

## ХИМИЯ

УДК 616.98:579.835.12-06-034.14-079.191.1(045)

### ВЛИЯНИЕ КАНТОМИНАЦИИ РАЗЛИЧНЫХ ШТАММОВ *Helicobacter pylori* НА РАЗВИТИЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ, РАКА ЖЕЛУДКА И ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

А.С. Толстокоров, И.В. Федотов, Н.А. Осина\*

Саратовский государственный медицинский университет  
E-mail: fedotov\_iv@rambler.ru

\* Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов

В работе проведен анализ биоптатов 170 пациентов с язвенной болезнью и раком желудка по выявлению *Helicobacter pylori* с помощью гистологического и молекулярно-генетического методов. Определен уровень кантоминации *H. pylori* в различных клинических случаях. Выявлены наиболее вирулентные штаммы, ответственные за развитие осложнений, в том числе за перерождение язвы в рак.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь, рак желудка, кантоминация, вирулентные штаммы, хирургические осложнения.

**Influence of the Cantomination of Several Strains of *Helicobacter pylori* on Ulcer Disease Development, Stomach Cancer, and Their Complications**

A.S. Tolstokorov, I.V. Fedotov, N.A. Osina

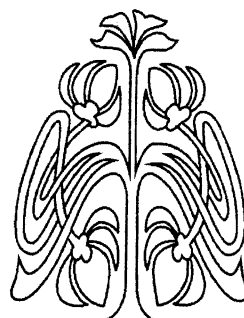
The bioplates of 170 patients with ulcer disease and stomach cancer were analyzed to reveal *Helicobacter pylori* with the help of histological and molecular-genetic techniques. The cantomination levels of *Helicobacter pylori* in various clinical cases were determined. The most virulent strains responsible for complication development, including ulcer-cancer transformations, were revealed.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, ulcer disease, stomach cancer, cantomination, virulent strains, surgical complications.

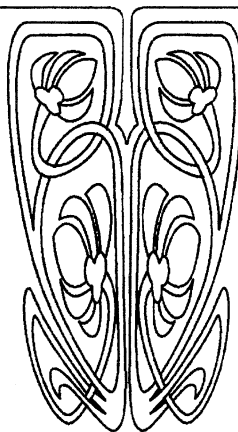
Открытие в 1983 г. J. Warren и В. Marshall микробов, отнесенных в 1989 г. к роду хеликобактер, изучение их роли в эпидемиологии и патогенезе гастродуоденальных заболеваний стали выдающимся достижением современной микробиологии, инфектологии и гастроэнтерологии. Аналитические данные Института им. Луи Пастера в Париже свидетельствуют о том, что более половины населения земного шара инфицированы *Helicobacter pylori*.

Патогенность *Helicobacter pylori* обусловлена наличием нескольких факторов вирулентности, прежде всего необходимых для достижения микробом поверхности клеток слизистой оболочки и проникновения в последнюю. К ним относятся жгутики, обеспечивающие подвижность, изогнутая гель-динамическая форма, экзоферменты: муциназа (приводит к частичной деструкции слизи), глюкофосфатаза, фосфолипаза и протеаза (нарушающие целостность эпителиального слоя), а также токсины – несколько типов цитотоксинов, вызывающих деструкцию эпителиоцитов.

*Helicobacter pylori*, как и другие грамотрицательные бактерии, имеет эндотоксин липополисахарид, обеспечивающий устойчивость к фагоцитозу и стимулирующий местное воспаление, а также участвующий в индукции, активации и стимуляции обра-



НАУЧНЫЙ  
ОТДЕЛ





зования клеточных продуктов воспаления: фактора активации тромбоцитов, лейкотриенов, прокоагулянтов, интерлейкинов. Выживаемость бактерий в кислых условиях среды обеспечивается активностью фермента уреазы, расщепляющей мочевины до аммиака и углекислого газа, что создает вокруг них защитное облако щелочных продуктов. К числу важных факторов вирулентности относятся также перекрестно-реагирующие антигены – наличие общих эпитопов с гастральной слизистой, что приводит к индукции аутоиммунных реакций [1].

