



М. Ю. Зак<sup>1</sup>, Л. М. Пасієшвілі<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Придніпровський науковий центр НАН України та МОН України, Дніпропетровськ

<sup>2</sup> Харківський національний медичний університет

## Хронічний гастрит у пацієнтів з остеоартрозом: взаємозв'язок між чинниками вірулентності *Helicobacter pylori* та морфологічними змінами у шлунку

**Мета** — виявити взаємозв'язок між вірулентними властивостями *Helicobacter pylori* та морфологічними змінами у слизовій оболонці (СО) шлунку при хронічному гастриті (ХГ) у пацієнтів з остеоартрозом (ОА).

**Матеріали та методи.** Обстежено 106 пацієнтів із ХГ, асоційованим з *H. pylori* у поєднанні з ОА. Вірулентність *H. pylori* виявляли за допомогою діагностичної системи Western Blot. Визначали специфічні IgG до білкових антигенів *H. pylori* з різною молекулярною масою — антигену CagA, VacA і уреазоасоційованих протеїнів H, A, E.

**Результати.** Формування атрофії СО шлунку у пацієнтів з ОА асоціюється з високовірулентними CagA+ та VacA+-штамами *H. pylori*. Так, при III—IV стадії атрофії CagA+-антиген траплявся в 2,8 рази частіше ( $\chi^2=9,74$ ;  $p=0,012$ ), ніж при I—II стадії, а VacA+-штами *H. pylori* при I—II стадії атрофії — в 1,3 рази частіше, ніж при III—IV стадії.

**Висновки.** Визначення за допомогою Western Blot аналізу анти-CagA IgG у хворих на ХГ у поєднанні з ОА можна розглядати як додатковий маркер підвищеного гостроканцерогенного ризику.

**Ключові слова:** хронічний гастрит, остеоартроз, вірулентність *Helicobacter pylori*.

Хронічний гастрит (ХГ) — одне з найпоширеніших захворювань травної системи. За даними різних дослідників, поширеність ХГ у різних країнах і в різних вікових групах становить від 10 до 40%. Вірогідних даних про поширеність ХГ в Україні не існує, що зумовлено двома причинами. По-перше, лікарі встановлюють діагноз ХГ на підставі лише клініко-ендоскопічних даних, без патогістологічної верифікації діагнозу, а по-друге, ХГ часто має малосимптомний перебіг, тому багато пацієнтів не звертаються по медичну допомогу [1, 7, 15].

Популяційні дослідження свідчать про те, що поширеність остеоартрозу (ОА) становить від 4,2 до 22,6%, досягаючи 50% серед осіб віком понад 35 років і майже 80% серед осіб віком понад

55 років. В Україні частота ОА становить 500 випадків на 100 тис. населення, а клінічні вияви захворювання відмічаються у 6,4–12,0% населення. При суглобній патології провідну роль відіграють біль і запалення, для лікування яких незамінними є нестероїди протизапальні препарати (НПЗП). Актуальною є проблема гастроінтестинальної безпечності у пацієнтів з ХГ при використанні НПЗП [2, 3].

Останніми роками набула актуальності проблема лікування хворих на поєднану патологію, що зумовлено одночасним перебігом декількох захворювань в одного пацієнта, виникненням синдрому взаємного обтяження, який визначає особливості клінічної картини та перебігу патологічних процесів. Проблема коморбідності ХГ та ОА зумовлена не спільністю етіологічних чинників та взаємообтяжуючих патогенетичних

механізмів, а необхідністю прийому (іноді тривалого) НПЗП. Доведено, що наявність виразкової хвороби (пептичної виразки) в анамнезі є провідним чинником ризику розвитку НПЗП-гастропатій і пов'язаних з ними шлункових кровотеч [2, 3, 10, 13]. Однак при ХГ, так само як і при виразковій хворобі, провідним механізмом формування патологічного процесу є дисбаланс між чинниками агресії та захисту слизової оболонки (СО) шлунка [1, 4, 6], тому розробка системи безпеки при використанні НПЗП у пацієнтів з хронічною гостроїнестинальною патологією є актуальним завданням внутрішньої медицини.

