

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ HELICOBACTER PYLORI

Проф. Ю. В. ВАСИЛЬЕВ

### PATHOGENETIC ASPECTS OF HELICOBACTER PYLORI

Yu. V. VASILIEV

*Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва,  
Российская Федерация*

**Представлены современные сведения о некоторых основных вопросах патогенеза инфекции *Helicobacter pylori*, о возможных взаимоотношениях между НР и язвенной болезнью, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и раком желудка, а также данные экспериментальных исследований на животных.**

*Ключевые слова: Helicobacter pylori, патогенез инфекции, язвенная болезнь, рак желудка, гастроэзофагеальный рефлюкс.*

Contemporary information about some main questions of pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection, possible interrelations between HP and ulcer, gastroesophageal reflux disease and gastric cancer as well as the data of experiments on animals are shown.

Key words: *Helicobacter pylori*, infection pathogenesis, ulcer, gastric cancer, gastroduodenal reflux.

Бактерии, вегетирующие в желудке человека, были описаны еще в начале XX в., однако многие из них рассматривались лишь в качестве сапрофитов. Лишь в 1981 г. австралийский патолог J. R. Wogen обратил внимание на извитые (спиралевидные) бактерии слизистой оболочки антрального отдела желудка, которые, по его мнению, были связаны с некоторыми желудочными заболеваниями. Позднее эти бактерии были выделены и в чистой культуре. Очевидно, из-за близкого сходства с микроорганизмами рода *Campylobacter* выявленные бактерии были вначале отнесены к последнему под названием *Campylobacter piloridis*, а позднее — под названием *Campylobacter pylori*. Несколько позднее этот микроорганизм получил название, под которым он известен и сейчас, — *Helicobacter pylori* (НР).

В 1983 г. В. J. Marshall было высказано предположение о возможной связи НР в качестве бактериального фактора с хроническим гастритом и язвенной болезнью. Изучение возникшей проблемы хеликобактериоза в дальнейшем в значительной степени способствовало прогрессу в понимании прежде всего этиологии и, по-видимому, в меньшей степени — патогенеза пептических язв, ассоциируемых с НР (язвенной болезни, прежде всего язвенной болезни двенадцатиперстной кишки). При этом возможная связь между воздействием НР на организм человека с последующим возникновением так называемого хронического «хеликобактерного» гастрита и язвенной болезни стало рассматриваться многими исследователями в качестве аксиомы. С тех пор прошло достаточно времени и многое стало уже известным. Но, как показали дальнейшие исследования, роль НР

при различных заболеваниях оказалась далеко не однозначной.

Периодически в литературе появляются публикации, в которых в большей или в меньшей степени обсуждаются вопросы этиопатогенеза хеликобактериоза, многие из которых до настоящего времени остаются недостаточно ясными. В связи с этим высказываются предположения, которые пока можно рассматривать лишь в качестве гипотез. В первые годы изучения НР все сводилось в основном к изучению вообще этиологии и/или патогенеза НР, которые нередко рассматривались как «единое целое», при различных заболеваниях, ассоциируемых с НР, а также — к диагностике НР и разработке методов лечения больных. В последние годы значительное внимание уделяется уточнению распространенности НР и многих недостаточно ясных аспектов патогенеза хеликобактериоза, в том числе и при разных заболеваниях. Выявлено множество фактов, знание которых позволило по-новому взглянуть на роль НР при разных заболеваниях, уточнить ранее не совсем ясные вопросы и в то же время с учетом новых данных поставить новые вопросы, нуждающиеся в изучении. В данном сообщении, не претендуя на обсуждение всей проблемы патогенеза хеликобактериоза и учитывая ограниченный объем журнальной статьи, мы проанализируем лишь некоторые сведения о патогенезе НР, в том числе и пока не совсем ясные, требующие уточнения и обсуждаемые в литературе еще в виде гипотез.

*Helicobacter pylori* и слизь желудка. В настоящее время известно, что этот микроорганизм — грамотрицательная бактерия, длина которой составляет от 2 до 6,5 мк, ширина — 0,5 мк. Основные

ее отличия — многослойная оболочка, один униполярный жгутик и выраженная уреазная активность. Форма этого микроорганизма, наличие жгутика позволяют ему проникать через барьер слизистой оболочки чаще всего антрального отдела, реже — и тела желудка. Однако чтобы добраться до слизистой оболочки желудка, НР необходимо преодолеть слизистый барьер.

Слизь желудка, как известно, представляет собой гликопротеины с высоким молекулярным весом, образующиеся в постоянном гелевом слое, покрывающем слизистую оболочку желудка, и, как принято считать, играет важную роль в защите эпителия желудка от различных повреждающих факторов. Продвижению НР к слизистой оболочке желудка способствует не только его форма и наличие жгутика, но и разрушение различными бактериальными ферментами слизистого барьера. Наличие более выраженного слоя слизи в теле желудка, являющегося одним из местных факторов защиты по сравнению со слизью, находящейся в антральном отделе, очевидно, один из факторов, которым частично можно объяснить более частую обсемененность НР слизистой оболочки антрального отдела желудка по сравнению с его фундальным отделом. В виде гипотезы можно допустить, что некоторое уменьшение толщины слизи в антральном отделе желудка может быть связано с несколько ускоренным опорожнением желудка (стремлением организма человека избавиться от слизи, адсорбирующей ненужные для организма вещества и, соответственно, затрудняющей проникновение НР к слизистой оболочке желудка).

Согласно одной из гипотез, CD4<sup>+</sup>T клетки вызывают изменения в продуцировании слизи посредством стимулирования ее антигенами НР, при этом возникающие изменения в окружающей НР слизи могут влиять на подвижность НР, вследствие чего замедляется передвижение бактерии в слизи, что способствует удалению НР вместе с избытком слизи из желудка благодаря его перистальтике.

По другой точке зрения, инфекция НР уменьшает поверхностный слой слизи в желудке, и проведение эрадикации НР способствует его восстановлению. Этот микроорганизм, по данным об уменьшении Muc5AC и MucI экспрессии слизи (на основании результатов проведения вестерн-блоттинга и с помощью хроматографии), ингибирует синтез желудочной слизи более чем на 80%.

Утверждение авторов некоторых публикаций, что НР живет лишь в слизи и именно этот НР оказывает патологическое воздействие на слизистую оболочку, лишено всяких оснований. По наличию НР только в слизи нельзя достоверно судить об обсемененности НР слизистой оболочки желудка. Именно слизь, постоянно выделяющаяся и перемещающаяся в дистальном направлении на фоне перистальтики желудка, убирает НР, не сумевшие прорваться к слизистой оболочке. Задержка выведения НР (допускается в виде гипотезы) возможна только на эктопированном эпителии (желудочная

метаплазия), в луковице двенадцатиперстной кишки, в дивертикуле Меккеля и в прямой кишке.

Известно, что НР, который может оказывать непосредственное патологическое действие на организм человека, живет внутри слизистой оболочки желудка или непосредственно под ней, что в определенной степени защищает его от агрессивного воздействия соляной кислоты. Высокая уреазная активность НР позволяет осуществлять гидролиз мочевины и гидрокарбонатов, повышая сопротивляемость НР к низкому рН внутри желудочной среды. Известно также, что НР распознает и связывается со специальными рецепторами клеток эпителия, если ему удалось добраться до слизистой оболочки желудка, и прилипает (адгезируется) к поверхности клеток уже патологически измененного эпителия слизистой оболочки.

