

Генетические различия штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных у больных хроническим гастритом лёгкого и тяжёлого течения

*Е. В. ГОЛУБКИНА¹, В. М. СОРОКИН², Б. Н. ЛЕВИТАН¹,
А. Р. УМЕРОВА¹, Н. В. КАМНЕВА¹

¹ ФГБУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация

² ФКВЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Genetic Differences Between *Helicobacter pylori* Strains Isolated from Patients With Chronic Mild and Severe Gastritis

*ELENA V. GOLUBKINA¹, VLADIMIR M. SOROKIN², BOLESлав N. LEVITAN¹,
ADELYA R. UMEROVA¹, NATALIA V. KAMNEVA¹

¹ Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation

² Rostov-on-Don Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Rostov-on-Don, Russian Federation

Резюме

Актуальность. Хеликобактерные хронические гастриты (ХГ), будучи весьма неоднородной группой, до сих пор не имеют деления на основе данных генотипирования *Helicobacter pylori* (Hp), по которым можно было бы прогнозировать клиническую форму ХГ.

Цель. Поиск превалирования *cagA* гена или какой-либо аллельной комбинации *vacA* гена, или устойчивых сочетаний *cagA* и какой-либо аллельной комбинации *vacA* в изолятах Hp от больных лёгкой и тяжёлой формой ХГ и больных язвенной болезнью (ЯБ).

Методы. Изоляты Hp из гастробиоптатов генотипировали по *cagA* и аллельным комбинациям *vacA* (s1m1, s2m1, s1m2, s2m2). Различие по встречаемости аллельных комбинаций *vacA* оценивали по Манну–Уитни; сцеплённость *cagA* и аллельных комбинаций *vacA* оценивали по величине коэффициента корреляции Спирмена (r_s).

Результаты. Ген *cagA* обнаруживался более, чем в половине всех случаев как у больных ЯБ, так и у больных ХГ (лёгкое и тяжёлое течение). Встречаемость *vacAs1m1* (самая вирулентная аллельная комбинация) достоверно не отличалась при всех формах гастритов и при ЯБ; корреляция между *cagA* и *vacAs1m1* была достоверной во всех группах больных, r_s от 0,57 до 0,72. У больных ХГ лёгкого течения наблюдалось обилие невирулентной аллельной комбинации *vacAs2m2*, достоверно отличающейся от встречаемости её как у больных ХГ тяжёлого течения, так и у больных ЯБ; совместная встречаемость *vacAs2m2* и *cagA* у больных ХГ лёгкого течения была хаотичной ($r_s = -0,13$; $p = 0,40$).

Заключение. При лёгком течении ХГ, несмотря на отсутствие достоверных различий по *cagA* и *vacAs1m1* (если сравнивать с тяжёлым течением ХГ и ЯБ), достоверно доминировали штаммы с невирулентной аллельной комбинацией *vacAs2m2*; следовательно, обнаружение именно этой аллельной комбинации *vacA* говорит в пользу лёгкого течения ХГ.

Ключевые слова: хронический гастрит; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; *Helicobacter pylori*; *cagA* ген; аллельные комбинации *vacA* гена

Для цитирования: Голубкина Е. В., Сорокин В. М., Левитан Б. Н., Умерова А. Р., Камнева Н. В. Генетические различия штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных у больных хроническим гастритом лёгкого и тяжёлого течения. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 9–10: 24–29. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-9-10-24-29.

Abstract

Background. *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis (CG), being a very heterogeneous group, still does not have a division based on *Helicobacter pylori* (Hp) genotyping data, which could predict the clinical form of CG.

The aim of the study is to search for the prevalence of the *cagA* gene or any allelic combination of the *vacA* gene, or stable combinations of *cagA* and any allelic combination of *vacA* genes in Hp isolates from patients with mild and severe CG, as well as patients with peptic ulcer disease (PUD).

Methods. Hp isolates from gastrobiopsy specimens were genotyped for *cagA* and *vacA* allelic combinations (s1m1, s2m1, s1m2, s2m2). The difference in the occurrence of *vacA* allelic combinations was assessed by Mann–Whitney *U* test; the conjunction of *cagA* and *vacA* allelic combinations was assessed by the Spearman's rank correlation coefficient (r_s).