Важливим є питання щодо взаємозв'язків між розвитком НПЗП-гастропатії та інфекцією *Helicobacter pylori* [5, 12]. Дані про інфікування *H. pylori* хворих з патологією суглобів суперечливі. Так, у дослідженні CLASS серед 8059 хворих на ОА та ревматоїдний артрит *H. pylori* було виявлено у 38,3% випадків [16]. У великому дослідженні, в якому взяли участь 1042 хворих на ОА з деяких європейських країн, Росії та Південної Африки, при початковому ендоскопічному дослідженні наявність *H. pylori* виявлено (за допомогою гістологічного дослідження СО шлунка та уреазного тесту) у 69,7% пацієнтів [17].

Високе інфікування *H. pylori* хворих з патологією шлунково-кишкового тракту, які приймали НПЗП, підтверджено даними двох досліджень, проведених в Італії [9] та Японії (вибірка хворих була випадковою). Кількість інфікованих хворих — 75,0 і 61,4% відповідно, що перевищує популяційну норму для розвинених країн. У дослідженні С. Hawkey та співавторів було показано 1,8-разове збільшення ризику розвитку НПЗП-індукованих виразок у хворих, інфікованих *H. pylori*, порівняно з неінфікованими хворими [11]. У настановах (Guidelines) щодо цієї проблеми автори наводять дані 11 досліджень зв'язку між наявністю зазначеного мікроорганізму та розвитком НПЗП-індукованих виразок [13]. До досліджуваних груп було залучено від 49 до 1088 хворих, які тривало приймали НПЗП. Лише у двох дослідженнях показано вірогідно більшу частоту виразок за наявності *H. pylori*. У дослідженнях F. Chan та співавторів [8] та С. Hawkey та співавторів [11] не було виявлено різниці в частоті виразок та ерозій у хворих з наявністю або відсутністю *H. pylori*. У рекомендаціях Маастрихтського консенсусу IV (2011) зазначено, що *H. pylori* асоціюється з підвищенням ризику ускладнених і неускладнених гастроуденальних виразок у пацієнтів, які приймають НПЗП [14].

Таким чином, аналіз літератури свідчить про відсутність вірогідних даних щодо зв'язку між наявністю *H. pylori* (зокрема токсигенних штамів бактерії) та розвитком гастропатії, індукованої прийомом НПЗП. Остаточо не визначений взаємозв'язок між тривалістю прийому НПЗП, селективністю препаратів і наявністю *H. pylori*. На нашу думку, це пов'язано не лише з наявністю або відсутністю бактерії, а й з морфофункціональним станом СО шлунка. Якщо пацієнт має *H. pylori*-асоційований ХГ, який характеризується активними запальними та дисрегуляторними змінами, то ризик розвитку ерозивно-виразкових уражень при прийомі НПЗП може значно збільшитися.

Мета роботи — виявити взаємозв'язок між вірулентними властивостями *H. pylori* та морфологічними змінами у СО шлунка при хронічному гастриті у пацієнтів з остеоартрозом.

### Матеріали та методи

Обстежено 106 осіб (66 жінок і 40 чоловіків) віком від 28 до 62 років (у середньому —  $49,91 \pm 3,42$  року) з ХГ, асоційованим з *H. pylori*, у поєднанні з ОА.

Діагностику ОА здійснювали відповідно до затвердженого МОЗ України «Клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим з остеоартрозом» [3]. Діагноз ХГ встановлювали на підставі Сіднейсько-Х'юстонської класифікації [7] та системи OLGA [15].

Залежно від наявності та вираженості атрофії (за критеріями системи OLGA) пацієнтів розподілили на три групи: до 1-ї було залучено 32 хворих з неатрофічним гастритом (НАГ), до 2-ї — 38 осіб з атрофією I–II стадії, до 3-ї — 36 пацієнтів з атрофією III–IV стадії (фактично передраком шлунка).

