

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-67-71

Влияние факторов патогенности *Helicobacter pylori* (Cag A и Vac A) на предраковые изменения слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом

Пегашева И. Л.¹, Павлович И. М.¹, Гордиенко А. В.¹, Чирский В. С.¹, Ерохина А. А.¹, Сварваль А. В.²¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия² ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Л. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Influence of pathogenicity factors of *Helicobacter pylori* (Cag A and Vac A) on precancerous changes of gastric mucosa in patients with chronic gastritis

I. L. Pegasheva¹, I. M. Pavlovich¹, A. V. Gordienko¹, V. S. Chyrskiy¹, A. A. Erokhina¹, A. V. Swarwal²¹ Federal state budgetary military educational institution of higher education "S. M. Kirov military medical Academy" of the Ministry of defence of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia² Federal budgetary institution of science "St. Petersburg research Institute of epidemiology and Microbiology. Pasteur" of the Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare, Saint Petersburg, Russia

Для цитирования: Пегашева И. Л., Павлович И. М., Гордиенко А. В., Чирский В. С., Ерохина А. А., Сварваль А. В. Влияние факторов патогенности *Helicobacter pylori* (Cag A и Vac A) на предраковые изменения слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;165(5): 67–71. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-67-71

For citation: Pegasheva I. L., Pavlovich I. M., Gordienko A. V., Chyrskiy V. S., Erokhina A. A., Swarwal A. V. Influence of pathogenicity factors of *Helicobacter pylori* (Cag A and Vac A) on precancerous changes of gastric mucosa in patients with chronic gastritis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;165(5): 67–71. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-67-71

Пегашева Ирина Леонидовна, кафедра госпитальной терапии, начальник терапевтического отделения

Павлович Игорь Михайлович, кафедра госпитальной терапии, профессор, д.м.н.

Гордиенко Александр Волеславович, кафедра госпитальной терапии, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой

Чирский Вадим Семенович, кафедра патологической анатомии, д.м.н., профессор, начальник Центральной патологоанатомической лаборатории (МО РФ); главный патологоанатом Министерства обороны Российской Федерации, начальник кафедры

Ерохина Алина Артуровна, кафедра патологической анатомии, преподаватель кафедры

Сварваль Алена Владимировна, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией идентификации патогенов

Irina L. Pegasheva, Department Hospital therapy, Head of Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3005-300X>Igor M. Pavlovich, Department Hospital therapy, Professor, M.D; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8669-5322>; SCOPUS AU-ID6603327342Alexsandr V. Gordienko, Department Hospital therapy, Head of Department Hospital therapy, Professor, M.D; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6901-6436>Vadim S. Chyrskiy, Head of the Central pathology laboratory of the Ministry of defence of the Russian Federation; chief pathologist of the Ministry of defence of the Russian Federation, Head of the Department of Pathological anatomy, Professor, M.D; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3215-3901>; SCOPUS AU-ID6506187061Alina A. Erokhina, Department of pathological anatomy, teacher; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7343-5089>

Alena V. Swarwal, Head of the laboratory identification of pathogens, senior researcher, M.C.

✉ Corresponding author:

Пегашева Ирина Леонидовна

Irina L. Pegasheva

pegashevair@yandex.ru

Резюме

Цель исследования: оценить влияние факторов патогенности *Helicobacter pylori* (HP) (Cag A и Vac A) на развитие атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом (ХГ), ассоциированным с HP.

Материалы и методы: обследовано (фиброгастроскопия и гистологическое исследование биоптатов) 64 пациента (46 мужчин, 18 женщин) с признаками хронического гастрита в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст 43,5±8,4 лет).

Результаты: в группах пациентов выявлена прямая корреляционная связь между наличием факторов патогенности НР (Cag A, Vac A) и развитием атрофических изменений слизистой оболочки желудка, а также степенью хронизации процесса и активностью воспаления слизистой оболочки желудка.