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: Бакинская улица, 121, Астраханский ГМУ, г. Астрахань, Российская Федерация, 414000. E-mail: kamnevy@mail.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 121 Bakinskaya str., Astrakhan State Medical University, Astrakhan, 414000 Russian Federation. E-mail: kamnevy@mail.ru

Results. The *cagA* gene was found in more than half of all cases, both in patients with ulcer and in patients with CG (mild and severe). The incidence of *vacAs1m1* (the most virulent allelic combination) showed no significant differences in all forms of gastritis and in PUD; the correlation between *cagA* and *vacAs1m1* was significant in all groups of patients, r_s ranged from 0.57 to 0.72. In patients with mild CG, an abundance of non-virulent allelic combination *vacAs2m2* was observed, which was significantly different from its occurrence both in patients with severe CG and in patients with ulcer; the joint occurrence of *vacAs2m2* and *cagA* in patients with mild CG was chaotic ($r_s = -0.13$; $P = 0.40$).

Conclusion. In mild CG, despite the absence of significant differences in *cagA* and *vacAs1m1* (when compared with severe CG and ulcer disease), strains with a non-virulent allelic combination *vacAs2m2* were significantly dominant; therefore, the detection of this particular allelic combination of *vacA* speaks in favor of a mild course of CG.

Keywords: chronic gastritis; peptic ulcer of the stomach and duodenum; *Helicobacter pylori*; *cagA* gene; allelic combinations of the *vacA* gene

For citation: Golubkina E. V., Sorokin V. M., Levitan B. N., Umerova A. R., Kamneva N. V. Genetic differences between *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with chronic mild and severe gastritis. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 9–10: 24–29. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-9-10-24-29.

Введение

Вопрос о степени вирулентности микроорганизма и тяжести клинических проявлений от повреждений, вызванных этим микроорганизмом, иногда имеет быстрый и однозначный ответ, но иногда определённости не удаётся достичь, несмотря на многочисленные исследования. Именно по второму пути развивается история изучения колонизации хеликобактером слизистой оболочки желудка. Действительно, *Helicobacter pylori* (*Hp*) обнаруживается и у здоровых лиц, включая штаммы, несущие вирулентные гены. Если же патологический процесс мы всё-таки наблюдаем клинически и эндоскопически, то генетический материал *Hp* можно, в принципе, пытаться использовать как маркёр той или иной клинической формы хеликобактериоза.

Обнаружение *cagA* гена в штамме *Hp* расценивается как безусловное указание на вирулентность штамма; ген *vacA*, который присутствует во всех штаммах *Hp*, анализируется с точки зрения аллельных вариаций отдельных участков гена: наличие *m2*, при любых вариантах *s*, позволяет говорить об отсутствии продукции вакуолизирующего цитотоксина, а выявление аллельных комбинаций с *m1*, наоборот, — о цитотоксической активности штамма (*slm1* — максимальная активность); выявление сочетания *cagA* гена с *vacAs1m1* может рассматриваться как маркёр язвообразования [1, 2]. Опираясь таким материалом как обнаружение *cagA* гена и выявление цитотоксин-продуцирующих аллельных комбинаций *vacA* гена, исследователи уже пытались соотнести генный состав штамма и нозологическую форму заболевания; результаты не были однозначны. В настоящем исследовании мы сохранили этот подход, но ввели более сложную систему сравнения. Нам удалось набрать две группы больных хеликобактерным хроническим гастритом (ХГ): одну (в Астрахани) — с широким диапазоном клинических проявлений (в основном, лёгкие формы), другую (Ростов-на-Дону) — с тяжёлым течением ХГ. При этом больные с язвенной болезнью (ЯБ)

образовывали тоже две группы, которые мало чем отличались друг от друга, кроме региона (Астрахань, Ростов-на-Дону); они сыграли роль групп сравнения (будучи сравнёнными и между собой, что увеличивало шансы увидеть разницу с группами ХГ).

