

ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНЫЕ АССОЦИИИ ПРИ ПАТОЛОГИИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ

И. Маев¹, член-корреспондент РАН, профессор,
А. Самсонов¹, доктор медицинских наук, профессор,
В. Гречушников², кандидат медицинских наук,
Д. Андреев¹

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

²Центральная клиническая больница
 ОАО «Российские железные дороги» №6
 E-mail: dna-mit8@mail.ru

Представлены результаты исследования, потенциально указывающие, что в развитии патологических процессов в гастродуоденальной слизистой оболочке в качестве этиологического фактора, помимо *Helicobacter pylori*, могут выступать и вирусы семейства *Herpesviridae*.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, вирусы семейства *Herpesviridae*.

Инфекция *Helicobacter pylori* (*Hp*) считается основным этиологическим фактором в развитии гастродуоденальной патологии [1–3]. Однако клиническими и лабораторными исследованиями последних лет показано, что в развитии патологических процессов в гастродуоденальной слизистой оболочке в качестве этиологического фактора, помимо *Hp*, могут выступать и ряд вирусных агентов.

С 90-х годов прошлого столетия в научной литературе стали появляться данные, свидетельствующие об участии вирусов группы герпеса в патогенезе воспалительных заболеваний желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК), в частности в развитии эрозивных и язвенных изменений в них. Одними из первых о возможной этиологической роли вируса простого герпеса 1-го типа (ВПГ1) в развитии язвенной болезни сообщили американские исследователи J. Lohr и соавт. (1989) [4]; в следующем году они подтвердили свои результаты [5].

ВПГ1 определяли 3 методами: молекулярной гибридизацией *in situ*, иммуноцитохимическим и полимеразной цепной реакцией (ПЦР). Было показано, что при обследовании 22 пациентов у 4 из них в маргинальной зоне воспаления был обнаружен ВПГ1. В удаленных от повреждения участках слизистой оболочки вирус не обнаруживали. При этом у 3 пациентов *Hp* отсутствовал.

В настоящее время подтверждено наличие ВПГ1 при язвенно-деструктивных процессах в слизистой оболочке желудка и ДПК [6]. Работа выполнена на биопсийном материале, полученном от 90 пациентов (язва желудка была у 34 пациентов, язва ДПК – у 56). ВПГ1 методом ПЦР был обнаружен в 32,4% случаев при язве желудка и в 30,4% – при язве ДПК. В здоровой ткани, полученной от 50 пациентов, ВПГ1 не обнаружили. Авторы отмечают, что вероятность обнаружения *Hp* совместно с ВПГ1 значительно ниже, чем у пациентов, не пораженных ВПГ1.

Опубликованы работы, свидетельствующие об участии в данной патологии цитомегаловируса (ЦМВ) как изолированно [7, 8], так и в сочетании с *Hp* [9]. Отметим, что ЦМВ в данных исследованиях обнаруживали у пациентов без иммунодефицита, поскольку принято считать, что поражения внутренних органов, обусловленные вирусами *Herpesviridae*, проявляются преимущественно у иммунокомпрометированных лиц.

Вирус Эпштейна–Барр (ЭБВ) часто обнаруживается в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта при пролиферативных процессах в лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (МАЛТ), в сочетании с *Hp* и в неповрежденной слизистой оболочке [10–15]. Отмечается также, что вирус *Varicella zoster* может быть причиной развития необъясненной патологии органов пищеварения, в том числе гастрита [16].

Не так давно идентифицированы новые вирусы герпеса человека 6-го (ВГЧ6), 7-го (ВГЧ7) и 8-го типов (ВГЧ8). Роль этих вирусов в патологии человека обсуждается. Однако уже известно, что они играют определенную роль при синдроме хронической усталости, пролиферативных процессах. Эти вирусы также обнаруживаются в слизистой оболочке ЖКТ как при патологии, так и в неизменной ткани [17–21].

Обследованы 55 амбулаторных больных. С помощью эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) оценивали состояние гастродуоденальной слизистой оболочки. Из измененных и нормальных участков слизистой оболочки желудка брали биопсийный материал для гистологического исследования с целью изучения морфологических изменений. Для обнаружения вирусов *Herpesviridae* методом ПЦР исследовали биоптат слизистой оболочки желудка на наличие участков генома вирусов группы герпеса: ЭБВ (ВГЧ4), ЦМВ (ВГЧ5), ВГЧ6–8. Для этого использовали готовые наборы отечественных фирм-производителей. Для электрофореза применяли камеру SE-2 отечественного производства. Анализ регистрировали после электрофоретического разделения продуктов амплификации в направлении от катода (-) к аноду (+). Окончательную регистрацию проводили в ультрафиолетовом трансиллюминаторе с длиной волны 310 нм. Дополнительно определение *Hp* проводили с использованием ¹³C-МДТ.