Вірулентність *H. pylori* визначали за допомогою аналітичної системи Western Blot. Використовували тест-систему Helicoblot 2.0 (Genelabs Diagnostic, Сингапур). Визначали специфічні IgG до білкових антигенів *H. pylori* з різною молекулярною масою — антигену CagA (116 кДа), VacA (89 кДа) та уреазоасоційованих протеїнів H, A, E (відповідно 30,0, 26,5 і 19,5 кДа). Як антиген використовували лізат штаму *H. pylori*. Білки лізату після електрофоретичного розподілу наносили на нітроцелюлозні мембрани. Смужки нітроцелюлозної мембрани інкубували з попередньо розведеними зразками сироваток. Після відмивання та видалення антитіл, які не зв'язалися, смужки обробляли розчином кон'югату. Візуалізацію утворених комплексів проводили за допомогою BCIP/NBT субстрату (5-бром-4-

хлоро-індоліл-фосфату (BCIP) і нітро-синього тетразола (NBT)). Результат реакції вважали позитивним у випадку, якщо на тестовій мембрані була наявна одна зі смуг 116, 89 та 35 кДа і/або дві смуги 30,0, 26,5 та 19,5 кДа, і негативним, якщо на тестовій мембрані не «виявлялася» жодна специфічна смуга або виявлені смуги не відповідали критеріям позитивного зразка.

Результати дослідження обробляли за допомогою методів варіаційної статистики з визначенням середніх арифметичних величин (M), середньоквадратичного відхилення і похибки середніх величин (m). Для порівняння двох частот (двох вірогідностей) використовували критерій  $\chi^2$ .

### Результати

Отримані дані дали змогу встановити антигенні профілі *H. pylori* при формуванні та прогресуванні перебудовних змін СО шлунка у хворих на ОА.

У пацієнтів 1-ї групи переважав анти-UreE IgG (у 24 (75,0%)), далі у порядку зменшення визначалися IgG до джгутикового антигену *H. pylori* масою 35 кДа, анти-UreH IgG та анти-UreA IgG. Анти-VacA IgG виявлено у 3 (9,4%) хворих, а анти-CagA IgG був відсутній (рис. 1).

Пацієнти 2-ї групи також найчастіше мали анти-UreE IgG (23 (63,7%)), далі у порядку зменшення визначалися анти-UreH IgG, IgG до джгутикового антигену *H. pylori* масою 35 кДа та анти-UreA IgG (див. рис. 1). Анти-CagA IgG виявлено у 3 (7,9%) пацієнтів, анти-VacA IgG — у 8 (21,1%) хворих.

При III–IV стадіях атрофії найчастіше виявляли анти-UreE та анти-UreH IgG (див. рис. 1). У 3-й групі була найбільшою порівняно з іншими групами частка хворих з анти-CagA IgG та анти-VacA IgG — 6 (16,6%) та 8 (21,1%) осіб відповідно (див. рис. 1).

У низці досліджень [1, 4] рекомендують виділяти високовірулентні серотипи *H. pylori* на підставі антигенних властивостей бактерії. Відповідно до індукції анти-*H. pylori* IgG до протеїнів CagA і VacA визначають 4 серотипи: I (CagA+; VacA+), Ia (CagA+; VacA-), Ib (CagA-; VacA+) і II (CagA-; VacA-).

Високовірулентні штами *H. pylori* зафіксовано у 3 (9,4%) хворих 1-ї групи, у 9 (23,7%) — 2-ї і у 10 (27,8%) — 3-ї групи (рис. 2). Отримані дані відповідають гіпотезі про роль CagA+-штамів *H. pylori* у формуванні передракових змін шлункового епітелію [4]. У 3-й групі I серотип зафіксовано у 2,2 разу частіше ( $\chi^2 = 9,74$ ;  $p = 0,01$ ), а Ia серотип — у 4,2 разу ( $\chi^2 = 12,09$ ;  $p = 0,002$ ), ніж у

2-й групі. У хворих на АГ домінував Ib серотип. Цей серотип у 2-й групі зафіксовано в 1,7 разу ( $p > 0,05$ ) та у 2,9 разу ( $\chi^2 = 4,11$ ;  $p = 0,004$ ) частіше, ніж у 1-й та 3-й групах відповідно (див. рис. 2).