Материал и методы

Набор больных ХГ и ЯБ проводился в Городской клинической больнице № 3 г. Астрахани рандомизированно, без ограничений по полу и возрасту, из пациентов, направляемых поликлиникой для решения вопроса о госпитализации. Больные проходили эзофагогастродуоденоскопию с экспресс-тестом на *Hp*; при положительном результате экспресс-теста бралась повторная биопсия слизистой оболочки антрального отдела желудка, гистобиоптат сохранялся при -20°C для последующего генотипирования *Hp* в Ростовском противочумном институте. В группу больных ХГ, в основном, попадали больные, не требовавшие госпитализации, т. е. больные с относительно лёгким течением ХГ, остававшиеся на амбулаторном лечении. Группа больных ЯБ складывалась из больных язвенной болезнью желудка и больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, в стадии клинического обострения, с эндоскопическим подтверждением либо активного язвообразования, либо наличия рубцовых изменений. Взятие гистобиоптата происходило до начала курса антихеликобактерного лечения. Группа больных ХГ (41 человек) оказалась более многочисленной по сравнению с группой больных ЯБ (12 человек), число же больных в группе ЯБ должно было быть максимально приближено к численности групп больных ХГ и ЯБ из Ростова-на-Дону, т. е. не должно быть явно меньше этих групп (эти группы сложились ранее, в Ростовском противочумном институте, при отработке методик типирования *Hp* по *cagA* гену и четырём аллелям *vacA* гена). Средний возраст больных ХГ из Астрахани составил 32 года, стандартное отклонение 16 лет (12 мужчин, 29 женщин); средний возраст больных ЯБ — 42 года, стандартное отклонение 21 год (6 мужчин, 6 женщин).

Набор больных из клиник г. Ростова-на-Дону для программы генотипирования *Hp* в Ростовском противочумном институте проводился по тем же критериям, что и в Астрахани, с той разницей, что поступление гистобиоптатов от больных ХГ шло от тех больных, диагноз которых обобщённо можно было представить как «обострение ХГ, тяжёлое течение» — поступление шло исключительно из стационаров, а это заведомо определяло таких больных ХГ как больных с тяжёлым течением гастрита. (В Астрахани, как было уже отмечено, при рандомизированном наборе группа больных ХГ имела широкий диапазон различий по тяжести течения гастрита, но преобладали больные с лёгким течением.) Группа ростовских больных ЯБ складывалась из больных язвенной

болезнью желудка и больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, в стадии клинического обострения, с эндоскопическим подтверждением либо активного язвобразования, либо наличия рубцовых изменений. Взятие гастробиоптата происходило до начала курса антихеликобактерного лечения. Набор материала от больных ХГ и ЯБ (Ростов-на-Дону) формально не был рандомизированным (в течение отведённого промежутка времени), а происходил в течение нескольких лет, по мере освоения различных методик генотипирования *Hp* в Ростовском противочумном институте. Таким образом, для проведения настоящего исследования мы пользовались собранной в Ростовском противочумном институте коллекцией генотипированных штаммов *Hp*, состоящей из двух групп. Группу больных ХГ представляли штаммы 14, 20, 22, 46, 71, 73, 88, 97, 111, 114, 115, 116, 206 — всего 13; группу больных ЯБ представляли штаммы 18, 30, 48, 53, 59, 77, 90, 92, 100, 124, 134, 146, 155, 157, 216 — всего 15. Выборочность штаммов объясняется тем, что при отработке методики не все штаммы *Hp* удавалось одновременно типировать по *cagA* гену и четырём аллелям *vacA* гена, и, следовательно, такие образцы выпадали из зачисления в группы.

Клинические изоляты анализировались методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на одновременное присутствие генов *cagA*, *vacA* (аллельные типы *vacAs1* и *vacAs2* и аллельные типы *vacAm1* и *vacAm2*). Выделение ДНК из клинических изолятов *Hp* проводили с помощью набора «Хеликопол II» производства НПФ «Литех» (Москва). Для генотипирования генов *cagA* и *vacA* использовали коммерческие наборы НПФ «Литех» (Москва). ПЦР проводили на амплификаторе «Терцик» НПФ «ДНК-Технология» (Москва) в условиях рекомендованных производителем. Продукты амплификации разделяли в 7,5% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием.

Использовалась программа «Биостатистика 4.03» для статистической обработки данных, в частности, для вычисления *T*-критерия по Манну–Уитни и коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s); различия считались достоверными при $p < 0,05$; трактовка r_s была ориентирована на шкалу Чеддока [3].