Непосредственное прилипание НР к клеткам эпителия, выделение аммиака, обусловленное «работой» фермента уреазы, а также воздействие бактериальных токсинов могут приводить к повреждению мембраны эпителиальных клеток. Усиление выраженности и прогрессирование хронического гастрита, очевидно, связаны с проникновением НР в слизистую оболочку желудка. Изучение роли уреазы в адгезии НР позволило выявить зависимую от дозы, опосредованную кислотой адгезию НР к липополисахаридам и муцину желудка. Обнаружено, что уреазы обладает большей способностью к «связыванию» с бактериальной поверхностью, чем с муцином. Этот факт свидетельствует в пользу идеи о бактериальной способности к движению с незначительной потерей (от общего количества) выделяемой НР уреазы. Было сделано предположение, что дифференцирование адгезий (вариантов слипания поверхностей двух разнородных твердых или жидких тел), включая наружную мембрану протеинов, НР-NAP (*Helicobacter pylori*, нейтрофильно действующий протеин) и фермент уреазу, может иметь место при оптимальных уровнях рН, поддерживая колонизацию НР в зависимости от рН, несмотря на «физические ограничения». Выявлена связь уреазы со II классом гистосовместимости основного комплекса клеток, а также попутно вызываемое, зависимое от дозы, влияние уреазы на увеличение апоптоза.

**Helicobacter pylori и слизистая оболочка желудка.** Неоднократно обсуждались разные факторы, способствующие повреждению НР слизистой оболочки желудка: 1) непосредственное прилипание (адгезия) НР к клеткам эпителия; 2) аммиак, выделяемый под действием ферментов уреазы; 3) бактериальные токсины, способные повреждать мембраны клеток эпителия; 4) другие бактерии, разрушающие защитный клеточный барьер и тем самым способствующие проникновению и агрессивному воздействию соляной кислоты на незащищенные участки слизистой оболочки; 5) последующее проникновение (расширение) местной и общей воспалительной реакции приводит к бо-

лее глубокому повреждению стенки желудка. Однако в последнее время все чаще отмечается, что НР вызывает лишь незначительные повреждения слизистой оболочки.

В популяции достаточно много людей, инфицированных НР (если всегда рассматривать его в качестве инфекционного фактора). Однако лишь у 10–15% из них развивается «пептическая» язвенная болезнь или рак желудка. Благодаря генетической устойчивости некоторых людей, в частности, постоянных жителей Африки, высокая обсемененность НР не приводит к развитию язв двенадцатиперстной кишки и желудка; среди постоянных жителей Индонезии язвенная болезнь у китайцев, постоянно проживающих в этой стране, развивается в 8 раз чаще, чем у коренных жителей этой страны. Да и одна лишь степень выраженности колонизации НР слизистой оболочки желудка, в противоположность некоторым утверждениям, не имеет существенного значения, если при проведении антихеликобактерной терапии использованы препараты в рационально подобранных дозах, обладающие определенным синергизмом, т. е. усиливающие эффективность друг друга. В значительной степени это связано с тем, что у многих людей, несмотря на наличие обсемененности НР слизистой оболочки желудка, воспалительные ее изменения настолько незначительны, что не приводят к нарушению определенного биологического равновесия, поэтому и не влияют на состояние людей. Не исключено, что этот факт связан с наличием динамического равновесия между популяцией людей с НР и факторами их резистентности (устойчивости) к НР-инфекции, что, возможно, обусловлено какими-то не совсем ясными особенностями организма человека и особенностями НР-инфекции (известно достаточно много штаммов НР, часть из которых являются непатогенными, роль большинства штаммов НР пока еще остается совсем неясной). Вероятно, не все штаммы НР могут синтезировать токсин(ы), что в подобных случаях практически сводит на нет возможность появления очаговых поражений (например, изъязвлений) или изменений слизистой оболочки желудка.

В виде гипотезы можно допустить, что не все штаммы НР являются патогенными; другую часть штаммов НР, по-видимому, можно рассматривать лишь в качестве условно-патогенных микроорганизмов. Очевидно и другое — в человеческой популяции встречаются лица с нормальной слизистой оболочкой желудка, лишенной рецепторов к адгезинам НР, поэтому неуязвимых для него. Слизь, постоянно вырабатываемая слизистыми клетками слизистой оболочки желудка, — один из важных факторов защиты, позволяющий «захватывать» и «убирать» некоторое содержимое желудка, в том числе и НР; смещение слизи в кишечник приводит и к исключению (уменьшению) воздействия НР на слизистую оболочку желудка (задержка НР в организме человека возможна лишь в «эк-

топированных» участках желудочной метаплазии, локализующихся в луковице двенадцатиперстной кишки, в дивертикуле Меккеля, в прямой кишке (ни в одном случае мы не наблюдали НР в пищеводе Барретта).

В связи с изложенным выше, НР, находящийся лишь в желудочной слизи, обычно смещаемый вместе со слизью в двенадцатиперстную кишку и далее, не имеет практического значения в качестве патологического фактора для здоровья человека. Незначительное уменьшение толщины слоя слизи в желудке у больных с наличием НР, по нашим наблюдениям, связано не с прямым воздействием НР на выделение слизи, а с защитной реакцией организма, суть которой — ускорение опорожнения желудка, приводящее к смещению слизи в кишечник и далее по направлению к анусу.

В разное время НР неоднократно обсуждался в качестве возможного патологического фактора развития многих заболеваний и возможной связи НР с появлением воспаления слизистой оболочки желудка и других органов. Если учесть тот факт, что НР — инвазивная бактерия, способствующая появлению воспаления слизистой оболочки желудка не только непосредственным воздействием, но «запуском» цитокиновых реакций, следует считать, что воспаление должно развиваться при взаимодействии, обусловленном бактериальными факторами и клетками конкретного лица (хозяина). Очевидно, длительное эволюционное взаимодействие НР и человека привело к формированию воспалительного «ответа» слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки как фактора цитопротекции этих отделов желудочно-кишечного тракта.

В настоящее время уже достаточно известно, что два таких взаимодействующих друг с другом фактора, как бактериальный и фактор человека, который во многих публикациях рассматривается как «хозяин», играют более или менее значительную роль в этиопатогенезе различных болезней. Представляется существенно важным и необходимым выяснение механизмов, приводящих (способствующих) к возникновению и прогрессированию того или иного заболевания, ассоциируемого с НР. Как свидетельствуют наши собственные многолетние наблюдения, наличия лишь одного НР явно недостаточно для возникновения какого-либо заболевания. Для его развития необходимо в большей или меньшей степени воздействие и других факторов, в комплексе определяющих «взаимоотношения» между ними (в том числе и с НР) и организмом конкретного лица.

Очевидно, что при морфологической оценке диффузных изменений слизистой оболочки желудка необходимо что-то принимать за норму. Однако известные критерии, предлагаемые разными исследователями, не всегда совпадают и зависят от интерпретации отличий неизмененной слизистой оболочки и различных стадий патологически измененной слизистой оболочки желудка, трактуе-

мых как хронический гастрит, включая и так называемый «хеликобактерный» гастрит.

Основные диагностические гистологические признаки хеликобактерного гастрита, по наблюдениям некоторых исследователей, например К. Комптона: 1) выраженная нейтрофильная инфильтрация в ямочном эпителии с повреждением клеток; 2) плазмоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки; 3) наличие НР в виде изогнутых «стержней» на поверхности слизистой оболочки и в просветах ямок; 4) лимфоидные фолликулы, которые могут быть достаточно большими, что требует дифференцирования с желудочной лимфомой. Кроме того, НР-инфекция часто ассоциируется с хроническим воспалением «внутри желудка» Т-клеток и Е-клеток его слизистой оболочки.

Факторы вирулентности. Появление большого числа фагоцитов (клеток, способных захватывать и переваривать микроорганизмы, особенно нейтрофилов) в слизистой оболочке желудка — один из характерных факторов развития воспаления, ассоциируемого с НР. Этот микроорганизм (нейтрофильно действующий протеин), как известно, вызывает адгезию (слипание двух разнородных тел) нейтрофилов с эпителиальными клетками.

