

Helicobacter pylori как триггерный и отягощающий фактор при ревматоидном артрите и других ревматических заболеваниях

Плахова А.О.¹, Никитина Е.С.¹, Сороцкая В.Н.¹, Каратеев А.Е.²

¹ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

¹300012, Тула, проспект Ленина, 92; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Helicobacter pylori — самая распространенная инфекция человека. *H. pylori* известен как причина хронического гастрита и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Однако взаимодействие *H. pylori* и макроорганизма не ограничивается лишь слизистой оболочкой желудка — механизмы, определяющие адаптацию этой бактерии к условиям жизни в человеческом организме, могут вызывать системные нарушения иммунного равновесия, провоцируя развитие разнообразных аутоиммунных реакций.

В статье рассмотрены исследования, демонстрирующие возможную роль *H. pylori* в качестве пускового или отягощающего фактора при ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА), а также синдром и болезнь Шёгрена, системная красная волчанка и прогрессирующий системный склероз. Взаимосвязь между *H. pylori* и развитием аутоиммунных заболеваний подтверждается большей частотой более агрессивных штаммов этого микроорганизма при ревматических заболеваниях. Имеются также клинические исследования, которые показывают позитивное влияние эрадикации *H. pylori* на активность РА.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*; аутоиммунные заболевания; синдром Шёгрена; болезнь Шёгрена; системная красная волчанка; прогрессирующий системный склероз; ревматоидный артрит; синдром Рейно; активность заболевания; эрадикация.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Плахова АО, Никитина ЕС, Сороцкая ВН, Каратеев АЕ. *Helicobacter pylori* как триггерный и отягощающий фактор при ревматоидном артрите и других ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2017;11(2):60–67.

Helicobacter pylori as a trigger and aggravating factor in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases

Plakhova A.O.¹, Nikitina E.S.¹, Sorotskaya V.N.¹, Karateev A.E.²

¹Tula State University, Tula, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹92, Lenin Prospect, Tula 300012; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Helicobacter pylori is the most common human infection. *H. pylori* is known to cause chronic gastritis and gastric and duodenal ulcers. However, the *H. pylori*-host interaction is not confined to the gastric mucosa, the mechanism responsible for the adaptation of this bacterium to the living conditions in the human body, can cause systemic immune imbalance, provoking various autoimmune reactions.

The paper considers the investigations demonstrating the possible role of *H. pylori* as a trigger or aggravating factor in rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis (RA), Sjögren's syndrome and disease, systemic lupus erythematosus, and progressive systemic sclerosis. The relationship between *H. pylori* and autoimmune diseases is confirmed by the higher frequency of more aggressive strains of this microorganism in rheumatic diseases. There are also clinical trials showing the positive impact of *H. pylori* eradication on RA activity.

Keywords: *Helicobacter pylori*; autoimmune diseases; Sjögren's syndrome; Sjögren's disease; systemic lupus erythematosus; progressive systemic sclerosis; rheumatoid arthritis; Raynaud's syndrome; disease activity; eradication.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Plakhova AO, Nikitina ES, Sorotskaya VN, Karateev AE. *Helicobacter pylori* as a trigger and aggravating factor in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):60–67.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-60-67>

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое воспалительное соединительнотканное заболевание с прогрессирующей симметричной деструкцией суставов и внесуставными проявлениями [1]. РА приводит к значительному ухудшению качества жизни и ранней инвалидизации пациентов [2]. Распространенность РА в развитых странах достигает 0,5–1% [3]. Ежегодно количество больных РА возрастает на 3–4%. По данным Минздрава России, заболеваемость населения РА (на 100 тыс.) в 2010 г. составила 198,5, в 2015 г. —

201,2, а количество больных с впервые установленным диагнозом (на 100 тыс.) в 2010 г. достигло 21,4, в 2015 г. — 23,1 [4].

Вопрос о причине развития РА остается открытым. Большее внимание уделяется изучению роли не только генетических, но и инфекционных факторов, инициирующих иммунное воспаление и запускающих каскад иммунологических нарушений, лежащих в основе патогенеза РА.

Одним из патогенов, который рассматривается в качестве триггерного фактора развития иммунопатологического

процесса при РА, является *Helicobacter pylori*. Хотя с момента открытия В.В. Marshall и J.R. Warren [5] роли этой бактерии в развитии хронического гастрита прошло более 30 лет, научный интерес к этому микроорганизму остается очень высоким. Это связано с важнейшей ролью, которую *H. pylori* играет в развитии многих заболеваний — как связанных с желудком, так и определяющих поражение других органов и систем. Так, в 2014 г. Американская ассоциация по аутоиммунным заболеваниям и связанным с ними болезням (AARDA) выделила 95 состояний, на развитие и течение которых влияет *H. pylori* [6] (см. таблицу).

H. pylori — микроаэрофильная грамотрицательная подвижная медленно растущая бактерия, имеющая спиралевидную или S-образную форму [7]. На одном из полюсов клетки расположены от 2 до 6 жгутиков. Длина бактерии составляет 2,5–5,0 мкм, ширина — 0,5–1,0 мкм. Оптимальные условия для ее существования создаются при температуре 37–42 °С и pH среды 6–8 [8].

При неблагоприятных условиях (колебания температуры и pH, контакт с кислородом, лечение антибиотиками, старение клетки) *H. pylori* приобретает U-образную, а затем коккоидную форму, выделяют тип А и тип В этих бактерий [9]. Кокковые формы устойчивы к воздействию антибиотиков и способны длительно персистировать в организме хозяина, но теряют способность к репродукции и не культивируются [10]. Кокковые формы сохраняют вирулентные свойства, такие как уреазная активность, наличие жгутиков и адгезивная способность, а, попав в благоприятные условия, трансформируются в спиралевидные формы и колонизируют слизистую оболочку (СО) желудка [11].

На сегодняшний день *H. pylori* является самой распространенной инфекцией человека. Этот микроорганизм встречается у 80–90% населения развивающихся стран Африки и Азии, у 40–70% жителей Южной Америки и Восточной Европы и у 25–30% жителей Северной Америки и Западной Европы [12]. Факторами риска инфицирования *H. pylori* являются низкий социально-экономический статус, высокая плотность населения, несоблюдение санитарно-гигиенических правил [13]. Выявлен рост инфицирования с возрастом; по некоторым данным, распространенность инфекции выше у мужчин, чем у женщин [14]. Установлена обратная связь между уровнем образования и заражением этим микроорганизмом [15]. Данные о влиянии курения и алкоголя на частоту выявления *H. pylori* противоречивы. В большинстве исследований такой связи не выявлено [16, 17], однако некоторые авторы относят регулярное курение и употребление алкоголя к факторам риска заражения [18], другие отмечают защитный эффект алкоголя [19].

Инфицирование происходит преимущественно от человека к человеку. Бактерии выделяются в слюне, зубном налете и кале, что предполагает орально-оральный и фекально-оральный механизмы передачи. Важное значение имеет внутрисемейное заражение, причем мать играет ключевую роль в передаче инфекции детям [20]. По результатам японского исследования, генетический состав штаммов *H. pylori* был идентичен у 60% детей и матерей [21].

В ходе длительной эволюции *H. pylori* максимальным образом приспособился для успешной жизнедеятельности в собственной биологической нише, условия в которой совершенно неприемлемы для существования подавляющего большинства других микроорганизмов. Ведь основным ме-

стом обитания *H. pylori* является антральный отдел желудка, где бактерия постоянно подвергается воздействию соляной кислоты желудочного сока [22].

Основные свойства *H. pylori*, обеспечивающие его успешное выживание, — подвижность, способность адгезии к желудочному эпителию и устойчивость к очень низким значениям pH. Пройти слизистый барьер и достичь поверхности эпителиальных клеток бактерии помогают спиральная форма и униполярные жгутики. Для нейтрализации агрессивного кислого содержимого желудка все штаммы *H. pylori* производят мультимерный никель-содержащий фермент — уреазу [23]. Фермент присутствует как внутри бактериальной клетки, так и на ее поверхности. Уреаза расщепляет поступающую путем трансудации из плазмы мочевины до аммиака и углекислого газа. Образующееся «аммиачное облако» обеспечивает комфортный для этого микроба уровень pH, 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 благоприятствует контакту бактерии с эпителиальными клетками. Около 20% *H. pylori* прикрепляется к эпителию, при этом бактериальный фермент фосфолипаза повреждает мембрану эпителиоцитов [25].

Прикрепление к эпителию обеспечивается с помощью адгезинов — белков, расположенных на наружной мембране бактерии (outer membrane proteins, OMPs). Как было отмечено выше, адгезины OMPs, среди которых наиболее изучены Bab A, Sab A и Oip A, являются вторым (после уреазы) важнейшим фактором, необходимым для колонизации и реализации патогенного потенциала *H. pylori* [26].

Механизмы врожденного и приобретенного иммунитета не способны полностью элиминировать *H. pylori*. Как известно, иммунный ответ активируется при распознавании бактериальных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) специфическими паттерн-распознающими рецепторами хозяина, к которым относятся Toll-подобные (Toll-like receptors, TLR) и NOD-рецепторы (nucleotide oligomerising domains) [27]. Активация TLR и NOD рецепторов ведет к транскрипции цитокиновых генов и запуску синтеза провоспалительных цитокинов [28].

Однако *H. pylori* удается избежать распознавания TLR макрофагов за счет модуляции компонентов клеточной стенки. Липополисахарид этой бактерии включает три основные единицы: липид А и центральный олигосахарид, ответственные за токсический эффект, а также О-антиген. У большинства бактерий О-антиген является наиболее иммуногенным и хорошо распознаваемым иммунной системой хозяина. Но у *H. pylori* этот компонент состоит из Lewis-антигенов, сходных по структуре с аналогичными антигенами группы крови, вследствие чего липополисахарид *H. pylori* не распознается TLR₄ [29]. Имеются данные, что белок жгутика *H. pylori* флагеллин имеет измененную структуру и также не распознается TLR₅ [30].

О Б З О Р Ы

*Аутоиммунные заболевания и ассоциированные с ними болезни, имеющие возможную связь с инфекцией *H. pylori* [6]*

Аутоиммунные заболевания и ассоциированные с ними болезни	
№ п/п	№ п/п
1. IgA-нефропатия	49. Острый поперечный миелит
2. IgG ₄ -связанные системные заболевания	50. Острый рассеянный энцефаломиелит
3. Аксональная невропатия	51. Очаговая алопеция
4. Антифосфолипидный синдром	52. Палиндромный ревматизм
5. Аутоиммунная гемолитическая анемия	53. Первичный билиарный цирроз
6. Аутоиммунная гиперлипидемия	54. Первичный склерозирующий холангит
7. Аутоиммунная крапивница	55. Периферическая невропатия
8. Аутоиммунная нейтропения	56. Периферический увеит
9. Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура	57. Пернициозная анемия
10. Аутоиммунный ангионевротический отек	58. Полимиозит
11. Аутоиммунный гепатит	59. Псориаз
12. Аутоиммунный миокардит	60. Пузырчатка
13. Аутоиммунный оофорит	61. Пурпура Шенлейна–Геноха
14. Аутоиммунный панкреатит	62. Рассеянный склероз
15. Аутоиммунный полигландулярный синдром	63. Реактивный артрит
16. Аутоиммунный тиреоидит	64. Ревматическая полимиалгия
17. Болезнь Бехчета	65. РА
18. Болезнь Крона	66. Рецидивирующий полихондрит
19. Болезнь Шагаса	67. Саркоидоз
20. Буллезный (пузырный) дерматоз	68. Сахарный диабет 1-го типа
21. Буллезный пемфигоид	69. Синдром Гийена–Барре
22. Гангренозная пиодермия	70. Синдром Гудпасчера
23. Герпетиформный дерматит	71. Синдром Кавасаки
24. Гигантоклеточный артериит	72. Синдром Когана
25. Гигантоклеточный миокардит	73. Синдром Рейно
26. Гипогаммаглобулинемия	74. Синдром Рейтера
27. Глазной рубцующийся пемфигоид	75. СШ
28. Гломерулонефрит	76. СКВ
29. Демиелинизирующая невропатия	77. Системная склеродермия
30. Дерматомиозит	78. Смешанное заболевание соединительной ткани
31. Диффузный токсический зоб	79. Темпоральный артериит
32. Другие васкулиты	80. Тиреоидит Хашимото
33. Идиопатическая воспалительная миопатия	81. Тромбоцитопеническая пурпура
34. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	82. Увеит
35. Идиопатический легочный фиброз	83. Узелковый периартериит
36. Интерстициальный цистит	84. Узловатая эритема
37. Кардиомиопатия	85. Фиброзирующий альвеолит
38. Красный плоский лишай	86. Фибромиалгия
39. Лейкоцитокластический васкулит	87. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия
40. Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз	88. Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит
41. Микроскопический полиангиит	89. Целиакия
42. Миозит	90. Экспериментальный аллергический энцефаломиелит
43. Нарколепсия	91. Эозинофильный фасцит
44. Неврит зрительного нерва	92. Эозинофильный эзофагит
45. Недифференцированное заболевание соединительной ткани	93. Ювенильный артрит
46. Неспецифический язвенный колит	94. Ювенильный диабет
47. Оптикомиелит (болезнь Девика)	95. Язва Муруна
48. Оптиконевромиелит	

Примечание. СШ – синдром Шёгрена; СКВ – системная красная волчанка.

Секреция цитокинов является первой реакцией иммунной системы на поступление бактерии и обуславливает вовлечение в развитие защитной реакции других клеток «воспалительного ответа», прежде всего нейтрофилов [31]. Активация и миграция нейтрофилов регулируются мощным хемоаттрактантом интерлейкином (ИЛ) 8, который образуется под действием ряда вирулентных факторов *H. pylori*, а также белком, активирующим нейтрофилы (neutrophil activating protein, NAP). NAP индуцирует выработку ИЛ12 и ИЛ23 и поддерживает развитие иммунного ответа Th1-типа. ИЛ12 принимает участие в дифференцировке Т-лимфоцитов и также действует как сильный провоспалительный цитокин [32].

Нейтрофилы продуцируют реактивные формы кислорода, обладающие выраженными бактерицидными свойствами. Но *H. pylori* имеет мощный механизм защиты от супероксид-анионов, в частности, связанный с экспрессией ферментов каталазы и супероксиддисмутазы. Кроме того, установлено, что уреазы изменяет рН в фагосомах, что способствует выживанию *H. pylori* в макрофагах [33]. По некоторым данным, эта бактерия не только выживает, но и размножается в макрофагах, эпителиальных и дендритных клетках [34].

Хотя *H. pylori* индуцирует гуморальный и клеточный иммунный ответ, он несовершенен и не позволяет элиминировать этот микроорганизм [35]. Факторы вирулентности бактерии, такие как Vac A (vacuolating cytotoxin A), островок патогенности (cag PAI), белок теплового шока (heat shock protein, HSP 60), способны ингибировать Т-клеточную пролиферацию и нарушать созревание дендритных клеток [36]. Сформировавшиеся в процессе длительной эволюции механизмы ухода от иммунного ответа хозяина способствуют персистенции *H. pylori* и поддержанию хронического воспаления СО желудка.

Таким образом, инфицирование *H. pylori* представляет собой фактор, оказывающий серьезное и постоянное влияние 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 изменения 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. К последней относятся и ревматические заболевания, такие как СШ и болезнь Шёгрена (БШ), СКВ, прогрессирующий системный склероз (ПСС) и РА. Так, имеются данные о большей частоте выявления *H. pylori* у больных СШ и БШ и влиянии этой инфекции на некоторые острофазовые показатели, в частности, СРБ [37]. У больных с СШ и БШ чаще обнаруживался HSP60, относящийся к антигенам *H. pylori* и обладающий способностью вызывать аутоиммунные нарушения [38].

Имеется связь между *H. pylori* и развитием хронического атрофического гастрита при СШ [39]. Обсуждается роль *H. pylori* в возникновении В-лимфом, ассоциирован-

ных с СШ, с учетом не вызывающего сомнений этиологического значения этого микроорганизма при МАЛТ-лимфомах желудка [40]. В то же время есть работы, в которых не подтверждается высокая инфицированность больных БШ *H. pylori* [41].

Данные о влиянии *H. pylori* на развитие СКВ противоречивы. Хотя иммунные нарушения, возникающие вследствие инфекции, могут играть определенную роль в формировании свойственных СКВ аутоантител, тем не менее нет четких данных о том, что при этом заболевании инфицированность *H. pylori* и наличие более патогенных штаммов этого микроорганизма выше, чем в популяции [42, 43]. Так, американские ученые А.Н. Sawalha и соавт. [44] провели масштабное исследование, в котором изучали наличие ряда инфекций, включая *H. pylori*, у 466 больных СКВ и 466 лиц соответствующего пола и возраста без этого заболевания (контрольная группа). Оказалось, что частота инфицирования *H. pylori* у больных СКВ (любопытно, что это касалось лишь афроамериканцев) была достоверно ниже, чем в контроле: 38,1 и 60,2% соответственно ($p=0,0009$). Это позволило авторам предположить наличие определенной протективной роли *H. pylori* при СКВ.

Молекулярная мимикрия *H. pylori* может выступать одним из факторов, провоцирующих системные иммунопатологические изменения, лежащие в основе развития синдрома Рейно и ПСС [45]. По данным японских авторов, *H. pylori* существенно чаще выявляется у больных ПСС, чем в популяции [46]. Иные результаты были получены европейскими учеными: S. Danese и соавт. [47] показали, что частота инфицирования *H. pylori* у больных ПСС не отличалась от таковой у здоровых лиц. Но при этом у 90% больных ПСС выявлялся вирулентный штамм CagA, в то время как в контрольной группе здоровых он обнаруживался лишь в 37% случаев. В относительно недавнем исследовании M. Radic и соавт. [48] выявили четкую связь между активностью ПСС (в частности, выраженностью кожного счета) и наличием *H. pylori*.

Любопытно, что инфицирование *H. pylori* при ПСС ассоциируется с достоверно меньшей частотой развития тяжелого рефлюкс-эзофагита, являющегося характерным проявлением этого заболевания («склеродермический эзофагит») [49].

Данные о роли *H. pylori* в развитии синдрома Рейно абсолютно противоречивы. Так, A. Gasbarrini и соавт. [50] в открытом исследовании продемонстрировали существенное уменьшение выраженности (и даже полное исчезновение в 17% наблюдений) синдрома Рейно у больных, инфицированных *H. pylori*, после успешного курса эрадикации. В то же время в серии более поздних работ опровергается наличие ассоциации между этим микроорганизмом и наличием синдрома Рейно [51–53].

Наибольший интерес, несомненно, представляет оценка значения *H. pylori* в развитии и прогрессировании РА как наиболее распространенного хронического аутоиммунного ревматического заболевания. Как отмечено выше, взаимодействие *H. pylori* и макроорганизма, особенно при развитии активного хронического гастрита, сопровождается значительными иммунными нарушениями и синтезом широкого спектра цитокинов.

Способность *H. pylori* индуцировать гуморальный иммунный ответ и развитие аутоиммунных заболеваний, в частности РА и тромбоцитопенической пурпуры, была показана S. Yamanishi и соавт. [54]. В экспериментальной работе

О Б З О Р Ы

этих авторов обнаружено, что очищенная уреазная бактериальная клетка стимулирует В-лимфоциты *in vitro*, продуцирующие РФ класса IgM, а также антитела к односпиральной ДНК и как следствие – может стать одним из триггеров аутоиммунной реакции.

Близкие данные были получены F. Kobayashi и соавт. [55], которые описали механизм активации клеточного иммунного ответа под влиянием уреазы *H. pylori*. Фиксированный на поверхности бактерии фермент воспринимается рецепторами (TLR₂) иммунных клеток как специфический лиганд. Их взаимодействие приводит к активации синтеза провоспалительных цитокинов и стимуляции В-лимфоцитов, продукции аутоантител и развитию аутоиммунных заболеваний.

K. Sakitani и соавт. [56] выявили на фоне *H. pylori*-ассоциированного гастрита существенное повышение уровня ИЛ32, цитокина, активно участвующего в развитии иммунных реакций при РА и болезни Крона.

Хотя, согласно приведенным выше данным, *H. pylori* теоретически может влиять на развитие РА, тем не менее, не все клинические работы подтверждают этот факт. Так, израильские ученые М.К. Meron и соавт. [57] сравнили наличие антител к *H. pylori* в плазме 187 больных РА и 140 здоровых лиц контрольной группы и не выявили различия в частоте инфицирования: антитела были обнаружены у 80,4 и 80,7% обследованных соответственно.

Датские ученые L.B. Graff и соавт. [58] сопоставили ряд клинических параметров РА у *H. pylori*-позитивных (n=18) и *H. pylori*-негативных (n=41) больных. Существенных различий не выявлено, 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.

Иные данные получены H. Wen и соавт. [59], которые оценили влияние *H. pylori* на активность заболевания у 289 китайских больных РА и анкило-

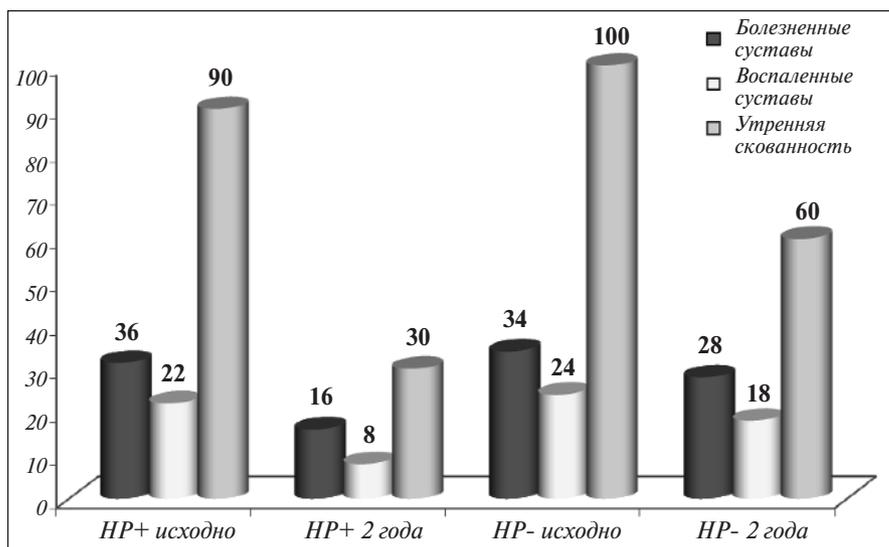


Рис. 1. Влияние эрадикации *H. pylori* на активность РА: клинические параметры [60]. Здесь и на рис 2, 3: сравнение группы из 28 *H. pylori*-позитивных (HP+) и 30 *H. pylori*-негативных (HP-) больных

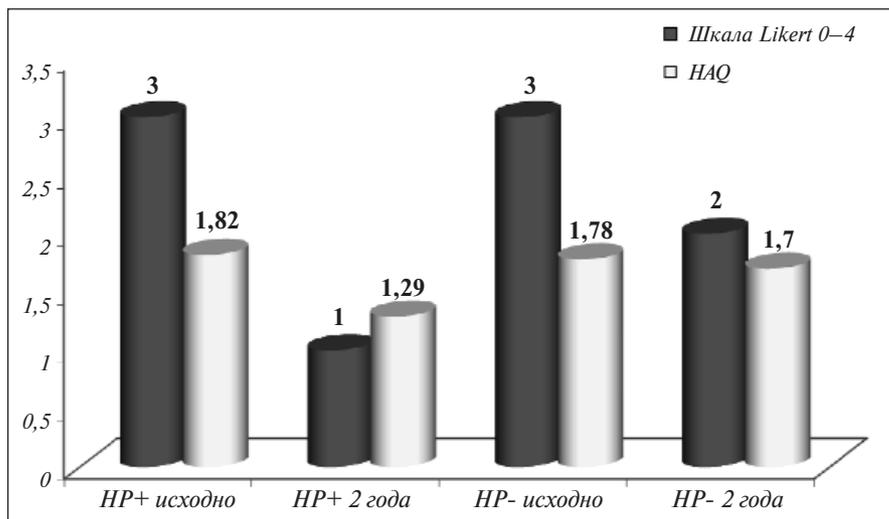


Рис. 2. Влияние эрадикации *H. pylori* на активность РА: шкала Likert и индекс HAQ [60]