Результаты и обсуждение

В табл. 1 приводятся данные по обнаружению *cagA* гена и аллельных комбинаций *vacA* гена хеликобактера у больных ХГ и ЯБ (приведены абсолютные значения случаев обнаружения и их доли в процентах, что никак нельзя рассматри-

вать как статистически достоверную информацию, но лишь как ориентир для дальнейшей статистической обработки данных, см. табл. 2, 3). При рандомизированном наборе исследуемых групп (Астрахань) доля гастробиоптатов, в которых был обнаружен *cagA* ген, несколько отличалась у больных ЯБ (75%) и больных ХГ (59%); в ростовских образцах даже такой, не слишком большой, разницы практически не было: ХГ (69%) и ЯБ (67%). Однако эти различия (в процентном отношении) явно не имеют достоверности, и при отсутствии некоего контрастного значения (которое могло бы возникнуть в одной из групп) определять различия по Манну–Уитни (в отношении встречаемости *cagA* гена в группах) было заранее бесперспективно.

Присутствие в гастробиоптатах наиболее вирулентной аллельной комбинации *vacAs1m1* преобладало у больных ЯБ из Астрахани (50%) по сравнению с больными ХГ из Астрахани (27%). В коллекции Ростовского противочумного института аналогичного перекоса в пользу больных ЯБ не наблюдалось, даже имелась противоположная тенденция: ХГ (54%) и ЯБ (40%). Наличие среди групп такого перепада значений (в процентном отношении), как 27 и 54%, позволяло поискать достоверность различий между четырьмя группами в отношении частоты встречаемости *vacAs1m1*; результаты представлены в табл. 2. Очевидно, что различия недостоверны, и следовательно, мы не можем говорить, что встречаемость *vacAs1m1* в *Hp*, обнаруженных у больных ЯБ и ХГ, достоверно отличается, однако она варьирует в пределах двукратности (27–54%), в отличие от меньших отклонений, наблюдаемых как уже отмечалось, в отношении *cagA* гена. Что касается аллельной комбинации *vacAs2m1*, относящейся к весьма вирулентным, мы видим вообще лишь единичный случай, и следовательно, ни о какой статистической отработке здесь не может идти речи.

Таблица 1. Обнаружение *cagA* гена и аллельных комбинаций *vacA* гена в гастробиоптатах у больных ХГ (41) и ЯБ (12) в Астрахани при рандомизированном наборе больных, а также в образцах из коллекции Ростовского противочумного института, ХГ (13) и ЯБ (15)

Table 1. Detection of the *cagA* gene and allelic combinations of the *vacA* gene in gastrobiopsy specimens from a randomized group of patients with CG (41) and PUD (12) in Astrakhan, as well as in samples from the collection of the Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, CG (13) and PUD (15)

Группы больных	<i>cagA</i> (+)	<i>cagA</i> (-)	<i>vacAs1m1</i>	<i>vacAs2m1</i>	<i>vacAs1m2</i>	<i>vacAs2m2</i>
ХГ, Астрахань	24 (59%)	17 (41%)	11 (27%)	0	5 (12%)	25 (61%)
	41		41			
ЯБ, Астрахань	9 (75%)	3 (25%)	6 (50%)	1 (8%)	3 (25%)	2 (17%)
	12		12			
ХГ, Ростов-на-Дону	9 (69%)	4 (31%)	7 (54%)	0	3 (23%)	3 (23%)
	13		13			
ЯБ, Ростов-на-Дону	10 (67%)	5 (33%)	6 (40%)	0	6 (40%)	3 (20%)
	15	15				

Примечание. Жирным шрифтом выделены процентные отношения, которые затем оценивались на достоверность различий (см. табл. 2).

Note. Percentage ratios, which were then evaluated for the significance of differences, are highlighted in bold (see Table 2).