Уже известно, что UreI ген, содержащий уреазный генный кластер, экспрессирует протеин, который вовлечен в НР-зависимый захват мочевины. Этот факт был продемонстрирован экспрессией НР UreI в *Xenopus* ооциты. В виде гипотезы предложено следующее: цитоплазматическая уреазы играет значительную роль в повышении колонизации НР и в ее патогенезе. Однако первоначальная роль уреазы в способствовании колонизации НР не ограничивается ее влиянием на эффективность буферирования цитоплазматического кислотного окружения (способности ослаблять «конфликты») окружающей среды с цитоплазматической кислотой.

При изучении роли уреазы в адгезии НР выявлены уровни, зависящие от дозы, опосредованной кислотой, адгезии НР уреазы с липополисахаридами и муциноза желудка, а также было установлено, что уреазы обладает большей способностью к связыванию с бактериальной поверхностью, чем с муцином. Полученные данные свидетельствуют о способности бактерии к движению почти без потери «поверхностной» уреазы. На основании этих данных возникло предположение, суть которого заключается в том, что различная по выраженности адгезия на наружной стороне протеинов, НАР и уреазы возможна при оптимальных значениях уровней рН, поддерживая колонизацию НР в зависимости от рН, несмотря на «физические ограничения».

К настоящему времени известно, что участие в патологическом процессе уреазы ведет к апоптозу (запрограммированной гибели клеток). Уреазы, связанная с II классом основного комплекса кислотозависимости клеток, попутно вызывает зави-

симое от дозы увеличение апоптоза. Существенно важное значение для хемотаксиса (движения подвижных микроорганизмов) в подвижности и патогенезе было выявлено путем идентификации двух компонентных рефлекторных систем (Che Y1 и Che A) НР. Мутации (изменения наследственных структур) генов (носителей наследственности), которые кодируют эти протеины (Che I и Che A), значительно уменьшают реакции хемотаксиса и ослабляют реакцию *in vitro*. Кроме того, Che I и Che AY2 мутанты (наследственно измененные формы микроорганизма, отличающиеся от исходного типа каким-либо отклонением и появляющиеся вследствие мутации) не способны колонизировать НР (например, мышей), хотя они все же «приспосабливаются» и способствуют появлению атипичии (дают реакцию на атипичию). Этот факт позволяет предположить, что мутанты способны к достаточно длительной устойчивости («переживанию»), после которой они могут вновь вызвать ответную иммунную реакцию (не восприимчивую к заразным болезням), прежде чем они будут удалены из желудка.

Хронический гастрит, часто связываемый с НР, в период клинического обострения сравнительно часто может быть и неактивным (по результатам обследования больных, госпитализируемых в стационар), а активный хронический гастрит встречается у части больных и при отсутствии НР, т. е. хронический «активный» гастрит может быть как при наличии, так и при отсутствии обсеменности НР слизистой оболочки желудка. По нашим наблюдениям последних лет, отмечается тенденция уменьшения не только частоты, но и степени выраженности колонизации НР слизистой оболочки желудка, как и уменьшение частоты язвенной болезни, ассоциируемой с НР (по результатам госпитализации больных в стационар), но возрастает частота развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

**CagA и Cag патогенно обособленная группа клеток (островок патогенности, состоящий из группы клеток).** Еще с 1987 г. известна предложенная D. Y. Graham, M. Dore гипотеза, согласно которой поступление кислоты из желудка в луковицу двенадцатиперстной кишки приводит к появлению участков желудочной метаплазии в луковице, на которых «поселяется» НР, а уже после этого возникает язва. Для объяснения отсутствия связи между значительной распространенностью хеликобактерного гастрита и относительно редким образованием язв двенадцатиперстной кишки и желудка ранее была предложена гипотеза, согласно которой предполагается наличие штаммов НР, вызывающих НР-ассоциированные болезни. Штаммы первого типа, обладающие фенотипическими маркерами, — вакуолизирующий токсин VacA и/или цитотоксинассоциированный ген-протеин CagA — стимулируют синтез эпителием желудка провоспалительных медиаторов цитотоксинов, затем последующую инфильтрацию слизистой оболоч-

ки воспалительными клетками и высвобождение реактивных метаболитов кислорода значительно сильнее, чем штаммы второго типа — *VacA* и/или *CagA*-негативные. Возможно, что штаммы первого типа способствуют развитию язвенной болезни, а большинство штаммов второго типа — развитию хронического гастрита. Однако позднее стало известно, что даже у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциируемой с НР, ген *CagA*, рассматриваемый в качестве вирулентного фактора, при язвенной болезни встречается не чаще, чем в 70% случаев.

Позднее было показано, что в большинстве культур, выявленных у больных язвенной болезнью, преобладает генотип *VacA s1* и *CagA*-ген. Больные с преобладанием этого типа НР, но не страдающие язвенной болезнью, имеют более высокий риск заболеть ею. Напротив, риск «пептической» язвенной болезни может быть достоверно более низким у лиц, инфицированных НР с генотипом *VacA s2* и с отсутствием антигена *CagA*-гена. Эти факты, вероятно, можно связать с генетической вариабельностью людей, наличием различных по токсичности штаммов НР и с особенностями защитной устойчивости организма.

С каждым годом количество выявляемых генов, некоторые из которых считаются характерными для НР (*CagA*, *CagE*, *CagT* и др.), увеличивается, однако в качестве вирулентного фактора пока наибольшее значение отводится *CagA*. Считается, что НР цитотоксинассоциированный ген (*CagA*) является иммунодоминантным антигеном (чуждым для организма веществом, вызывающим образование антител) и маркером болезней, ассоциируемых с НР. Этот ген находится в патогенно обособленной группе клеток (РАУ).

В одном из исследований *CagA*-ген (продукт *CaA*) был введен в цитоплазму хозяина через IV тип системы секреции, фосфорилирован клеточными киназами хозяина и возвращен в тирозинфосфорилированный *CagA*. Это позволило выдвинуть гипотезу относительно роли *CagA* в токсичности эукариотических клеток, содержащих оформленное ядро, отделенное от цитоплазмы, и в высокой иммуногенности (невосприимчивости). Эта находка повысила интерес к изучению влияния *CagA* и другого инъецированного материала из *Cag* РАУ на иммунную (невосприимчивую) реакцию, направленную на Т-хелпер 1 (функциональный фенотип).

Предполагается, что *CagA*-протеин вовлекается в снижающуюся регуляцию РНА, вызванную пролиферацией Y- или Т-клеток, и их рост, усиливающийся *Fas/Fas* лиганд экспрессией. На основании результатов выявления *CagA* у обследованных больных (с использованием полимеразной цепной реакции) было выдвинуто предположение о наличии ассоциации множественных субгенотипов *CagA* с язвой желудка безотносительно к вариациям 3' области гена. Однако, известны и другие данные об отсутствии связи между типом болез-

ни и количеством повторяющихся рядов 3' конца *CagA* или наличием тирозин-фосфорилированных лейтмотивов. Только один *VirB10*-гомолог (сходство в строении, но выполнение разных функций) более выражен, преимущественно в штаммах НР, в «предрасположенности» к раку, чем в «предрасположенности» к хроническому гастриту.

Нередко НР рассматривался в качестве этиологического фактора язвенной болезни, имеющего предположительно лишь два признака вирулентности: ген *CagA*, кодирующий белок с не вполне установленными функциями, выявляемый в 60–70% штаммов, и ген *VacA*, присутствующий во всех штаммах, но не продуцирующий активный цитотоксин примерно в 50% случаев. Пока еще окончательно не ясно, существует ли корреляция между статусом генотипов *CagA* и *VacA* и развитием гастродуоденальной патологии. В последнее время стало известно, что у одного и того же больного возможна колонизация смешанной популяцией разных культур НР, имеющих гено- и фенотипические различия по генотипам НР в двенадцатиперстной кишке и в антральном отделе желудка, по данным ERIC-PCR в 44% и RAPD-PCR в 75% случаев, а также отличия во фрагментах ДНК, обнаруженных в культурах, выделенных из разных участков двенадцатиперстной кишки. Известны также и разные антигены Льюиса.