Ключевые слова: хронический гастрит; атрофия, кишечная метаплазия; дисплазия; факторы патогенности *Helicobacter pylori* Cag A, Vac A

Summary

The aim: to assess the influence of HP pathogenicity factors (Cag A, Vac A) on atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia of the gastric mucosa in patients with chronic gastritis (CG) associated with HP.

Materials and methods: 64 patients (46 men, 18 women) with signs of chronic gastritis aged 30 to 60 years (mean age 43,5±8,4 years) were examined (fibrogastroscopy and histological examination of biopsies).

Results: a direct correlation between the presence of HP pathogenicity factors (Cag A, Vac A) and the development of atrophic changes in the gastric mucosa, as well as the degree of chronization of the process and the activity of inflammation of the gastric mucosa was revealed in the groups of patients.

Keywords: chronic gastritis, atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia, pathogenicity factors of *Helicobacter pylori* Cag A, Vac A

Введение

В настоящее время количество пациентов с диагнозом «Рак» увеличивается с каждым днем. Значительные успехи современной медицины в диагностике и лечении онкологических заболеваний, в т.ч., и рака желудка (РЖ), к сожалению, не оказывают значительного влияния на прирост выживаемости заболевших. Прогнозы ученых Международного агентства по исследованию рака (IARC) (2012 г.) [1] таковы: к 2030 году во всем мире число заболевших раком увеличится на 75%, а в странах с развитой и развивающейся промышленностью может превысить 93%. Согласно литературным данным, в последнее время отмечается тенденция к росту заболеваемости и смертности от рака во всем мире. В 2017 г. в Российской Федерации впервые в жизни выявлено 617 177 случаев злокачественных новообразований (в том числе 281 902 и 335 275 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Прирост данного показателя по сравнению с 2016 г. составил 3,0%. «Грубый» показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями на 100 000 населения России составил 420,8 (для расчета всех показателей использовались данные Росстата о среднегодовой численности населения административных территорий России за 2016 г.), что на 3,0% выше уровня 2016 г. Показатель распространенности злокачественных новообразований в массиве населения России в 2017 г. составил 2 475,3 случаев на 100 000 населения. [2].

В России заболеваемость РЖ достаточно высока. В общей структуре онкологической заболеваемости (оба пола) РЖ составляет 4%, уступая место таким локализациям, как: молочная железа (20,6%), тело матки (8,2%), лимфоидная ткань и кроветворные органы (6,1%), ободочная кишка (5,6%), предстательная железа (4,5%). [2]. Диагностика на ранних стадиях РЖ является одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии. А это возможно путем еще более углубленного изучения этиологии и патогенеза заболевания, при этом, несомненно

главным является раннее выявление и изучение особенности гистологической перестройки тканей при РЖ. Принимая во внимание то, что РЖ является одним из наиболее распространенных видов рака пищеварительной системы, НР-инфекция, как полагают, является его основным фактором риска [3]. НР признан IARC канцерогеном группы 1, т.е. имеющим безусловную связь с возникновением РЖ [1]. В начале XXI века НР была определена в качестве основной причины развития злокачественных заболеваний, в основном, лимфомы желудка и РЖ. С наличием хронической НР-инфекции во всем мире связано около 90% случаев РЖ [4,5]. Однако, самостоятельно НР не вызывает РЖ. По мнению Y. Yamaoka et al. [6], НР не принимает непосредственного участия в развитии РЖ, не синтезирует мутагенных и канцерогенных веществ; не удалось установить существования канцерогенных штаммов НР. Из этого следует, что НР относится к коканцерогенам, т.е. не способным вызывать РЖ без участия дополнительных факторов [6]. Как многофакторное заболевание РЖ развивается только при воздействии на человека комплекса факторов риска (химические и физические канцерогены, НР-инфекция, онковирусы, наличие наследственной предрасположенности и др.). Негативное воздействие НР на слизистую оболочку желудка обусловлено, скорее всего, его факторами патогенности, среди которых в настоящее время пристальное внимание уделяют Cag A- и Vac A-положительным штаммам НР. Так же особое внимание уделяется выявлению предраковых изменений слизистой оболочки желудка, к которым относятся атрофия, кишечная метаплазия и дисплазия. Анализ морфологической картины слизистой оболочки желудка, в том числе, при гастрите, ассоциированном с НР-инфекцией, является важным процессом, который может быть использован для оценки течения воспалительных процессов, а также для оценки предракового потенциала слизистой оболочки желудка.