Таблица 2. Достоверность различий между четырьмя группами в отношении встречаемости аллельных комбинаций vacAs1m1, vacAs1m2 и vacAs2m2**Table 2. Significance of differences between the four groups regarding the occurrence of allelic combinations vacAs1m1, vacAs1m2 and vacAs2m2**

vacAs1m1 у больных ХГ (Астрахань); 11 из 41 (27%) — самая низкая встречаемость	vacAs1m2 у больных ЯБ (Ростов-на-Дону); 6 из 15 (40%) — самая высокая встречаемость	vacAs2m2 у больных ХГ (Астрахань); 25 из 41 (61%) — самая высокая встречаемость
vacAs1m1 у больных ХГ (Ростов-на-Дону); 7 из 13 (54%) T=429,5; p=0,161	vacAs1m2 у больных ХГ (Ростов-на-Дону) 3 из 13 (23%) T=172,0; p=0,385	vacAs2m2 у больных ХГ (Ростов-на-Дону) 3 из 13 (23%) T=256,5; p=0,020
vacAs1m1 у больных ЯБ (Астрахань); 6 из 12 (50%) T=361,0; p=0,455	vacAs1m2 у больных ЯБ (Астрахань) 3 из 12 (25%) T=154,5; p=0,446	vacAs2m2 у больных ЯБ (Астрахань) 2 из 12 (17%) T=215,0; p=0,008
vacAs1m1 у больных ЯБ (Ростов-на-Дону); 6 из 15 (40%) T=468,0; p=0,250	vacAs1m2 у больных ХГ (Астрахань) 5 из 41 (12%) T=513,0; p=0,086	vacAs2m2 у больных ЯБ (Ростов-на-Дону) 3 из 15 (20%) T=301,5; p=0,008

Примечание. Сравнялось наиболее отклонённое значение со значениями остальных трёх групп. Различия определялись по Манну–Уитни (*T*-критерий); численность групп во всех случаях была достаточной для применения нормального распределения при проверке значимости *T*; различия считались достоверными при $p < 0,05$. **Note.** The most deviated value was compared with the values of the other three groups. The differences were determined according to Mann–Whitney U test (*T*-test); the number of groups in all cases was sufficient to apply the normal distribution when testing the significance of *T*; differences were considered significant at $p < 0,05$.

Таблица 3. Корреляция между обнаружением cagA гена и выявлением различных аллельных комбинаций vacA гена (при наличии достаточных данных) у больных ХГ и ЯБ из Астрахани при рандомизированном наборе больных, а также в образцах из коллекции Ростовского противочумного института, ХГ и ЯБ**Table 3. Correlation between the detection of the cagA gene and the detection of various allelic combinations of the vacA gene (if sufficient data are available) in patients with CG and PUD from Astrakhan from the randomized group of patients, as well as in samples from the collection of the Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, CG and PUD**

vacA ген	s1m1		s2m1		s1m2		s2m2	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
ХГ (41), Астрахань	11	0	0	0	4	1	9	16
	$r_s=0,68; p<0,01$		(?)		(?)		$rs=-0,13; p=0,40$	
ЯБ (12), Астрахань	6	0	0	1	2	1	0	2
	$r_s=0,72; p=0,01$		(?)		(?)		(?)	
ХГ (13), Ростов-на-Дону	6	1	0	0	1	2	1	2
	$r_s=0,57; p=0,04$		(?)		(?)		(?)	
ЯБ (15), Ростов-на-Дону	6	0	0	0	3	3	1	2
	$r_s=0,71; p<0,01$		(?)		(?)		(?)	

Примечание. r_s — коэффициент корреляции Спирмена, (?) — мало данных для поиска корреляции; корреляция расценивалась как достоверная при $p < 0,05$.

Note. r_s — Spearman's correlation coefficient, (?) — little data was available to search for correlation; the correlation was regarded as significant at $p < 0,05$.

Значительный разброс данных по встречаемости vacAs1m2 (невирулентная аллельная комбинация) и, в частности, высокие значения у ростовских больных ЯБ (40%) (см. табл. 1), что, вроде бы, должно быть более характерно для ХГ, чем для ЯБ, были оценены на достоверность различий. Тем не менее, достоверных различий выявлено не было, но ориентировочный диапазон встречаемости vacAs1m2 был не так уж мал — от 12 до 40%.

