	10 ± 1*

[1]*Примечание*: данные представлены сотрудником нашей клиники Р.М.Левит. В группе " Без признаков воспаления СОЖ[1](контроль)" указаны референсные значения показателей методики "Гастропанель".

* - p <0,05, ** - p < 0,01, *** - p < 0,005.

Рисунок 11. Частота регистрации повышенных титров антител класса IgG к антигенам *Hp* (%) у пациентов с хроническим гастритом (подростки + лица молодого возраста).

4.6. Выявление хронического гастрита (ХГ), ассоциированного с высокопатогенными штаммами *Hp*, по результатам ЭГДС

Учитывая то обстоятельство, что типирование *Hp* не всегда возможно в клинической практике, мы разработали методику выявления группы больных, у которых хронический гастрит ассоциирован с высокопатогенными штаммами инфекта. С этой целью использована процедура последовательного статистического анализа по A.Wald. Преимуществом данного метода является то, что он может быть применен при любом характере распределения признаков в выбранных когортах пациентов без расчета средних величин, из ошибок и дисперсии.

Первоначально были отобраны признаки, имеющие значимые межгрупповые различия в частоте встречаемости; в нашем случае — среди больных, инфицированных высоко- и малопатогенными штаммами *Hp*.

Учитывая отсутствие достоверных различий по абсолютному большинству выбранных показателей в возрастных подгруппах подростков и молодых людей, для финального статистического анализа мы сформировали объединенную когорту пациентов 12 – 40 лет. Далее вычисляли отношение вероятностей каждого признака в процентах в группе сравнения и основной (P_1 и P_2 соответственно); в дальнейшем вычисляли диагностический коэффициент (ДК) по формуле:

$$ДК = 10 \log P_1 / P_2,$$

Информативность признаков (I) рассчитывали по формуле Кульбака:

$$I = ДК \times 0{,}5\ (P_1 - P_2).$$

Где I – коэффициент информативности Кульбака, ДК – диагностический коэффициент, P_1 и P_2 - частота встречаемости признака у пациентов групп сравнения и основной, выраженная в долях.

Результаты математического анализа представлены в таблице 19.

Таблица 19

Значения диагностических коэффициентов (ДК) и информативной меры Кульбака (I) признаков хронического гастрита зависимости от штамма *Hp*

Признаки	% в группе сравнения	% в основной группе	ДК	I
Данные эндоскопии				
Наличие воспалительного процесса в субкардии	7	23,2	5,2	0,42
Отсутствие воспалительного процесса в субкардии	93	76,8	0,8	0,06
Наличие воспалительного процесса только в антруме	84,2	64,2	3,6	0,36
Наличие пангастрита	10,5	33,7	5,1	0,59
Отсутствие пангастрита	89,5	66,3	1,1	0,13
Незначительное воспаление	29,8	9,5	4,4	0,45
Выраженное воспаление	17,6	47,3	4,3	0,64
Процесс поверхностный	54,4	23,2	3,6	0,56
Процесс гиперпластический	45,6	76,8	2,3	0,36
Наличие признаков атрофии	5,3	23,2	6,4	0,57
Отсутствие признаков атрофии	94,7	76,8	0,8	0,07
Наличие бульбита	59,0	23,2	4,2	0,76
Отсутствие бульбита	41,0	76,8	2,8	0,51
Данные морфологического исследования				
Обсеменённость Нр низкая	50,8	31,6	2,0	0,19
Обсемененность Нр высокая	14,1	35	4,0	0,42
Отсутствие или начальное воспаление слизистой оболочки тела желудка	82,2	49,4	2,4	0,37
Умеренное / выраженное воспаление в слизистой оболочке тела желудка	17,8	50,6	4,7	0,77

Окончание таблицы 19

Начальное воспаление в антральном отделе	79	16,8	6,7	2,08
Умеренное воспаление в антруме	10,5	37,9	5,6	0,77
Выраженное воспаление в антруме	10,5	45,3	6,3	1,1
Незначительная активность воспаления в антруме	71,9	38,9	2,5	0,41
Умеренная или выраженная активность воспаления в антруме	28,0	61,2	3,3	0,57
Морфологические признаки атрофического процесса в слизистой оболочке тела желудка	1,8	12,7	8,6	0,45
Отсутствие признаков атрофического процесса в слизистой оболочке тела желудка	98,2	87,3	0,4	0,02
Наличие умеренной атрофии слизистой оболочки антрума	1,8	23,2	11,1	11,9
Отсутствие умеренной атрофии слизистой оболочки антрума	59,6	34,7	2,3	0,29
Наличие микроэрозий	12,3	23,2	2,8	0,15
Отсутствие микроэрозий	87,7	76,8	0,4	0,02
Наличие лимфоидных фолликулов	17,5	41,1	3,6	0,42
Отсутствие лимфоидных фолликулов	82,5	58,9	1,5	0,18

Так как минимальной величиной I является 0,5, признаки, имеющие меньшие значения этого показателя, исключались из диагностической таблицы. Поэтому в окончательный ее вариант вошло 12 признаков, для которых информационная мера Кульбака> 0,5 (таблица 20).

Таблица 20

Значения диагностических признаков для оценки патогенности штамма *Hp* при Hp-ассоциированном хроническом гастрите у подростков и лиц молодого возраста (в баллах)

Перечень признаков	Высокопатогенные штаммы	Малопатогенные штаммы
Данные эндоскопии		
1.Пангастрит	+ 5,1	
2.Выраженное воспаление СОЖ	+ 4,3	
3.Поверхностный процесс в СОЖ		- 3,6
4.Признаки атрофии СОЖ	+ 6,4	
5.Бульбит	+ 4,2	
6.Отсутствие бульбита		- 2,8
Данные морфологического исследования гастробиоптатов		
7.Умеренное или выраженное воспаление в теле желудка	+ 4,6	
7.Воспалительный процесс в слизистой оболочке антрального отдела незначительный		- 6,6
9. Воспалительный процесс в слизистой оболочке антрального отдела умеренный	+ 5,5	
10. Воспалительный процесс в слизистой оболочке антрального отдела выраженный	+ 6,3	
11.Умеренная или высокая активность воспаления в антруме	+ 3,4	
12.Признаки умеренной атрофии слизистой оболочки антрума	+ 11,1	

Значение α и β (ошибки первого и второго рода) составили соответственно + 17 и – 17 баллов. Вероятность принятия ошибочного заключения в этом случае равна 2%.

Для принятия диагностического решения производят последовательное суммирование диагностических коэффициентов (ДК) 2 и 3 столбцов таблицы 20 до тех пор, пока не будет достигнут или превышен один из порогов (+ 17 или – 17 баллов). С этого момента процедуру последовательного статистического анализа А.Вальда прерывают и выносят решение, соответствующее тому или иному порогу. В тех случаях, когда при суммировании всех имеющихся в таблице ДК не удается достигнуть пороговой величины, делается заключение о недостаточности информации для принятия решения (ответ неопределенный).

Апробация таблицы показала, что ее использование позволяет выявить колонизацию СОЖ высокопатогенными штаммами *Hp* у подростков и лиц молодого возраста в 81,6% случаев.

Резюме:

Изучение генома *Hp* позволило установить, что в 55,8% случаев у подростков и в 59,5% случаев у лиц молодого возраста с хроническим *Hp*-ассоциированным гастритом имеет место колонизация слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами данного инфекта. Более чем у половины больных определяются гены семейства *Cag*. У абсолютного большинства пациентов основной группы (94,4 %) выявляется ген уреазы - *UreB;* у каждого третьего (37,8%) - *Ure I. CagA* обнаруживается у 59,7% пациентов, ген вакуолизирующего цитотоксина - *VacAs1* у 81,9%. Значительно реже (48,6%) регистрируется *BabA*, в трети случаев (38,9%) - *IceA.* С большой частотой в материалах гастробиоптатов определяются белки адгезии *Hp* и факторы, способствующие образованию биопленок: *HpaA* – 93,1%; *OipA* - 83,3% и *AlpB* - 95,8%. В 98,6% случаев имеет место комбинация нескольких факторов патогенности *Hp*; у 60% пациентов их количество составило 10 и более.

Факторный анализ показал, что максимальный вклад в формирование выраженного воспаления при *Hp*-ассоциированном ХГ у подростков и лиц молодого возраста (41,9%) вносит сочетание гена, кодирующего белок адгезии *BabA* с генами *Cag (M, T, H, C, F, E, A)*. Комбинация генов *UreB, hpaA, OipA* и AlpB характеризуется вкладом в 29,8%. Третий фактор представлен геном *iceA* (11%). Суммарный вклад перечисленных факторов патогенности составляет 82,7%.

Особенностей клинических проявлений ХГ, зависящих от генетической структуры *Hp* не выявлено.

Одновременно, по данным эндоскопии, у больных основной группы, имеющих высокопатогенные штаммы *Hp*, при сопоставлении с пациентами из группы сравнения обнаруживается более распространенное и выраженное воспаление СОЖ, как правило, с формированием гиперпластического процесса.

Колонизация СОЖ высокопатогенными штаммами *Hp*, по данным патогистологического исследования, сопряжена с более высокой ее обсемененностью данным микроорганизмом. Его присутствие значительно усиливает воспаление, вызывает появление признаков атрофии, микроэрозий и лимфоидных фолликулов.

В основной группе больных зарегистрированы самые высокие плазменные концентрации биомаркеров (гастрина, пепсиногенов I и II), что свидетельствует о большей выраженности и активности воспаления. Повышение титра антител к антигенам *Hp*, выявленное у каждого второго пациента основной группы, отражает большую иммуногенность высокопатогенных штаммов *Hp.*

Определены информативные признаки и разработана методика выявления лиц с ХГ, ассоциированным с высокопатогенными штаммами *Hp.*

ГЛАВА 5. ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ, АССОЦИИРОВАННОМ С ВЫСОКОПАТОГЕННЫМИ ШТАММАМИ *HELICOBACTER PYLORI* У ПОДРОСТКОВ И ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА, ПОСЛЕ КУРСА АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ

Для эрадикации *Hp* в группе подростков использовалась стандартная тройная терапия, включавшая ингибитор протонной помпы (омепразол, эзомепразол или рабепразол), амоксициллин и кларитромицин; курс лечения составил 10 – 14 дней. В группе молодых лиц применялась классическая четырехкомпонентная терапия: комбинация препарата висмута, ингибитора протонной помпы, тетрациклина и метронидазола; продолжительность курса составила 14 дней. У всех больных отмечена хорошая переносимость лечения, побочных эффектов и случаев досрочного его прекращения не зафиксировано.

При контрольном обследовании эрадикация *Hp* наблюдалась в 101 случае из 128 (78,9%). У 27 пациентов (21,1%), среди которых было 20 подростков и 7 лиц молодого возраста, антихеликобактерная терапия оказалась неуспешной. Таким образом, среди больных, у которых была достигнута эрадикация *Hp* (n=101), высокопатогенные штаммы *Hp* обнаружены у 46 (45,5%), тогда как при отсутствии эрадикации (n = 27) их доля равна 100% (p <0,005). Следовательно, колонизация СОЖ высокопатогенными штаммами *Hp* повышает риск неуспешного антихеликобактерного лечения, Нр-ассоциированного ХГ у подростков и лиц молодого возраста в 2,2 раза.

Всем этим больным осуществлена повторная ЭГДС через 6 месяцев после лечения. Показаниями для нее послужили сохраняющийся болевой синдром и диспепсические жалобы, высокая выраженность и активность воспалительного процесса в СОЖ при первичном эндоскопическом и морфологическом обследовании.

При типировании штамма *Hp* во всех случаях установлена колонизация СОЖ высокопатогенными штаммами, частота регистрации отдельных факторов патогенности *Hp* в этой группе больных представлена в таблице 21.