Ми також провели аналіз кореляційних взаємозв'язків між чинниками патогенності *H. pylori* та морфологічними показниками. Серед хворих 1-ї групи наявність джгутикового антигену корелювала зі ступенем активності ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ) та запалення ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ). У хворих 2-ї групи вірогідний взаємозв'язок зафіксовано між наявністю VacA+-антигену та стадією атрофії ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ). У 3-й групі кореляційний взаємозв'язок виявлено між наявністю CagA+-антигену та стадією неповної кишкової метаплазії ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ).

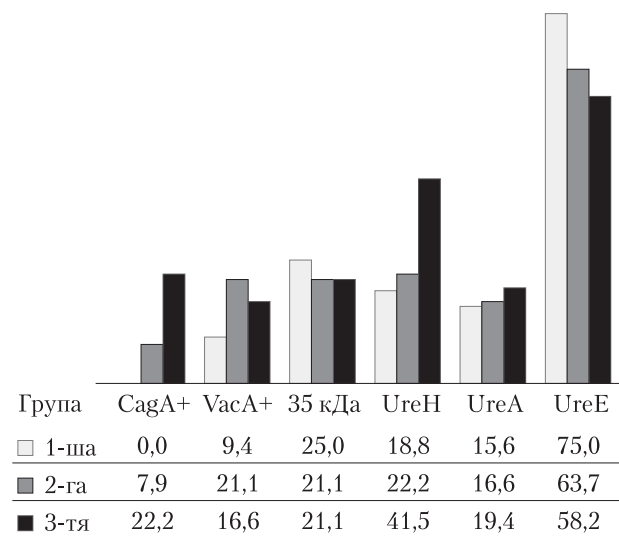


Рис. 1. Антигенний профіль *H. pylori*, %

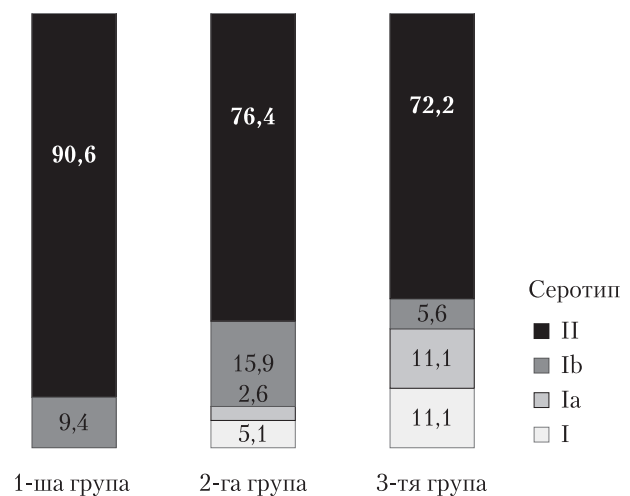


Рис. 2. Частота виявлення високовірулентних серотипів *H. pylori* в обстежених хворих, %

### Обговорення

Отримані дані свідчать про те, що у хворих на ОА антигенний профіль *H. pylori* залежить від морфологічної форми супутнього ХГ. Ця обставина може у подальшому підвищити ризик розвитку гастропатії, пов'язаної з прийомом НПЗП.

Установлено, що наявність атрофічних змін СО шлунка асоціюється з високовірулентними CagA<sup>+</sup>- та VacA<sup>+</sup>-штамами *H. pylori*. Так, при III–IV стадіях атрофії CagA<sup>+</sup>-антиген траплявся у 2,8 разу частіше ( $\chi^2 = 9,74$ ;  $p = 0,012$ ), ніж при I–II стадіях, а VacA<sup>+</sup>-штам *H. pylori* при I–II стадіях атрофії – в 1,3 разу частіше, ніж при III–IV стадії атрофії.

У цілому I, Ia та Ib серотипи, до яких належать CagA<sup>+</sup>- та VacA<sup>+</sup>-штами *H. pylori*, виявлено у 3 (9,4%) хворих 1-ї групи, у 9 (23,7%) – 2-ї групи та у 10 (27,8%) – 3-ї групи.