И наконец, об аллельной комбинации vacAs2m2. Особенностью астраханских образцов от больных ХГ лёгкого течения была высокая частота встречаемости vacAs2m2 — 61%, при полном отсутствии аналогичной тенденции в ростовских образцах ХГ тяжёлого течения. Наличие аллели m2, как известно, лишает vacA ген цитотоксичности; соответственно, высокая частота встречаемости vacAs2m2 у больных ХГ (Астрахань) — когда

обнаружилось преимущественное поступление больных с гастритами лёгкого течения — вполне объяснима. Однако привлекал внимание контраст по встречаемости vacAs2m2 между группами (см. табл. 1), что позволяло попробовать найти достоверные различия, и они действительно оказались таковыми, что следует из третьего столбца табл. 2. Таким образом, обилие аллельной комбинации vacAs2m2 в *Hp*, выделенных от больных ХГ лёгкого течения (Астрахань) достоверно контрастировало с данными как от больных ХГ тяжёлого течения (Ростов-на-Дону), так и с данными от обеих групп «язвенников».

В табл. 3 приведены результаты поиска сцепленности cagA гена со всеми четырьмя аллельными комбинациями vacA гена путём определения корреляции между частотой встречаемости cagA гена и каждой из аллельных комбинаций vacA гена (в гастробиоптатах разных групп больных). Поиск

корреляции предполагает, в качестве гипотезы, наличие линейной связи между двумя массивами данных; в тех случаях, когда некоторые аллельные комбинации (например, s2m1 или s1m2) встречались редко, то предполагать наличие линейной связи было невозможно, а потому поиск корреляции терял смысл. В графах, отсылающих к каждой из четырёх аллельных комбинаций *vacA* гена, имеется два столбца, где, в первом столбце (+), в абсолютных значениях приведено количество случаев парного обнаружения *cagA* гена и соответствующей аллельной комбинации *vacA* гена, а в другом столбце (-) указано, в скольких случаях такой парности не наблюдалось.

Сразу обращает внимание тот факт, что в абсолютных значениях парное выявление *cagA* гена и самой вирулентной аллельной комбинации *vacAs1m1* было весьма значительным (от четверти до половины от численности всех четырёх групп, т. е. 11 из 41, 6 из 12, 6 из 13 и 6 из 15, соответственно; см. табл. 3), что позволяло предполагать наличие линейной связи. Это предположение вылилось в вычисление коэффициентов корреляции достаточно высоких и достоверных во всех группах больных ХГ и ЯБ. Согласно шкале Чеддока, значения коэффициента корреляции 0,5–0,7 трактуются как «заметная корреляция», а значения 0,7–0,9 — как «высокая корреляция» [3]; соответственно, связь между обнаружением *cagA* гена и самой вирулентной аллельной комбинацией *vacAs1m1* можно характеризовать именно такими терминами, глядя на все четыре группы больных ХГ и ЯБ. Различия в коэффициентах корреляции вряд ли могут быть отправной точкой для рефлексии на различия нозологических форм, т. е. если r_s выше, то это, якобы, характерно для ЯБ, а если r_s ниже, то — для ХГ. Здесь важнее видеть то, что разные нозологии, — даже при разных способах набора групп больных, — демонстрируют следующее свойство: если у *Hp* есть *cagA* ген и есть *vacAs1m1*, то с достаточно высокой вероятностью они будут наблюдаться вместе.

Что касается других аллельных комбинаций *vacA* гена, то, как уже отмечалось, встречаемость их была весьма низкая (в абсолютных значениях), и статистика по ним была бы неубедительной, за исключением одной группы больных, — рандомизированно набранной группы ХГ из Астрахани, где основным контингентом были больные ХГ лёгкого течения. Здесь выявилось обилие штаммов *Hp*, содержащих невирулентную аллельную комбинацию *vacAs2m2* (61%). Имело смысл вычислить её корреляцию с *cagA* геном; оказалось, что *cagA* ген и *vacAs2m2* сочетаются хаотично, т. е. что они не сцеплены, в том числе, и через отрицательную регрессию: корреляция была отрицательной и недостоверной $r_s = -0,13$, $p = 0,40$ (см. табл. 3). Напомним, что корреляция вирулентной аллельной

комбинации *vacAs1m1* с *cagA* геном у этих же больных ХГ лёгкого течения была на грани с высокой ($r_s = 0,68$, $p < 0,01$), но при этом в количественном плане этих вирулентных *vacAs1m1* было относительно мало (27%), а генов *cagA* — относительно много (59%). В противоположность, не вирулентных *vacAs2m2*, демонстрирующих полное отсутствие сродства к сцеплению с *cagA* геном, было рекордно много (61%). Остаётся предположить, что для ХГ лёгкого течения это является трендом: иметь малое количество вирулентных *vacAs1m1*, сильно сцепленных с *cagA* геном, и при этом иметь много невирулентных *vacAs2m2*, не создающих тандем с *cagA* геном, т. е. что невирулентная аллельная комбинация *vacA* гена, не сцепляющаяся с *cagA* геном, возможно, вытесняет вирулентную аллельную комбинацию *vacA* гена, имеющую сродство к сцеплению с *cagA* геном. Однако данная гипотеза требует отдельного исследования.