Показано, что источником, или естественным резервуаром, хеликобактериоза является зараженный человек. Это доказал еще в 1985 году В. J. Marshall путем самозаражения культурой *Helicobacter pylori*, полученной от больного хроническим гастритом, с дальнейшим развитием клиники гастрита у экспериментатора. Однако заселение слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* не всегда вызывает развернутую картину хронического гастрита. Порой течение заболевания бывает латентным или принимает характер бактерионосительства (низковирулентные штаммы) [2].

*H. pylori* связан с широким спектром гастроудоденальных заболеваний – от бессимптомного гастрита до рака желудка. В настоящее время не вызывает возражений тот факт, что *H. pylori* является причиной развития гастрита типа В. *H. pylori* представляет собой именно тот агент, который при колонизации слизистой оболочки желудка за счет факторов вирулентности инициирует, формирует и обеспечивает развитие характерных патологических изменений, определяемых как хеликобактерный (или бактериальный, или гастрит типа В). Влияние хеликобактериоза на развитие язвенной болезни и рака желудка не столь бесспорно, однако вызывает значительную заинтересованность гастроэнтерологов. Так, по различным данным, *Helicobacter pylori* обнаруживают у 70–100% больных язвенной болезнью желудка [3, 4]. Частое инфицирование *H. pylori* у больных язвой желудка подтверждает роль хеликобактериоза в развитии данной патологии. Так, при длительном наблюдении за НР-инфицированными пациентами язва развивается в

группе НР-инфицированных значительно чаще, чем в группе неинфицированных. При эрадикации НР наблюдается значительное снижение частоты рецидивов язвы – с 60–100 до менее чем 15% [5]. В некоторых работах отмечается прямая патогенетическая связь между НР-инфекцией и развитием рака и лимфомы желудка [6, 7]. Прослеживается корреляция между уровнем антител к НР и риском развития рака желудка. При серологических исследованиях антитела IgG к *H. pylori* чаще обнаруживались у больных раком желудка, чем у здоровых. В более молодом возрасте связь рака желудка и НР-инфекции прослеживается более четко, и чем раньше произошло инфицирование НР, тем выше риск развития рака желудка [3, 8]. Положительная корреляция между *H. pylori*-инфекцией и раком желудка касается некардиальной локализации поражения, в отличие от рака кардии, где связь с инфекцией не достоверна [6].

Для диагностики хеликобактериоза предложено множество различных методов, с каждым годом появляются все новые, а существующие совершенствуются. «Золотым стандартом» диагностики хеликобактерной инфекции считают гистологический метод [3]. Его специфичность оценивается как 97%, а чувствительность – 80–90%. Это прямой метод диагностики *H. pylori*, при котором используют окраски акридиновым оранжевым, по Гимзе, Грамму, толуидиновым синим, серебрение по Вартину-Старри и др. Возможность оценить состояние слизистой оболочки желудка, а не только наличие *H. pylori* – огромное преимущество гистологического метода. Поставить диагноз гастрита и классифицировать выявленные изменения по Сиднейской системе, в том числе оценить присутствие бактерий, можно только морфологически.

В последнее время все большее применение в выявлении *H. pylori* находит ПЦР (полимеразная цепная реакция) – диагностика, которая дает возможность идентифицировать видоспецифичный для *H. pylori* фрагмент ДНК. Этот метод является высокоспецифичным, дает возможность типировать и дифференцировать штаммы бактерий, что позволяет осуществить их эпидемиологическое изучение:



установить ответственность того или иного штамма за возникновение различной патологии, выявить наиболее вирулентные штаммы [9, 10].

Первым этапом научного исследования было 1) определение уровня кантоминации *H. pylori* у пациентов с язвенной болезнью и раком желудка, 2) установление частоты осложнений язвенной болезни и заболеваемости раком желудка от наличия хеликобактериоза.