При аналізі профілів антигенності *H. pylori* установлено, що незалежно від морфологічної форми ХГ у всіх групах найчастіше виявляли UreE-антиген з масою 19,5 кДа: у 24 (75,0%) хворих 1-ї групи, у 23 (63,7%) – 2-ї та у 21 (58,2%) – 3-ї групи.

### Висновки

Отримані дані дають підставу рекомендувати хворим на ОА перед призначенням НПЗП проводити не лише ЕГДС та рутинну діагностику *H. pylori*, а і біопсію для визначення морфологічного стану СО шлунка.

Визначення вірулентних властивостей *H. pylori* за допомогою аналізу Western Blot – малоінвазивна технологія, яку доцільно використовувати у діагностиці ХГ. Наявність у хворих з ХГ анти-CagA IgG характерна для тяжкої атрофії і може бути маркером підвищеного гастро-канцерогенного ризику.

В аналізі Western Blot, на відміну від полімерно-ланцюгової реакції, досліджується сироватка крові, а не біоптати, що робить Western Blot-аналіз доступнішим у використанні.

**Перспективи подальших досліджень.** Актуальним та перспективним є встановлення ролі ХГ як можливого чинника ризику розвитку гастропатії при прийомі НПЗП, а також розробка системи терапевтичних заходів для профілактики та лікування НПЗП-гастропатії у хворих на ХГ залежно від морфофункціонального стану СО шлунка.

### Список літератури

1. Abdo-Francis J.M. Peptic ulcer, NSAID and Helicobacter // Rev. Gastroenterol. Mex. – 2013. – Vol. 78. – P. 8–9.
2. Ford A.C. Chemoprevention for gastric cancer // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 25 (4–5). – P. 581–592.
3. Gupta M., Eisen G.M. NSAIDs and the gastrointestinal tract // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2009. – Vol. 11 (5). – P. 345–553.
4. Iijima K., Kanno T., Koike T., Shimosegawa T. Helicobacter pylori-negative, non-steroidalanti-inflammatory drug: negative idiopathic ulcers in Asia // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20 (3). – P. 706–713.
5. Martini S., Bonechi C., Rossi C., Figura N. Increased susceptibility to resveratrol of Helicobacter pylori strains isolated from patients with gastric carcinoma // J. Nat. Prod. – 2011. – Vol. 74 (10). – P. 2257–2260.
6. Miyake K., Sakamoto C. Japanese epidemiologic investigation for non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced ulcers // Nihon Rinsho. – 2011. – Vol. 69 (6). – P. 982–987.
7. Mizokami Y., Narasaka T., Suzuki H. Current state and measures of NSAIDs induced ulcer // Nihon Rinsho. – 2011. – Vol. 69 (10). – P. 1901–1905.
8. Malfertheiner P. Author's response: Helicobacter pylori eradication and gastric cancer prevention // Gut. – 2013. – Vol. 62 (6). – P. 950–951.
9. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities // Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 4 (3). – P. 261–270.
10. Niv Y.H. pylori/NSAID-negative peptic ulcer-the mucin theory // Med. Hypotheses. – 2010. – Vol. 75 (5). – P. 433–435.
11. Roth S.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: new avenues for safety // Clin. Interv. Aging. – 2011. – Vol. 6. – P. 125–131.
12. Shirinskaia N.V., Akhmedov V.A. NSAID-gastropathy and Helicobacter pylori: more questions than answers // Eksp. Klin. Gastroenterol. – 2010. – Vol. (9). – P. 116–120.
13. Sokic-Milutinovic A., Krstic M., Rozer-Smolovic B., Alempijevic T. Role of Helicobacter pylori infection in gastroduodenal damage in patients starting NSAID therapy: 4 Months follow-up study // Dig. Dis. Sci. – 2010. – Vol. 55 (10). – P. 2887–2892.
14. Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18 (18). – P. 2147–2160.
15. Thiel A., Mrena J., Ristimäki A. Cyclooxygenase-2 and gastric cancer // Cancer Metastasis Rev. – 2011. – Vol. 30 (3–4). – P. 387–395.
16. Venerito M., Malfertheiner P. Interaction of Helicobacter pylori infection and nonsteroidalanti-inflammatory drugs in gastric and duodenal ulcers // Helicobacter. – 2010. – Vol. 15 (4). – P. 239–250.