Генетическая структура *Hp* у них соответствует таковой в основной группе больных (см. главу 3).

Таблица 21

Генетическая структура *Hp* у пациентов с хроническим гастритом и неуспешной антихеликобактерной терапией

Факторы патогенности *Hp*	Абсолютное число пациентов	%
CagA	11	40,7
CagF	12	44,4
CagC	13	48,1
CagM	11	40,7
CagT	13	48,1
CagH	14	51,9
CagE	15	55,6
VacAs1	17	63,0
IceA	10	37,0
BabA	10	37,0
UreB	22	81,5
UreI	10	37,0
HpaA	22	81,5
AlpB	22	81,5
OipA	18	66,7
Суммарное число факторов от 3 до 5	6	22,2
Суммарное число факторов от 6 до 9	5	18,5
Суммарное число факторов 10 и более	16	59,3

При повторной бактериоскопии гастробиоптатов установлено, что эрадикация *Hp* после проведенного лечения не наступила ни в одном случае. Несмотря на увеличение доли больных, имеющих низкую обсемененность (с 11,1% до 37%, $p < 0,05$, практически у 2/3 пациентов (63%) сохранялась умеренная или выраженная ее степень (рисунок 12).

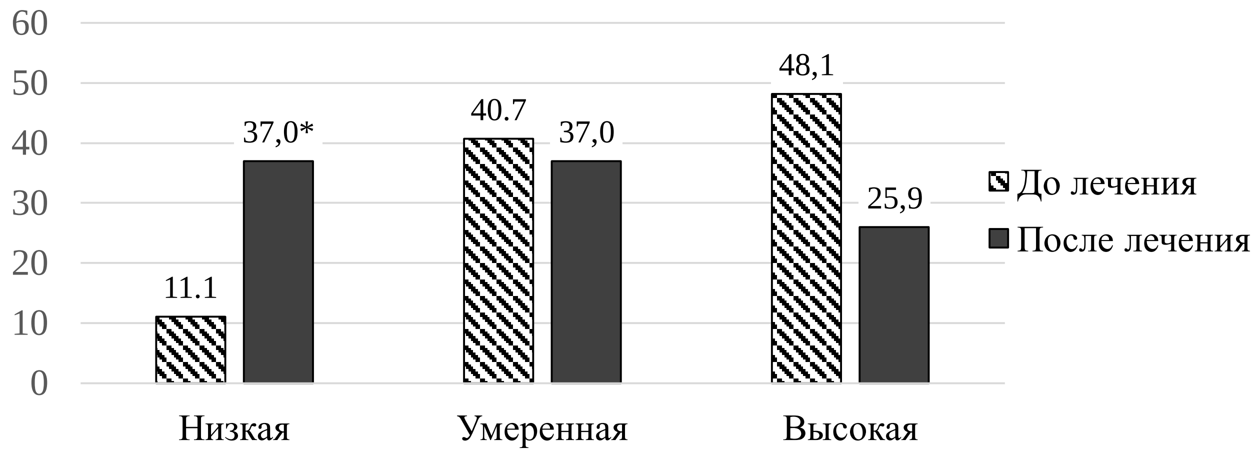

Рисунок 12. Динамика показателя обсемененности СОЖ *Hp* у больных с ХГ при повторном морфологическом исследовании (%).

Примечание: * - р <0,05.

Результаты определения двух интегральных характеристик воспаления в слизистой оболочке тела и антрального отдела желудка (выраженность и активность) через 6 месяцев после проведенной эрадикации *Hp* представлены в таблице 22.

В большинстве случаев при повторном морфологическом исследовании гастробиоптатов зарегистрирована положительная динамика в виде уменьшения выраженности и активности хронического воспалительного процесса, что было в большей степени представлено в слизистой оболочке тела желудка. Тем не менее, у 18,5% пациентов здесь сохранялось умеренное или выраженное воспаление. В антральной области это наблюдалось практически у 2/3 пациентов (63%). У трети больных (37%) спустя полгода после лечения регистрировалась умеренная или высокая активность воспаления в слизистой оболочке антрума.

Таким образом, в значительной части случаев после проведения курса антихеликобактерной терапии на фоне отсутствия эрадикации высокопатогенных штаммов *Hp* в СОЖ сохранялся воспалительный процесс.

Таблица 22

Динамика параметров воспалительного процесса в СОЖ у пациентов с хроническим гастритом через 6 месяцев после лечения (%)

Морфологические характеристики хронического воспаления в СОЖ	До лечения	После лечения
Выраженность воспаления в теле желудка		
Начальное	48,1	81,5**
Умеренное	22,2	11,1
Выраженное	29,7	7,4*
Активность воспаления в теле желудка		
Начальная	55,6	96,3***
Умеренная	37,0	3,7***
Выраженная	7,4	0,0*
Степень воспаления в антральном отделе желудка		
Начальное	0,0	37,0***
Умеренное	7,4	37,0**
Выраженное	92,6	26,0***
Активность воспаления в антральном отделе желудка		
Начальная	0,0	63,0***
Умеренная	37,0	26,0
Выраженная	0	11,1**

Примечание: * - р <0,05, ** - р <0,01, *** - р <0,005.

Сохранение признаков начальной атрофии СОЖ в антральной области после лечения имело место у 18,5% больных; у 3,7% пациентов определялись признаки умеренной атрофии в антруме. В одном случае в динамике отмечено сохранение атрофических изменений слизистой фундального отдела желудка (рисунок 13). В 22,2% и 18,5% случаев после курса антихеликобактерной терапии в СОЖ сохранялись соответственно очаговая гиперплазия и микроэрозия (рисунок 14).

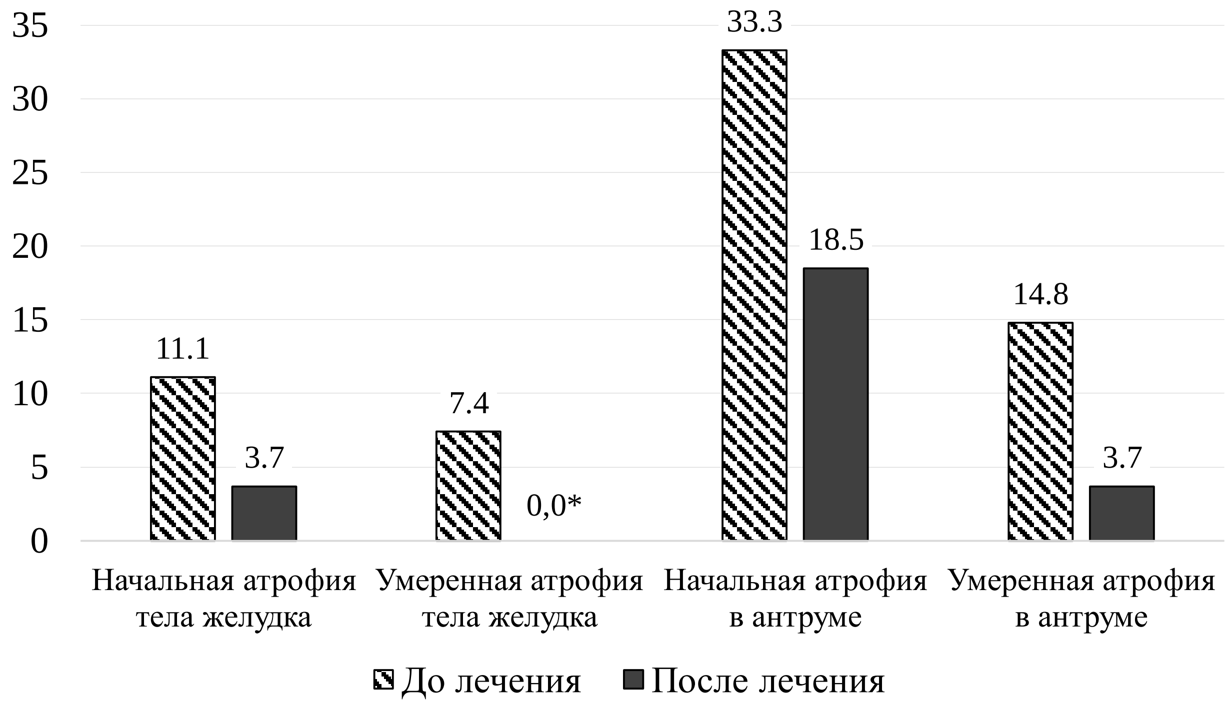

Рисунок 13. Динамика морфологических признаков атрофии СОЖ у больных с ХГ через 6 месяцев после лечения (%).

Примечание: * - р <0,05

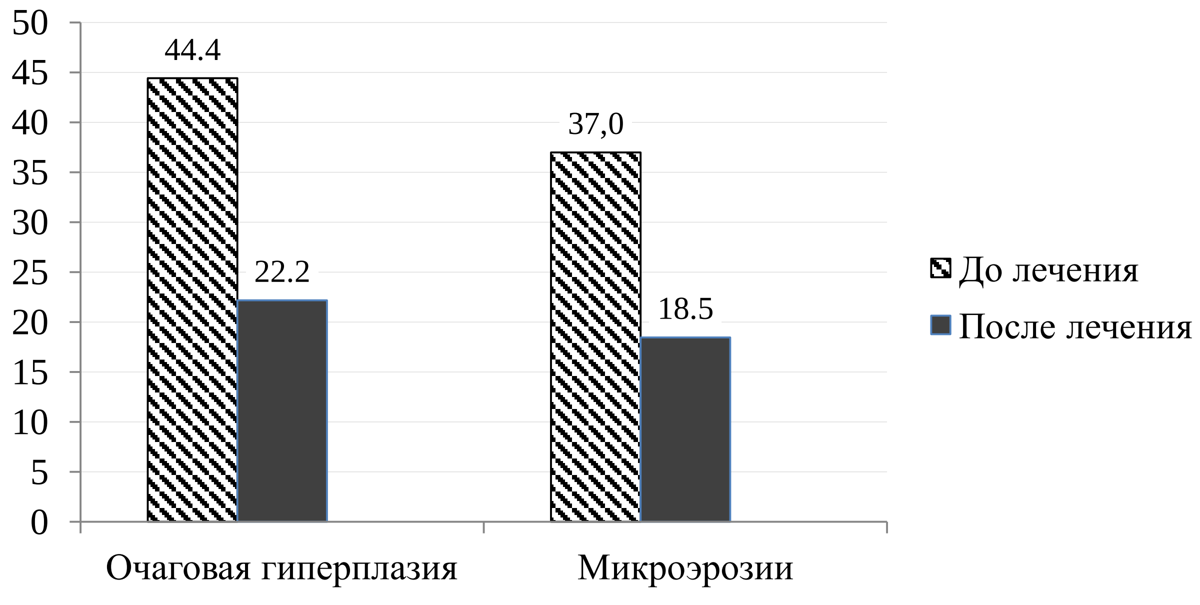

Рисунок 14. Частота обнаружения очаговой гиперплазии и микроэрозий в СОЖ у больных с хроническим гастритом при повторном морфологическом исследовании (%).

В заключение приводим два клинических примера, иллюстрирующих неуспешную антихеликобактерную терапию ХГ, ассоциированного с высокопатогенными штаммами *Hp.*

Клинический пример 1.

Павел Ш., 16 лет находился на лечении в гастроэнтерологическом отделении ГУЗ ЯО «Детская клиническая больница № 1». Настоящая госпитализация первая, диагноз при поступлении — «хронический *Hp*-ассоциированный гастрит, обострение».