Материал и методы исследования

Нами обследовано (фиброгастроскопия и гистологическое исследование биоптатов) 64 пациента (46 мужчин, 18 женщин) с признаками хронического гастрита в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст $43,5 \pm 8,4$ лет). Для изучения влияния факторов патогенности НР (Cag A и Vac A) на состояние слизистой оболочки желудка у больных ХГ оценивали степень хронизации воспаления, активность воспаления, наличие атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии слизистой оболочки желудка. Для этого пациентов, у которых были выявлены факторы патогенности НР и у которых их не обнаружили, отнесли в разные группы (44 и 20 пациентов соответственно). Группа, у которой выявлены факторы патогенности НР, была разделена на 2 подгруппы: с наличием Vac A (18 пациентов), а также с наличием одновременно Cag A и Vac A факторов патогенности (26 пациентов). Для подготовки исследовательской матрицы использовался MS Excel из пакета MS Office 2013. Диагностическую эзофагогастродуоденоскопию с прицельной биопсией слизистой оболочки желудка выполняли всем больным. Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта выполняли

эндоскопом фирмы «OLYMPUS» GIF-E со взятием двух-четырёх биоптатов слизистой оболочки желудка антрального отдела. Для верификации предраковых изменений слизистой оболочки антрального отдела желудка использовали световую микроскопию, окраска материала гематоксилином и эозином, альциановым синим, толуидиновым синим. Для изучения биоптатов слизистой оболочки желудка применяли метод ПЦР в формате реального времени. Проводили исследования с помощью экспериментальных серий тест-системы для ПЦР-РТ, разработанной ЗАО «Синтол», г. Москва. Изучали наличие генов патогенности НР Cag A и Vac A. В гистологических препаратах слизистой оболочки желудка основное внимание обращали на выраженность лимфоплазмочитарной и лейкоцитарной инфильтраций, степень атрофии, тип кишечной метаплазии, степень дисплазии. Активность гастрита определяли по степени нейтрофильной инфильтрации эпителия и собственной пластинки, а выраженность хронического воспаления – по степени лимфоплазмочитарной инфильтрации. Также изучали наличие факторов патогенности НР Cag A и Vac A в биоптатах слизистой оболочки желудка.

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнении группы пациентов (модуль nonparametric statistics Mann-Whitney u-test), у которых были выявлены факторы патогенности НР, с группой, у которых они отсутствовали, выявлены значимые различия по следующим показателям: степень воспаления ($p=0,013$), активность воспаления ($p=0,000$), атрофия ($p=0,036$), при этом по кишечной метаплазии I и II типов значимых различий не было ($p>0,05$). Для более точной оценки влияния каждого их факторов на показатели использовали модуль Basic statistic Tables and banners. Необходимо отметить, что в процессе обследования не было выявлено ни одного пациента с дисплазией слизистой оболочки желудка.

В таблице № 1 представлены данные о влиянии факторов патогенности НР на атрофические изменения слизистой оболочки желудка.

Данное распределение достоверно (M-L Chi-square $p=0,04$), при этом подтверждена средней силы достоверная ($p=0,009$) корреляционная связь (Spearman Rank $R = 0,32$).

При анализе данных представленных в таблице № 1 обращает на себя внимание следующее: при отсутствии факторов патогенности НР атрофия отсутствует почти у половины больных ХГ (у 9 пациентов, 45% случаев), легкая степень атрофии обнаружена у 8 пациентов (40% случаев), средняя степень атрофии – у 3 пациентов (15% случаев), при этом тяжелая степень атрофии отсутствует вовсе. При наличии одного изолированного фактора патогенности НР (Vac A), наибольшую часть случаев (50%) составляет атрофия легкой степени, средняя и тяжелая степени атрофии – по 11,11%, что вместе составило 72,22% случаев. При сочетании

обоих факторов патогенности НР, большая часть случаев (12 пациентов, 46,15%) представлена атрофией средней степени. При этом, легкая степень атрофии встречается у 8 пациентов, что составило 30,77% случаев, атрофия тяжелой степени – всего лишь у 1 пациента (3,85%), что вместе составило 80,77% случаев.