Репутация *cagA* гена, экспрессирующего цитотоксин, повреждающий слизистую оболочку желудка (вплоть до ulcerации и онкогенеза), однозначна, а также уже два десятилетия как выяснена роль различных аллельных вариаций *vacA* гена в отношении экспрессии вакуолизирующего цитотоксина, и существуют исследования, которые пытаются оценить всю популяцию *Hp* (например, региона), не разделяя от кого взяты гастробиоптаты — от больных ЯБ или ХГ [4]. В материалах по распространённости различных генов *Hp* по России указывается, что, например, *cagA* ген выявляется в разбросе от 55 до 100% всех случаев исследований, *vacAs1* — от 33 до 100%, *vacAm1* — от 0 до 33%, что говорит лишь о большей или меньшей вероятности сочетанного выявления этих генов [5].

В противоположность к такому подходу, известны исследования сочетаний *cagA* гена и аллельных генов *vacA*, которые проводились путём подсчёта числа случаев или вычисления процента выявляемости того или иного гена при близких, но всё-таки разных патологиях. Как пример, в данных по Башкортостану указывается, что обнаружение *cagA* гена в сочетании с *vacAs1* встречалось в 2 раза чаще у больных ЯБ, чем у больных ХГ [6]. Такой подход можно развить, шире используя методы статистики и разделение на специфически очерченные клинические группы, например, клинически дифференцируя типы гастритов или изучая штаммы *Hp* у больных ЯБ на разных сроках после антихеликобактерной терапии [7].

В настоящей работе, где была поставлена цель связать генный состав *Hp* (в рамках *cagA* гена и аллельных комбинаций *vacA* гена) с клиническими формами хеликобактериоза (в рамках ЯБ и ХГ), мы пришли к следующим выводам. Во-первых, во всех четырёх группах, включая и легко протекающие

ХГ, имела высокая частота встречаемости *cagA* гена (более половины всех случаев в каждой из четырёх групп). Во-вторых, встречаемость вирулентной аллельной комбинации *vacAs1m1* также была довольно высокой — от четверти до половины случаев во всех четырёх группах (различия между группами не были статистически достоверными); корреляция между обнаружением *cagA* гена и *vacAs1m1* во всех четырёх группах была до-

стоверной, а также заметной или высокой (r_s составлял от 0,57 до 0,72). В-третьих, у больных ХГ лёгкого течения превалировала аллельная комбинация *vacAs2m2* (не вирулентная), встречаемость которой достоверно отличалась от встречаемости таковой как у больных ХГ тяжёлого течения, так и у больных ЯБ; обнаружение этой аллельной комбинации не коррелировало с обнаружением *cagA* гена ($r_s = -0,13$, $p = 0,40$).