Из анамнеза жизни известно, что у подростка имеет место отягощенная наследственность по хронической патологии верхних отделов пищеварительного тракта: у отца – язвенная болезнь ДПК. Генеалогический индекс отягощенности = 0,3. Из других факторов риска отмечается нарушения в диете и наличие лямблиоза.

Анамнез заболевания: болен в течение 3 лет, когда появились жалобы на боли в эпигастрии, пилородуоденальной области и правом подреберье, колющего характера, средней продолжительности, чаще возникающие через 1,5 – 2 часа после еды, иногда в ночное время, проходящие после приема небольшого количества пищи или антацидных средств. Из диспептических симптомов отмечается отрыжка воздухом и кислым, изжога, стул с наклонностью к запорам. Подросток был госпитализирован в специализированный стационар.

При осмотре пациента определяются бледность кожи и видимых слизистых оболочек, наличие периорбитальных теней. Язык обложен у корня бело-коричневым налетом. При пальпации определятся болезненность в гастритической и пилородуоденальной точках, положительные симптомы Ортнера и Кера.

Общеклинический и биохимический анализы крови и мочи - без отклонений от нормы. При комплексном паразитологическом обследовании выявлен лямблиоз. Титр антител к париетальным клеткам желудка — в пределах референсных значений– 2,55 ед/мл.

По данным дуоденального зондирования и ультразвукового исследования органов брюшной полости определяется дискинезия желчного пузыря по гипомоторному типу.

При ЭГДС выявлены следующие изменения слизистой оболочки тела желудка: умеренный отек и инфильтрация, выраженные нодулярный антрум-гастрит и хронический дуоденит с симптомами «манной крупы» и «инея».

Морфологическое исследование биоптатов СОЖ. Тело желудка: воспаление умеренной выраженности и активности; антрум: выраженное активное воспаление, признаки начальной атрофии, микроэрозии и очаговая гиперплазия слизистой оболочки. Обсемененность *Hp* в обоих отделах - ++.

Типирование штамма *Hp* методом полимеразной цепной реакции: определяются следующие факторы патогенности: *UreI, CagA, CagF, CagE, hpaA, IceA, AlpB.*

По результатам обследования подростку установлен диагноз: хронический гастрит, ассоциированный с высокопатогенным штаммом *Hp*, выраженный, активный. Сопутствующие заболевания: лямблиоз, функциональное билиарное пузырное расстройство. Проведена антихеликобактерная терапия (трехкомпонентная схема).

Пациент обследован повторно в условиях дневного стационара через 6 месяцев после окончания курса лечения.

Жалобы на боли в эпигастрии и пилородуоденальной области, возникающие натощак, умеренной интенсивности, частые, отрыжку кислым. При объективном обследовании обнаружены признаки интоксикационного синдрома: бледность видимых слизистых и кожи, наличие периорбитальных теней, белый налет на корне языка. При пальпации отмечается неприятные ощущения в гастритической зоне, «пузырные» симптомы отрицательные.

Результаты уреазного дыхательного теста - ++, обнаружен антиген *Hp* в каловых массах.

В виду сохраняющейся клиники и неуспешности эрадикационной терапии подростку проведено повторное эндоскопическое обследование.

При ЭГДС изменения слизистой оболочки тела, антрального отдела и ДПК несколько уменьшились до степени умеренных.

Морфологическое исследование: регистрируется умеренной выраженности и активности процесс в теле и антральной области желудка с признаками начальной атрофии слизистой оболочки антрума; обсемененность *Hp*- ++; микроэрозии и очаговая гиперплазия не выявляются.

Таким образом, данное наблюдение иллюстрирует отсутствие эрадикации Hp после курса антихеликобактерной терапии у подростка с ХГ, ассоциированным с высокопатогенными штаммом *Hp,* что сопровождается сохранением воспалительного процесса и обсемененности СОЖ *Hp*.

Клинический пример 2.

Владимир В., 27 лет находился на лечении в гастроэнтерологическом отделении НУЗ ДКБ на станции Ярославль ОАО "РЖД".

Госпитализирован впервые с диагнозом: "хронический *Hp*-ассоциированный гастрит с синдромом диспепсии (болевой вариант). Эрозии антрального отдела желудка».

Семейно-наследственный анамнез: у брата в возрасте 29 лет – язвенная болезнь желудка, в возрасте 36 лет - перстневидно-клеточный рак желудка. Генеалогический индекс отягощенности - 0,2.

Анамнез заболевания. Болен в течение года, когда появились жалобы на боли в эпигастральной области, ноющего характера, средней продолжительности и интенсивности, возникающие натощак, иногда в ночное время, проходящие в покое. Диспептические симптомы: отрыжка воздухом, метеоризм.

При объективном обследовании: язык обложен густым белым налетом. При поверхностной пальпации отмечается умеренная болезненность в эпигастрии.

В клиническом и биохимическом анализах крови, клиническом анализе мочи изменений не выявлено; при паразитологическом обследовании выявлены антитела к токсокарам в диагностически незначимом титре. Титр антител к париетальным клеткам желудка в пределах нормы – 5 ед/мл.

УЗИ органов брюшной полости: перегиб желчного пузыря, незначительное увеличение печени.

При ЭГДС выявлены выраженный отек и инфильтрация в антральном отделе желудка, умеренный отек и инфильтрация в теле желудка. Определяются признаки дуоденита.

Морфологическое исследование биоптатов СОЖ: тело желудка и антральный отдел: выраженное активное воспаление, признаки умеренной атрофии и очаговая гиперплазия в антруме, признаки начальной атрофии в теле желудка; обсемененность *Hp* в обоих отделах - +++; типирование штамма Hp методом полимеразной цепной реакции: определяются *UreI, CagH, CagA, AlpB, UreB, hpaA, BabA.*

По результатам обследования установлен диагноз: «хронический *Hp*- ассоциированный гастрит, с синдромом диспепсии (болевой вариант). Дуоденит». Пациенту проведена антихеликобактерная квадротерапия с препаратом висмута.

Пациент обследован повторно амбулаторно через 6 месяцев после окончания курса лечения.

Жалобы: сохраняются боли и дискомфорт в эпигастральной области без четкой связи с приемом пищи, обложенность языка и болезненность при пальпации живота в эпигастральной и пилородуоденальной области. Уреазный дыхательный *Hp*-тест ++, обнаружен антиген *Hp* в кале.

С учетом сохраняющейся клиники и отсутствия эрадикации *Hp* пациент обследован повторно.

При ЭГДС сохраняются эндоскопические признаки антрум-гастрита и дуоденита, в теле - минимальные воспалительные изменения.

Морфологическое исследование. Регистрируется умеренный воспалительный процесс в антральном отделе и минимальный воспалительный процесс в теле желудка, в антральном отделе желудка - умеренная атрофия, в теле - начальная атрофия. *Hp* ++.

Таким образом, данное наблюдение иллюстрирует неуспешную антихеликобактерную терапию у пациента молодого возраста, страдающего ХГ, вызванным высокопатогенным штаммом *Hp*. В динамике через 6 месяцев, при значительном клиническом улучшении, регрессе воспаления в СОЖ по данным эндоскопического и морфологического исследования, тем не менее, сохраняются признаки атрофии СОЖ и умеренная обсемененность *Hp*.

Резюме

Повторное обследование, проведенное спустя полгода после лечения, показало, у пациентов с хроническим *Hp*-ассоциированным гастритом, инфицированных высокопатогенными штаммами *Hp*, на фоне отсутствия эрадикации *Hp* в значительном проценте случаев, преимущественно в антральной области, сохраняются умеренная или высокая обсемененность, выраженность и активность воспаления, морфологические признаки атрофии, очаговая гиперплазия и микроэрозии СОЖ. Таким образом, инфицирование СОЖ комбинацией высокопатогенных штаммов *Hp* может рассматриваться в качестве еще одного из факторов риска неуспешной антихеликобактерной терапии.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ
И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

С того момента, когда *Hp* был признан важнейшим инфекционным этиопатогенетическим фактором заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, вопросы его взаимодействия с организмом больного человека остаются в центре внимания клинической гастроэнтерологии. Существует аргументированная точка зрения, согласно которой в различных ситуациях *Hp* может выступать как в качестве патогена, так комменсала или симбионта [17,26,42,59,60,67,78]. Это определяется многими обстоятельствами, важнейшим из них является генетическая структура микроорганизма.

В настоящее время геном *Hp* достаточно хорошо изучен. С точки зрения выраженности вирулентных и патогенных свойств инфекта решающую роль играет наличие в нем так называемого «островка патогенности» - pathogenicity island (PAI) – локуса, объединяющего около 40 специфических генов [3,18,26,38,53,86,87]. Доказано, что генетическая структура *Hp* в значительной мере определяет характер его взаимодействия с организмом хозяина, а, следовательно, клиническую картину в каждом конкретном случае: от бессимптомного бактерионосительства до выраженного воспалительного процесса в слизистой оболочке верхних отделов пищеварительного тракта [7].

Целью нашего исследования явилось установление особенностей клинических, эндоскопических проявлений и патоморфологии СОЖ при *Hp*-ассоциированном хроническом гастрите у подростков и лиц молодого возраста в зависимости от генетической характеристики *Hp* для совершенствования диагностики данного заболевания.

Материалом для работы послужили данные обследования 128 пациентов с *Hp*-ассоциированным хроническим гастритом, в том числе 86 подростков: 46 юношей и 40 девушек в возрасте от 12 до 19 лет (Me = 16,2 лет [13,8 - 17,6 лет]) и 42 молодых взрослых: 25 мужчин и 17 женщин от 19 до 40 лет (Me = 24,3 года [21,8 -36,7 лет]).

Анализировали анамнестические данные с определением факторов риска хронических гастродуоденальных заболеваний, оценивали феноменологию основных клинических синдромов ХГ, выполняли лабораторное, паразитологическое обследование, ЭГДС с биопсией СОЖ, рН-метрию, УЗИ органов брюшной полости.

Диагностика пилорического хеликобактериоза осуществлялась с помощью уреазного теста, выявления инфекта при световой микроскопии препаратов СОЖ, окрашенных по Романовскому – Гимзе, или обнаружения ДНК *Hp* по результатам полимеразной цепной реакции. Для молекулярно-генетической характеристики Hp использовали отечественные тест-системы фирмы «ДНК-Технология», при помощи которых определяли наличие в геноме микроорганизма основных факторов патогенности: цитотоксин-ассоциированные гены *CagA, M, T, H, C, F,E;* вакуолизирующий цитотоксин А *(VacAs1 и VacAs2)*; ген цитотоксичности *IceA*; гены, определяющие способность *Hp* к адгезии и образованию биопленок - *hpaA; OipA; AlpB*; ген, кодирующий субъединицы уреазы В *(UreB)* и I *(Ure I).* Цифровые данные обработаны с применением пакета прикладных программ «StatPlus 2009» в среде WINDOWS XP.

При оценке анамнеза жизни наследственная отягощенность по гастроэнтерологической патологии выявлена в 74,2% случаев. Другими наиболее часто встречающимися факторами риска явились следующие: неудовлетворительные жилищно-бытовые условия (60,9%), наличие аллергозов (60,9%), курение (66,4%), ранее перенесенные пациентом паразитозы (77,3%). Более чем у половины больных (56,3%) отмечалась низкая двигательная активность; с сопоставимой частотой у них регистрировалось дисгармоничное физическое развитие (49,2%), чаще по типу избытка массы тела (33,6%). Хронические психотравмирующие ситуации выявлялись у каждого второго (47,7%) пациента.

Изучение данных анамнеза заболевания показало, что у большинства пациентов (73,4%) его длительность превышала 1 год.