После ЭГДС все больные были разделены на 2 группы:

- 1-я – с эрозивно-язвенными изменениями гастродуоденальной слизистой;
- 2-я – с хроническим поверхностным гастритом.

В 1-й группе *Hp* выявлен у 9 (36%) пациентов при отсутствии генома вирусов группы герпеса. У 16 (64%) больных, помимо *Hp*, выявлены вирусы семейства *Herpesviridae* (рис. 1). Спектр бактериально-вирусной ассоциации выглядел так: *Hp*+ВГЧ7 – 81%, *Hp*+ВГЧ8 – 25%, *Hp*+ВГЧ5+ВГЧ8 – 6%, *Hp*+ВГЧ6–8 – 6%, *Hp*+ВГЧ4+ВГЧ6 – 6%, *Hp*+ВГЧ6, 7 – 13%, *Hp*+ВГЧ6–8 – 6%.

Во 2-й группе *Hp* выявлен у 6 (20%) больных при отсутствии генома вирусов семейства *Herpesviridae*. У 3 (10%) больных не обнаружено *Hp* и вирусов семейства *Herpesviridae*. У 21 (70%) пациента наряду с *Hp* в биоптате гастродуоденальной слизистой оболочки обнаружен геном вируса группы герпеса при следующем спектре бактериально-вирусной ассоциации: *Hp*+ВГЧ4+ВГЧ6, 7 – 9,5%, *Hp*+ВГЧ5 – 4,76%, *Hp*+ВГЧ6, 7 – 14%, *Hp*+ВГЧ4+ВГЧ6 – 42,85%, *Hp*+ВГЧ4 – 4,76%, *Hp*+ВГЧ4+ВГЧ7 – 4,76%, *Hp*+ВГЧ6 – 19% (рис. 2).

Таким образом, подтверждены данные литературы о присутствии вирусов *Herpesviridae* в очаге воспаления при хро-

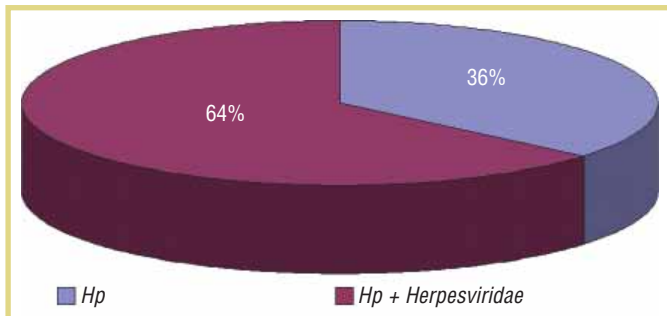


Рис. 1. Структура вирусно-бактериальных ассоциаций у больных с эрозивно-язвенными изменениями гастродуоденальной области

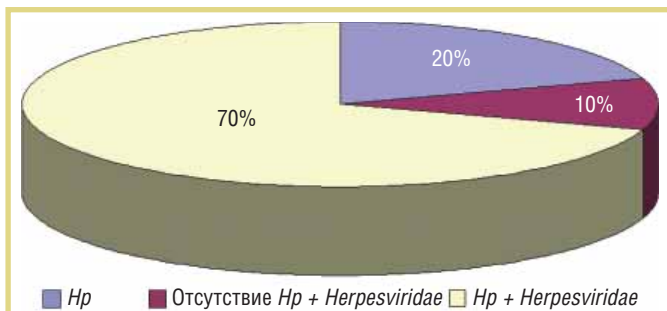


Рис. 2 Структура вирусно-бактериальных ассоциаций в группе пациентов с хроническим поверхностным гастритом

ническом поверхностном гастрите и эрозивно-язвенных изменениях гастродуоденальной слизистой оболочки. Спектр бактериально-вирусной ассоциации гастродуоденальной слизистой зависит от характера повреждения. Несомненно, что вирусы герпеса не только принимают участие в патологическом процессе, но и развивают его по провоспалительному типу. Неэффективность традиционных схем эрадикации *Hp* в большинстве случаев и довольно частые рецидивы заболевания, вероятно, могут быть обусловлены присутствием вирусов в очаге воспаления, которые направляют и развивают воспалительный процесс «по замкнутому кругу». Тем не менее в настоящий момент ассоциированная вирусная контаминация гастродуоденальной слизистой оболочки не считается общепризнанным фактором неэффективности эрадикационных средств терапии [22, 23]. Необходимы дальнейшие исследования в этой области для идентификации патогенетической значимости вирусных агентов в развитии и поддержании патологических процессов в гастродуоденальной слизистой оболочке.

Литература

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* // *Клин. медицина.* – 2013; 91 (8): 4–12.
2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. и др. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций // *Тер. арх.* – 2014; 3: 94–9.
3. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori* // *Вестн. практ. врача.* – 2012; 1: 23–30.

