

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ИНВАЗИИ HELICOBACTER PYLORI: ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ВАКЦИН

Успенский Ю. П.<sup>1,2</sup>, Горбачева И. А.<sup>2</sup>, Суворов А. Н.<sup>3</sup>,  
Галагудза М. М.<sup>4</sup>, Барышникова Н. В.<sup>2,3</sup>, Богданова С. А.<sup>2</sup>

### Контактная информация:

Барышникова Наталья Владимировна,  
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова  
Минздрава России,  
ул. Льва Толстого, 6/8, Санкт-Петербург,  
Россия, 197022.  
E-mail: baryshnikova\_nv@mail.ru

Статья поступила в редакцию 21.11.2018  
и принята к печати 24.12.2018.

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Резюме

В статье описаны основные иммунологические нарушения, происходящие на фоне инвазии инфекции *Helicobacter pylori* (нарушения местного, клеточного и гуморального иммунитета, изменения уровня цитокинов). Представленные собственные данные об изменении уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в условиях персистенции *sagA(+)* и *sagA(-)* штаммов микроорганизма показывают, что уровень провоспалительного интерлейкина-1 $\beta$  и интерлейкина-8 выше, а уровень противовоспалительного интерлейкина-4 ниже в случае инвазии *sagA(+)* штаммами. Данные исследований по созданию антихеликобактерных вакцин как средств иммунологической профилактики инфицирования *Helicobacter pylori* демонстрируют, что перспективным направлением в совершенствовании вакцин против *H. pylori* является применение эффективных мукозальных адъювантов и использование иммуностимулирующих пробиотиков во время введения вакцины или рекомбинантных полезных бактерий, экспрессирующих иммуногенные антигены *H. pylori*.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, иммунитет, интерлейкины, аллергия, вакцины.

Для цитирования: Успенский Ю.П., Горбачева И.А., Суворов А.Н. и соавт. Иммунологические изменения при инвазии *Helicobacter pylori*: перспективы создания вакцин. Трансляционная медицина. 2018;5(6): 31–40.

## IMMUNOLOGICAL CHANGES IN THE INVASION OF HELICOBACTER PYLORI: PROSPECTS FOR CREATING VACCINES

Uspenskiy Y. P.<sup>1,2</sup>, Gorbacheva I. A.<sup>2</sup>, Suvorov A. N.<sup>3</sup>,  
Galagudza M. M.<sup>4</sup>, Baryshnikova N. V.<sup>2,3</sup>, Bogdanova S. A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Science Research Institute, Saint Petersburg, Russia

<sup>4</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Baryshnikova Natalia V.,  
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,  
L'va Tolstogo str., 6/8, Saint Petersburg, Russia, 197022.  
E-mail: baryshnikova\_nv@mail.ru

Received 21 November 2018; accepted 24 December 2018.

### Abstract

In this article we wrote about main immunologic disorders in *Helicobacter pylori* infected patients (changes of local, cell and humoral immunity). We have our own data about changes of interleukins 1 $\beta$ , 4 and 8 level in cagA(+) and cagA(-) *Helicobacter pylori* strains infected patients: we saw that level of proinflammatory interleukin-1 $\beta$  and unterleukin-8 are higher and level of anti-inflammatory interleukin-4 are lower in patients infected cagA(+) strains of *Helicobacter pylori*. We demonstrated results of different studies about efficacy of anti-*Helicobacter pylori* vaccines as immunologic prophylaxis of this microorganism invasion: usage of mucosal adjuvants and usage of immunostimulating probiotics during vaccination have promising results.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, immunity, interleukines, allergy, vaccines

For citation: Uspenskiy YP, Gorbacheva IA, Suvorov AN et al. Immunological changes in the invasion of *Helicobacter pylori*: prospects for creating vaccines. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2018; 5(6): 31–40. (In Russ.)

### Список сокращений:

sIgA — секроторный IgA; TLR — Toll-like рецепторы.

Актуальность изучения патогенных свойств *Helicobacter pylori* и аспектов взаимодействия микроба с организмом человека сохраняется на сегодняшний день, несмотря на более чем 35-летнюю историю его активного изучения. В ответ на инвазию микроорганизма происходит запуск многих иммунных реакций как защитных, направленных на борьбу с патогеном, так и патологических. Крайне важным является изучение иммунологических изменений, происходящих в организме хозяина при попадании микроорганизма в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), поскольку данная информация может стать существенной вехой в разработке новых подходов к лечению заболеваний, ассоции-

рованных с *H. pylori*, в частности, с помощью иммуномодулирующих воздействий и применения вакцин.

### Иммунный ответ на инвазию *Helicobacter pylori*

При инвазии *H. pylori* в слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ с преимущественной локализацией в антральном отделе желудка запускается специфический воспалительный процесс (развитие гастрита, дуоденита) с участием местных и гуморальных иммунных механизмов (фагоцитоз, бласттрансформация лимфоцитов, синтез иммуноглобулинов и др.), а также индуцируется локальный иммунный ответ, который проявляется не только в изменении уровня sIgA, но и сопровождается изменениями цитокинового (интерлейкинового) статуса.