В зависимости от результатов генетического типирования *Hp* было выделено 4 группы пациентов: 1.Подростки с ХГ, ассоциированным с малопатогенными штаммами *Hp* (n = 38); 2.Подростки с ХГ, ассоциированным с высокопатогенными штаммами *Hp* (n = 48); 3.Лица молодого возраста с ХГ, ассоциированным с малопатогенными штаммами *Hp* (n = 17); 4.Лица молодого возраста с ХГ, ассоциированным с высокопатогенными штаммами *Hp* (n = 25). 1 и 3 подгруппы составили группу сравнения, 2 и 4 – основную группу.

Таким образом, общая частота случаев *Hp*-ассоциированного ХГ, вызванного высокопатогенными штаммами Hp была практически равной среди подростков и лиц молодого возраста и составила 55,8% и 59,5% соответственно, p>0,05.

Хорошо известно, что возможность выживания *Hp* при низких значениях рН возможна благодаря способности этого микроорганизма вырабатывать уреазу, которая в отличие от других уреазопродуцирующих бактерий располагается у него не только в цитоплазме, но и на поверхности клетки. Уреазная активность является облигатным признаком *Hp*, что используется с диагностической целью для выявления, указанного инфекта в биологическом материале [18]. Аммиак, выделяющийся в ходе реакции расщепления мочевины, является высокотоксичным агентом для эпителиоцитов СОЖ [29]. В настоящее время установлено, что в кластере, который кодирует синтез уреазы, имеется 7 генов (*Ure A,B,E,F,G,H,I*).

У большинства пациентов (80,5%) обнаруживался ген *UreB*. Известно, что вместе с геном *UreA* он обеспечивает структурные единицы уреазы и усиливает хемотаксис лейкоцитов [38, 78].

Особую роль играет ген *Ure I*. Он имеет непосредственное отношение к образованию специального канала для водородных катионов, через который происходит транспорт мочевины в цитоплазму *Hp,* где в ходе химических реакций она превращается в аммиак [45,75]. Наличие *UreA* выявлено у каждого третьего больного (36,7%).

Наибольшее число публикаций по генетической характеристике *Hp* посвящено *CagA*. Его наличие считается уникальным свойством *Hp*, так как этот ген не удалось обнаружить ни в каком другом виде бактерий, в том числе рода *Hp* [26,78]. *CagA* кодирует образование одноименного протеина. Данные многочисленных исследований убедительно доказали, что именно *CagA* играет ведущую роль в реализации патогенного эффекта *Hp*. Кроме негативного влияния таких штаммов *Hp* на процессы клеточного обновления, барьерную функцию эпителиального покрова СОЖ, *CagA* участвует в секреции провоспалительных цитокинов. В эпителиоцитах СОЖ белок, синтез которого кодирует этот ген, стимулирует интрацеллюлярную систему SHP-2, продукцию Il-8, который, стимулирует процессы перемещения нейтрофильных лейкоцитов в слизистую оболочку и основного провоспалительного протеина NF-kB в ядра эпителиоцитов. *CagA* стимулирует синтез 1β, IFN-γ, фактора некроза опухоли α (TNF-α) [26,29,38,50,54,56,108]. Наличие *CagA* в геноме инфекта значительно увеличивает вероятность развития язвенных поражений СОЖ [46,49], а также канцерогенеза [65,68,74,88,84,108].

По нашим данным, положительный *CagA*-статус имели 45,3% больных. Присутствие *CagA* имеет прямые корреляционные связи с основными показателями воспалительного процесса: выраженностью ($R = +0,37$, $p < 0,01$), активностью ($R = +0,34$, $p < 0,01$), наличием морфологических признаков атрофии ($R = +0,37$, $p < 0,05$).

Кроме *CagA*, важную роль в развитии гастродуоденальной патологии играют и другие *Cag*-гены «островка патогенности». По данным О.О.Янович с соавторами (2010), наличие *CagA*, *CagM* и *CagT* с наибольшей частотой определялось в биоптатах СОЖ пациентов с язвенной болезнью ДПК по сравнению с больными с хроническим гастритом [3]. Установлено, что *CagE, CagH, CagL* и *CagM* активируют ядерный фактор NF-kB, а *CagT* связывается с рецепторами эпителиоцитов СОЖ с последующим выбросом интерлейкина 8, что облегчает проникновение *CagA* в цитоплазму клетки [78]. Цитотоксины *CagC, CagH, CagE* стимулируют выработку Il-8, а *CagF* участвует в процессе распознавания и доставки *CagA* в каналы секреторной системы IV типа [17]. Цитотоксин *CagL* является компонентом пилей, осуществляющих контакт между бактерией и СОЖ. Кроме того, он усиливает связывание аппарата IV типа секреции с α5β1- интегриновыми рецепторами. В конечном итоге все эти взаимодействия способствуют транспорту *CagA* в клетку [26].

По нашим данным, перечисленные компоненты PAI присутствуют в геноме *Hp* у подростков и лиц молодого возраста с хроническим гастритом с большой частотой: *CagF* в 46,9% случаев, *CagC* в 55,5%, *CagM* в 40,6%, *CagT* – в 48,4%, *CagH* в 53,1% и *CagE* в 57,8%.

Другим фактором патогенности *Hp* считается ген *VacA,* кодирующий синтез вакуолизирующего цитотоксина. Этот протеин вызывает цитотоксический эффект, проявляющийся образованием вакуолей в эпителиоцитах СОЖ. Он воздействует на АТФ-азу V-типа, создавая кислую внутриклеточную среду. Это привлекает из перицеллюлярного пространства внутрь клетки аммиак и другие вещества, которые притягивают воду. В результате вакуоли набухают, сливаются друг с другом, что, в конечном итоге, приводит к разрыву цитоплазматической мембраны и клеточной смерти [94]. Кроме того, *VacA* угнетает секрецию соляной кислоты в париетальных клетках фундальных желез, увеличивает синтез пепсиногена в главных клетках, а также обладает рядом других негативных эффектов. Установлено, что между *CagA* и *VacA* генотипами *Hp* существует ассоциация, поэтому большинство *VacA* штаммов являются *CagA* позитивными [41,78].

В структуру *VacA* входит вариабельный фрагмент S-регион. Он кодирует сигнальный пептид и имеет 2 аллельных варианта *S1* и *S2*. Показано, что штаммы *Hp*, имеющие в составе генома аллель *VacAs1* значительно усиливают потенциал кислотно-пептического фактора за счет стимуляции синтеза пепсиногена. По данным А.А.Нижевича и Д.С.Валеевой (2017), в российской популяции генотип *VacAs1* обычно ассоциирован с язвенной болезнью ДПК, а *VacAs2*—с хроническим гастритом. При морфологическом исследовании у *VacAs1*-позитивных пациентов выявляется большая степень лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрации СОЖ и обсемененности *Hp* в антральной области [29]. В нашем исследовании частота выявления гена *VacAs1* у пациентов составила 63,3%, а *VacAs2* лишь 6,3%. По данным корреляционного анализа, наличие *VacAs1* имело положительную связь с выраженностью воспаления ($R = +0,39$, $p < 0,01$) и морфологическими признаками атрофии СОЖ ($R = +0,40$, $p < 0,05$). Для *VacAs2* статистически значимых ассоциаций с характеристиками воспалительного процесса не зарегистрировано.

У каждого третьего больного (31,3%) исследование генетической структуры *Hp* позволило обнаружить еще один фактор патогенности - *IceA*. Показано, что он принимает участие в контакте микроорганизма с эпителием слизистой оболочки желудка. Доказано, что инфицирование *IceA*-позитивным штаммом *Hp* коррелирует с активностью местного воспалительного процесса [26,34,38,49,78,106].

С сопоставимой частотой (38,3%) нами зарегистрирован фактор патогенности *Hp*, обозначаемый как *BabA*. Патофизиологическое значение этого гена и одноименного протеина заключается в обеспечении процесса адгезии инфекта к эпителиальному покрову СОЖ, что снижает возможность элиминации *Hp* из организма хозяина [79,88,104,111,118].

В ряде исследований высказывается гипотеза о том, что комбинация нескольких факторов патогенности может усилить эффект каждого из них в отдельности. Так, штаммы Нр, имеющие триплекс генов *BabA2+ VacAs1+CagA* вызывают усиление воспалительного процесса СОЖ, повышают риск формирования эрозий и язв, а также процессов канцерогенеза [29,72,97,118].

У наших пациентов молодого возраста с ХГ в материалах гастробиоптатов чаще всего выявлялись факторы патогенности *Hp*, способствующие адгезии бактерии с эпителиоцитами СОЖ, а также образованию биологических пленок. Ген *hpaA*, кодирующий синтез одноименного белка и усиливающий процесс фиксации *Hp* в СОЖ [33,82], регистрировался в 78,9% случаев. Наличие гена *OipA* ассоциируется с положительным *CagA*-статусом, выраженной нейтрофильной инфильтрацией

СОЖ и высокой степенью обсемененности *Hp* [57,98,105,114]. Этот фактор патогенности определялся у 68,8% пациентов. Ген *AlpB,* регулирующий синтез поверхностного адгезина, обнаружен в 80,5% случаев. Сравнительный анализ генетической структуры *Hp* в двух возрастных подгруппах показал, что 15 из 16 определяемых нами факторов патогенности указанного микроорганизма не имеют статистически значимых различий по частоте их встречаемости среди подростков и взрослых молодых лиц. Исключение составил только *OipA*, который несколько чаще выявлялся в старшей возрастной группе – 81,0% против 62,8%, $p < 0{,}05$.

В 97,1% случаев у подростков и в 100% случаев у лиц молодого возраста зафиксировано сочетание нескольких факторов патогенности *Hp*. Более чем у половины пациентов (52,1% и 56% соответственно) одновременно определялось 10 и более факторов.

Одной из задач работы было установление влияния генетической структуры *Hp* на клинические проявления *Hp*-ассоциированного хронического гастрита у подростков и лиц молодого возраста. С этой целью мы провели детальное сопоставление феноменологии основных синдромов этого заболевания: болевого абдоминального, диспептического, астеновегетативного и интоксикационного в двух выделенных группах больных.

Болевой синдром зарегистрирован в 100% случаев. Во всех подгруппах пациентов доминировали поздние боли с преимущественной локализацией в эпигастрии и пилородуоденальной области. По характеру чаще они были тупые, ноющие, слабой или умеренной интенсивности, исчезали после приема пищи или самопроизвольно.

Симптоматика диспептического синдрома также имела место у всех пациентов. Самыми распространенными его проявлениями были отрыжка, неприятный запах изо рта, метеоризм, снижение аппетита.

Синдром хронической интоксикации выявлен в 60,2% случаев; наиболее частыми его проявлениями были бледность и сухость кожных покровов

(31,3%), фолликулярный кератоз (25%), обложенность языка (80,5%).

У 87,2% подростков и 88,1% лиц молодого возраста диагностирован синдром вегетативной дистонии с преобладанием парасимпатикотонических влияний.

В результате сравнительного анализа каких-либо особенностей клинических проявлений ХГ, зависящих от наличия или отсутствия высокопатогенных штаммов *Hp* у пациентов, нами не обнаружено. Эти данные противоречат результатам, полученным в исследовании А.А.Прокофьевой (2011), в котором автор констатирует значительно более высокую частоту жалоб, указывающих на состояние гиперацидности у детей и подростков с положительным *CagA* статусом [32].

Одновременно в работе Е.А. Абдуллиной (2013) при сравнении детей с хронической *Hp*-ассоциированной гастродуоденальной патологией (хронический гастродуоденит и язвенная болезнь ДПК) с *CagA* + и *CagA* – генотипами *Hp* не было установлено достоверных различий в частоте и характере основных субъективных и объективных признаков указанных заболеваний [1].