М. Ю. Зак<sup>1</sup>, Л. М. Пасиешвили<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Придніпровський науковий центр НАН України та МОН України, Дніпропетровськ

<sup>2</sup> Харківський національний медичний університет

## Хронічний гастрит у пацієнтів з остеоартрозом: взаємозв'язь між факторами вирулентності *Helicobacter pylori* і морфологічними змінами в шлунку

**Цель** — визначити взаємозв'язь між вирулентними властивостями *Helicobacter pylori* і морфологічними змінами в слизовій оболонці (СО) шлунку при хронічному гастриті (ХГ) у пацієнтів з остеоартрозом (ОА).

**Матеріали і методи.** Обстежено 106 пацієнтів з ХГ, асоційованим з *H. pylori* в поєднанні з ОА. Вирулентність *H. pylori* виявляли з допомогою діагностичної системи Western Blot. Визначали специфічні IgG до білкових антигенів *H. pylori* з різною молекулярною масою — антигена CagA, VacA і уреазоасоційованим протеїнам H, A, E.

**Результати.** Формування атрофії СО шлунку у пацієнтів з ОА асоціюється з високовирулентними CagA+ і VacA+ штамами *H. pylori*. Так, при III—IV стадії атрофії CagA+ антиген зустрічався в 2,8 рази частіше ( $\chi^2=9,74$ ;  $p=0,012$ ), ніж при I—II стадії, а VacA+ штамп *H. pylori* при I—II стадії атрофії — в 1,3 рази частіше, ніж при III—IV стадії.

**Висновки.** Визначення анти-CagA IgG з допомогою аналізу Western Blot у хворих з ХГ в поєднанні з ОА можна розглядати як додатковий маркер підвищеного гастроцерогенного ризику.

**Ключові слова:** хронічний гастрит, остеоартроз, вирулентність *Helicobacter pylori*.

М. Yu. Zak<sup>1</sup>, L. M. Pasieshvili<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Center of NAS of Ukraine and Ministry of Education and Science of Ukraine of the Dnipro region, Dnipropetrovsk

<sup>2</sup> Kharkiv National Medical University

## Chronic gastritis in patients with osteoarthritis: interrelation of virulence factors of *H. pylori* and morphological changes in gastric mucosa

**Objective** — to establish the interrelation of virulence factors of *H. pylori* and morphological changes in gastric mucosa in patients with chronic gastritis.

**Materials and methods.** Investigation involved 106 patients with chronic gastritis, associated with *H. pylori* combined with osteoarthritis (OA). The HP virulence was detected by Western Blot analysis. The analysis was aimed on the detection of specific IgG to protein *H. pylori* antigens with different molecular weight: CagA, VacA and urease-associated H, A, E proteins.

**Results.** Formation of gastric mucosa atrophy in patients with osteoarthritis was associated with very virulent CagA+ and VacA CagA+ *H. pylori* strain. In the IIIrd and the IV stages of atrophy CagA+ antigen was detected 2.8 more ( $\chi^2=9.74$ ;  $p=0.012$ ), than in the Ist and the II stages of atrophy. At the same time VacA+ *H. pylori* strain was detected 1.3 times more in the I and the II stages of atrophy then in the III and the IV stages of atrophy.

**Conclusions.** Detection with the help of Western Blot analysis of anti CagA IgG in patients with chronic gastritis combined with osteoarthritis can be considered as an additional marker of higher gastrocancerogenic risk.

**Key words:** chronic gastritis, osteoarthritis, virulence of *Helicobacter pylori*.

### Контактна інформація

Зак Максим Юрійович, к. мед. н., ст. наук. співр.  
49005, м. Дніпропетровськ, а/с 484  
Тел./факс (56) 713-45-40

Стаття надійшла до редакції 2 лютого 2015 р.