Важное место в формировании защиты от инфекции занимают процессы фагоцитоза. В ответ на инвазию микроорганизма происходит миграция лейкоцитов и макрофагов и их проникновение через слизистую оболочку желудка, что сопровождается разрушением межклеточных контактов, высвобождением цитотоксических ферментов и свободных радикалов. Также активируются кислородзависимые бактерицидные механизмы («кислородный взрыв») [1]. В результате активации в фагоцитах ферментов миелопероксидазы и НАДФН-оксидазы происходит образование гипохлорита, супероксид-аниона и других активных форм кислорода, обладающих выраженными бактерицидными свойствами [2]. Параллельно идет опосредованный С3b- и Fc-рецепторами процесс адгезии бактерий к поверхности фагоцитов, завершающийся захватом и киллингом. Однако особенности жизнедеятельности *H. pylori* способствуют нарушению процесса фагоцитоза. Так, аммиак, образующийся под влиянием уреазы микроба, способен повреждать мембраны фагоцитов, уменьшая их активность, а уреазы может оказывать прямое ингибирующее действие на фагоцитоз [3]. Кроме того, гемагглютинины, находящиеся на поверхности мембраны *H. pylori*, тормозят процессы адгезии, что также препятствует фагоцитозу [4]. В результате происходит существенное угнетение фагоцитоза. Тем не менее, в процессе фагоцитоза макрофаги выделяют интерлейкин-1, который активирует Т-хелперы. Последние обеспечивают бласттрансформацию В-лимфоцитов в плазматические клетки, продуцирующие специфические антитела, поступающие не только в кровь, но и в подслизистый слой желудка, где связываются с бактериями и нейтрализуют их токсины.

Персистенция *H. pylori* сопровождается значительным повышением концентрации регуляторных Т-клеток [5]. Отмечено, что инфицирование *H. pylori* ведет к активации Th1-типа иммунного ответа и снижению Th2-типа иммунного ответа, однако длительная персистенция бактерии активирует и Th2 клетки иммунной системы [6]. Также у пациентов с хроническими воспалительно-деструктивными заболеваниями гастродуоденальной области имеет место увеличение CD4 и CD8 Т-клеток, особенно при деструктивном воспалении.

Синтезируемые в ответ на инвазию бактерии антитела IgG, IgA, IgM, а также sIgA, играют важную роль в формировании защитных механизмов. IgG и IgM после связывания с антигеном активируют комплемент и стимулируют хемотаксис нейтрофилов. sIgA способен препятствовать адгезии микроорганизма к стенке желудка, однако при

хронической персистенции возбудителя защитная функция этого класса иммуноглобулинов оказывается недостаточной. При длительно текущем инфекционном процессе в ряде случаев иммуноглобулины не способны обеспечить полноценной иммунной защиты [7].

Ключевое значение в поддержании воспаления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) имеет повышение уровня провоспалительных цитокинов, а именно интерлейкинов-1 $\beta$ , -2, -6, -8, фактора активации нейтрофилов. Наиболее высокий уровень интерлейкинов определяется при инфицировании *cagA(+)* и *oipA(«on»)* штаммами *H. pylori* [8]. Уровень интерлейкина-4, наоборот, снижается, что связано с особенностями Т-клеточного ответа [9]. Формируется провоспалительный пул цитокинов, который поддерживает воспалительную реакцию в инфицированной *H. pylori* слизистой оболочке гастродуоденальной зоны. Развивающийся при этом иммунный ответ с участием в первую очередь клеточных элементов, Th1-лимфоцитов и цитотоксических лимфоцитов приводит к дальнейшей деструкции эпителия слизистой оболочки и не обеспечивает элиминацию *H. pylori*. Нами была проведена работа по анализу уровня интерлейкинов-1 $\beta$ , -8 (провоспалительных) и интерлейкина-4 (противовоспалительного) у больных хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *H. pylori* в зависимости от наличия или отсутствия гена *cagA* в геноме микроорганизма. Было обследовано 40 пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*. Всем больным была проведена фиброзофагогастродуоденоскопия для уточнения состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта и взятия биоптатов из антрального отдела желудка (2 биоптата) с целью верификации наличия *H. pylori*. Детекция микроорганизма осуществлялась с помощью быстрого уреазного теста, гистологического исследования биоптата из антрального отдела желудка и молекулярно-генетического исследования — полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением генов уреазы (*ureC*, *ureI*) и гена *cagA* с последующим разделением штаммов микроорганизма на *cagA(+)* и *cagA(-)*. Уровни интерлейкинов-1 $\beta$ , -4, -8 определялись с помощью иммуноферментного анализа. В результате исследования было установлено, что ген *cagA* был выявлен у 30 пациентов [группа *cagA(+)*] и отсутствовал у 10 пациентов [группа *cagA(-)*] (рис. 1). У *cagA(+)* пациентов средний уровень интерлейкина-1- $\beta$  составил 395,6 пг/мл, а у *cagA(-)* пациентов — 311,2 пг/мл ( $p < 0,05$ ) (рис. 2). Уровень интерлейкина-8 у *cagA(+)* пациентов составил 2,4 пг/мл, а у *cagA(-)* пациентов — 0,32

Рис. 1. Частота встречаемости гена *cagA* *H. pylori* у пациентов с хроническим гастритом,

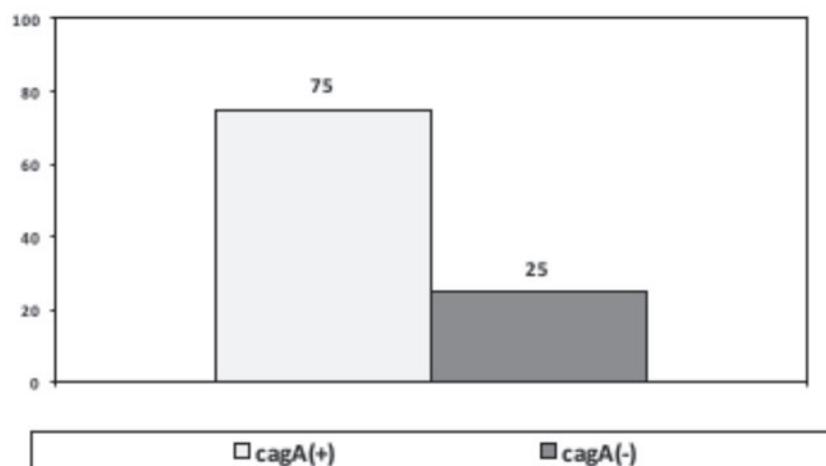
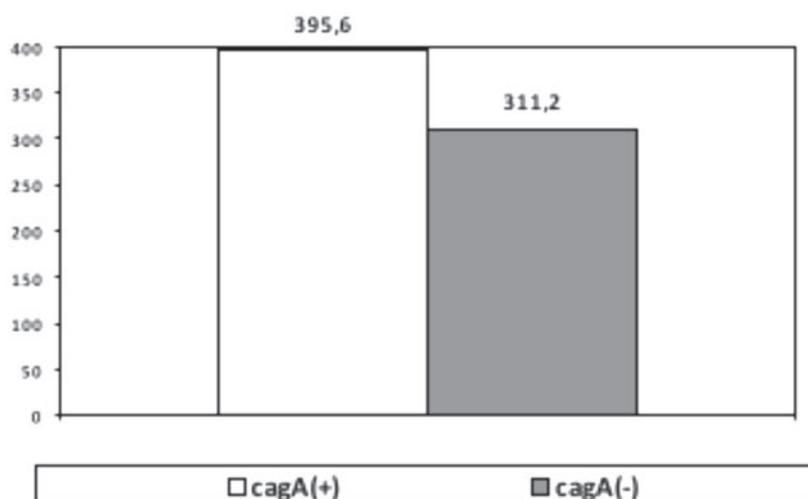


Рис. 2. Сравнение уровня интерлейкина-1β у больных, инфицированных *cagA*(+) и *cagA*(-) штаммами *H. pylori* ( $p < 0,05$ )



пг/мл ( $p < 0,05$ ). Уровень интерлейкина-4 у *cagA*(+) пациентов составил 21,6 пг/мл, а у *cagA*(-) пациентов — 83,4 пг/мл ( $p < 0,05$ ). Таким образом, было выявлено, что наличие в геноме *H. pylori* гена *cagA* сопряжено с достоверным повышением уровня провоспалительных и снижением уровня противовоспалительных интерлейкинов, что может являться дополнительным фактором развития воспаления на фоне хронического течения инфекции.

Существенная роль в патогенезе хеликобактериоза отводится малым молекулам РНК (микроРНК). *H. pylori* продуцирует собственные бактериальные малые РНК, которые могут взаимодействовать с микроРНК человека, что приводит к деградации и ингибированию трансляции и может играть роль в процессах нарушения развития, дифференцировки, а также способствовать развитию неопластических изменений в желудке [10].

На уровне рецепторных взаимосвязей механизмы развития иммунного ответа выглядят следующим образом. Считается, что активация Toll-like рецепторов (TLR) и Node-like рецепторов (NLR) в ответ на инвазию микроорганизма приводит к генерированию Th1-иммунного ответа, специфического для *H. pylori* [11]. Инфицирование микроорганизмом активирует TLR-2, -4, -5, -7, -8, -9. Основным фактором активации TLR является нейтрофил-активирующий белок *H. pylori* (NapA), который активирует TLR-2 и тем самым индуцирует выработку интерлейкина-12 и интерлейкина-23 в моноцитах, дендритных клетках и нейтрофилах. Также активация TLR-2 способствует повышению экспрессии интерлейкина-10, обладающего противовоспалительными и иммуносупрессивными эффектами, что в свою очередь снижает адаптивный иммунный ответ на инфекцию [12]. Гетерогенность

и мутации в TLR могут самостоятельно усугублять течение заболеваний. Так, мутации в TLR-9 сопряжены со снижением кислотопродукции в желудке и развитием атрофии слизистой оболочки желудка [13]. Определенная роль в распознавании микроба отводится NLR, а именно NOD1 рецепторам, активирующимся под действием пептидогликана *H. pylori* в *cag PAI* T4SS-системе и играющим роль в развитии Th1-иммунного ответа с последующим повышением выработки интерлейкинов, преимущественно интерлейкина-8 [14]. Активация Th1 клеток сопряжена также с повышением продукции фактора некроза опухоли-альфа, интерферона-гамма, интерлейкинов-17, -18 и -21, что способствует повреждению и развитию воспаления слизистой оболочки желудка [15].

Длительно существующее хроническое воспаление запускает каскад патологических реакций, приводящих к системным изменениям в организме человека, что, прежде всего, отражается на состоянии микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Развитие же изменений микрофлоры пищеварительной трубки, в первую очередь дисбиоза кишечника, самостоятельно способствует усугублению проявлений иммунологических нарушений в результате изменения выработки бактериальных метаболитов и нейротрансмиттеров, замыкая порочный круг.

### ***Helicobacter pylori* и аллергические заболевания**

Предполагается три возможных патогенетических механизма, способствующих развитию аллергических реакций в условиях персистенции *H. pylori* [9]:

1. *H. pylori* взаимодействует с тучными клетками, инициируя высвобождение медиаторов.
2. *H. pylori*, выступая в качестве полноценного антигена, вызывает аллергические реакции в организме хозяина.
3. *H. pylori* снижает барьерную функцию кишечника, обуславливая поступление аллергенов в кровь за счет неполного гидролиза нутриентов.

Во многих исследованиях отмечено увеличение IgE-продуцирующих клеток у больных *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями и показано, что микроорганизм способствует повышению синтеза IgE и медиаторов аллергии в процессе воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка [16]. Развитие иммунопатологического процесса на фоне хронической персистенции инфекции способно привести как к аллергической патологии, так и к аутоиммунным реакциям в макроорганизме [17]. Так, в сыворотке больных хро-

нической рецидивирующей крапивницей и хроническим гастритом определяются как IgG и IgA, так и IgE против *H. pylori* [18]. У этих больных были выявлены две группы белков *H. pylori*, связанные с IgE антителами. В контрольных сыворотках IgE-АТ к данной группе белков *H. pylori* не были найдены. Это позволяет утверждать, что инфекция *H. pylori* способна запускать IgE иммунный ответ у больных с заболеваниями желудка и ДПК [19]. С другой стороны, в ряде больших эпидемиологических исследований установлена отрицательная корреляционная связь между инфицированием микробом и развитием таких аллергических заболеваний, как бронхиальная астма, аллергический ринит, дерматит и экзема [20, 21]. По данным Blaser M. J. и соавторов (2008), обратная связь между персистенцией бактерии и частотой встречаемости классических симптомов аллергии особенно характерна для лиц среднего возраста, инфицированных *cagA(+)* штаммами микроорганизма. Вопрос о взаимосвязи хеликобактерной инфекции и реакций гиперчувствительности анафилактического типа требует дальнейшего изучения, поскольку существует мнение о протективной роли инфекции *H. pylori* в развитии ряда атопических состояний.

### ***Helicobacter pylori* и аутоиммунные заболевания**

Одним из основных механизмов действия *H. pylori* на организм человека и вызывающих развитие внежелудочных, в особенности аутоиммунных, нарушений является феномен молекулярной (антигенной) мимикрии. Он относится к механизмам вирулентности микроорганизма и заключается в способности ряда микробов «копировать» антигенную структуру белков макроорганизма. В подобных случаях антитела, вырабатываемые против бактериального антигена, имитирующего какой-либо белок человека, могут атаковать и клетки макроорганизма (аутоагрессия), что приводит к усилению иммунного ответа и повреждению тканей и органов человека с развитием различных заболеваний. Спектр аутоиммунных заболеваний, в патогенезе которых определенная роль отводится хеликобактерной инфекции, достаточно широк. К ним относятся [9]:

1. Аутоиммунный гастрит в результате образования антител к H+K+АТФ-азе и перекрестной реакции Т-клеток.
2. Аутоиммунный панкреатит.
3. Первичный билиарный цирроз.
4. Заболевания глаз: увеит, блефарит.
5. Заболевания щитовидной железы: аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса.

6. Заболевания крови: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.

7. Системные аутоиммунные заболевания: ревматоидный артрит, болезнь Шегрена, спондилоартропатии, грануломатоз Вегенера, болезнь Бехчета, системный склероз.

8. Сердечно-сосудистые патологии: болезнь Рейно, аутоиммунный миокардит с развитием идиопатической аритмии.

9. Неврологические расстройства: болезнь Гийена-Баррэ.

10. Заболевания кожи: буллезный пемфигоид.

Следует заметить, что масштабных исследований, посвященных проблеме взаимосвязи *H. pylori* и аутоиммунных заболеваний, не проводилось, поэтому требуется дальнейшее более углубленное изучение этого вопроса для формирования представлений о патогенезе данной группы заболеваний.

#### **Иммуномодуляторы в комплексной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний**

Среди факторов риска развития *H. pylori*-ассоциированных заболеваний особое место отдается снижению иммунной защиты организма человека, на фоне которой происходит подавление сопротивляемости макроорганизма экзо- и эндогенным факторам. Кроме того, происходит формирование вторичного иммунодефицита вследствие длительной персистенции *H. pylori*. Следовательно, изучение эффективности и целесообразности использования лекарств, влияющих на иммунитет, в лечении хеликобактериоза является актуальным. В ряде исследований установлено, что дополнительное назначение некоторых иммуномодуляторов (препараты нуклеиновых кислот, эхинацеи, глутамиламид) к стандартной схеме эрадикационной терапии повышает процент эффективной эрадикации. По-видимому, это связано со стимуляцией местной иммунологической защиты (повышение выработки лизоцима) и с положительным влиянием препаратов на показатели клеточного и гуморального иммунитета [22].

#### **Перспективы создания вакцин против *Helicobacter pylori***

Стандартная эрадикационная терапия с использованием антисекреторных препаратов и антибиотиков имеет ряд недостатков, среди которых основными являются формирование антибиотикорезистентности и развитие побочных эффектов (горечь во рту, дисбиотические реакции, антибиотик-ассоциированная диарея и др.) [23]. В связи с этим не прекращаются попытки создания вак-

цины против *H. pylori*, успешное внедрение которой в широкую медицинскую практику может кардинальным образом изменить подход к ведению пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями [24]. Предположительно, процесс повышения содержания иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке желудка на ранних этапах патогенеза хеликобактериоза приводит к истощению механизмов защиты и диктует необходимость стимуляции выработки факторов защиты посредством иммунизации (иммунизационно-стимулированной защиты) [25]. При вакцинации развивается не только специфический иммунный ответ за счет выработки антител, но и клеточный и гуморальный ответ, что должно обеспечивать полноценную защиту от *H. pylori*. Определенные сложности при разработке вакцин связаны с высокой изменчивостью возбудителя и низкой иммуногенностью его антигенов. Современный этап изучения проблемы (2010–2017) характеризуется: а) изменением акцента с терапевтической на превентивную иммунизацию, в связи с чем в первую очередь вакцина разрабатывается для детей, б) введением большей когорте пациентов детского возраста, в) применением новых мукозальных адьювантов. Согласно данным ряда работ, наиболее эффективными путями введения вакцины являются внутримышечный и интраназальный, менее эффективны — интрагастральный и ректальный [9].

#### **Данные экспериментальных исследований по разработке антихеликобактерных вакцин**

В качестве антигенов для иммунизации против *H. pylori* предлагались некоторые факторы, вовлеченные в патогенетические механизмы развития хеликобактериоза: VacA, CagA, NapA, BabA, SabA и уреазы [26]. Использование вакцин на основе этих белков являлось эффективным в профилактике экспериментального инфицирования у животных [27]. Использование очищенных антигенов микроба успешно индуцирует защитные механизмы для борьбы с инфекцией, что продемонстрировано в исследованиях на животных (профилактических и лечебных протоколах) [28]. Ассоциация двух или трех антигенов может вызвать более сильный иммунный ответ, чем использование одного антигена. У мышей вакцинный препарат, состоящий из HspA и субъединицы В уреазы, индуцировал более высокий уровень защиты, чем любой из указанных антигенов отдельно [29]. Комбинация уреазы и цитотоксина VacA у мышей, зараженных *H. pylori*, также оказалась высокоэффективной. Уреаза является наиболее перспективным кандидатом,

и ее ценность в качестве вакцинного антигена была подтверждена многочисленными исследованиями на мышах, хорьках и нечеловекообразных приматах [9, 30, 31]. Уреаза обеспечивала защиту от инфекции *Helicobacter pylori* при использовании либо в виде нативного белка, либо в виде ферментативно неактивного рекомбинантного белка. Кроме того, терапевтический эффект иммунизации слизистой оболочки также наблюдался у мышей после введения лизатов цитотоксинов *H. felis* и *H. pylori* [32].

Подтверждена эффективность ДНК-вакцин у мышей с помощью вакцины на основе субъединицы В уреазы [33]. Также доказано снижение вероятности развития гастрита, индуцированного *H. pylori*, у мышей после введения ДНК-вакцины, кодирующей белок теплового шока микроорганизма [34].

Потенциальными преимуществами ДНК-вакцин являются простота приготовления и использования (могут использоваться вместе с едой), температурная стабильность и стимуляция цитотоксического Т-клеточного ответа, что важно для лечения и профилактики хеликобактериоза [35]. Механизмы активности ДНК-вакцин изучены недостаточно. Теоретически они безопасны, но не следует забывать о том, что интеграция ДНК в клетки макроорганизма может способствовать развитию анти-ДНК-аутоиммунной реакции.

Ключ к повышению эффективности вакцин против *H. pylori* заключается в поиске эффективных мукозальных адъювантов. Nedrud J. G. и соавторы (2013) [36] провели исследование, демонстрирующее что СТА1-DD, дериват холерного токсина, не только безопасный, но и крайне эффективный мукозальный адъювант при интраназальном пути введения. Chionh Y. T. и соавторы (2014) [37] показали работу мукозальных адъювантов в серии экспериментов, используя в вакцине против *H. pylori* в качестве адъюванта белки теплового шока. При введении через респираторный тракт данная вакцина не только стимулировала выработку мукозальных антител, но и обеспечивала защиту в отношении уменьшения выраженности постиммунизационного воспаления. Sjökvist Ottsjö L. и соавторы (2013) [38] исследовали возможности создания вакцины против *H. pylori*, используя нетоксичный мутант токсина *E. coli* (R192G/L211A) (dm2T) в качестве мукозального адъюванта. Zhang H. X. и соавторы (2014) [39] исследовали возможности рекомбинантного *Lactococcus lactis*, содержащего антиген UreB *H. pylori* и интерлейкин-2 в отношении стимуляции выработки антиурезных антител у мышей.

Крайне актуальным и перспективным направлением также является разработка многокомпонентных вакцин, применение которых может обеспечить более высокую эффективность вакцинации [40].

#### **Данные клинических исследований по разработке антихеликобактерных вакцин**

Большинство разработанных антихеликобактерных вакцин прошли или проходят испытания только на животных, однако уже существует опыт применения вакцин против *H. pylori* у людей. Существуют данные в отношении перорального назначения здоровым добровольцам рекомбинантной *Salmonella* Ty21a (аттенуированная вакцина, разрешенная для использования у людей против *Salmonella* spp.), экспрессирующей субъединицу А уреазы, которые показали, что препарат хорошо переносится, но не обеспечивает полноценной защиты против инфекции [41].

Многообещающим исследованием считается работа Malfertheiner P. и соавторов (2008), в которой изучали безопасность и иммуногенетику вакцины для внутримышечного введения, содержащей рекомбинантные VacA, CagA и NapA на гидроксиде алюминия, у 57 здоровых *H. pylori*-отрицательных добровольцев в рандомизированном слепом исследовании первой фазы с различными сроками и дозировками вакцины. Лица, прошедшие вакцинацию, находились под наблюдением в течение 5 месяцев, 36 испытуемым проводилась ревакцинация через 18-24 месяца после первичной вакцинации. В результате установлено, что при всех вариантах иммунизации имела место выработка специфического IgG и активация клеточного ответа в отношении одного или двух белков, а в 86 % случаев — всех трех антигенов. При этом число побочных эффектов было мало [42].

Одним из наиболее интересных исследований возможности применения вакцин против *H. pylori* у людей является двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование Zeng M. и соавторов (2015), в котором в качестве первичной конечной точки оценивалась частота встречаемости инфекции *H. pylori* через год после вакцинации здоровых детей (6–15 лет), ранее не инфицированных данным микроорганизмом. 4464 ребенка в период с декабря 2004 по март 2005 года были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы вакцина (n = 2232) : плацебо (n = 2232), из которых 4403 прошли полный трехкратный курс вакцинации. В результате исследования было выявлено, что в течение первого года наблюдения имело место 64 случая первичного заражения микроорга-

низмом: 14 случаев в группе вакцины и 50 случаев в группе плацебо. Была рассчитана эффективность вакцины, которая составила 71,8 % (95 % CI 48,2–85,6). 157 (7 %) участников из группы вакцины и 161 (7 %) участник из группы плацебо имели побочные нежелательные реакции, при этом серьезные нежелательные реакции (не связанные с приемом вакцины) были зарегистрированы у пяти (< 1 %) испытуемых из группы вакцины и у семи (< 1 %) — в группе плацебо. На основании проведенного исследования было сделано заключение, что пероральная рекомбинантная вакцина против *H. pylori* является эффективной, безопасной и иммуногенной у *H. pylori*-негативных детей. Однако необходимо дальнейшее длительное наблюдение для подтверждения защитной роли вакцины против *H. pylori*-ассоциированных заболеваний [43].

К сожалению, вакцины, которая могла бы быть рекомендована к использованию в рутинной практике у человека, пока не существует, несмотря на более чем 30-летнюю историю их создания и большое количество примеров эффективности вакцин у животных. Механизмы действия вакцин у животных и человека ясны недостаточно и нуждаются в дальнейшем уточнении. На сегодняшний день перспективным направлением в совершенствовании вакцин против *H. pylori* является применение эффективных мукозальных адьювантов и использование иммуностимулирующих пробиотиков во время введения вакцины или рекомбинантных полезных бактерий, экспрессирующих иммуногенные антигены *H. pylori*. Не следует забывать, что побочные эффекты вакцинации против *H. pylori* еще не полностью изучены, что также требует совершенствования методов создания вакцин.

В заключение следует отметить, что иммунологические изменения, происходящие в организме человека при инвазии *H. pylori*, сложны и многообразны. Работы по изучению возможных механизмов влияния на звенья иммунологической защиты от возбудителя могут стать фундаментом для создания безопасных, адресно действующих и высокоэффективных альтернативных способов эрадикации возбудителя, что будет способствовать повышению эффективности лечения таких заболеваний как язвенная болезнь, хронический гастрит, а также обеспечить профилактику развития рака желудка [44, 45].

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### Список литературы / References