На отсутствие взаимосвязи между клиникой и выраженностью хронического воспаления в СОЖ, по данным морфологического исследования, указывают и другие авторы [7,41]. Основной причиной потери специфичности клинической феноменологии при хроническом гастрите считают наличие сопутствующей патологии в виде сочетанного поражения желудка, ДПК, печени, билиарной системы, поджелудочной железы, тонкого и толстого кишечника [24,35].

По результатам лабораторного и инструментального обследования пациентов, у 49,2% из них диагностирован лямблиоз, у 10,2% аскаридоз, у 3,9% токсокароз, в 11,7% случаев глистно-паразитарная инвазия имела сочетанный характер. Сопутствующая гастроэнтерологическая патология представлена функциональным билиарным пузырным расстройством (37,5%), билиарным сладжем (39,1%), функциональным расстройством панкреатического сфинктера Одди (51,6%), гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) (21,1%), лактазной недостаточностью (7%). Значимых межгрупповых различий в частоте указанных заболеваний и патологических состояний не обнаружено.

При отсутствии клинической феноменологии ХГ у больных, инфицированных разными штаммами *Hp,* имеют место особенности эндоскопической картины слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта. У пациентов с ХГ, ассоциированным с высокопатогенными штаммами *Hp*, определяется более обширная зона воспаления, захватывающая субкардиальный отдел желудка (22,9 % у подростков и 40% у молодых лиц против 7,9% и 11,8% соответственно, $p < 0,05$). Признаки пангастрита регистрировались в этих группах с частотой 35,4% и 48% против 7,9% и 17,6% ($p < 0,05$).

Наличие высокопатогенных штаммов *Hp* сопровождается формированием выраженного гиперпластического воспалительного процесса (77,1% и 76%). У значительной доли этих больных обнаруживаются эндоскопические признаки атрофии СОЖ (20,8% и 24%), тогда как в группе сравнения доминирует незначительное поверхностное воспаление, а атрофические изменения регистрируются в единичных случаях (5,3% и 5,9%, $p < 0,05$).

Кроме того, у пациентов с ХГ, ассоциированным с высокопатогенными штаммами *Hp*, в 66,3% обнаруживалась эндоскопическая картина бульбита, тогда как в группе сравнения она регистрировалась лишь в 28,1% $p < 0,005$.

При проведении эндоскопического обследования в трети случаев выявлялись функциональные изменения в СОЖ (дуоденогастральный и гастроэзофагеальный рефлюкс, пролапс СОЖ в пищевод, функциональная недостаточность кардиального сфинктера, гиперплазия складок). Распространенность и структура указанных нарушений не имели межгрупповых различий. Сопоставимой также была и частота рефлюкс-эзофагита (27,2% и 21,9% соответственно в группе сравнения и основной, $p > 0,05$).

Таким образом, по данным эндоскопии установлено, что колонизация СОЖ высокопатогенными штаммами *Hp* при ХГ у подростков и лиц молодого возраста способствует расширению зоны воспаления до степени пангастрита; увеличению выраженности процесса в слизистой оболочке желудка и в ДПК; формированию его гиперпластического варианта; возникновению макроскопических признаков атрофии СОЖ.

Напротив, хроническое воспаление, ассоциированное с малопатогенными штаммами *Hp*, по данным эндоскопии, чаще имеет ограниченную зону распространения (преимущественно по типу антрум-гастрита), незначительную или умеренную выраженность и поверхностный характер.

Колонизация СОЖ высокопатогенными штаммами *Hp* имеет прямую корреляцию с показателями ее обсемененности этим микроорганизмом. Так, в группе сравнения, как у подростков, так и у лиц молодого возраста в половине случаев регистрировались низкие значения этого параметра (47,4% и 52,9% соответственно), а у пациентов основной группы преобладала высокая и умеренная обсемененность (соответственно 36% и 43,7%).

Степень обсемененности СОЖ *Hp* коррелировала с большинством факторов патогенности инфекта; наиболее тесные взаимосвязи зарегистрированы для *hpaA* -+ 0,70, *OipA* - + 0,66 и *AlpB* - + 0,68 ($p < 0,005$). Указанные гены кодируют синтез протеинов, непосредственно участвующих в процессах адгезии бактерии к эпителиоцитам СОЖ [33,40,74], что, вероятно, способствует более выраженной ее обсемененности *Hp*.

Анализ основных характеристик воспалительного процесса в СОЖ (выраженность и активность) показал, что присутствие в СОЖ высокопатогенных штаммов *Hp* значительно увеличивает выраженность и активность воспалительного процесса, как в теле, так и в антральном отделе желудка, что согласуется с данными эндоскопического исследования. У пациентов основной группы достоверно чаще регистрируются морфологические признаки атрофии СОЖ, особенно в антруме (41,7% и 56,0% соответственно у подростков и лиц молодого возраста против 15,8% и 23,4% ($p < 0,05$), а также микроэрозии (31,3% и 44% против 15,8% и 11,8% и лимфоидные фолликулы (43,8% и 44% против 15,8% и 11,8%, р <0,05).

У 7 пациентов, среди которых был один подросток и 6 лиц молодого возраста, с колонизацией СОЖ высокопатогенными штаммами *Hp,* выявлялись фокусы тонкокишечной метаплазии.

Корреляционный анализ по Спирмену позволил еще раз подтвердить наличие прямой связи между выраженностью хронического воспаления в СОЖ и генетической структурой *Hp*. Обнаружено большое число статистически значимых прямых корреляций основных характеристик воспалительного процесса с наличием факторов патогенности *Hp*. Присутствие в геноме инфекта одновременно нескольких факторов патогенности увеличивает выраженность (R = + 0,50), активность воспаления (R = + 0,24), частоту регистрации признаков атрофии СОЖ (R = + 0,33) и кишечной метаплазии (R = + 0,29, р <0,01).

Полученные данные объясняются тем, что наличие указанных особенностей генетической структуры бактерии способствует ее адгезии на эпителиоцитах, подавлению местного иммунитета, нарушениям процессов клеточного обновления и проникновению инфекта в слизистую оболочку с формированием в ней хронического воспаления [17,18,34,49,56,67,81,117]. Так, белок, синтез которого кодируется *CagA,* способствует снижению барьерной функции эпителия СОЖ, проникновению одноименного протеина в цитоплазму эпителиоцита. Это способствует разрушению мембранных и внутриклеточных структур, морфологическим изменениям в клетках и замедлению процессов регенерации СОЖ [18,53,98]. Ген вакуолизирующего цитотоксина (*VacAs1*), в большинстве случаев ассоциированный с *CagA*, вызывает вакуолизацию эпителиоцитов, что также является причиной их гибели и увеличивает степень колонизации СОЖ *Hp* [3,38].

По нашим данным особенно тесные взаимосвязи прослеживаются для трех факторов патогенности *Hp: hpaA, OipA* и *AlpB*. Это связано с тем, что указанные гены регулируют синтез протеинов, обеспечивающих адгезию и фиксацию *Hp* на поверхности клеток СОЖ [26,29,78].

Факторный анализ показал, что сочетание гена, кодирующего белок адгезии *BabA* с генами *Cag (Cag M, T, H, C, F, E, A*) вносит максимальный вклад в формирование выраженного воспаления при хроническом гастрите у подростков и лиц молодого возраста (41,9%). Вторым по значимости фактором (29,8%) является комбинация генов *UreB, hpaA, OipA* и *AlpB*. Третий фактор представлен геном *iceA* (11%). Суммарно перечисленные факторы патогенности определяют выраженный процесс в СОЖ на 82,7%.

По данным исследования Е.М. Спивака с соавторами (2016), в абсолютном большинстве случаев при хронических заболеваниях верхнего отдела пищеварительного тракта в подростковом возрасте атрофия, выявляемая при морфологической оценке гастробиоптатов, является неопределенной. Она обусловлена тем, ХГ сопровождается процессами инфильтрации и воспалительного отека. Данные изменения имитируют эффекта разрежения желез желудка при патогистологическом исследовании гастробиоптата. Этот признак чаще всего служит поводом для заключения о наличии атрофии. Для решения вопроса об истинности атрофических изменений необходимо гистологическое исследование, которое рекомендуют проводить через полгода после курса терапии [41].

Для оценки функциональной активности желез желудка определяли концентрацию в плазме крови G-17, Pg I и II Pg II, а также их соотношение Pg I / Pg II. Эти показатели используют для неморфологической диагностики состояния СОЖ. Доказано, что с увеличением степени воспаления в ней резко возрастает уровень G-17 и пепсиногенов со снижением отношения Pg I / Pg II [41].

Установлено, что в обеих группах пациентов наблюдаются описанные выше изменения концентраций биомаркеров. Однако у больных основной группы вдвое выше уровень гастрина -17 (10,6 ± 2,1 пмоль/литр против 5,2 ± 0,9 пмоль/литр, р <0,05). У них зарегистрирована тенденция к увеличению плазменного содержания пепсиногена II (26 ± 3 мкг/л против 20 ± 3 мкг/л, р> 0,05) и ниже среднее значение Pg I / Pg II (10 ± 1 против 13 ± 2, р> 0,05). Таким образом, результаты лабораторного обследования отражают большую степень выраженности у этих пациентов воспалительного процесса в СОЖ. Еще одним подтверждением этого факта является межгрупповое сравнение средних величин титра антител класса G к антигенам *Hp* (75 ± 6 у.е. против 52 ± 7 у.е. в группе сравнения, р <0,01).

Все пациенты с *Hp*-ассоциированным хроническим гастритом получили антихеликобактерную терапию: у подростков применялась стандартная тройная терапия, включавшая ингибитор протонной помпы (омепразол, эзомепразол или рабепразол), амоксициллин и кларитромицин в течении 10 – 14 дней; у молодых лиц использовали классическую четырехкомпонентную терапию в виде комбинации препарата висмута, ингибитора протонной помпы, тетрациклина и метронидазола, продолжительность курса составила 14 дней.

Эрадикация *Hp* достигнута в 78,9% случаев (n = 101), в данной группе высокопатогенные штаммы *Hp* выявлены у 45,5% больных. У 20 подростков и 7 лиц молодого возраста (n = 27), антихеликобактерная терапия оказалась неуспешной (21,1%), и у 100% этих пациентов при генетическом типировании определены высокопатогенные штаммы *Hp*. Следовательно, можно сделать вывод о том, что колонизация ими СОЖ в 2,2 раза увеличивает риск неуспешного антихеликобактерного лечения *Hp*-ассоциированного ХГ у подростков и лиц молодого возраста.

Всем больным с неэффективной эрадикацией *Hp была* осуществлена повторная ЭГДС через 6 месяцев после лечения. Показаниями для нее послужили сохраняющийся болевой синдром и диспептические жалобы, высокая выраженность и активность воспалительного процесса в СОЖ при первичном эндоскопическом и морфологическом обследовании. При типировании штамма Нр во всех случаях у них установлена колонизация СОЖ высокопатогенными штаммами, которая не отличалась от основной группы больных в отношении абсолютного большинства факторов патогенности *Hp*.

При повторной бактериоскопии гастробиоптатов установлено, что эрадикация *Hp* после проведенного лечения не наступила ни в одном случае, а в 63% случаев сохранялась умеренная или выраженная степень обсемененности *Hp* СОЖ. По данным морфологического исследования, в большинстве случаев отмечена положительная динамика с уменьшением выраженности и активности хронического воспалительного процесса. Однако в 18,5% случаев в теле желудка и в 63% в антральной области сохранялось умеренное или выраженное воспаление, а у трети больных (37%) спустя полгода после лечения регистрировалась умеренная или высокая активность воспаления в слизистой оболочке антрума.

Сохранение признаков атрофии слизистой оболочки антрума после лечения имело место у 22,2% больных. У одного пациента при повторном морфологическом исследовании отмечалась атрофия также и в слизистой оболочке тела желудка. В 22,2% и 18,5% случаев после курса антихеликобактерной терапии в СОЖ сохранялись соответственно микроэрозии и лимфоидные фолликулы.

Обсуждая вопрос сосуществования *Hp* и организма человека, Н.В. Барышникова с соавторами (2009) высказывают предположение о том, что обнаружение слабопатогенных штаммов в СОЖ при отсутствии выраженных клинических, эндоскопических и морфологических нарушений следует расценивать как проявление дисбиоза желудка. Весьма вероятно, что в этих случаях микроб выступает в качестве комменсала или симбионта. Тем не менее, согласно действующему в настоящее время консенсусу по лечению *Hp*-ассоциированных заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта, такие пациенты должны также проходить курс антихеликобактерной терапии.

Расширение показаний к ней имеет много отрицательных последствий. В частности, назначение антибактериальных препаратов усугубляет дисбиоз кишечника. Другим важным аспектом этой проблемы является возможность одновременного существования у одного и того же больного нескольких штаммов Hp разной степени вирулентности и патогенности. Поэтому проведение таким пациентам эрадикационной терапии может привести к подавлению и элиминации только чувствительных к антибактериальным препаратам бактерий *Hp*. Одновременно высокопатогенные штаммы инфекта, имеющие особенности генетической структуры, которые обеспечивают резистентность к данным лекарственным средствам, получают возможность более легкой колонизации СОЖ. Таким образом, повторные курсы антихеликобактерного лечения могут оказаться неэффективными [34].

В клинической практике типирование *Hp* не всегда доступно. Поэтому, нами разработана методика с использованием процедуры последовательного статистического анализа по А.Вальду для выявления группы больных молодого возраста, у которых хронический гастрит ассоциируется с высокопатогенными штаммами инфекта. После оценки информативной ценности было отобрано 12 признаков, отражающих данные эндоскопии и стандартного морфологического исследования гастробиоптатов. По нашим данным, использование предлагаемой диагностической таблицы позволяет выявить колонизацию СОЖ высокопатогенными штаммами *Hp* в 81,6% случаев.

ВЫВОДЫ:

1. У 55,8% подростков и у 59,5% лиц молодого возраста с *Hp*-ассоциированным хроническим гастритом выявляются высокопатогенные штаммы *Helicobacter pylori*. Частота встречаемости абсолютного большинства факторов патогенности в геноме бактерии у пациентов этих двух возрастных групп не имеет достоверных различий.

2. В половине случаев у подростков и лиц молодого возраста с хроническим гастритом, ассоциированным с высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori*, в геноме бактерии присутствуют гены *Cag* островка патогенности (*A,C,E,F,H,M,T*); 41,9% подростков и 54,8% лиц молодого возраста являются *CagA*-позитивными, у 80,5% больных определяется ген *UreB*, у 63,3% - *VacAs1*, реже - *BabA* (38,3%), *UreI* (36,7%) и *IceA* (31,3%).

С высокой частотой регистрируются факторы адгезии и биопленкообразования: *hpaA* (78,9%), *AlpB* (80,5%), *OipA* (68,8%). Практически во всех случаях (98,6%) отмечается сочетание нескольких генов «островка патогенности», в том числе у 53,4% больных—10 и более факторов.

3. Частота и характер проявлений основных клинических синдромов хронического *Hp*-ассоциированного гастрита: болевого абдоминального, диспептического, интоксикационного и вегетативной дистонии у подростков и лиц молодого возраста не зависят от структуры генома *Helicobacter pylori*. Одновременно информативными эндоскопически визуализируемыми признаками хронического гастрита, ассоциированного с высокопатогенными штаммами инфекта, являются распространенное выраженное гиперпластическое воспаление слизистой оболочки желудка с признаками ее атрофии.

4. Присутствие высокопатогенных штаммов *Helicobacter pylori* по данным морфологического исследования сопряжено с высокими показателями обсемененности, усилением воспаления, появлением признаков атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка, а также увеличением продукции гастрина-17 и пепсиногена II ее железами.

5. Максимальный вклад в формирование выраженного воспалительного процесса при *Hp*-ассоциированном хроническом гастрите у подростков и лиц молодого возраста (41,9%) вносит сочетание гена *BabA* с генами *Cag (M, T, H, C, F, E, A)*, а также комбинация генов *UreB, hpaA, OipA* и *AlpB* (29,8%) и ген ice A (11%).

6. Генетическая структура *Helicobacter pylori* является одним из факторов, определяющих эффективность терапии *Hp*-ассоциированного хронического гастрита у подростков и лиц молодого возраста. Наличие высокопатогенных штаммов инфекта способствует сохранению умеренного и выраженного воспаления СОЖ и значительно снижает долю больных с успешной эрадикацией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. У подростков и лиц молодого возраста с хроническим *Hp*-ассоциированным гастритом, имеющих следующие эндоскопически визуализируемые и морфологические изменения: наличие пангастрита, выраженного воспаления в теле желудка, умеренного или выраженного воспаления в антральной области, признаки атрофии, кишечной метаплазии и бульбита следует предполагать колонизацию слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori*.

2.Подростков и лиц молодого возраста с хроническим *Hp*-ассоциированным гастритом, у которых имеет место колонизация слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori*, следует рассматривать как группу высокого риска по развитию выраженного воспалительного процесса, торпидного к антихеликобактерной терапии. Для данной категории пациентов оптимальным является подбор схемы эрадикационной терапии на основании результатов анализа индивидуальной чувствительности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам.

3.Случаи сохранения умеренного или выраженного воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка и отсутствия эффекта от антихеликобактерной терапии являются показанием для исследования генетической структуры *Helicobacter pylori*.

4.Предложен способ диагностики инфицирования слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori* без генетического типирования инфекта (заявка на изобретение № 2020109143 от 28.02.2020 г.).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДПК – двенадцатиперстная кишка

Hp – Helicobacter pylori

СОЖ – слизистая оболочка желудка

ХГ – хронический гастрит

ЯБ- язвенная болезнь

Cag- cytotoxin associated gene

PAI- pathogenicity island

Vac- vacuolating cytotoxin gen

Bab- blood group associated binding adhesion

Sab- sialic acid-binding adhesion

Alp- adherence-associated lipoprotein

Hpa- adhesin gene of Helicobacter pylori

Ice- induced by contact with epithelium

Hop - *Hp* outer membrane protein

Oip- outer inflammatory protein

АлТ- аланинаминотрансфераза

АсТ-аспартатаминотрансфераза

ИФА- иммуноферментный анализ

Pg I- пепсиноген I

Pg II- пепсиноген II

УЗИ - ультразвуковое исследование

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абдуллина, Е. В. Генетические особенности Helicobacter pylori и полиморфизм генов IL8 IL10 в прогнозе хронической гастродуоденальной патологии у детей : дис. … канд. мед. наук : 14.01.08 / Абдуллина Елена Викторовна. – Казань, 2013. – 115 с.
2. Александрова, В. А. Спорные и нерешенные вопросы хеликобактерной инфекции у детей / В. А. Александрова, И. П. Козлова // Лечащий врач. Педиатрия. – 2011. – № 2. – С. 13–16.
3. Анализ генотипов острова патогенности H. Pylori и их связь с течением хронических заболеваний желудка / О. О. Янович, Е. С. Носова, Л. П. Титов [и др.] // Здравоохранение. – 2010. – № 10. – С. 62–65.
4. Ассоциативные связи нейроиммунологии с воспалением и опухолевыми процессами / А. В. Москалев, Б. Ю. Гумилевский, А. В. Апчел, В. Н. Цыган // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – Т. 1, № 65. – С. 199–205.
5. Ахтеева А. Р. Влияние резистентности Helicobacter pylori к антибактериальным препаратам и полиморфизма генов цитохрома Р-450 на эффективность эрадикационной терапии у детей с заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки : дис. … канд. мед. наук : 14.01.08 / Ахтереева Алсу Рафгатовна. – Казань, 2017. – 144 с.
6. Барышникова, Н. В. Актуальные проблемы диагностики хеликобактериоза / Н. В. Барышникова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 2. – С. 50–53.
7. Бельмер, С. В. Хронический гастродуоденит у детей. Спорные вопросы. / С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 3 (54). – С. 80–83.
8. Блохина, И. И. Современные методы диагностики Helicobacter pylori / И. И. Блохина, И. С. Серов, В. Н. Шагина // Молодой ученый. – 2020. – № 37(327). – С. 33–34.
9. Влияние факторов патогенности Helicobacter pylori CagA, VacA, DupA на формирование атрофических изменений в слизистой оболочке желудка при

заболеваниях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у детей / Э. В. Дудникова, Э. В. Гилис, А. В. Зазьян [и др.] // Медицинский журнал Юга России. – 2016. – № 2. – С. 51–53.

10. Возрастно-половой состав школьников, инфицированных Helicobacter pylori / Н. М. Никанорова, С. М. Баженов, Л. И. Дубенская [и др.]. // Материалы XY конгресса детских гастроэнтерологов. – Москва, 2008. – С. 213–214.
11. Возрастные особенности воспалительной реакции и местного иммунитета у детей с хроническим гастритом, ассоциированным с H. pylori-инфекцией / И. В. Сичинава, А. В. Горелов, А. В. Новиков, М. А. Ратникова // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – № 5(4).– С. 14–17.
12. Гетерогенность хронического гастродуоденита у детей / И. Ю. Мельникова, А. Н. Петровский, В. А. Крулевский [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 2. – С. 81–86.
13. Динамика клинико-морфологических и микробиологических изменений при хроническом гастродуодените у детей / Н. Ю. Канькова, Е. А. Жукова, Е. И. Шабунина [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – № 6(61). – С. 86—89.
14. Динамика психологического статуса пациентов, инфицированных Helicobacter pylori, при использовании различных схем эрадикационной терапии / Ю. Успенский, И. Горбачева, Н. Барышникова [и др.] // Врач. – 2020. – № 31(1). – С. 52–56.
15. Европейский регистр ведения инфекции Helicobacter pylori: особенности диагностики и лечения в Казани / С. Р. Абдулхаков, Д. С. Бордин, Р. А. Абдулхаков [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – № 92(8). – С. 52–59.
16. Звягин, А. А. Функциональная диспепсия и/или хронический гастрит / А. А. Звягин // Педиатрия. – 2015. – № 94(6). – С. 49–52.
17. Исаева, Г. Ш. Биологические свойства и вирулентность Helicobacter pylori / Г. Ш. Исаева, Р. И. Валиева // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – № 1(20). – С. 14–23.
18. Исаков, В. А. Хеликобактериоз / В. А. Исаков, И. В. Доморадский. – Москва : Медпрактика, 2003. – 412 с.

19. Каримова Л. Н. Клинико-морфологические особенности диагностики хеликобактер-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний, протекающих сочетано и изолированно : дис. … канд. мед. наук : 14.00.05 / Каримова Лариса Николаевна. – Нижний Новгород, 2009. – 146 с.
20. К вопросу об атрофическом гастрите в детском возрасте / Р.М. Левит, Е.М. Спивак, А.С. Надежин, И.С. Аккуратова // Вопросы детской диетологии. – 2013. - № 2 (11). – С. 63 – 65.
21. Кормщиков, И.С. Особенности хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка в зависимости от молекулярно-генетической характеристики Helicobacter pylori у подростков / И.С. Кормщиков, Е.М. Спивак, Р.М. Левит // Пермский медицинский журнал. – 2014. - № 5 (31). – С. 30 - 33.
22. Ливзан, М. А. Подводные камни антихеликобактерной терапии / М. А. Ливзан // Терапевтический архив. – 2019. – № 91(8). – С. 141–147.
23. Ляликова, Ю. В. Роль генотипов VACA и CAGA Helicobacter pylori в развитии гастродуоденальной патологии у детей и подростков : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.01.08 / Ляликова Юлия Викторовна. – Хабаровск, 2014. – 153 с.
24. Малямова, Л. Н. Клинико-диагностические критерии хронических заболеваний гастродуоденальной локализации у детей и обоснование их этапного лечения : автореф. дис. … д-ра мед. наук : 14.00.09 / Малямова Любовь Николаевна. – Екатеринбург, 2007. – 55 с.
25. Мельникова, И. Ю. Течение и исходы хронических заболеваний гастродуоденальной зоны у детей и подростков : дис. … д-ра мед. наук : 14.00.09 / Мельникова Ирина Юрьевна. – Санкт-Петербург, 2004. – 280 с.
26. Механизмы взаимодействия Helicobacter pylori с эпителием слизистой оболочки желудка. Факторы, способствующие успешной колонизации / О. К. Поздеев, А. О. Поздеева, Ю. В. Валеева, П. Е. Гуляев // Инфекция и иммунитет. – 2018. – № 3 (8). – С. 273–283.
27. Мишкина, Т. В. Влияние различных генотипов Helicobacter pylori на клинико-эндоскопические и морфологические проявления хронических гастродуоденальных заболеваний у детей и подростков / Т. В. Мишкина, В. А. Александрова, А. Н. Суворов // Педиатрия. – 2007. – № 5(86). – С. 28–32.

28. Нижевич, А. А. Клинико-морфологическая характеристика, генетические маркеры, диагностика и лечение Helicobacter pylori-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей : автореф. дис. … д-ра мед. наук : 14.01.08, 14.01.28 / Нижевич Александр Альбертович. – Москва, 2010. – 45 с.
29. Нижевич. А. А. Инфекция Helicobacter pylori в детском возрасте: современные аспекты диагностики и лечения. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей / А. А. Нижевич, Д. С. Валеева. – Москва : Медпрактика-М, 2017. – С. 129–201.
30. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки желудка у детей в зависимости от инфекции Helicobacter pylori и Эпштейна – Барр-вирусной инфекции / Г. В. Волынец, А. И. Хавкин, Е. Л. Никонов, В. Ю. Мурашкин // Вопросы детской диетологии. – 2018. – № 4(16). – С. 5–12.
31. Печкина, К. Г. Клинико-морфологические особенности и внежелудочные проявления хронического гастрита, ассоциированного с CagA-позитивными штаммами Helicobacter pylori у детей школьного возраста : дис. … канд. мед. наук : 14.01.08 / Печкина Ксения Геннадьевна. – Красноярск, 2015. – 151 с.
32. Прокофьева, А. А. Особенности диагностики и лечения синдрома диспепсии у детей при инфицирования cagA-позитивными штаммами Helicobacter pylori : дис. … канд. мед. наук : 14.01.08 / Прокофьева Алена Александровна. – Самара, 2011. – 103 с.
33. Распространённость генотипов острова патогенности Helicobacter pylori у пациентов с гастродуоденальной патологией в Казани / А. Р. Ахтеева, Ю. Н. Давидюк, Р. А. Файзуллина [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2017. – № 5 (98). – С. 723–728.
34. Роль генетических особенностей Helicobacter pylori в патогенезе заболеваний органов пищеварения: от теории к практике / Н. В. Барышникова, А. Н. Суворов, Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 1. – С. 52–59.
35. Сапожников, В. Г. Клинические проявления хронических болезней органов пищеварения у детей / В. Г. Сапожников, А. В. Воробьева // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – № 1(22). – С. 23–26.

36. Сарсенбаева, А. С. Генотипы H. pylori и клинико-морфологические особенности ассоциированных с ними заболеваний : автореф. дис. … д-ра мед. наук : 14.00.05, 14.00.36 / Сарсенбаева, Айман Силкановна. – Челябинск, 2007. – 50 с.
37. Урсова, Н. И. Хеликобактерная инфекция у детей: проблема, анализ обобщающих данных / Н. И. Урсова // Лечащий врач. Педиатрия. – 2009. – № 6. – С. 14–17.
38. Файзуллина, Р. А. Факторы патогенности и вирулентности Helicobacter pylori и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологии / Р. А. Файзуллина, Е. В. Абдуллина // Практическая медицина. – 2011. – № 1(49). – С. 74–78.
39. Филимонов, Р. М. Подростковая гастроэнтерология / Р. М. Филимонов. – Москва, 2008. – 576 с.
40. Хомерики, С. Г. Лабораторная диагностика инфекции H. Pylori / С. Г. Хомерики, В. И. Касьяненко. – Санкт-Петербург, 2011. – 110 с.
41. Хронический гастродуоденит у детей: клинические варианты, особенности диагностики и лечения / Е. М. Спивак, Р. М. Левит, И. С. Аккуратова, А. С. Надежин. – Ярославль : Филигрань, 2016. – 172 с.
42. Циммерман, Я. С. Критический анализ концепции о ведущей роли Helicobacter pylori инфекции в развитии гастродуоденальных заболеваний / Я. С. Циммерман // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. – № 2(19). – С. 19–27.
43. Эндоскопически визуализируемые изменения слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта у детей в зависимости от инфекции Helicobacter pylori и Эпштейна – Барр / Г. В. Волынец, А. И. Хавкин, Е. Л. Никонов [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2018. – № 2. – С. 4–9.
44. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний (VI Московские соглашения) / Л. Б. Лазебник, Е. И. Ткаченко, Д. И. Абдулганиева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 2(138). – С. 3–21.
45. A thin-layer liquid culture technique for the growth of Helicobacter pylori. / J. S. Joo, K. S. Park, J. Y Song [et al.] // Helicobacter. – 2010. – Vol. 4(15). – P. 295–302.
46. Abdullah, S. M. Infection with H. pylori strains carrying babA2 and cagA is associated with an increased risk of peptic ulcer disease development in Irag / S. M. Abdullah, N.

R. Hussein, A .M. Salih // Arab Journal of Gastroenterology. – 2012. – Vol. 13(4). – P. 166–169.

47. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection / W. D. Chey, G. I. Leontiadis, C. W. Howden, S. F. Moss // American Journal of Gastroenterology. – 2017. – Vol. 2 (Issue 2). – P. 212–239.
48. Adherence to gastric epithelial cells induces expression of a Helicobacter pylori gene iceA that is associated with clinical outcome / R. M. Peek, S. A. Thompson, J. P. Donahue [et al.] // Proceedings of the Association of American Physicians. – 1998. – Vol. 110. – P. 531–544.
49. Ahmed, N. Helicobacter pylori and gastroduodenal pathology: New threats of the old friend / N. Ahmed, L. Sechi // Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. – 2005. – Vol. 4. – P. 1–3.
50. Analysis of the type IV secretion system-depended cell motility of Helicobacter pylori infected epithelial cells / L. Al-Ghoul, S. Wessler, T. Hundermark [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2004. – Vol. 22. – P. 860–866.
51. Ansari, S. Helicobacter pylori virulence factor cytotoxin-associated gene A (CagA)-mediated gastric pathogenicity / S. Ansari, Y. Yamaoka // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21. – 7430 p.
52. Assessment of in vitro biofilm formation by Helicobacter pylori / H. Yonezawa, T. Osaki, S. Kurata [et al.] // European Journal of Gastroenterology & Hepatolog. – 2010. – Vol. 25 (Suppl. 1). – P. 590–594.
53. Association of Helicobacter pylori babA2 gene and gastric cancer risk: a meta-analysis / M. A. Kpoghomou, J. Wang, T. Wang, G. Jin // BMC Cancer. 2020. – Vol. 20(1). – P. 465.
54. Associations of Helicobacter pylori infection and cytotoxin-associated gene A status with autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis / W. J. Shi, W. Liu, X. Y. Zhou [et al.] // European Thyroid Journal. – 2013. – Vol. 23 (10). – P. 1294–1300.
55. BabA-mediated adherence is a potentiator of the Helicobacter pylori type IV secretion system activity / N. Ishijima, M. Suzuki, H. Ashida [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2011. – Vol. 286. – P. 25256–25264.

56. Backert, S. Molecular mechanisms of gastric epithelial cell adhesion and injection of CagA by Helicobacter pylori / S. Backert, M. Clyne, N. Tegtmeyer // Journal of Cell Communication and Signaling. – 2011. – Vol. 9. – P. 28.
57. Binding of the Helicobacter pylori OipA causes apoptosis of host cells via modulation of Bax/Bcl-2 levels / O. Teymournejad, A. M. Mobarez, Z. M. Hassan [et al.] // International Journal of Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7(1). – P. 8036.
58. Biofilm formation and antibiotic resistance phenotype of Helicobacter pylori clinical isolates / K. A. Fauzia, M. Miftahussurur, A. F. Syam [et al.] // Toxins. – 2020. – Vol. 12. – P. 473.
59. Blaser, M. J. The biology of cag in the Helicobacter pylori-human interaction. / M. J. Blaser // Gastroenterology. – 2005. – May; Vol. 5(128). – P. 1512–1515.
60. Blaser, M. J. Ecology of Helicobacter pylori in the human stomach / M. J. Blaser // Journal of Clinical Investigation. – 1997. – Vol. 4, № 100. – P. 759.
61. Characterization of monospecies biofilm formation by Helicobacter pylori / S. P. Cole, J. Harwood, R. Lee [et al.] // Journal of Bacteriology. – 2003. – Vol. 186, № 10). – P. 3124–3132.
62. Chimeric flafellin as self- adjuvanting antigen for the activation of immune response against H. pylori / J. Mori, T. Vranac, B. Smrekar [et al.] // Vaccine. – 2012. – Vol. 30(31). – P. 5856–5863.
63. Classification of Helicobacter pylori virulence factors: is CagA a Toxin or not? / J. Knorr, V. Ricci, M. Hatakeyama, S. Backert // Trends in Microbiology. – 2019. – Vol. 27. – P. 731–738.
64. Cohen, D. Helicobacter pylori infection in early childhood and growth at school age / D. Cohen // Helicobacter. – 2015. – Vol. 20(6). – P. 410–417.
65. Correa, P. Does Helicobacter pylori cause gastric cancer via oxidative stress / P. Correa // Journal of Biological Chemistry. – 2006. – Vol. 387, № 4. – P. 361–364.
66. Cover, T. L. Role of Helicobacter pylori CagA in modulation gastrin expression / T. L. Cover // Gut. – 2012. – Vol. 7(61). – P. 965–966.
67. Crowe, S. E. Helicobacter pylori infection / S. E. Crowe // New England Journal of Medicine. – 2019. – Vol. 380. – P. 1158–1165.