Литература/References

1. Хеликобактериоз. Под ред. В. А. Исакова, И. В. Домарадского. М.: Медпрактика-М, 2003. [Khelikobakterioz. V. A. Isakova, I. V. Domaradskogo (ed.). Moscow: Medpraktika-M, 2003. (In Russian)]
2. Сорокин В.М., Писанов Р.В., Водопьянов А.С., Голубкина Е.В., Березняк Е.А. Сравнительный анализ генотипов штаммов *Helicobacter pylori* в Ростовской и Астраханской областях. Медицинский вестник Юга России. 2018; 9 (4): 81–86. doi: 10.21886/2219-8075-2018-9-4-81-86. [Sorokin V.M., Pisanov R.V., Vodopyanov A.S., Golubkina E.V., Bereznyak E.A. Sravnitel'nyi analiz genotipov shtammov *Helicobacter pylori* v Rostovskoi i Astrakhanskoi oblastiakh. Meditsinskii Vestnik Yuga Rossii. 2018; 9 (4): 81–86. doi: 10.21886/2219-8075-2018-9-4-81-86. (in Russian)]
3. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С., Калинина М.В., Бирюков А.П., Ласточкина Е.М. и др. Сила связи. Сообщение 2. Градации величины корреляции. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019; 64 (6): 12–24. doi: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-12-24. [Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S., Kalinina M.V., Biryukov A.P., Lastochkina E.M. i dr. Sila svyazi. Soobshchenie 2. Gradatsii velichiny korrelyatsii. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost. 2019; 64 (6): 12–24. doi: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-12-24. (in Russian)]
4. Березняк Е.А., Сорокин В.М., Карпова И.О., Ступина Н.А., Терентьев А.Н. Особенности генотипов штаммов *Helicobacter pylori*, циркулирующих в Ростовской области. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013; 4 (71). [Bereznyak E.A., Sorokin V.M., Karpova I.O., Stupina

- N.A., Terent'ev A.N. Osobennosti genotipov shtammov *Helicobacter pylori*, tsirkuliruyushchikh v Rostovskoi oblasti. Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika. 2013; 4 (71). (in Russian)]
5. Орлов С.В., Калашишкова В.А., Барышников Н.В., Успенский Ю.П. Генетические особенности инфекции *Helicobacter pylori* у низших приматов и человека. Дневник Казанской медицинской школы. 2015; 1: 15–21. [Orlov S.V., Kalashnikova V.A., Baryshnikov N.V., Uspenskiy Yu.P. Geneticheskie osobennosti infektsii *Helicobacter pylori* u nizshikh primatov i cheloveka. Dnevnik Kazanskoi Meditsinskoi Shkoly. 2015; 1: 15–21. (in Russian)]
6. Нижевич А.А., Ахмадеева Э.Н., Кучина Е.С., Туйгунов М.М., Сатаев В.У. Региональные генотипы *Helicobacter pylori* среди детей с гастродуоденальными заболеваниями в республике Башкортостан. Медицинский вестник Юга России. 2013; 2: 94–97. [Nizhevich A.A., Akhmadeeva E. N., Kuchina E. S., Tuigunov M. M., Sataev V. U. Regional'nye genotipy *Helicobacter pylori* среди detei s gastroduodenal'nymi zabolevaniyami v respublike Bashkortostan. Meditsinskii Vestnik Yuga Rossii. 2013; 2: 94–97. (in Russian)]
7. Голубкина Е.В., Сорокин В.М., Левитан Б.Н., Умерова А.Р., Камнева Н.В. Эрадикация, сохранение штамма, смена штамма — исходы антихеликобактерной терапии. Антибиотики и химиотерапия. 2021; 66 (3–4): 18–26. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-18-26. [Golubkina E.V., Sorokin V.M., Levitan B.N., Umerova A.R., Kamneva N.V. Eradikatsiya, sokhranenie shtamma, smena shtamma — iskhody antikhelikobakternoi terapii. Antibiotiki i khimioter. 2021; 66 (3–4): 18–26. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-18-26. (in Russian)]

Информация об авторах

Голубкина Елена Вадимовна — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Российская Федерация. ORCID 0000-0001-9203-5857. eLIBRARY SPIN-код: 1410-3092

Сорокин Владимир Михайлович — к. б. н., старший научный сотрудник, лаборатории туляремии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-1835-1496. Scopus: 7201463407

Левитан Болеслав Наумович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация. ORCID 0000-0001-6725-8290. Scopus ID: 7003706105

Умерова Аделя Равильевна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-3129-2443

Камнева Наталия Вячеславовна — д. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-4453-8614

About the authors

Elena V. Golubkina — Ph. D. in medicine, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation. ORCID 0000-0001-9203-5857. eLIBRARY SPIN-код: 1410-3092

Vladimir M. Sorokin — Ph. D. in biology, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1835-1496. Scopus: 7201463407

Boleslav N. Levitan — D. Sc. in medicine, Professor, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation. ORCID 0000-0001-6725-8290. Scopus ID: 7003706105

Adelya R. Umerova — D. Sc. in medicine, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3129-2443

Natalia V. Kamneva — D. Sc. in medicine, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation