

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 18, №2*

2019



УДК 616.329-036.12-053.5: 575.191

## ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА HELICOBACTER PYLORI В СЕМЬЯХ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

© Спивак Е.М.<sup>1</sup>, Манякина О.М.<sup>1</sup>, Новикова В.П.<sup>2</sup>, Аккуратова И.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ярославский государственный медицинский университет, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

### Резюме

**Цель.** Установить генетическую структуру *Helicobacter pylori* у членов семей детей, больных хроническим Hp-ассоциированным гастритом.

**Методика.** Обследовано 36 больных Hp-ассоциированным хроническим гастритом, в том числе 12 детей 9-15 лет и 24 члена их семей: родителей, сибсов, родственников 2 линии. Методом полимеразной цепной реакции в гастробιοптатах определяли 14 генов островка патогенности: CagA, CagM, CagT, CagH, CagC, CagF, CagE, VacAs1, IceA, BabA, HpaA, OipA, AlpB, UreB.

**Результаты.** Установлена высокая распространенность Hp-ассоциированной гастроудоденальной патологии в семьях детей с хроническим гастритом. Высокопатогенные штаммы Hp выявлены у 31 пациента, в том числе у 10 детей и 21 взрослого. Обнаружена прямая корреляция общего количества факторов патогенности Hp среди членов семей. Сравнительный анализ показал 77,7% совпадений генов островка патогенности у близких родственников, в парах «дети – родители» этот показатель составил 75%.

**Заключение.** Среди близких родственников детей, больных хроническим гастритом, отмечается высокая распространенность Hp-ассоциированной патологии верхних отделов пищеварительного тракта. Генетическая структура Hp, вызывающего хронические гастроудоденальные заболевания у членов одной семьи, отличается высокой степенью конкордантности генов острова патогенности.

**Ключевые слова:** хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, геном, семьи

## GENETIC CHARACTERISTIC OF HELICOBACTER PYLORI IN FAMILIES OF CHILDREN WITH CHRONIC GASTRITIS

Spivak E.M.<sup>1</sup>, Manyakina O.M.<sup>1</sup>, Novikova V.P.<sup>2</sup>, Akkuratova I.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yaroslavl State Medical University, 5, Revolutionary St., 150000, Yaroslavl, Russia

<sup>2</sup>St.-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., 194100, St.-Petersburg, Russia

### Abstract

**Objective.** To establish the genetic structure of *Helicobacter pylori* in family members of children with chronic Hp-associated gastritis.

**Methods.** 36 patients with Hp-associated chronic gastritis were examined; including 12 children aged 9-15 years and 24 members of their families: parents, sibs, relatives of the second line. 14 genes of Pathogenicity Island were determined by polymerase chain reaction in gastrobiopsates: CagA, CagM, CagT, CagH, CagC, CagF, CagE, VacAs1, IceA, Baba, HpaA, OipA, AlpB and UreB.

**Results.** The high prevalence of Hp-associated gastroudodenal pathology in families of children with chronic gastritis was established. Highly pathogenic Hp strains were detected in 31 patients, including 10 children and 21 adults. A direct correlation of the total number of Hp pathogenicity factors among family members was found. Comparative analysis showed 77.7 % of matches of genes of Pathogenicity Island the in close relatives, in pairs "children – parents" this figure was 75%.

**Conclusion.** Among close relatives of children with chronic gastritis, there is a high prevalence of Hp-associated pathology of the upper digestive tract. The genetic structure of Hp causing chronic gastroudodenal diseases in members of the same family is characterized by a high degree of concordance of genes of the Pathogenicity Island.

**Keywords:** chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, genome, families

## Введение

*Helicobacter pylori* (Hр) является важнейшим этиологическим фактором хронической воспалительной патологии верхних отделов пищеварительного тракта. По данным эпидемиологических исследований Hр обнаруживается у 60-90% взрослого населения России, при этом инфицирование в абсолютном большинстве случаев происходит в детском возрасте. Особую роль играют внутрисемейные резервуары пилорического хеликобактериоза, когда инфекцию передают от ребенка от близких родственников фекально-оральным и орально-оральным путями [1].

Российскими национальными и международными согласительными документами, в том числе Пятым Маастрихтским Консенсусом по проблемам Hр-инфекции стратегия «обследуй и лечи» (test-and-treat strategy) признана оптимальной, что предполагает проведение антихеликобактерной терапии во всех случаях выявления Hр. С учетом семейного характера пилорического хеликобактериоза рекомендуется лечение всех Hр-инфицированных родственников, постоянно контактирующих с больным ребенком [2, 6].

Доказано, что Hр характеризуется значительным генетическим полиморфизмом, определяющим его патогенные свойства. Особенности структуры генома бактерии оказывают существенное влияние на характер изменений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта, а следовательно, на развитие, течение, прогноз гастродуоденальной патологии, а также эффективность терапии [3]. В этой связи для решения вопроса о целесообразности проведения эрадикационной терапии Hр-инфицированных лиц в окружении больного важно установить генетическую характеристику штаммов Hр, колонизирующих слизистую оболочку желудка.

Цель исследования – установить генетическую структуру *Helicobacter pylori* у членов семей детей, больных хроническим Hр-ассоциированным гастритом.

## Методика

Материалом для работы послужили данные обследования 36 человек, в том числе 12 детей в возрасте 9-15 лет с верифицированным Hр-ассоциированным хроническим гастритом (ХГ) и 24-х членов их семей (16 родителей, 5 сибсов, 3 родственников второй линии). Критериями включения взрослых лиц в исследование были следующие: обнаружение высоких титров антител класса G к антигенам Hр (более 60 усл. ед.) и добровольное информированное согласие на проведение эзофагогастродуоденоскопии с последующим морфологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки желудка (СОЖ).

Для генетической характеристики Hр использовали тест-системы фирмы «ДНК-Технология», при помощи которых определяли наличие 14 факторов, входящих в островок патогенности Hр: цитотоксин-ассоциированных генов CagA, CagM, CagT, CagH, CagC, CagF, CagE; вакуолизирующего цитотоксина VacAs<sub>1</sub>; гена цитотоксичности IceA (induced by contact with epithelium); BabA (blood-group-associated binding adhesion); HpaA – adhesin gene of *Helicobacter pylori*; OipA – outer inflammatory protein; AlpB – adherence-associated lipoprotein B; гена, кодирующего субъединицу уреазы В (UreB). Цифровые данные обработаны с применением пакета прикладных программ «StatPlus 2009» в среде WINDOWS XP. Для оценки взаимосвязей признаков использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистическую значимость различий относительных величин (%) определяли с помощью углового преобразования Фишера.

## Результаты исследования и их обсуждение

По результатам серологического скрининга среди 38 родственников детей с ХГ у 24-х (63,2%) зарегистрированы высокие титры антител класса G к антигенам Hр (>60 условных единиц). При дальнейшем исследовании у всех этих лиц также диагностирован Hр-ассоциированный ХГ, морфологические параметры которого представлены в табл. 1.

По данным бактериоскопии в 23 из 24 случаев (95,8%) выявлена умеренная или высокая обсемененность *Helicobacter pylori*. Преобладал умеренно выраженный воспалительный процесс, с большой частотой обнаруживались морфологические признаки атрофии СОЖ (в теле – 41,6%, в антральном отделе – 83,3%), в 12,5% случаев определялись фокусы кишечной метаплазии.

Таким образом, среди близких родственников детей с ХГ регистрируются 100%-я инфицированность Hр и высокая распространенность Hр-ассоциированной патологии верхних

отделов пищеварительного тракта. Аналогичные результаты получены и другими исследователями [4, 8].

Таблица 1. Данные морфологического исследования гастробиоптатов родственников детей с хроническим гастритом (частота в %)

Состояние слизистой оболочки желудка	Тело желудка	Антральный отдел
Незначительный воспалительный процесс	29,2	8,3
Умеренный воспалительный процесс	54,2	70,8
Выраженный воспалительный процесс	16,6	20,9
Признаки начальной атрофии	20,8	58,3
Признаки умеренной атрофии	12,5	25,0
Признаки выраженной атрофии	8,3	0,0
Наличие фокусов кишечной метаплазии	12,5	12,5

Если наличие семейных очагов Нр-инфекции является общеизвестным фактом, то вопрос о конкордантности генетической структуры штаммов Нр, вызывающих хронический воспалительный процесс в желудке у членов одной семьи, является малоизученным. М. Kivic соавторами (2003) провели молекулярное типирование Нр на материале 208 гастробиопсий из тела и антрального отдела желудка, полученных от 104 членов 39 семей. Установлена высокая конкордантность штаммов Нр у сибсов (81%), в парах матери-дети она составила 56%, среди супругов – 22%. Авторы сделали заключение о наибольшей вероятности внутрисемейной передачи Нр-инфекции между матерями, детьми и сибсами [5]. В работе Т. Osakic соавторами (2015) также зарегистрирована высокая воспроизводимость штаммов Нр среди матерей и детей, однако между сибсами она наблюдалась лишь в одном случае из пяти [7].

Анализ генетической структуры Нр у наших пациентов показал, что у 10 из 12 детей (83,3%) и у 21 из 24 их близких родственников (87,5%) выявлялись штаммы инфекта, содержащие от 3 до 15 факторов патогенности, в остальных случаях (n=5) СОЖ была колонизирована малопатогенными штаммами Нр. Для выяснения степени конкордантности генетической структуры Нр у близких родственников, рассчитывали процент совпадений обнаружения отдельных факторов патогенности бактерии и коэффициенты корреляции Спирмена (табл. 2).

Таблица 2. Конкордантность генетической структуры Нр у близких родственников с Нр-ассоциированным хроническим гастритом

Факторы патогенности и Нр	Доля пациентов, имеющих совпадения по факторам патогенности Нр (%)		Коэффициент корреляции Спирмена (R)	
	Среди всех родственников	В парах «дети-родители»	Все родственники	Пары «дети-родители»
IceA	84,0	91,7	+ 0,69	-
HpaA	88,0	83,3	+ 0,47	+ 0,78
BabA	68,0	83,3	+ 0,41	+ 0,54
VacAs <sub>1</sub>	84,0	83,3	+ 0,57	+ 0,72
CagA	64,0	66,7	-	-
CagC	80,0	50,0	-	-
Cag E	72,0	75,0	+ 0,42	+ 0,59
Cag F	76,0	75,0	+ 0,49	-
Cag M	72,0	75,0	+ 0,60	+ 0,50
Cag T	68,0	58,3	+ 0,51	-
Cag H	80,0	75,0	+ 0,56	+ 0,62
AlpB	88,0	83,3	+ 0,47	+ 0,54
OipA	76,0	66,7	-	-
Ure B	88,0	83,3	+ 0,47	+ 0,54

Примечание: приведены только достоверные R при значениях  $p < 0,05$

Общее число генов острова патогенности у разных членов одной семьи, включая пробандов, их родителей, сибсов и родственников 2 линии, обнаруживало прямую взаимосвязь (коэффициент корреляции Спирмена (R) = +0,60,  $p < 0,01$ ). В парах «дети-родители» значение R для этого показателя составило +0,57 ( $p < 0,01$ ).

Установлено, что в доля совпадений генов островка патогенности *Hp* среди всех членов семей составила в среднем – 77,7%, в парах «дети-родители» – 75%. При этом конкордантность, превышающая 70%, регистрировалась соответственно для 11 и 10 из 14 изучаемых генов.

## Заключение

Таким образом, среди близких родственников детей, больных хроническим гастритом, отмечается высокая распространенность *Hp*-ассоциированной патологии верхних отделов пищеварительного тракта. У абсолютного большинства из них (87,5%) определяется колонизация слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Hp*, что является показанием к проведению эрадикационной терапии. Генетическая структура *Helicobacter pylori*, вызывающего хронические гастродуоденальные заболевания у членов одной семьи, отличается высокой степенью конкордантности генов острова патогенности, которая составляет 77,7%, а в парах «дети-родители» – 75 %.

## Литература (references)

1. Нижевич А.А., Валева Д.С. Инфекция *Helicobacter pylori* в детском возрасте: современные аспекты диагностики и лечения // *Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей*. – М., 2017. – С. 129-201. [Nizhevich A.A., D.S.Valeeva D.S. *Bolezni zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki u detej*. Diseases of the stomach and duodenum in children. – Moscow, 2017. – P. 129-201. (in Russian)]
2. Никифиров Е.М., Полякова О.В., Смыкова С.В. и др. Диагностика и лечение *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний у детей в рекомендациях международных и национальных согласительных документов // *Лекарственный вестник*. – 2015. – Т.9, №1 (57). – С. 31-35. [Nikifirov E.M., Polyakova O.V., Smykova S.V. i dr. *Lekarstvennyj vestnik*. Pharmaceutical Bulletin. – 2015. – V.9, N1 (57). – P. 31- 35. (in Russian)]
3. Поздеев О.К., Поздеева А.О., Валева Ю.В., Гуляев П.Е. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. 1.Факторы, способствующие успешной колонизации // *Инфекция и иммунитет*. – 2018. – Т.8, № 3. – С. 273 – 283. [Pozdeev O.K., Pozdeeva A.O., Valeeva YU.V., Gulyaev P.E. // *Infekciya i immunitet*. Infection and immunity. – 2018. – V.8, N3. – P. 273-283. (in Russian)]
4. Ceylan A., Kirimi E., Tuncer O. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in children and their family in district in Turkey // *Journal of Health, Population and Nutrition* – 2007. – V.4, N25. – P. 422-427.
5. Kivi M., Tindberg Y., Sorberg M. e.a. Concordance of *Helicobacter pylori* strains within families // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2003. – V.41, N12. – P. 5604-5608.
6. Malfertheiner P., Mégraud F., Morain C.O. et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V / Florence Consensus Report // *Gut*. – 2017. – V.66, N1. – P. 6-30.
7. Osaki T., Konno M., Yonezawa H. e.a. Analysis of intra-familial transmission of *Helicobacter pylori* in Japanese families // *Journal of Medical Microbiology* – 2015. – V.64, N1. – P. 67-73.
8. Palanduz A., Erdem L., Cetin B.D., Ozcan N.G. *Helicobacter pylori* infection in family members of patients with gastroduodenal symptoms. A cross-sectional analytical study // *San Paulo Medical Journal* – 2018. – V.136, N3. P. 222-227.

## Информация об авторах

*Спивак Евгений Маркович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: spivak58@mail.ru

*Манякина Ольга Михайловна* – ассистент кафедры терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: omanyakina5135@mail.ru

*Новикова Валерия Павловна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: novikova-vp@mail.ru

*Аккуратова Ирина Сергеевна* – кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: akkiren@gmail.com