1. Mayanskiy AN, Mayanskiy DN. Essays on the neutrophil and macrophage. Novosibirsk: izdatel'stvo "Nauka", 1989. p. 344. In Russian [Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука, 1989. с. 344].
2. Novikov DK, Novikova VI. Immune status assessment. M.: Vitebskiy medinstitut, 1996. p. 282. In Russian [Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса. М.: Витебский медицинский институт, 1996. с. 282].
3. Makristathis A, Rokita E, Labigne A. et al. Highly significant role of *Helicobacter pylori* urease in phagocytosis and production of oxygen metabolites by human granulocytes. *J Infect Dis.* 1998; 177(3):803–806.
4. Pimanov SI. Esophagitis, gastritis and peptic ulcer: a guide for doctors. N. Novgorod: izdatel'stvo NGMA, 2000. p. 386. In Russian [Пиманов С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь: Рук. для врачей. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. с. 376].
5. Blaser MJ, Chen Y, Reibman J. Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy? *Gut.* 2008;57(5):561–567.
6. Cardoso CR, Teixeira G, Provinciatio PR et al. Modulation of mucosal immunity in a murine model of food-induced intestinal inflammation. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(2):338–349.
7. Chernin VV. Peptic ulcer, chronic gastritis and esophagitis in terms of dysbiosis esophagogastroduodenal area. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2006;3:68–69. In Russian [Чернин В.В. Язвенная болезнь, хронический гастрит и эзофагит в аспекте дисбактериоза эзофагогастродуоденальной зоны. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008;3:68–69].
8. Dubcova EA. Some immunological aspects of ulceration. *Experimental and clinical gastroenterology J.* 2002; 4: 9–14. In Russian [Дубцова Е.А. Некоторые иммунологические аспекты язвообразования. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002;4:9–14].
9. Uspenskiy YP, Suvorov AN, Baryshnikova NV. *Helicobacter pylori* infection in clinical practice. SPb.: InformMed, 2011. p. 572. In Russian [Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. СПб: ИнформМед, 2011. с. 572].
10. Sharma CM, Hoffmann S, Darfeuille F et al. The primary transcriptome of the major human pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature.* 2010;464(7286):250–255.
11. D'Elis MM, Andersen LP. Inflammation, immunity, and vaccines for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2009;14(1): 21–28.
12. Izcue A, Coombes JL, Powrie F. Regulatory T cells suppress systemic and mucosal immune activation to control intestinal inflammation. *Immunol Rev.* 2006; 212: 256–271.
13. Aebischer T, Meyer TF, Andersen LP. Inflammation, immunity, and vaccines for *Helicobacter*. *Helicobacter.* 2010;15(1):21–28.
14. Kaparakis M, Philpott DJ, Ferrero RL. Mammalian NLR proteins; discriminating foe from friend. *Immunol Cell Biol.* 2007;85(6):495–502.
15. Amedei A, Cappon A, Codolo G et al. The neutrophil-activating protein of *Helicobacter pylori* promotes Th1 immune responses. *J Clin Invest.* 2006;116(4):1092–1101.
16. Magen E, Mishal J, Schlesinger M et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection equally improves chronic

- urticaria with positive and negative autologous serum skin test. *Helicobacter*. 2007;12(5):567–571.
17. Berezhnaya NM, Chehun VF, Sepiashvili RI. Eosinophils, basophils and immunoglobulin E in antitumor protection. *Allergy and immunology*. 2005;6(1):38–49. In Russian [Бережная Н.М., Чехун В.Ф., Сепиашвили Р.И. Эозинофилы, базофилы и иммуноглобулин Е в противоопухолевой защите. *Аллергология и иммунология*. 2005;6(1):38–49].
  18. Maloy KJ. Induction and regulation of inflammatory bowel disease in immunodeficient mice by distinct CD4+ T-cell subsets. *Methods Mol Biol*. 2007;380:327–335.
  19. Lazebnik LB, Chernuckaya SP, Gervazieva VB et al. The role of *H. pylori* in the development of allergic diseases in patients with lesions of the stomach and duodenum. *Therapeutic archive*. 2008;80(12):63–66. In Russian [Лазебник Л.В., Чернуцкая С.П., Гervазиева В.Б. и др. Роль *H. pylori* в развитии аллергических заболеваний у больных с поражением желудка и двенадцатиперстной кишки. *Терапевтический архив*. 2008;80(12):63–66].
  20. Imamura S, Sugimoto M, Kanemasa K et al. Inverse association between *Helicobacter pylori* infection and allergic rhinitis in young Japanese. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25 (7):1244–1249.
  21. Chen Y, Blaser MJ. Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergy. *Arch Intern Med*. 2007;167(8):821–827.
  22. Sokolova NN, Kuzin VB, Dugina VV et al. Study of the effect of Derinat and licopid on the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with chronic ulcer disease of the stomach and duodenum. *Medical almanac*. 2011;2(15):188–190. In Russian [Соколова Н.Н., Кузин В.Б., Дугина В.В. и др. Исследование влияния дерината и ликопида на эрадикацию *Helicobacter pylori* у больных хронической язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Медицинский альманах*. 2011;2(15):188–190].
  23. Tkachenko EI, Uspenskiy YP, Baryshnikova NV. Optimization of treatment of diseases associated with *Helicobacter pylori*. *Doctor*. 2012;1:36–38. In Russian [Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. *Врач*. 2012; 1: 36–38].
  24. Aebischer T, Schmitt A, Walduck AK et al. *Helicobacter pylori* vaccine development: facing the challenge. *Int J Med Microbiol*. 2005;295(5):343–353.
  25. Shi T, Liu WZ, Gao F et al. Intranasal CpG-oligodeoxynucleotide is a potent adjuvant of vaccine against *Helicobacter pylori*, and T helper 1 type response and interferon-gamma correlate with the protection. *Helicobacter*. 2005;10(1):71–79.
  26. Baryshnikova NV, Suvorov AN, Tkachenko EI et al. The role of genetic features of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of diseases of the digestive system: from theory to practice. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2009; 1: 12–19. In Russian [Барышникова Н.В., Суворов А.Н., Ткаченко Е.И. и др. Роль генетических особенностей *Helicobacter pylori* в патогенезе заболеваний органов пищеварения: от теории к практике. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;1:12–19].
  27. Del Giudice G, Covacci A, Telford JL et al. The design of vaccines against *Helicobacter pylori* and their development. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:523–563.
  28. Vorobjova T, Watanabe T, Chiba T. *Helicobacter pylori* immunology and vaccines. *Helicobacter*. 2008;13(1):18–22.
  29. Ferrero RL, Thiberge JM, Kansau I et al. The GroES homolog of *Helicobacter pylori* confers protective immunity against mucosal infection in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92(14):6499–6503.
  30. Cuenca R, Blanchard TG, Czinn SJ et al. Therapeutic immunization against *Helicobacter mustelae* in naturally infected ferrets. *Gastroenterology*. 1996;110(6):1770–1775.
  31. Stadlander CT, Gangemi JD, Khanolkar SS et al. Immunogenicity and safety of recombinant *Helicobacter pylori* urease in a nonhuman primate. *Dig Dis Sci*. 1996;41(9):1853–1862.
  32. Michetti P, Corthésy-Theulaz I, Davin C et al. Immunization of BALB/c mice against *Helicobacter felis* infection with *Helicobacter pylori* urease. *Gastroenterology*. 1994;107(4):1002–1011.
  33. Smythies LE, Novak MJ, Waites KB et al. Poliovirus replicons encoding the B subunit of *Helicobacter pylori* urease protect mice against *H. pylori* infection. *Vaccine*. 2005;23(7):901–909.
  34. Todoroki I, Joh T, Watanabe K et al. Suppressing effects of DNA vaccines encoding heat shock protein on *Helicobacter pylori*-induced gastritis in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;277(1):159–163.
  35. D’Elios MM, Andersen LP. *Helicobacter pylori* inflammation, immunity, and vaccines. 2007;12(1):15–19.
  36. Nedrud JG, Bagheri N, Schön K et al. Subcomponent vaccine based on CTA1-DD adjuvant with incorporated UreB class II peptides stimulates protective *Helicobacter pylori* immunity. *PLoS One*. 2013;8(12):e83321.
  37. Chionh YT, Arulmuruganar A, Venditti E et al. Heat shock protein complex vaccination induces protection against *Helicobacter pylori* without exogenous adjuvant. *Vaccine*. 2014;32(20):2350–2358.
  38. Sjökvist Ottsjö L, Flach CF, Clements J et al. A double mutant heat-labile toxin from *Escherichia coli*, LT (R192G/L211A), is an effective mucosal adjuvant for vaccination against *Helicobacter pylori* infection. *Infect Immun*. 2013;81(5):1532–1540.
  39. Zhang HX, Qiu YY, Zhao YH et al. Immunogenicity of oral vaccination with *Lactococcus lactis* derived vaccine candidate antigen (UreB) of *Helicobacter pylori* fused with the human interleukin 2 as adjuvant. *Mol Cell Probes*. 2014;28(1):25–30.
  40. Anderl F, Gerhard M. *Helicobacter pylori* vaccination: is there a path to protection? *World J Gastroenterol*. 2014;20(34):11939–11949.
  41. Aebischer T, Bumann D, Epple HJ et al. Correlation of T cell response and bacterial clearance in human volunteers challenged with *Helicobacter pylori* revealed by randomised controlled vaccination with Ty21a-based *Salmonella* vaccines. *Gut*. 2008;57(8):1065–1072.
  42. Malfetheriner P, Schultze V, Rosenkranz B et al. Safety and immunogenicity of an intramuscular *Helicobacter pylori* vaccine in noninfected volunteers: a phase I study. *Gastroenterology*. 2008;135:787–795.
  43. Zeng M, Mao XH, Li JX et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;386(10002):1457–1464.