В работе использованы метод статистической обработки архивных данных историй болезней пациентов ОКБ, морфологический и бактериологический методы работы с нативным материалом (биоптаты, взятые у больных с язвенной болезнью и раком желудка при ФГДС и с макропрепаратов, полученных при резекциях желудка указанных групп пациентов).

Морфологическая верификация биоптатов со слизистой желудка осуществлялась у 100 пациентов, находящихся на лечении в хирургических отделениях ОКБ в течение календарного года по поводу рака и осложнений язвенной болезни желудка. При определении степени и частоты обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* использовали стандартную методику с применением красителя Лейкодиф 200 и с оценкой результатов с помощью световой микроскопии.

Морфологическая верификация биоптатов со слизистой оболочки желудка осуществлялась у 59 пациентов с язвенной болезнью желудка и у 41 – с раком. Наличие *H. pylori* в биоптатах выявлялось: при язвенной болезни желудка в 78,5% случаев, при раке желудка – в 51,2% случаев.

При этом уровень кантоминации *H. pylori* был отрицательным либо, чаще, составлял от 10 до 50 микробных групп в поле зрения в биоптатах пациентов с язвенной болезнью. В отличие от этих показателей, при раке желудка обсемененность чаще носила выраженный характер – более 50 микробных групп в исследуемом поле зрения.

Количественное распределение анализируемых случаев по локализации патологического процесса и соответствующей хеликобактерной обсемененности представлено в табл. 1.

Таблица 1

Зависимость кантоминации *Helicobacter pylori* от локализации патологического процесса

Патология	Локализация процесса (обсемененность)				
	Субкардиальный отдел	Тело желудка	Антральный отдел	Антральный отдел + тело	Тотальное поражение
Язва желудка	4(1)	25(18)	30(26)	–	–
Рак желудка	12(2)	10(6)	16(10)	2(2)	1(0)

Примечание. В скобках указано число клинических случаев с хеликобактериозной обсемененностью.

При морфологической верификации выявлено: аденокарцинома – 24 пациента (в 14 случаях выявляли *Helicobacter pylori*); недифференцированный (перстневидно-клеточный) рак – 15(7); скирр – 2 случая без обсемененности.

Зависимость кантоминации *H. pylori* и осложнений язвенной болезни и рака желудка представлена в табл. 2.

Таблица 2

Влияние хеликобактериоза на возникновение различных осложнений язвы и рака желудка

Патология	Неосложненные	Осложнения (обсемененность)				
		Кровотечение	Перфорация	Пенетрация	Стеноз	Канцероматоз
Язва желудка	30(23)	15(12)	6(4)	3(2)	5(4)	–
Рак желудка	19(7)	8(5)	–	3(2)	6(4)	5(3)

Примечание. См. табл. 1.

Таким образом, кантоминация *H. pylori* возрастала доходя до 80% в случаях осложненного течения язвенной болезни и рака желудка.

Вторым этапом исследования стало: 1) выявление *Helicobacter pylori* в группах пациентов с неосложненным и осложненным течением язвенной болезни и рака желудка методом ПЦР-диагностики, 2) определение вирулентности штаммов *H. pylori*, ответственных за развитие той или иной нозологии. Выявление возбудителя осуществлялось по детекции гена, ответственного за выработку фермента уреазы, видоспецифичного к *Helicobacter pylori*. Вирулентность штаммов детерминировалась по наличию генов *cagA* и



vacA, последний подразделялся на подтипы (s1 и s2) и аллельные комбинации (m1 и m2). По данным литературы, штаммы s1/m1 имеют самые высокие уровни цитотоксичности и наибольшую плотность колонизации слизистой оболочки желудка, а s2/m2 штаммы почти не обладают цитотоксической активностью [6].