НР цитотоксинассоциированный ген (*CagA*) является иммуно-доминантным антигеном и маркером болезней, нередко рассматриваемым в качестве причины их возникновения. Он находится в *Cag* патогенно обособленной группе клеток (РАИ). Уже показана возможность введения *CagA* гена (продукта *CagA*) в цитоплазму хозяина через I тип системы секреции, фосфорилирование клеточными киназами хозяина и превращения его в тирозинфосфорилированный *CagA*. На основании этих данных были выдвинуты гипотезы о роли *CagA* в токсичности эукариотических клеток и в наблюдаемой высокой иммуногенности. Эта находка также стимулировала интерес к изучению влияния *CagA* или другого инъецированного материала из РАИ на иммунную реакцию, направленную на Т-хелпер-I функциональный фенотип.

Можно допустить, что НР переносит *CagA*-протеин в моноцит (IV секреции), где после фосфорилирования белок приобретает способность оказывать влияние на активность цитокиновых генов, индуцирующих мононуклеары, которые через продукцию ИЛ-1 ингибируют кислотообразование до уровня, необходимого для НР. Таким образом, *CagA*-протеин бактерии выступает в качестве эволюционно приобретенного фактора регуляции продукции соляной кислоты, в то время как ИЛ-1 является медиатором гипохлоргидрии в организме человека. Исходя из этих соображений, возможно допустить следующее: мононуклеарная инфильтрация а — обеспечивает «экологический» НР, б — является как воспалительной реакцией, так и дополнительно сформированным фактором ре-

гуляции кислотообразования в желудке. Изучение роли различных цитокинов дает возможность предположить наличие связи между сплошным (непрерывным) эффектом Cag PAI и наличием 1S605, а также возможностью индуцировать секрецию интерлейкина-8. Казалось бы, выявлена статистически достоверная связь между наличием гена CagA и генотипа VacA s1 и развитием гастродуоденальных язв у определенных фенотипических групп населения, однако корреляция других генотипов VacA с возникновением язвенной болезни пока остается неясной. Несмотря на то, что CagA «коррелирует» с sI/mI/VacA-генотипами и с выработкой интерлейкина-8, наличия одного CagA явно недостаточно для проявления провоспалительных возможностей НР. Более того, интерлейкин-17, продуцируемый активированными CD4+ Т-лимфоцитами, усиливает активность интерлейкина-8 в слизистой оболочке желудка, содержащей колонии НР. Какая, собственно, роль принадлежит другим штаммам НР? Пока достоверно никто не знает ответа на этот вопрос.

Стало известно, что НР0638 является геном, кодирующим «внешний» провоспалительный протеин НР, что, в свою очередь, позволяет предположить важную роль НР0638-гена как фактора вирулентности, который тесно ассоциирован с клиническими проявлениями НР-инфекции. Использование микромассы для выявления минимального функционального центра НР генов (в сопоставлении с 15 штаммами) позволило обнаружить отчетливые образцы гена специфического штамма, расположенного вдоль хромосомы, а позднее изучение осколков масс гена показало, что существуют различия в уровнях экспрессии каждого определяемого образца.

Предполагается, что Cag PAI (тип I) штаммы активируют мутогенноактивированный протеин киназы и индуцируют экспрессию прото-онкогенов c-fos и c-jun. Также предполагается участие НР в сигнальном преобразовании ядерного фактора-κВ и активации иммунной реакции человека. Установлено значение цитозольной фосфолипазы A2 в сигнализации, способствующей освобождению простагландина E2 из эпителиальных клеток посредством протеинов Gal/GaO и p38 киназы при инфекции НР.

Наличие или отсутствие тех или иных клинических симптомов у больных, страдающих различными кислотозависимыми заболеваниями, не связано как с прямым наличием НР, независимо от степени колонизации им слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, так и с экспрессией штаммами НР CagA, VacA, Cag-генов, продуцирующих соответственно вакуолизирующий цитотоксин, цитоксинассоциированный белок и белок, близкий по структуре к рестриционной эндонуклеазе, а также с нарушением баланса экспрессии определенных генов хозяина, возможно, запускающих иммунный и воспалительный ответ.

**Фагоцитарная резистентность.** Известно лишь

несколько попыток изучения резистентности НР к фагоцитозу, такими собственно фагоцитами как гранулоциты, моноциты и макрофаги. Описано поглощение НР мурином J744A.1 макрофагальных клеток. Замечено, что замедление проникновения штаммов типа I НР вслед за фагосомным слиянием приводит к развитию крупной мегасомы, в которой до 20 ч существуют («переживают») множество НР. Выявлен резкий контраст по сравнению со штаммами типа II, которые быстро поглощались фагосомой и погибали.

Функциональный тип II секретирующей системы кодируется Cag PAI и вовлекается в индукцию резистентности и фагоцитарной активности полиморфноядерных лимфоцитов и моноцитов. Этот факт был замечен при проведении микроскопии, имеющей одинаковый фокус, флюорисцентно-активированных клеток. Представляется, что НР ингибирует его захват собственно фагоцитами, и инфекция НР лишает фагоциты возможности поглощать латексные (сосковые) гранулы или сросшиеся *Neisseria gonorrhoea* клетки. Возможно, перемещенный CagA и не вовлекается в этот процесс.

Однако известна и другая точка зрения, основанная на результатах изучения фагоцитоза НР полиморфноядерными лимфоцитами человека (ТНР-і или j) и муриными (1774A.1) макрофагальными клетками. Согласно ей, не существует значительных различий в уровнях поглощения обоих штаммов; не выявлено и различий в уровнях «переживаемости» фагосомы (по результатам сопоставления штаммов «дикого» типа НР с его изогенным Cag PAI делеционным мутантом).

CagA и Cag PAI типа IV секреторной системы. Группа (племя, род) НР, содержащая неповрежденный Cag патогенно обособленной группы клеток (PAI), представляет собой 40-kb-геном сегмента, состоящий приблизительно из 30 генов, ассоциируемый с более выраженным воспалительным процессом, чем инфекция с группой (strains) НР при отсутствии CagA PAI. Несколько Cag PAI-генов содержат сходную продукцию составных частей типа IV секреторных систем. Секреторная система типа IV используется НР для доставки CagA и, возможно, других неизвестных факторов в mammalian клеток. Анализ известных НР CagA показывает, что CagA содержит тирозин-фосфорилирующие мотивы (EPIYA motif), локализующиеся в трех (3') «регионах». Число EPIYA мотивов (побуждений, движущихся сил), как стало известно, зависит от уровней CagA фосфорилизации и цитопротективных изменений в эпителиальных клетках восточно-азиатских групп НР и в группах НР европейского происхождения. Согласно гипотезе, пытающейся объяснить соотношение между числом мотивов EPIYA и атрофией слизистой оболочки желудка, число мотивов связано с выраженностью атрофии слизистой оболочки желудка, хотя статистически различия не являются существенно значимыми. Известна и противоположная точка зрения: ве-

роятно, большинство групп НР содержат то же число мотивов.

После трансформации в клетке хозяина CagA соединяется с фосфором (фосфорилируется) посредством Src семейства кинз (ферментов) и «вызывает» перераспределение цитоскелета в клетках «хозяина» (так называемый «хумминбергский фенотип»). Однако выделение этого феномена остается все еще достаточно спорным. Клеточная моторика и клеточное «удлинение» клеток эпителия желудка часто возникают параллельно или последовательно друг за другом. Предложена гипотеза, согласно которой моторика и клеточное «удлинение» — два независимых явления, но клеточное «удлинение» все же зависит от трансформации и фосфорилизации CagA. Создается впечатление, что cagA PAI имеет меньшее значение для индукции моторики. Обнаружено также, что AGS клеток желудочного эпителия, зараженных CagA PAI мутантами (Hr0524, Hr0540, Hr0542 и Hr0543), не вызывающих трансформации CagA, вызывают повышенную секрецию интерлейкина-8 и все же стимулируют клеточную моторику. Очевидно, необходимо более точное определение феномена Хумминберга в свете клеточной моторики и клеточного «удлинения», необходимое для лучшего понимания сигнализации CagA и молекулярного механизма, участвующих в этом процессе.