44. Uspenskiy YP, Baryshnikova NV. Functional dyspepsia and chronic gastritis. *Pediatrician*. 2018;9(1):77–83. In Russian [Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Функциональная диспепсия и хронический гастрит. *Педиатр*. 2018; 9(1) :77–83].

45. Gurova MM, Uspenskiy YP. Intellectual characteristics of adolescent children with chronic gastroduodenitis. *Pediatrician*. 2017;8(3):15–22. In Russian [Гурова М.М., Успенский Ю.П. Интеллектуальные характеристики детей подросткового возраста с хроническими гастродуоденитами. *Педиатр*. 2017; 8(3):15–22].

**Информация об авторах:**

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени Вальдмана, СПбГПМУ, профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ПСПбГМУ имени И. П. Павлова;

Горбачева Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета ПСПбГМУ имени И. П. Павлова;

Суворов Александр Николаевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ»;

Галагудза Михаил Михайлович, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Барышникова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ПСПбГМУ имени И. П. Павлова, научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ»;

Богданова Серафима Алексеевна, клинический ординатор, кафедра внутренних болезней стоматологического факультета ПСПбГМУ имени И. П. Павлова.

**Author information:**

Uspenskiy Yury P., MD, Doctor of Science, Professor, Head of faculty therapy department named after Valdman Pediatric Saint Petersburg State Medical University, Professor of internal diseases department of stomatological faculty of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Gorbacheva Irina A., MD, Doctor of Science, Professor, Head of internal diseases department of stomatological faculty of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Suvorov Alexander N., Associate of the Russian Academy of Science, MD, PhD, Professor, Head of Molecular microbiology department of the Institute of Experimental Medicine;

Galagudza Mikhail M., Associate of the Russian Academy of Science MD, PhD, Professor, Head of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Baryshnikova Natalia V., MD, PhD, Associate Professor of internal diseases department of stomatological faculty of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Science Employer of Molecular microbiology department of the Institute of Experimental Medicine;

Bogdanova Serafima A., Clinical Ordinator of internal diseases department of stomatological faculty of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.