4. Löhr J., Nelson J., Oldstone M. Herpes simplex virus is associated with peptic ulcer disease // *Trans. Assoc. Am. Physicians.* – 1989; 102: 213–23.
5. Löhr J., Nelson J., Oldstone M. Is herpes simplex virus associated with peptic ulcer disease? // *J. Virol.* – 1990; 64 (5): 2168–74.
6. Tsamakidis K., Panotopoulou E., Dimitroulopoulos D. et al. Herpes simplex virus type 1 in peptic ulcer disease: an inverse association with *Helicobacter pylori* // *World J. Gastroenterol.* – 2005; 11 (42): 6644–9.
7. Kinoshita Y., Tojo M., Yano T. et al. Cytomegalovirus mononucleosis-associated gastric ulcers in normal host // *Gastroenterol. Jpn.* – 1993; 28 (1): 88–94.
8. Yokose N., Tanabe Y., An E. et al. Acute gastric mucosal lesions associated with cytomegalovirus infection in a non-immunocompromised host // *Intern. Med.* – 1995; 34 (9): 883–5.
9. Leimola-Virtanen R., Happonen R., Syrjänen S. *Cytomegalovirus* (CMV) and *Helicobacter pylori* (HP) found in oral mucosal ulcers // *J. Oral. Pathol. Med.* – 1995; 24 (1): 14–7.
10. Yanai H., Takada K., Shimizu N. et al. Epstein-Barr virus infection in non-carcinomatous gastric epithelium // *J. Pathol.* – 1997; 183 (3): 293–8.
11. Hungermann D., Müller S., Spieker T. et al. Low prevalence of latently Epstein-Barr virus-infected cells in chronic gastritis // *Microsc. Res. Tech.* – 2001; 53 (6): 409–13.
12. Chan W., Liu Y., Li C. et al. Recurrent genomic aberrations in gastric carcinomas associated with *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus // *Diagn. Mol. Pathol.* – 2002; 11 (3): 127–34.
13. Torlakovic G., Snover D., Torlakovic E. Simultaneous EBV-positive lymphoepithelioma-like carcinoma and EBV-negative intestinal-type adenocarcinoma in a patient with *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2004; 121 (2): 237–43.
14. Luo B., Wang Y., Wang X. et al. Correlation of Epstein-Barr virus and its encoded proteins with *Helicobacter pylori* and expression of c-met and c-myc in gastric carcinoma // *World J. Gastroenterol.* – 2006; 12 (12): 1842–8.
15. Ushiku T., Chong J., Uozaki H. et al. p73 gene promoter methylation in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma // *Int. J. Cancer.* – 2007; 120 (1): 60–6.
16. Stratman E. Visceral zoster as the presenting feature of disseminated herpes zoster // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2002; 46 (5): 771–4.
17. Randhawa P., Jenkins F., Nalesnik M. et al. Herpesvirus 6 variant A infection after heart transplantation with giant cell transformation in bile ductular and gastroduodenal epithelium // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1997; 21 (7): 847–53.
18. Halme L., Arola J., Höckerstedt K. et al. Human herpesvirus 6 infection of the gastroduodenal mucosa // *Clin. Infect. Dis.* – 2008; 46 (3): 434–9.
19. Gonelli A., Boccia S., Boni M. et al. Human herpesvirus 7 is latent in gastric mucosa // *J. Med. Virol.* – 2001; 63 (4): 277–83.
20. Thomas J., Brookes L., McGowan I. et al. HHV8 DNA in normal gastrointestinal mucosa from HIV seropositive people // *Lancet.* – 1996; 347 (9011): 1337–8.
21. Zoufaly A., Schmiedel S., Lohse A. et al. Intestinal Kaposi's sarcoma may mimic gastrointestinal stromal tumor in HIV infection // *W. J. Gastroenterol.* – 2007; 13 (33): 4514–6.
22. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Факторы микро- и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии // *Consilium Medicum.* – 2013; 8: 5–9.
23. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Причины неэффективности антихеликобактерной терапии // *РЖГГК.* – 2013; 6: 62–72.

VIRUS-BACTERIUM ASSOCIATIONS IN GASTRODUODENAL MUCOSAL PATHOLOGY

Professor I. Mayev¹, Correspondent Member of the Russian Academy of Sciences; Professor A. Samsonov¹, MD; V. Grechushnikov², Candidate of Medical Sciences; D. Andreev¹

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
²Central Clinical Hospital Six, OAO "Rossiyskie Zheleznye Dorogi"

The paper presents the study results confirming that besides *Helicobacter pylori*, *Herpesviridae* family viruses may act as an etiological factor in the development of pathological processes in the gastroduodenal mucosa.

Key words: *Helicobacter pylori*, *Herpesviridae* family viruses.