Обычно НР вызывает клеточные процессы, которые могут быть связаны с CagA PAI и CagA-зависимыми (так называемая индукция интерлейкина-8) или быть не зависимыми от них. Около 670 генов экспрессируют изменения, большинство из которых (92%) связано с Cag PAI.

CagA взаимодействует с рядом сигнальных молекул хозяина, таких как тирозин фосфат с SHP-2. Изучение его функции показывает, что SHP-2 вовлечен в Ras-независимую модифицированную экстраполяцию сигнала, регулирующего кинез (ERK), сигналов, необходимых для морфологической активности CagA. Тирозин-фосфорилированный CagA блокирует каталитическую активность Src «семейного» кинеза (ферментации) и вызывает тирозин-дифосфорилизацию нескольких клеток протеинов хозяина. Одному из этих протеинов позднее присвоено название «ezrin» в связи с тем, что он является компонентом микровилла и связан linker протеином, локализующимся между actin волокнами и мембранами белками (протеинными). По-видимому, эти находки имеют важное значение для понимания патогенеза хеликобактериоза.

VacA (НР-цитотоксин) нередко рассматривается в качестве вирулентного фактора в патогенезе пептических язв и рака желудка. Считается, что VacA может способствовать появлению повышенной клеточной активности, включая клеточную вакуолизацию, формирование мембранных каналов, разделение эндотелия, нарушение эндосомально-лимфосомальной функции, апоптоза и иммуномодуляции. Секреторный элемент

88 kDa Vac может адсорбироваться в водорастворимой структуре и благодаря этому внедряться в анионизбранные каналы. Формирование таких каналов необходимо для васкулизации и имеет значение для получения хороших результатов эрадикации НР.

**Антигены Lewis и липополисахариды.** В настоящее время не совсем ясны все генетические аспекты кислотозависимых заболеваний. Пока лишь выделяются генетические маркеры, по-видимому, имеющие наибольшее значение в возникновении этих заболеваний, среди которых выделяют и антигены Льюис (Lewis) a-b. При этом замечено, что антигены Льюис a-b<sup>+</sup> при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки встречаются достоверно чаще у больных с группой крови 0 (I), Rh (-), фенотипом Gml(-); реже — у обладателей групп крови B(III), Rh(+), Льюис a-b<sup>-</sup>, фенотипа Gml(+).

У части лиц, инфицированных НР, отмечается выработка антител к обкладочным клеткам слизистой оболочки желудка. Попытка выявить не установленный ранее аутоантиген была предпринята по результатам обследования 72 больных хроническим аутоиммунным гастритом и 36 здоровых лиц, у которых иммуноферментным методом определяли аутоантитела (иммуноглобулины П) к обкладочным клеткам желез желудка, что позволило автору этого исследования D. Glaeys сделать вывод, что H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-АТФаза желудка является главным аутоантигеном при НР-ассоциированных аутоиммунных процессах. Антитела к H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-АТФазе, которые тесно связаны с клиническим аутоиммунным гастритом, также являются значимыми маркерами атрофии слизистой оболочки тела желудка при хроническом хеликобактерном гастрите.

Липополисахариды у многих штаммов НР отражают группу антигенов крови человека: Lewis (Lex, Ley и H кгт 1). Установлено, что H кгт 1 и Lea детерминируют (определяют) высокочастотную фазу вариации и распознают и «нераспознаваемый» ген (в В3 — ga/T). В настоящее время предполагается и следующее: 1) фаза вариации этих генов является следствием изменения длины С-тракта; 2) продукт гена FurA, возможно, действует как Q4 — FusT, однако это не совсем ясно; 3) продукт FutC гена, возможно, необходим для биосинтеза H типа 1.

**Язвенная болезнь и Helicobacter pylori.** Генетическая предрасположенность, нарушение равновесия между факторами агрессии и защиты, НР — основные факторы, которые чаще всего лежат в основе развития язвенной болезни. Однако роль НР — далеко не однозначна. Наличие всех этих факторов еще недостаточно для возникновения язвенной болезни или ее рецидива, необходимо еще дополнительное неспецифическое воздействие. Основное в язвенной болезни — изменения сигнальных систем, обусловленных НР. В комплекс сигнальных механизмов (систем) обычно включают выделяемые различными клетками эпителия ци-

токины, контактирующие с НР. Среди цитокинов наибольшее значение отводится интерлейкину-8, изменяющему показатели хемотаксиса, хемокинеза, агрегации и высвобождения лизосомальных ферментов из нейтрофилов. Важное значение хемотаксиса в моторике и патогенезе было выявлено путем идентификации двух компонентных регуляторных систем (Che Y1 и CheA) в НР. Мутации генов, кодирующие эти протеины (CheY1 и CheA), значительно уменьшают реакции хемотаксиса и ослабляют реакцию *in vitro*. Кроме того, CheY1 и CheAY2 мутанты не способны обсеменять НР мышей, хотя они все же оказывают влияние и дают реакцию на антитела. Это позволяет предполагать, что мутанты способны к достаточно длительному «переживанию» (существованию), чтобы успеть вызвать ответную иммунную реакцию прежде, чем они будут удалены из желудка.

По результатам обследования населения Сингапура предложена гипотеза, согласно которой пептическая язва ассоциируется только с увеличением экспрессии Lewis антигена, но не с состоянием CagA, IceA или VacA генотипов НР. Известно и другое мнение — при дуоденальной инфекции штаммы НР дают положительную реакцию на LeY и BabA, которые ассоциируются с язвой луковицы двенадцатиперстной кишки, что можно пока рассматривать лишь как выявленный факт.

Как же объяснить отсутствие НР (не только вследствие недостаточно эффективной диагностики) у части больных в период возникновения или рецидива язвенной болезни, у которых ранее был выявлен НР? С целью объяснения этого феномена нами была предложена гипотеза, согласно которой и при отсутствии НР включенные ими ранее изменения сигнальных систем продолжают вяло действовать, не нарушая в целом определенного биологического равновесия. Активность сигнальных систем значительно усиливается при появлении резкого дополнительного воздействия, что возможно как при наличии, так и при отсутствии НР в этот период. Это воздействие приводит к возникновению или к рецидиву язвенной болезни, которая у большинства больных в большей или меньшей степени связана с НР.

В настоящее время известно, что язвенная болезнь — процесс, не всегда связанный с НР. Наряду с язвенной болезнью, часто ассоциируемой с НР, существует и идиопатическая язвенная болезнь, которую не удается связать ни с одним из известных этиологических факторов. Установлено, что НР отсутствует у 8–30% больных с эндоскопически диагностированной язвой луковицы двенадцатиперстной кишки.

**Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и *Helicobacter pylori*.** Проведенные в ЦНИИГ исследования возможной связи между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и НР, позволили установить следующее: 1) с уменьшением частоты обсемененности НР слизистой оболочки желудка возрастают частота и тяжесть

течения ГЭРБ с увеличением частоты появления эрозий и пептических язв пищевода; 2) эрадикационная терапия НР при ГЭРБ в стадии эрозивного рефлюкс-эзофагита увеличивает частоту рецидивов рефлюкс-эзофагита уже через 6 мес после окончания лечения больных по сравнению с больными ГЭРБ с эрозивным рефлюкс-эзофагитом, которым не была проведена эрадикация НР. Очевидно, этот факт в определенной степени связан с тем, что НР играет пока еще не совсем ясную, скорее всего не прямую роль в защите слизистой оболочки пищевода от агрессивного действия кислого содержимого желудка.

**Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ассоциируемая с НР и сочетающаяся с ГЭРБ.** В последнее время замечено, что язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), ассоциируемая с НР, может сочетаться с ГЭРБ. Насколько оправдано проведение эрадикации НР в лечении таких больных? В исследовании, осуществленном в ЦНИИГ, установлено, что 7-дневная эрадикационная терапия НР (рабепразол, кларитромицин, амоксициллин) с последующей антисекреторной терапией позволяет за 1–2 нед достичь заживления неосложненных язв луковицы двенадцатиперстной кишки. Однако отдаленные результаты терапии по частоте рецидивирования эрозивных рефлюкс-эзофагитов оказались хуже, чем в группе больных, у которых эрадикация НР не проводилась. Полученные данные свидетельствуют о том, что эрадикационная терапия НР ЯБДК, несмотря на положительный эффект лечения язвенной болезни, приводит к ухудшению течения ГЭРБ вследствие нарушения биологического равновесия.

**Рак желудка и *Helicobacter pylori*.** Имеющиеся в научной литературе сведения о взаимосвязи между инфекцией НР и частотой возникновения рака желудка еще достаточно дискуссионны. В настоящее время имеется много публикаций, в которых без каких-либо достаточно убедительных доказательств утверждается, что обсемененность НР слизистой оболочки желудка приводит к развитию рака и MALT-лимфомы желудка. Значительно меньше опубликовано работ, в которых приводятся собственные данные, на основании которых авторы пытаются связать рак и MALT-лимфому желудка с инфекцией НР.

Поэтому в данном сообщении мы решили остановиться лишь на некоторых сведениях, которые, по нашему мнению, представляют определенный интерес. Известно, что генная экспрессия и активность цикло-оксигеназы регулируются в слизистой оболочке желудка больных, у которых обнаружены эрозии или язвы. Метилирование цикло-оксигеназы-2-гена активизирует последствия, облегчающие цикло-оксигеназы-2-ную экспрессию, что, возможно, способствует карциногенезу желудка, связанному с НР инфекцией. При этом полимеразная цепная реакция (PCR) для выявления НР и его штаммов у больных раком желудка рассматривается как «единственная нить», позволяющая



подтвердить или исключить полиморфизм НР. Высказано предположение, что CagA-позитивный НР может играть важную роль в развитии рака желудка у лиц, имеющих мутации в p53 (изменения наследственных структур, отвечающих за хранение генетической информации и ее передачу от клетки к клетке, от предка к потомку).

Представляют интерес и сведения о возможной связи рака желудка с НР VacA s1.m1 генотипом, цитотоксической активностью и CagA. Одна из точек зрения — рак желудка, возможно, связан с НР VacA s1 генотипом, цитотоксической активностью и CagA. Более того, изменение активности кислородно-реактивных «видов», убирающих «мусор» энзимов с помощью CagA-позитивного НР, вероятно, может увеличивать уже повышенный риск развития рака желудка у лиц, индуцированных НР. Предполагается, что изменение активности указанных кислородно-реактивных «видов» может еще более увеличивать повышенный риск развития рака у лиц, инфицированных НР.

Однако несмотря на появление все новых сообщений, посвященных канцерогенезу желудка, в основе развития которого значительное место отводится хроническому хеликобактерному гастриту, на сегодня одной из самых признаваемых схем развития канцерогенеза желудка остается схема, предложенная Р. Сореа в 1995 г. Суть этой схемы представляет собой, по нашему мнению, лишь условный путь появления рака желудка и ухудшения состояния слизистой оболочки желудка от начала развития процесса до возникновения хронического неатрофического гастрита, затем до хронического атрофического гастрита, впоследствии — с появлением кишечной метаплазии, позднее — дисплазии эпителия на фоне хронического атрофического гастрита и, наконец, образования рака желудка. Очевидно, что такая схема имеет право на существование. Но следует заметить, что не всегда появление метаплазии и/или дисплазии эпителия различается по времени, а также не всегда наличие этих изменений приводит к раку желудка. Возможно и «обратное» развитие (исчезновение) дисплазии эпителия.

Замечен ряд фактов, способствующих исчезновению НР, — атрофический гастрит и, конечно, эрадикация НР. У больных с наличием НР терапия ингибиторами протонного насоса ускоряет появление и прогрессирование атрофического гастрита, часто рассматриваемого в качестве потенциально предракового состояния.

Приводит ли все же наличие лишь одного НР к раку желудка? Вопрос довольно дискуссионный. Само по себе наличие НР у значительной части людей, проживающих на земном шаре, не подтверждает вероятность возникновения рака у этих людей, который можно было бы убедительно связать лишь с наличием НР. Видимо, только проведение динамических рандомизированных независимых исследований по всему земному шару, включающих не менее 20–25 тыс. лиц, про-

живающих в разных регионах, на протяжении не менее 20 лет позволит дать конкретный ответ на этот вопрос.

Очевидно, не меньшее значение имеет и собственно состояние лиц (резистентность к различным патологическим факторам), у которых на той или иной стадии имеются представленные выше возможные изменения эпителия слизистой оболочки желудка. И, наконец, вероятность развития или неразвития рака желудка в значительной степени зависит от взаимоотношений не только одного НР, но и других сопутствующих факторов и организма хозяина. В виде гипотезы можно предположить, что при нарушении биологического равновесия между состоянием человека (хозяина) и состоянием некоторых факторов, в том числе и НР, воздействующих в большей или меньшей степени на организм человека, возможно развитие злокачественного поражения желудка. Однако сам по себе лишь один НР, в том числе и с наличием штамма CagA, не может привести к развитию рака желудка.

Несмотря на некоторые оптимистические заявления о возможностях эрадикационной терапии НР, проводимой нередко в течение 22–24 дней и позволяющей у части больных ликвидировать MALT-лимфому желудка на ранней стадии, вопрос о целесообразности эрадикационной терапии этого заболевания еще не решен окончательно. По существу, нет достоверных сведений об отдаленных результатах состояния больных (через 10–15 лет после эрадикации НР, проведенной по поводу MALT-лимфомы желудка). Трудности проведения дифференциальной диагностики между лимфоидной тканью и лимфомой желудка на ранних стадиях нередко вызывают сомнения, по поводу чего же была проведена эрадикационная терапия? Известны случаи, когда больным ставился диагноз MALT-лимфомы желудка опытными патоморфологами, а позднее эти больные погибали от рака желудка, что в определенной степени также свидетельствует о трудностях надежной диагностики MALT-лимфомы желудка на ранних стадиях. Замечено также, что при прогрессировании этого заболевания желудка НР исчезает. Очевидно, необходимо проведение дальнейших исследований.

Положительный иммунный ответ на CagA у большинства больных с лимфомой желудка, по мнению некоторых исследователей, подтверждает гипотезу о том, что CagA может быть вовлечен в патогенез превращения слизистой оболочки желудка, ассоциированной с тканью типа лимфоидной, в лимфому желудка. Однако трудности проведения дифференциальной диагностики, отмечаемые в исследованиях, посвященных изучению роли CagA-позитивных штаммов НР в патогенезе патологических изменений слизистой оболочки желудка, между тканью типа лимфоидной и первыми признаками возникновения лимфомы желудка, не позволяют в 100% случаев достоверно

судить о «чистоте» проводимых диагностических исследований.

**Исследования на животных.** В последние годы уделяется все больше внимания экспериментальному изучению НР на моделях различных животных, что позволило получить большее представление о патогенезе НР, уточнить ряд вопросов и выявить противоречия в ранее полученных результатах. Определенный интерес представляют результаты исследований, выполненных на различных эпителиальных клетках мышей, в результате которых установлено, что независимые CagA-положительные цитотоксин-продуцирующие штаммы НР более значительно ингибируют внутриклеточный синтез слизи, чем CagA-положительные цитотоксин-непродуцирующие штаммы НР.