В исследование было включено 70 пациентов, находящихся на лечении в хирургических отделениях ОКБ по поводу неосложненного и осложненного течения рака и язвенной болезни желудка. Забор материала для ПЦР-диагностики осуществлялся методом биопсии со слизистой оболочки желудка при ФГДС. В исследуемых группах пациентов нозологическая принадлежность распределялась следующим образом: 26 больных язвенной болезнью желудка, из которых возбудитель был выявлен в 17 случаях (65%); вторая группа пациентов подразделялась на 2 подгруппы: 10 больных с кардиоэзофагеальным раком – возбудитель выявлялся в 2 случаях (20%), и рак некардиальной локализации – 34 пациента, *H. pylori* обнаружен в 16 случаях (47%).

Важным этапом исследования явилось определение корреляции между уровнем вирулентности штаммов *Helicobacter pylori*, обнаруженных в биоптатах пациентов, и частотой возникновения осложнений язвенной болезни и рака желудка. Под осложнениями мы понимали развитие кровотечения из патологического очага, перфорацию стенки желудка, пенетрацию в близлежащие органы, стеноз выходного отдела желудка, канцероматоз. В отдельную группу мы выделили малигнизацию язвы желудка (предрак). Эта взаимосвязь представлена в табл. 3.

Таблица 3

Зависимость тяжести поражения желудка от степени вирулентности штаммов *Helicobacter pylori*

Виды патологии	Факторы вирулентности			Наличие <i>H. pylori</i>
	Наличие всех факторов вирулентности	Наличие cagA фактора	Наличие vacA фактора	
Неосложненная язва желудка	3(60)	2(40)	–	5(50)
Осложненная язва желудка	5(83.3)	–	1(16.7)	6(66.6)

Виды патологии	Факторы вирулентности			Наличие <i>H. pylori</i>
	Наличие всех факторов вирулентности	Наличие cagA фактора	Наличие vacA фактора	
Малигнизация язвы	5(83.3)	–	1(16.7)	6(85.7)
Неосложненный рак желудка некардиальной локализации	1(14.3)	–	6(85.7)	7(36.85)
Осложненный рак желудка некардиальной локализации	7(77.7)	–	2(22.3)	9(60)

Примечание. В скобках указана доля (%) от общего числа заболеваемости.

Исходя из приведенных данных видно, что в клинических случаях с осложненным течением заболевания встречаемость возбудителя и уровни вирулентности штаммов выше по сравнению с неосложненным течением.

#### Библиографический список

1. Баранская Е.К. История открытия *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. №4. С.61–66.
2. Потапов Л.В., Морозов В.П., Савранский В.М., Арутюнян А.А. Геликобактериоз в хирургической гастроэнтерологии. СПб., 1999. 143 с.
3. Аруин Л.И. Апоптоз в механизме поражений желудка, обусловленных влиянием *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. №2. С.26–30.
4. Толстокоров А.С. Современные проблемы оптимизации хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Дис. ... д-ра мед. наук. Саратов, 1994. 315 с.
5. Осадчук М.А., Горемыкин В.И., Козлова И.В. Гастроэнтерология. Саратов, 1998. Ч.1. 406 с.
6. Шкутин В.А., Штурина А.И., Старовойтов Г.Н. Роль *Helicobacter pylori* в патологии человека // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002. №4. С.128–145.
7. Goodwin C.S., Gordon A., Burke V. *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer // Med. J. Austral. 1990. Vol.153. P.66–67.
8. Graham D., Klein P., Opekun A. In vivo susceptibility of *Campylobacter pylori* // Amer. J. Gastroent. 1989. Vol.55, №1. P.228–230.
9. Латина Т.Л. Основные принципы диагностики *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. №2. С.41–45.
10. Qiang He, Jian-Ping Wang, Michael Osato, Lawrence B. Lachman Real-Time Quantitative PCR for Detection of *Helicobacter pylori* // J. of Clinical Microbiology. 2002. Oct. P.3720–3728.