68. Cytotoxin-associated GeneA-negative strains of Helicobacter pylori as a potential risk factor of pancreatic cancer: a meta-analysis based on nested case-control studies / X. Z. Chen, R. Wang, H. N. Chen [et al.] // Pancreas. – 2015. – Vol. 8, № 44. – P. 1340–1344.
69. Dynamic expansion and contraction of CagA copy number in Helicobacter impact development of gastric disease / S. Jang, H. Su, F. C. Blum [et al.] // Mbio. – 2017. – Vol. 8(1).
70. Evolutionarily-related Helicobacter pylori genotypes and gastric intraepithelial neoplasia in a high-risk area of Northern Italy / S. Toracchio, R. A. Caruso, S. Perconti [et al.] // Microorganisms. – 2020. – Vol. 8(3). – P. 324.
71. Expression, purification and toxicity evaluation of Helicobacter pylori Outer Inflammatory Protein A / O. Teymournejad, A. M. Mobarez, Z. M. Hassan [et al.] // Indian Journal of Microbiology. – 2013. – Vol. 53(4). – P. 391–394.
72. Family history of gastric cancer and Helicobacter pylori treatment / I. J. Choi, C. G. Kim, J. Y. Lee [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382. – P. 427–436.
73. Gastric Cancer. With Special Focus on Studies from Japan / ed. by Akiko Shiotami. – Springer, 2017. – P. 31–63.
74. Genetic variation in the cag pathogenicity island of Helicobacter pylori strains detected from gastroduodenal patients in Thailand / W. Boonyanugomol, W. Kongkasame, P. Palittapongarnpim [et al.] // Brazilian Journal of Microbiol. – 2020. – Vol. 51. – P. 1093–1101.
75. H+gated urea channel: the link between Helicobacter pylori urease and gastric colonization / D. L. Weeks, S. Eskandari, D. R. Scott, G. A. Sachs // Science. – 2000. – Vol. 5452 (287). – P. 482–485.
76. Hatakeyama, M. Anthropological and clinical implications for the structural diversity of the Helicobacter pylori CagA oncoprotein / M. Hatakeyama // Cancer Science. – 2011. – Vol. 102(1). – P. 36–43.
77. Hatakeyama, M. Structure and function of Helicobacter pylori cag, the first-identified bacterial protein involved in human cancer / M. Hatakeyama // Proceeding of the Japan Academy Series B: Physical and Biological Science. – 2017. – Vol. 4(93). – P. 196–219.
78. Helicobacter pylori / ed. by Nayoung Kim. – Springer, 2016. – P. 23–112.

79. Helicobacter pylori adapts to chronic infection and gastric disease via pH-responsive BabA-mediated adherence / J. A. Bagaytsova, O. Bjornham, Y. A. Chernov [et al.] // Cell Host & Microbe. – 2017. – Vol. 21. – P. 376–389.
80. Helicobacter pylori bab genes during chronic colonization / M. Matteo, R. Armitano, M. Romeo [et al.] // International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics. – 2011. – Vol. 30. – P. 286–291.
81. Helicobacter pylori cytotoxin-associated gene A protein among adult dyspeptic patients in South-western Nigeria / A. T. Seriki, S. I. Smith, A. I. Adeleye [et al.] // African Journal of Microbiology Research. – 2017. – Vol. 11, № 17. – P. 681–686.
82. Helicobacter pylori oipA genetic diversity and its associations with both disease and cagA, vacAs,m, alleles among Bulgarian patients / R. Markovska, L. Boyanova, D. Yordanov [et al.] // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. – 2011. – Vol. 71. – P. 335–340.
83. Helicobacter pylori VacA acting through receptor protein tyrosin phosphatase alpha is crucial for CagA phosphorylation in human duodenum carcinoma cell line AZ-521 / M. Nukano, K. Yahiro, E Yamasaki [et al.] // Disease Models & Mechanisms. – 2016. – Vol. 9. – P. 1473–1481.
84. Helicobacter pylori vacA genotype is a predominant determinant of immune response to Helicobacter pylori CagA / A. Link, C. Langner, W. Schirrmeister [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2017. – Vol. 23(26). – P. 4712–4723.
85. Helicobacter pylori vacA transcription is genetically-determined and stratifies the level of human gastric inflammation and atrophy / C. G. Sinnett, D. P. Letley, G. L. Narayanan [et al.] // International Journal of Clinical Pathology. – 2016. – Vol. 69. – P. 968–973.
86. Helicobacter pylori virulence genes / A. Šterbenc, E. Jarc, M. Poljak, M. Homan // World Journal of Gastroenterology. – 2019. – Vol. 7, № 25(33). – P. 4870–4884.
87. Helicobacter pylori: correlation of the virulence marker iceA allele with clinical overcome in a high prevalence area / J. Yakoob, Z. Abbas, R. Khan [et al.] // British Journal of Biomedical Science. – 2015. – Vol. 2 (72). – P. 67–73.
88. High correlation of babA2-positive strains of Helicobacter pylori with the presence of gastric cancer / A. Abadi, T. Taghvaei, A. Mobarez [et al.] // Emergency Medicine International. – 2013. – Vol. 8(6). – P. 497–501.

89. Hind, S. A. Genotyping of vacA of Helicobacter pylori in patients from Baghdad with gastro-duodenal diseases / S. A. Hind, A. R. D. Maysaa, Jasim M. Al-Maliki // Journal of Gastroenterology and Digestive Diseases. – 2017. – Vol. 2(2). – P. 25–31.
90. In silico prediction of exposure amino acid sequences of outer inflammatory protein A of Helicobacter pylori for surface display on Escherichia coli / O. Teymournejad, A. M. Mobarez, Z. M. Hassan [et al.] // Indian Journal of Human Genetics. – 2012. – Vol. 18. – P. 83–86.
91. In vivo sequence variation in HopZ, a phase-variable outer membrane protein of Helicobacter pylori / L. Kennemann, B. Brenneke, S. Andres [et al.] // Infection and Immunity. – 2012. – Vol. 80. – P. 4364–4373.
92. Kao, C.-Y. Helicobacter pylori infection: an overview of bacterial virulence factors and pathogenesis / C.-Y. Kao, B.-S. Sheu, J. J. Wu // Biomedical Journal. – 2016. – Vol. 1(39). – P. 14–23.
93. Machado, R. S. Furazolidone, tetracycline and omeprazole: a low-cost alternative for Helicobacter pylori eradication in children / R. S. Machado, M. R. da Silva, A. Viriato // Journal de Pediatria. – 2008. – Vol. 84, № 2. – P. 160–165.
94. Matos, J. I. H. pylori CagA and VacA genotypes and gastric phenotype: a meta-analysis / J. I. Matos, H. A. de Sousa, R. Marcos-Pinto // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. – 2013. – Vol. 25, № 12. – P. 1431–1441.
95. Müller, A. Multistep activation of the Helicobacter pylori effector CagA / A. Müller // Journal of Clinical Investigation. – 2012. – Vol. 122. – P. 1192–1195.
96. Oleastro, M. The role of Helicobacter pylori outer membrane proteins in adherence and pathogenesis / M. Oleastro, A. Menard // Biology. – 2013. – Vol. 2. – P. 1110–1134.
97. Olfat, F. O. Correlation of the Helicobacter pylori adherence factor BabA with duodenal ulcer disease in four European countries / F. O. Olfat, Q. Zheng // FEMS Immunology and Medical Microbiology. – 2005. – Vol. 2, № 44. – P. 151–156.
98. 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 / D. N. Horridge, A. A. Begley, J. Kim [et al.] // Pathogens and Disease. – 2017. – Vol. 8(75). – P. 31.

99. Precancerous gastric lesions with Helicobacter pylori vacA+/babA+/oipA+ genotype increase risk of gastric cancer / T. S. Bartpho, W. Wattanawongdon, T. Tongtawee [et al.] // BioMed Research International. – 2020. – Feb. 18.
100. Presence and density of Helicobacter pylori biofilms in human gastric mucosa in patients with peptic ulcer disease / J. M. Coticchia, C. Sugawa, V. R. Tran [et al.] // Journal of Gastrointestinal Surgery – 2006. – Vol. 10. – P. 883–889.
101. Prevalence of Helicobacter pylori cagA and iceA genes and their association with gastrointestinal diseases / M. F. Abu-Taleb Ashwak, S. Abdelattef Randa, A. Abdel-Hady Amina [et al.] // International Journal of Microbiology. – 2018. – Vol. 4. – P. 1–7.
102. Prevalence of Helicobacter pylori vacA, cagA, cagE, iceA, babA2 and oipA genotypes in patients with upper gastrointestinal diseases / H. Sedaghat, R. Moniri, R. Jamali [et al.] // Iranian Journal of Microbiology. – 2014. – Vol. 1(6). – P. 14–21.
103. Rapid evolution of the Helicobacter pylori AlpA adhesion in a high gastric cancer risk region from Colombia / A. J. Gutierrez-Escobar, G. Mendez-Callejas, O. Acevedo, M. M. Bravo // Peer Journal. – 2018. – Vol. 6(25). – P. 4846.
104. Redefinition of the carbohydrate binding specificity of Helicobacter pylori BabA adhesion / J. Benktander, J. Angstrom, M. Breimer, S. Teneberg // Journal of Biological Chemistry. – 2012. – Vol. 287. – P. 12–24.
105. Regulation of interleukin-6 promoter activation in gastric epithelial cells infected with Helicobacter pylori / H. Lu, J. Y. Wu, T. Kydo [et al.] // Molecular and Cellular Biology. – 2005. – Vol. 10, № 16. – P. 4954–4966.
106. Relationship between the iceA gene of Helicobacter pylori and clinical outcomes / X. Huang, Z. Deng, Q. Zhang [et al.] // Therapeutics and Clinical Risk Management. – 2016. – Vol. 12. – P. 1085–1092.
107. Rizzato, C. Potential role of biofilm formation in the development of digestive tract cancer with special reference to Helicobacter pylori infection / C. Rizzato, J. Torres, E. Kasamatsu // Frontiers in Microbiology. – 2019. – Vol. 10. – P. 846.
108. Saxena, A. Helicobacter pylori: perturbation and restoration of gut microbiome / A. Saxena, A. K. Mukhopadhyay, S. P. Nandi // Journal of Biosciences. – 2020. – Vol. 45. – P. 110.

109. Sepponen, P. Chronic gastritis / P. Sepponen, H. I. Maaroos // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2015. – Vol. 50(6). – P. 657–667.
110. Shiota, S. The significance of virulence factors in H. pylori / S. Shiota, Suzuki R., Y. Yamaoka // American Journal of Digestive Disease. – 2013. – Vol. 14(7). – P. 341–349.
111. Structural basis of Lewis antigen binding by the Helicobacter pylori adhesin BabA / N. Hage, T. Howard, C. Phillips [et al.] // Science Advances. – 2016. – Vol. 7(1). – P. 21–23.
112. The frequency of anty-cytotoxin associated gene A (CagA) antibody in Golestan province of Iran / H. Bagheri, K. F. Ghasemi, S. H. Semnani [et al.] // Journal of Gorgan University of Medical Science Fall. – 2010. – Vol. 3(12). – P. 74–78.
113. The prevalence of Helicobacter pylori virulence related genes (hpa and babA2 in Iranian patients with gastrointestinal disorders / K. Heidari, V. K. Nezhad, A. Noroozi, F. Mehravar // Jundishapur Journal of Microbiology. 2017. – Vol. 10(12). – P. 1–5.
114. The role of outer inflammatory protein A (OipA) in vaccination of the C57BL/6 mouse model infected by Helicobacter pylori / M. Mahboubi, T. Falsafi, M. Sadeghizadeh [et al.] // Turkish Journal of Medical Science. – 2017. – Vol. 47. – P. 326–333.
115. Veres, G. Helicobacter pylori infection in pediatrics / G. Veres, E. Pehlivanoglu // Helicobacter. – 2007. – Vol. 12 (Suppl. 1). – P. 38–44.
116. Whitmire, J. M. Helicobacter pylori genetic polymorphisms in gastric disease development / J. M. Whitmire, D. S. Merrell // Advancesin Experimental Medicine and Biology. – 2019. – Vol. 1149. – P. 173–194.
117. Yamaoka, Y. Mechanisms of disease: Helicobacter pylori virulence factors / Y. Yamaoka // Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. – 2010. – Vol. 11(7). – P. 629–641.
118. Zambon, C. F. Helicobacter pylori babA2, cagA, and s1 vacA genes work synergistically in causing intestinal metaplasia / C. F. Zambon, F. Navaglia, F. D. Basso // Journal of Clinical Pathology. – 2003. – Vol. 56. – P. 287.