В экспериментах, проведенных на мышах, инфицированных сиднейским НР штаммом 1(SS1), выявлена группа 1(SS1), получившая название «мышинной колонии», и обнаружен интересный факт — у этих мышей полностью отсутствовал Cag PAI. Спустя 15 мес после заражения BALB SS 2000С у мышей выявлено увеличение аккумуляции лимфоидной ткани в слизистой оболочке по сравнению с теми мышами, которые не были заражены SS1. К тому же у SS1-зараженных C57BL мышей развился выраженный «агрессивный» гастрит.

Известно, что C57RL тип диких мышей является важной моделью для изучения НР-инфекции. Описана целая геномная микромакса у НР-инфицированной модели грызунов, при этом обнаружено, что существует возможность регулирования воспалительной реакции эпителиальных клеток, которая зависит от интактного Cag PAI.

В последнее время для изучения патогенеза НР в качестве модели все чаще стал использоваться монгольский сурок (*gerbil*). Это связано с тем, что при проведении исследований на мышах часто не удается получить в полном объеме инфицированность НР слизистой оболочки желудка (возникает лишь умеренно выраженное воспаление), в то время как у монгольских сурков инфекция НР является существенным фактором, способствующим возникновению стабильных колоний НР, и, соответственно, развитию гастрита, кишечной метаплазии, у части из них — изъязвлений и (или) рака желудка.

Исследования, проведенные на монгольских сурках, показали, что эрадикация НР имеет существенное значение для предупреждения возникновения рака желудка у этих животных. Выяснение различий между «моделью на мышах» и «моделью на монгольских сурках», по данным иммуногистохимического исследования, показало, что сульфатидная экспрессия в слизистой оболочке желудка у монгольских сурков выражена значительно сильнее, чем у мышей. Сульфатидные группы «несут», как предполагают некоторые исследователи, адгезивные рецепторы и высокие уровни их экспрессии, способствующие более об-

ширной колонизации НР и возникновению патологии желудка.

У монгольских сурков, инфицированных CagE мутантами, не обнаружено признаков изъязвлений. На этом основании было выдвинуто предположение, что в патогенезе НР Cag PAI кодирующая система секреции в целом была с самого начала эссенциальной. Однако уже тогда стало ясно, что для выяснения точной роли Cag PAI необходимо дополнительно определять мутанты других Cag PAIA генов перед решительной экстраполяцией полученных выводов на другую часть исследований.

Насколько целесообразно создание вакцин и проведение «поголовной» вакцинации населения с целью предотвращения инфицирования НР? Ответ на этот вопрос в настоящее время еще неясен. Дело не только в финансовых соображениях, но и в том, насколько целесообразно в настоящее время «тотальное» уничтожение НР. Очевидно, пока еще нецелесообразно. Наличие лишь одного НР явно недостаточно для развития тех или иных заболеваний человека; к тому же недостаток наших знаний о штаммах НР не позволяет принять единое решение по этому вопросу.

Тем не менее неоднократно предпринимались попытки создания вакцин. В исследованиях, выполненных на различных животных, получены интересные данные, которые могут в определенной степени дать более ясное представление о некоторых аспектах этиопатогенеза НР. В частности, в экспериментах на мышах, имеющих определенные генетические дефекты, было обнаружено, что НР специфическим CD4\*Т клеткам принадлежит основное значение в создании защитной вакцинации. Согласно одной из гипотез, фагоциты и эпителиальные клетки под воздействием вакцинации стимулируют максимальное увеличение в популяции эффекторов, принимающих участие либо в защитных реакциях иммунитета, либо путем прямого взаимодействия с CD4\*Т клетками или через воздействие растворимых медиаторов, таких как цитокины. Но каким образом активация этих CD4\*Т клеток может привести к элиминации НР? Ответ на этот вопрос также остается неясным. В виде гипотезы выдвинуто предположение, что осуществление этого механизма происходит независимо от наличия антител.

Также в виде гипотезы было предложено отводить важную роль в развитии иммунитета (невосприимчивости) НР-NAP. Это предположение было основано на следующем. Вакцинация мышей (применение вакцины для предупреждения инфекции) с НР-NAP защищает от патологического действия НР. В частности, она позволяет создать защиту от действия НР (80% мышей, иммунизированных рекомбинантными НР-NAP получили такую защиту). Высказано предположение, что НР-NAP играет важную роль в развитии иммунитета: НР-NAP хемотоксичен для нейтрофилов и моноцитов. Возможно поэтому в виде гипотезы

зы было предложено считать, что НР-NAP вызывает смещение NADPH (никотинамид аденин динуклеотид фосфат оксизольно цитозольных субъединиц), активируя NADPH к образованию реактивных кислородных интермедиаторов (переносчиков возбуждения).

Пока еще нет точного представления о возможной трансмиссии НР. С целью получения о ней новых данных проанализированы результаты лечения разных групп мышей (в сопоставлении с результатами обследования других групп не пролеченных ранее мышей, однако содержащихся вместе). В одном из таких исследований, в котором при обследовании мышей был использован метод полимеразной цепной реакции (PCR), НР обнаружены в слизистой оболочке желудка, в слюне и в кале мышей. В другом исследовании получены аналогичные результаты. С учетом этих данных было решено считать, что трансмиссия НР происходит в фекалиях и в ротовой полости. По результатам микробиологического исследования слизистой оболочки желудка ранее не пролеченных мышей обьем группам исследователей не удалось получить сведений, свидетельствующих о наличии НР в слизистой оболочке желудка мышей.

Таким образом, значительная часть опублико-

ванных в последние годы, прежде всего доступных широкому кругу читателей, работ содержит сведения о патогенетических аспектах НР, выявленных генах и фенотипах НР, функции большей части которых еще недостаточно известны. К сожалению, несмотря на проводимые исследования и полученные отрывочные сведения о патогенезе НР, сегодня еще нет убедительной концепции его понимания. Чаще всего полученные результаты сводятся к предложению той или иной гипотезы, требующей доказательств. Однако появление все новых гипотез дает толчок к проведению дальнейших исследований. Развитие генной технологии, несомненно, открывает пути к более глобальному пониманию патогенеза хеликобактериоза. Существенный прогресс в понимании хеликобактериоза дает возможность уточнить роль НР в этиопатогенезе различных заболеваний и более дифференцированно и эффективно подходить к лечению больных, страдающих различными заболеваниями.

#### Л и т е р а т у р а

1. Васильев Ю. В. Всегда ли хеликобактер пилори — один из факторов, характерных для язвенной болезни? // Новое в гастроэнтерологии. — М., 1996. — С. 56–57.
2. Васильев Ю. В. Болезни органов пищеварения. Блокаторы H2-рецепторов гистамина. — М.: Дубль Фрейг, 2002. — 93 с.
3. Васильев Ю. В. Язвенная болезнь и Helicobacter pylori (вопросы для дискуссии) // Губернские мед. вести. — 2002. — № 2. — С. 8–9.
4. Васильев Ю. В., Ящина Н. В. Этиопатогенез язвенной болезни (основные аспекты) // Актуальные вопросы клинической медицины (посвящается 55-летию поликлиники МИД России). — М., 2000. — С. 82–87.
5. Васильев Ю. В., Никольская К. А. Результаты терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциируемой с Helicobacter pylori и сочетающейся с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Эксп. и клин. гастроэнтерология. — 2005. — № 6.
6. How CD4(+) T cells may eliminate extracellular gastric Helicobacter? / T. Aebischer, B. Lukas, J. Koesling et al. // J. biotechnol. — 2000. — Vol. 83. — P. 77–84.
7. Virulent strains of Helicobacter pylori demonstrate delayed phagocytosis and simulate homotypic phagosome fusion in macrophages / L. A. Allen, L. S. Schlesinger, B. Kang et al. // J. exp. med. — 2000. — Vol. 191. — P. 115–128.
8. Phase variation in H type I and Lewis a epitopes of Helicobacter pylori lipopolysaccharide / B. J. Appelmelk, M. C. Martino, E. Veenhof et al. // Inf. immun. — 2000. — Vol. 68. — P. 5928–5932.
9. Implication of the structure of the Helicobacter pylori cag pathogenicity island in induction of interleukin-8 secretion / C. Audubert, C. Burucoa, B. Janvier et al. // Inf. immun. — 2001. — Vol. 69. — P. 1225–1229.
10. Acid-induced gene expression in Helicobacter pylori: study in genomic scale by microarray / S. Ang, C. Z. Lee, K. Peck et al. // Inf. Immun. — 2001. — Vol. 69. — P. 1679–1686.
11. Analysis of the type IV secretion system-dependent cell motility of Helicobacter pylori-infected epithelial cells / L. Al-Ghol, S. Wessles, T. Hundertmark et al. // Biochem. biophys. res. commun. — 2004. — Vol. 322. — P. 860–866.
12. Blaser M. I., Berg O. Helicobacter pylori genetic diversity and risk of human disease // J. clin. invest. — 2001. — Vol. 107. — № 7. — P. 767–773.
13. Bravo L. E., Berg D. E. Virulence-associated genotypes of Helicobacter pylori: Do they explain the African enigma? // J. clin. intest. — 2002. — Vol. 97 (1). — P. 2839–3892.
14. Association between CagA+ Helicobacter pylori infection and p53, BAX and Transforming Growth Factor-B-RII gene mutations in gastric cancer patients / R. Deguchi, A. Tekagi, H. Kawata et al. // Int. j. cancer. — 2001. — P. 91. — P. 481–485.
15. Pathogenesis of Helicobacter pylori / M. Gerhard, R. Rad, C. Prinz et al. // Helicobacter. — 2002. — Vol. 7 (Suppl. 1). — P. 17–23.
16. Haas R., Burns B. P., Asahi M. Pathogenesis of Helicobacter pylori // Helicobacter. — 2003. — Vol. 7 (Suppl. 1). — P. 15–20.
17. Pathogenesis of Helicobacter pylori / P. Hofman, B. Waidner, B. Hofman et al. // Helicobacter. — 2004. — Vol. 9 (Suppl. 1). — P. 15–22.
18. Helicobacter pylori Caga induce Ras-independent morphogenesis through SHP-2 recruitment and activation / H. Hiagash, A. Naky, R. Tsutsumi et al. // Biol. chem. — 2004. — Vol. 279. — P. 1705–1716.

19. Functional variability of *cagA* gene in Japanese isolates of *Helicobacter pylori* / Y. Hirata, A. Yana, H. Shibata et al. // *Gene*.— 2004.— Vol. 34.— P. 671–676.
20. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection / J. C. Figueiredo, Y. Machido, A. Yanoka et al. // *Helicobacter*.— 2005.— Vol. 10 (Suppl. 1).— P. 14–20.
21. *Jenks P. J., Kusters J. G.* Pathogenesis and virulence factors of *Helicobacter pylori* // *Helicobacter pylori*.— 2000.— Vol. 16 (Suppl. 1).— S. 11–S. 18.
22. Composition and gene expression of the *cag* pathogenicity island in *Helicobacter pylori* strains isolated from gastric carcinoma and gastritis patients in Costa Rica / A. Occhiahni, A. Marais, M. Urdaci et al. // *Inf. immunol.*— 2001.— Vol. 69.— P. 1902–1908.
23. Interaction of *Helicobacter pylori* with professional phagocytosis: Role of the *cag* pathogenicity island and translocation, phosphorylation and specific processing of CagA / S. Odenbreit, D. Gebert, J. Puls et al. // *Cell. microbiol.*— 2001.— Vol. 3.— P. 21–31.
24. Comparative analysis of colonization of *Helicobacter pylori* and glycolipid receptor density in Mongolian gerbil and mice / H. Osava, K. Sugano, M. Iwamori et al. // *Dig. dis. sci.*— 2001.— Vol. 46.— P. 69–74.
25. Virulence factors of *Helicobacter pylori* responsible for gastritis diseases in Mongolian gerbil / K. Ogura, S. Maeda, M. Nakao et al. // *J. exp. med.*— 2000.— Vol. 192.— P. 1601–1609.
26. Potential role of CagA in the inhibition of T cell reactivity in *Helicobacter pylori* infections / B. Paziak-Dormancka, M. Chniela, A. Jarosinska et al. // *Cell. immunol.*— 2000.— Vol. 15.— P. 136–139.
27. *Ramarao N., Meyer T. F.* *Helicobacter pylori* resists phagocytosis by macrophages: Quantitative assessment by confocal microscopy and fluorescence-activated cell sorting // *Inf. immun.*— 2001.— Vol. 69.— P. 2604–2611.
28. *Pomorski T., Meyer T. F., Naumann M.* *Helicobacter pylori*-induced prostaglandin E2 synthesis involves activation of cytosolic phospholipase A2 in epithelial cells // *J. biol. chem.*— 2001.— Vol. 276.— P. 804–810.
29. Consensus and variable region PCR analysis of *Helicobacter pylori*'s region of CagA gene in isolates from individuals with or without peptic ulcer / C. F. Rota, J. C. Pereira-Lima, C. Blaya et al. // *J. can. microbiol.*— 2001.— Vol. 39.— P. 606–612.
30. *Helicobacter pylori* VacA genotypes and CagA gene in a series of 383 *H. pylori*-positive patients / J. Rudi, D. Kuck, A. Pudy et al. // *Z. gastroenterol.*— 2000.— Vol. 38.— P. 559–564.
31. *Helicobacter pylori*-induced mucosal inflammation is Th1 mediated and exacerbated in IL-4, but IFN- $\gamma$ , gene deficient mice / I. E. Smythies, K. W. Waites, J. R. Lindsey et al. // *J. immunol.*— 2000.— Vol. 165.— P. 1022–1029.
32. Mucosal humoral immune response to CagA shows a high prevalence in patients with gastric MALT-type lymphoma / B. Schmausser, M. Eck, A. Greiner et al. // *Virchows arch.*— 2000.— Vol. 436.— P. 115–118.
33. Influence of *Helicobacter pylori* on reactive oxygen-induced gastric epithelial cell injury / D. T. Soot, T. B. Elliott, H. W. Verspaget et al. // *Carcinogen.*— 2000.— Vol. 21.— P. 2091–2095.
34. Eradication diminishes enhancing effects of *Helicobacter pylori* infection on glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbil / N. Shimizu, Y. Ikehara, K. Inada et al. // *Canc. res.*— 2000.— Vol. 60.— P. 1512–1514.
35. *Sulton P.* *Helicobacter pylori* vaccines and mechanisms of effective immunity: Is mucus the key? // *Immunol. cell. biol.*— 2001.— Vol. 79.— P. 67–73.
36. Up-regulation of cyclooxygenase-1 and -2 in human gastric ulcer / K. F. To, F. K. L. Chan, A. S. L. Cheng et al. // *Aliment. pharmacol. ther.*— 2001.— Vol. 15.— P. 25–34.
37. *Tytgat G. M. J.* Non *Helicobacter pylori*, non *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease // *Aliment. pharmacol. ther.*— 1999.— Vol. 9 (Suppl. 1).— P. 39–42.
38. Transmission of *Helicobacter pylori* front challenge in non-challenge nude mice kept in a single cage / N. Yohimata, M. Shirai, K. Nagai et al. // *Dig. dis. sci.*— 2000.— Vol. 45.— P. 1747–1753.
39. Characterization of CagA variable region of *Helicobacter pylori* isolates from Chinese patients / Y. L. Zhn, S. O. Du Zhe, K. O. Qia et al. // *World j. gastroenterol.*— 2005.— Vol. 11.— P. 890–894.
40. Inverse background of *Helicobacter pylori* antibody and pepsinogen in reflux esophagitis compared with gastric cancer: Analysis of 5732 Japanese subjects / Y. Yamaji, U. Mitsucima, H. Ikuma et al. // *Gut.*— 2002.— Vol. 49.— P. 335–340.

Поступила 14.03.2006