

Влияние Хеликобактериоза На Развитие Ревматоидного Артрита (Обзор)

*Худайберганова Н. Х.¹, Азадаева К. Э.², Талипов Р. М.³, Нурметов Х. Т.⁴,
Ходжиматова И. Х.⁵*

Аннотация: Ревматоидный артрит - самое распространенное аутоиммунное воспалительное заболевание с прогрессирующей симметричной деструкцией суставов и внесуставными проявлениями, приводящее к значительному ухудшению качества жизни пациентов и их ранней инвалидизации. Этиология ревматоидного артрита до сих пор остается неизвестной. В статье обсуждается роль бактерии *Helicobacter pylori* в патогенезе ревматоидного артрита. *Helicobacter pylori* представляет собой одну из наиболее распространенных инфекций человека. Для выживания в агрессивной среде бактерия выработала сложные механизмы адаптации, позволяющие ей поддерживать хроническое воспаление в слизистой оболочке желудка. Установлено, что взаимодействие *Helicobacter pylori* и макроорганизма, особенно при развитии активного хронического гастрита, сопровождается значительными иммунными нарушениями и синтезом широкого спектра цитокинов. Адаптивные механизмы бактерии могут вызывать системные нарушения иммунного равновесия, провоцируя развитие разнообразных аутоиммунных реакций. В статье рассмотрены зарубежные исследования, демонстрирующие возможную роль *Helicobacter pylori* в качестве пускового или отягощающего фактора ревматоидного артрита. Было выявлено, что очищенная уреазы клетки бактерии стимулирует В-лимфоциты *in vitro*, продуцирующие ревматоидный фактор класса IgM, а также антитела к односпиральной ДНК и, как следствие, может стать одним из триггеров аутоиммунной реакции. Несколько работ показывают позитивное влияние эрадикации *Helicobacter pylori* на активность ревматоидного артрита.

Ключевые слова: инфекция *Helicobacter pylori*, ревматоидный артрит, аутоиммунное заболевание, активность заболевания, эрадикация.

Ревматоидный артрит (РА) - самое распространенное аутоиммунное воспалительное соединительнотканное заболевание с прогрессирующей симметричной деструкцией суставов и внесуставными проявлениями. РА приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов, их ранней инвалидизации и значительным трудовым потерям. Средняя распространенность РА в развитых странах достигает 0,5-1%. Ежегодно количество больных РА возрастает на 3-4 % [10].

Этиология РА до сих пор остается неизвестной. В настоящее время большое внимание в патогенезе РА уделяется не только генетическим факторам, но и коморбидной инфекции, влияющей на тяжесть течения и повышающей летальность ревматических заболеваний [2]

¹Ташкентская медицинская академия

²Ташкентская медицинская академия

³Ташкентская медицинская академия

⁴Ташкентская медицинская академия

⁵Ташкентская медицинская академия



Так, научный интерес вызывает роль бактерии *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) в развитии не только заболеваний ЖКТ, но и целого ряда вне-гастральных патологических состояний, в том числе аутоиммунных [6]. По результатам исследований последних лет, эта бактерия может выступать одним из триггерных факторов развития иммунопатологического процесса при РА.

H.pylori представляет собой спиралевидную или S-образную микроаэрофильную грамотрицательную бактерию, на одном из полюсов которой расположено от 2 до 6 жгутиков. Длина бактерии составляет 2,5-5,0 мкм, ширина - 0,5-1,0 мкм. Комфортными условиями существования *H.pylori* являются температура 37-42°C и рН среды 6-8 [18].

При неблагоприятных условиях *H.pylori* способна трансформироваться в S-образную, а затем кокковую форму. Эта атипичная форма менее уязвима к воздействию антибиотиков и способна длительно персистировать в организме человека, сохранив при этом вирулентные свойства. При благоприятных условиях кокковые формы вновь возвращаются в спиралевидные и колонизируют слизистую оболочку (СО) желудка [12].

На сегодняшний день *H.pylori* представляет собой одну из наиболее распространенных инфекций человека. Установлено, что частота выявляемое™ *H.pylori* имеет территориальные различия, зависит от генетической предрасположенности, расовой принадлежности, возраста и пола. Высокий уровень инфицированности характерен для стран с низким социально-экономическим статусом и высокой плотностью населения. Так, *H.pylori* выявляется у 80-90% населения развивающихся стран Африки и Азии, у 40-70% жителей Южной Америки и Восточной Европы; распространенность инфекции в экономически развитых странах составляет 25-30% [3]. Инфицирование происходит, как правило, в раннем детстве; с возрастом уровень инфицированности увеличивается.

Передача инфекции от человека к человеку может происходить тремя путями: желудочно-оральным, орально-оральным и фекально-оральным. При этом выделяют два вида трансмиссии инфекции: вертикальный и горизонтальный. Вертикальная трансмиссия предполагает передачу инфекции внутри семьи, чаще от матери к ребенку. Так, по результатам японского исследования генетический состав штаммов *H.pylori* был идентичен у 60% детей и матерей. Горизонтальная трансмиссия происходит при контакте лиц вне семьи и характерна для большей части развивающихся стран [7].

Основным местом обитания этой бактерии является поверхность покровного эпителия антрального отдела желудка под слоем желудочной слизи. Длительная эволюция *H.pylori* позволила ей выработать сложные механизмы адаптации для выживания в собственной биологической нише, условия в которой совершенно неприемлемы для подавляющего большинства других микроорганизмов [21].

Основные свойства *H.pylori*, обеспечивающие его успешное выживание в агрессивном содержимом желудка, включают подвижность, способность адгезии к желудочному эпителию и устойчивость к очень низким значениям рН. Бактерия обладает спиральной формой и униполярными жгутиками, позволяющими ей пройти слизистый барьер и достичь поверхности эпителиальных клеток. Для нейтрализации агрессивной среды желудочного сока все штаммы *H.pylori* продуцируют мультимерный никельсодержащий фермент-уреазу [20]. Фермент присутствует как внутри бактериальной клетки, так и на ее поверхности. Под действием уреазы происходит расщепление поступающей путем транссудации из плазмы мочевины до аммиака и углекислого газа. Образующееся «облако» щелочных продуктов обеспечивает благоприятный для этого микроорганизма уровень рН, а также повреждает клетки эпителия, подавляя синтез белка и продукцию АТФ. Уреаза играет принципиальную роль в жизнедеятельности *H.pylori*: доказано, что бактерии с низкой уреазной активностью не могли бы колонизировать СО желудка [24]. Уреаза также принимает участие в развитии и поддержании воспаления, привлекая нейтрофилы и моноциты в СО желудка и способствуя образованию провоспалительных цитокинов.



Для расщепления муцина, содержащегося в желудочной слизи, *H. pylori* выделяет фермент муциназу. Снижение вязкости и гидрофобных свойств слизи приводит к нарушению целостности слизистого барьера и благоприятствует контакту микроба с эпителиальными клетками. Около 20% *H. pylori* прикрепляется к эпителию, при этом бактериальный фермент фосфолипаза поражает фосфолипидный защитный слой эпителиальных клеток [25].

Инфекцию *H. pylori* традиционно считают хронической, ведь механизмы врожденного и приобретенного иммунитета не способны полностью элиминировать эту бактерию.

Однако *H. pylori* удается избежать распознавания TLR макрофагов за счет модуляции компонентов клеточной стенки. Так, основная единица липополисахарида (ЛПС) этой бактерии - О-антиген состоит из Lewis антигенов, сходных по своей структуре с аналогичными антигенами группы крови, вследствие чего ЛПС *H. pylori* не распознается TLR4. Имеются данные, что белок жгутика *H. pylori* флагеллин имеет измененную структуру и также не распознается TLR5 [11].

Первоначальной реакцией иммунной системы на поступление этого микроорганизма является секреция цитокинов, которая обеспечивает вовлечение в развитие защитной реакции других клеток «воспалительного ответа», прежде всего нейтрофилов [29]. Активация и миграция нейтрофилов регулируется мощным хемокином-интерлейкином-8 (ИЛ-8), который образуется под действием ряда вирулентных факторов *H. pylori*, а также белком, активирующим нейтрофилы (NAP, neutrophil activating protein) [1,23]. NAP индуцирует выработку ИЛ-12 и ИЛ-23 и поддерживает развитие иммунного ответа. ИЛ-12 принимает участие в дифференцировке Т-лимфоцитов, регулирует воспалительный ответ, выступая важным индуктором различных цитокинов и хемокинов.

Нейтрофилы продуцируют реактивные формы кислорода, обладающие выраженными бактерицидными свойствами. Но *H. pylori* имеет мощный механизм защиты от супероксид-анионов, в частности связанной с экспрессией ферментов каталазы и супероксиддисмутазы. Кроме того, установлено, что уреазы изменяет pH в фагосомах, что способствует выживанию *H. pylori* в макрофагах. По некоторым данным, эта бактерия не только выживает, но и размножается в макрофагах, эпителиальных и дендритных клетках [13].

Хотя *H. pylori* индуцирует гуморальный и клеточный иммунный ответ, он несовершенен и не позволяет элиминировать этот микроорганизм. Факторы вирулентности бактерии, такие как VacA (vacuolating cytotoxin A), островок патогенности (cagPAI), белок теплового шока способны ингибировать Т-клеточную пролиферацию и нарушать созревание дендритных клеток [16,19]. Сформировавшиеся в процессе длительной эволюции механизмы ухода от иммунного ответа хозяина способствуют персистенции *H. pylori* и поддержанию хронического воспаления СО желудка.

Таким образом, инфекция *H. pylori* представляет фактор, оказывающий серьезное и постоянное воздействие на иммунную систему человека. При этом взаимодействие микро- и макроорганизма не ограничивается лишь СО желудка и развитием хронического гастрита. Адаптивные механизмы *H. pylori*, включающие молекулярную мимикрию (сходство с антигенами клеток человека) и нарушение активации гуморального иммунного ответа (в частности, путем нарушения взаимодействия между дендритными клетками и Т-хелперами) могут вызывать системные нарушения иммунного равновесия, провоцируя развитие разнообразных аутоиммунных реакций.

Именно поэтому, как было отмечено выше, *H. pylori* может выступать в роли пускового или отягощающего фактора при разнообразной аутоиммунной патологии. Наибольший интерес, несомненно, представляет оценка роли *H. pylori* в развитии и прогрессировании РА, как наиболее распространенного хронического аутоиммунного ревматического заболевания. Как было отмечено выше, взаимодействие *H. pylori* и макроорганизма, особенно при развитии активного хронического гастрита, сопровождается значительными иммунными нарушениями и синтезом широкого спектра цитокинов.



Близкие данные были которые описали механизм активации клеточного иммунного ответа под влиянием уреазы *H.pylori*. Фиксированный на поверхности бактерии фермент воспринимается рецепторами (ТЪЯ2) иммунных клеток как специфический лиганд. Их взаимодействие приводит к активации синтеза провоспалительных цитокинов и стимуляции В-лимфоцитов, продукции аутоантител и развитию аутоиммунных заболеваний [8,17].

Sakitani K. и соавт. обнаружили на фоне *H.pylori* -ассоциированного гастрита значительное повышение уровня ИЛ-32 - цитокина, принимающего важное участие в развитии иммунных реакций при РА и болезни Крона [22].

Хотя, согласно приведенным выше работам, *H.pylori* теоретически может влиять на развитие РА, тем не менее, не все клинические работы подтверждают этот факт. Так, израильские ученые Meron M. и соавт. сравнили наличие антител к *H.pylori* в плазме 187 больных РА и 140 здоровых лиц в качестве контроля. Полученные данные не выявили какого-либо различия в частоте инфицирования: антитела были обнаружены у 80.4% и 80.7% обследованных соответственно [9,28].

Датские ученые Graff L. и соавт. сопоставили ряд клинических параметров РА у 18 *H.pylori* - позитивных и 41 *H.pylori* -негативных больных. Существенных различий выявлено не было, за исключением достоверно более высокого уровня утренней скованности у инфицированных лиц. У *H.pylori* - позитивных больных отмечалось большее число воспаленных и болезненных суставов - в среднем 4 и 9.5, чем в контрольной группе - 2 и 5 соответственно, но отличие это было статистически недостоверным. Уровень СОЭ и СРБ также не различался [15].

Иные данные показали Wen H. и соавт., которые оценили влияние *H.pylori* на активность заболевания у 289 китайских больных РА и анкилозирующим спондилитом (АС). Этот микроорганизм был выявлен 88 и 90% больных (в среднем 89%), что оказалось достоверно выше в сравнении с лицами без ревматической патологии, составивших контроль, у которых инфицированность составляла всего 42% ($p < 0.01$). [1,14].

Вероятно, наибольший интерес для понимания роли *H.pylori* при РА представляют работы, демонстрирующие влияние эрадикации *H.pylori* на активность этого заболевания. Имеются как минимум три таких исследования.

Так, Zentilin P. и соавт. оценили эффект от эрадикации *H.pylori* у 28 больных РА, инфицированных этим микроорганизмом. Контроль составили 30 *H.pylori* - негативных больных РА. В дальнейшем исследователи в течение 2 лет каждые 4 месяца определяли показатели активности РА в обеих группах больных. Согласно полученным данным, в группе пациентов после эрадикации отмечалось значительное улучшение по клиническим параметрам, а также снижение уровня СОЭ, фибриногена, α_2 -глобулина, антинуклеарных антител, в сравнении с пациентами, исходно не инфицированными *H.pylori* [4,5].

Таким образом, имеются определенные доказательства - как экспериментальные, так и клинические, влияния *H.pylori* на развитие и прогрессирование РА. Несколько небольших работ показывают позитивное влияние эрадикации *H.pylori* на активность этого заболевания. Это очень интересные данные, но уровень доказательств относительно невысок. Требуются дальнейшие, более крупные исследования в этом направлении. Следует отметить, что проблема влияния *H.pylori* на активность РА особенно интересна для российской медицинской практики, поскольку в российской популяции уровень инфицированности этой бактерией достаточно высок.

Литература

1. Azadaeva, K. E., Tuhtaeva, N. H., Azimova, M. M., Gimadutdinova, A. R. (2021). Retrospective analysis of drugs used to treat reactive arthritis. *Asian journal of pharmaceutical and biological research*, 10(1).



2. Khudayberganova K. N., Rahmatullayeva, G. K. (2023). To Assess the Frequency of Iron Deficiency Anemia and Helicobacter Pylori Infection Among School-Age Children with Chronic Gastroduodenal Pathology. *European Science Methodical Journal*, 1(8), 10-18.
3. Khudayberganova, N. Kh. (2023). To study helicobacter pylori infections in school-age children with chronic associated gastroduodenal pathology.
4. Khudayberganova, N. Kh., Alikulov, I. T. (2023). Helicobacter Pylorosis in Children: Features of Diagnosis and Treatment. *European Science Methodical Journal*, 1(9), 23-28.
5. Khudayberganova, N. Kh., Azimova, M. M., Talipov, R. M. (2023). Formation of Iron Deficiency Anemia in Children with Chronic Gastroduodenitis of Helicobacteriosis Etiology.
6. Nurmetov, Kh. T., Markfkhanov, Kh. M., Talipov, R. M. (2023). Clinical and Epidemiological Features of Ankylosing Spondylitis in a Hospital Condition.
7. Talipov, R. M., Tulabaeva, G. M., Sagatova, Kh. M., Nurmetov, Kh. T., Khudayberganova, N. Kh. (2021). Peculiarities of comorbidity in elderly patients with myocardial infarction. *Узбекский медицинский журнал*, 2(3).
8. Tukhtayeva, N. K., Karimov, M. S., Azadaeva, K. E. (2023). Articular syndrome in the practice of a rheumatologist.
9. Азадаева, К. Э., Тухтаева, Н. Х., Каримов, М. Ш. (2023). Характеристика липидного профиля крови у больных реактивным артритом при нарушении микробиоценоза гастродуоденальной зоны и пути его коррекции.
10. Ахмедова, И. М., Худайберганова, Н. Х. (2022). Внежелудочные проявления хронического гастродуоденита у детей.
11. Нурметов, Х. Т., Маруфханов, Х. М., Талипов, Р. М., Тухтаева, Н. Х. (2023). Клинико-эпидемиологические особенности анкилозирующего спондилартрита в условиях стационара.
12. Талипов, Р. М., Нурметов, Х. Т., Худайберганова, Н. Х. (2022). Достижение приверженности пациентов к выполнению врачебных назначений (Doctoral dissertation).
13. Талипов, Р. М., Тулабаева, Г. М., Маманазарова, Д. К., Сагатова, Х. М. (2014). Оценка эффективности тромболитической терапии при инфаркте миокарда на госпитальном этапе. In *Вопросы неотложной кардиологии 2014: от науки к практике* (pp. 8-9).
14. Талипов, Р. М., Тулабаева, Г. М., Сагатова, Х. М., Нурметов, Х. Т., Худайберганова, Н. Х. (2021). Peculiarities of comorbidity in elderly patients with myocardial infarction. *Узбекский медицинский журнал*, 2(3).
15. Худайберганова, Н. Х. (2022). Клиническая характеристика Helicobacter pylori ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей.
16. Худайберганова, Н. Х. (2023). Изучить инфекции helicobacter pylori у детей школьного возраста при хронической ассоциированной гастродуоденальной патологии.
17. Худайберганова, Н. Х. (2024). Диагностики и лечения хеликобактериоза. *Amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali*, 3(4), 38-42.
18. Худайберганова, Н. Х. (2024). Железодефицитной анемии у детей при хроническом гастродуодените. *Amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali*, 3(4), 35-37.
19. Худайберганова, Н. Х., Ахмедова, И. М. (2023). Течение хронической гастродуоденальной патологии у детей и инфекция helicobacter pylor. *Academic research in educational sciences*, (1), 196-205.
20. Худайберганова, Н. Х., Рахматуллаева, Г. К. (2023). Распространённость инфекции helicobacter pylori у детей с гастродуоденальной патологией. Лучшие интеллектуальные исследования, 9(3), 278-281.



21. Худайберганава, Н. Х., Рахматуллаева, Г. К. (2023). Распространённость инфекции *helicobacter pylori* у детей с гастродуоденальной патологией. Лучшие интеллектуальные исследования, 9(3), 278-281.
22. Худайберганава, Н. Х., Сибиркина, М. В. (2024). Диагностика и лечение гастродуоденальной патологий у детей, ассоциированной с хеликобактериозом.
23. Худайберганава, Н. Х., Азимова, М. М., Талипов, Р. М. (2023). Formation of Iron Deficiency Anemia in Children with Chronic Gastroduodenitis of Helicobacteriosis Etiology.
24. Худайберганава, Н. Х., Азимова, М. М., Эшмурзаева, А. А., Гимадутдинова, А. Р. (2023). Влияние инфекции *helicobacter pylori* на течение хронического гастродуоденита у детей и этапы диагностики.
25. Худайберганава, Н. Х., Ахмедова, И. М., Аликулов, И. Т. (2024). Проблема клинической патогенности *helicobacter pylori* в гастроэнтерологии (Обзор). *Miasto Przyszłości*, 47, 593-601.
26. Худайберганава, Н. Х., Йулдошева, Д. Ш., Абзалова, Д. А., Рашидова, М. А. (2019). Изучение пищевого статуса детей школьного возраста с избыточной массой тела. *ТОМ–II*, 361.
27. Худайберганава, Н. Х., Нурметов, Х. Т., Хайдаралиев, С. У. (2024). Оценить частоту встречаемости железодефицитных анемий и инфекции *helicobacter pylori* среди детей школьного возраста при хронической гастродуоденальной патологии.
28. Худайберганава, Н. Х., Рахматуллаева, Г. К., Аликулов, И. Т. (2023). Инфекция *helicobacter pylori* и принципы терапии у детей.
29. Худайберганава, Н. Х., Талипов, Р. М., Хайдаралиев, С. У. (2023). Современные представления о формировании *helicobacter pylori* ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей.