Также своей задачей мы ставили исследовать связь между фактора патогенности НР и наличием кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка, а также ее типом у больных хроническим гастритом. Результаты исследования представлены в таблице № 2. Показатели распределились случайно (χ^2 Пирсона $p=0,3/0,39$), взаимосвязи между факторами не обнаружено (Спирмена $R_{xy} = 0,1/0,39$ ($p=0,26/0,2$)).

Данные таблицы № 3 демонстрируют связь степени хронизации воспаления слизистой оболочки желудка с наличием одного фактора патогенности НР-инфекции или одновременно двух факторов патогенности. Данное распределение достоверно (M-L Chi-square $p=0,000$), при этом подтверждена достоверная ($p=0,004$) средней силы корреляционная связь (Spearman Rank $R = 0,3$).

Изучение полученных результатов свидетельствует о том, что при отсутствии факторов патогенности НР преобладала минимальная степень хронизации воспаления слизистой оболочки желудка (у 9 обследуемых, 45% случаев), умеренная и выраженная степени хронизации воспаления отмечались у 7 (35%) и у 4 (20%) обследуемых соответственно. С другой стороны, в группах с одним фактором патогенности и с двумя факторами патогенности НР отмечались умеренная и выраженная степени хронизации воспаления у 16 (88%) и у 26

Таблица № 1.

Влияние факторов патогенности НР на атрофию слизистой оболочки желудка у больных ХГ

Примечание:

* – достоверность (p<0,05) различий в группах больных с наличием факторов патогенности НР Cag A и Vac A или Vac A и их отсутствием

Table № 1.

Influence of HP pathogenicity factors on gastric mucosal atrophy in patients with HG

Note:

* – reliability (p<0.05) of differences in groups of patients with the presence of pathogenicity factors HP Cag A and Vac A or Vac A and their absence

Факторы патогенности	Атрофия				Всего
	нет	1 степень	2 степень	3 степень	
Отсутствуют	9 (45,0%)	8 (40,0%)	3 (15,0%)	0 (0,00%)	20 (100%)
Vac A	5 (27,78%)*	9 (50,0%)*	2 (11,11%)*	2 (11,11%)*	18 (100%)
Vac A / Cag A	5 (19,23%)*	8 (30,77%)*	12 (46,15%)*	1 (3,85%)*	26 (100%)

Таблица № 2.

Влияние факторов патогенности НР на кишечную метаплазию слизистой оболочки желудка у больных ХГ

Table № 2.

Influence of HP pathogenicity factors on intestinal metaplasia of gastric mucosa in patients with HG

Факторы патогенности	Кишечная метаплазия			
	нет	I тип	нет	II тип
Отсутствуют	17 (85,0%)	3 (15,0%)	19 (95,0%)	1 (5,00%)
Vac A	16 (88,89%)	2 (11,11%)	17 (94,44%)	1 (5,56%)
Vac A / Cag A	19 (73,08%)	7 (26,92%)	22 (84,62%)	4 (15,38%)

Таблица № 3.

Влияние факторов патогенности НР на степень хронизации воспаления слизистой оболочки желудка у больных ХГ

Примечание:

* – достоверность (p<0,05) различий в группах больных с наличием факторов патогенности НР Cag A и Vac A или Vac A и их отсутствием

Table № 3.

Influence of HP pathogenicity factors on the degree of chronic inflammation of the gastric mucosa in patients with HG

Note:

* – reliability (p<0.05) of differences in groups of patients with the presence of pathogenicity factors HP Cag A and Vac A or Vac A and their absence

Факторы патогенности	Степень хронизации воспаления			Всего
	1	2	3	
Отсутствуют	9 (45,0%)	7 (35,0%)	4 (20,00%)	20 (100,0%)
Vac A	2 (11,11%)*	11 (61,11%)*	5 (27,78%)*	18 (18,0%)
Vac A / Cag A	0 (0,00%)*	17 (65,38%)*	9 (34,62%)*	26 (100,0%)

Таблица № 4.

Влияние факторов патогенности НР на активность воспаления слизистой оболочки желудка у больных ХГ

Примечание:

* – достоверность (p<0,05) различий в группах больных с наличием факторов патогенности НР Cag A и Vac A или Vac A и их отсутствием

Table № 4.

Influence of HP pathogenicity factors on the activity of inflammation of the gastric mucosa in patients with HG

Note:

* – reliability (p<0.05) of differences in groups of patients with the presence of pathogenicity factors HP Cag A and Vac A or Vac A and their absence

Факторы патогенности	Активность воспаления				Всего
	0	1	2	3	
Отсутствуют	14 (70,0%)	6 (30,0%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	20 (100,0%)
Vac A	3 (16,67%)*	10 (55,56%)*	2 (11,11%)*	3 (11,54%)*	18 (18,0%)
Vac A / Cag A	6 (23,08%)*	11 (42,31%)*	6 (23,08%)*	3 (11,54%)*	26 (100,0%)

(99%) больных хроническим гастритом соответственно, что указывает на влияние факторов патогенности НР на степень хронизации воспаления слизистой оболочки желудка.

При изучении данных таблицы № 4 установлена средней силы связь между активностью воспаления слизистой оболочки желудка и двумя факторами патогенности НР (Vac A / Cag A) у больных хроническим гастритом. Данное распределение достоверно (χ^2 Пирсона $p=0,004$), а коэффициент корреляции Спирмена $R_{xy}=0,4$ ($p=0,0004$). В 70% случаев (14 пациентов) при отсутствии факторов

патогенности НР-инфекции воспаление слизистой оболочки желудка отсутствует. Напротив, при обнаружении факторов патогенности Vac A / Cag A отмечается низкая степень активности воспаления в 42,31% случаев (11 пациентов), умеренная и высокая степени активности воспаления – в 23,08% случаев (6 пациентов) и 11,54% случаев (3 пациента) соответственно. Данная взаимосвязь свидетельствует о том, что факторы патогенности НР влияют на возникновение воспалительной реакции слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом.

Заключение

1. Выявлена достоверная прямая корреляционная связь между наличием факторов патогенности НР (Cag A, Vac A) и развитием атрофических изменений слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом.
2. Не получено значимых различий между наличием факторов патогенности НР (Cag A, Vac A) и кишечной метаплазией слизистой оболочки желудка, а также ее типами у больных хроническим гастритом.
3. Существует достоверная прямая корреляционная связь между факторами патогенности НР (Cag A, Vac A) и степенью хронизации воспаления слизистой оболочки желудка, а также активностью воспаления слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом.

Литература | References

1. *Freddie, B.* Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study / B. Freddie [et al.] // *The Lancet Oncology*. 2012. Vol 19.13 (8). P. 790801.
2. *Каприн, А. Д.* Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. / А. Д. Каприн [и др.]. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена. филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с.
Kaprin, A. D. The state of cancer care in Russia in 2017. М.: МНИОИ н.а. Р. А. Herzen. – branch of FSBI “NMRC radiology” of the Ministry of health of Russia, 2018. – 236 P.
3. *Meng, W. et al.* Role of *Helicobacter pylori* in gastric cancer: advances and controversies. *Discov. Med.* – 2015. – Vol. 20, № 111. – P. 285293.
4. *Colquhoun A. et al.* Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut.* – 2015. – Vol. 64, № 12. – P. 1881–1888.
5. *Plummer M. et al.* Global burden of gastric cancer attributable to *pylori*. *Int. J. Cancer.* – 2015. – № 136. – P. 487–490.
6. *Yamaoka, Y.* Relationship between *Helicobacter pylori*: IceA, CagA and VacA-status and clinical outcome: Studies in four different countries. *J. Clin. Microbiol.* – 1999. – Vol. 37, № 7. – P. 22742279.