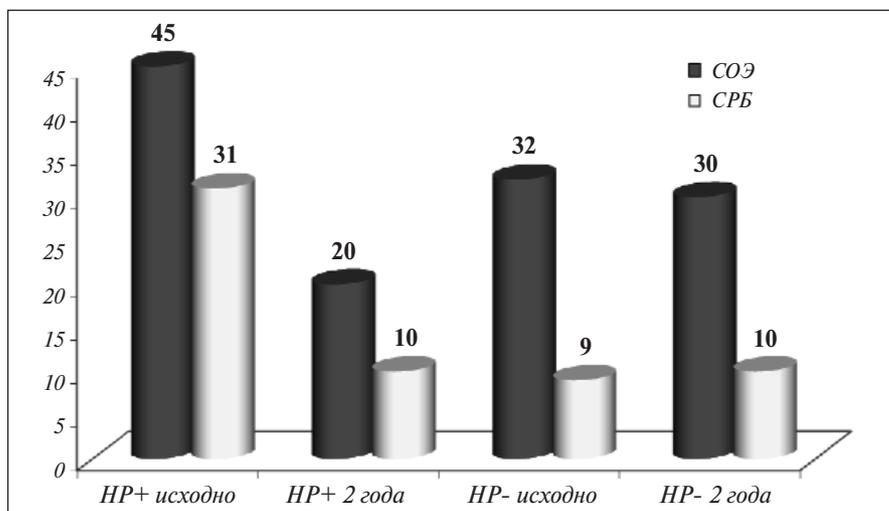


Рис. 3. Влияние эрадикации *H. pylori* на активность РА: СОЭ и СРБ [60]

зирующим спондилитом (АС). Этот микроорганизм был выявлен у 88 и 90% больных (в среднем — у 89%), т. е. достоверно чаще в сравнении с лицами без ревматической патологии (контроль), у которых инфицирование составляло всего 42% ($p < 0,01$). При этом наличие *H. pylori* ассоциировалось с достоверно большей ($p < 0,05$) активностью как РА (DASD28), так и АС (BASDAI).

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

Так, P. Zentilin и соавт. [60] оценили эффект эрадикации *H. pylori* у 28 больных РА. Контроль составили 30 *H. pylori*-негативных больных РА. В дальнейшем каждые 4 мес в течение 2 лет определяли показатели активности РА в обеих группах больных. Согласно полученным данным, в группе пациентов после эрадикации отмечалось значительное улучшение клинических параметров РА, а также снижение СОЭ, уровня фибриногена, α_2 -глобулина, антинуклеарных антител в сравнении с пациентами, исходно не инфицированными *H. pylori* (рис. 1–3).

A. El-Hewala и соавт. [61] оценили влияние эрадикации *H. pylori* на активность РА у 15 инфицированных больных. Контроль составили 23 больных РА, у которых *H. pylori* не выявлен. Через 2 мес после успешной эрадикации отмечалось достоверное снижение активности РА — числа воспаленных и болезненных суставов, DAS28, боли по визуальной аналоговой шкале и HAQ. При этом активность РА у больных после эрадикации оказалась достоверно ниже, чем у исходно *H. pylori*-негативных пациентов.

Интересные данные представлены в недавно опубликованной работе Z. Shariaty и соавт. [62], которые оценили влияние инфекции *H. pylori* на показатели активности у

100 больных РА. Данный микроорганизм был выявлен у 39% обследованных. Сравнение больных, инфицированных *H. pylori* и не имевших этого микроорганизма, показало достоверное отличие по числу болезненных и воспаленных суставов ($3,80 \pm 2,76$ и $2,00 \pm 1,83$; $3,3 \pm 2,13$ и $1,85 \pm 1,78$ соответственно; $p < 0,05$), но не по показателям DAS28, СОЭ, СРБ, уровню ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду. В дальнейшем 20 больным, инфицированным *H. pylori*, была проведена стандартная схема эрадикации, а 20 исходно *H. pylori*-негативных пациентов составили контрольную группу. Через 1 год после эрадикации число болезненных и воспаленных суставов снизилось в обеих группах, но осталось большим в группе исходно *H. pylori*-позитивных больных ($p < 0,05$). Также отмечалась отчетливая позитивная динамика DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ, причем в группе больных после эрадикации эта динамика оказалась достоверно более существенной ($p < 0,05$). Таким образом, это исследование также косвенно подтверждает взаимосвязь *H. pylori* и активности РА. Хотя эрадикация этого микроорганизма не привела к значительному улучшению, тем не менее такая тенденция наблюдалась.

Таким образом, имеются как экспериментальные, так и клинические доказательства влияния *H. pylori* на развитие и прогрессирование РА. В нескольких небольших работах показано позитивное воздействие эрадикации *H. pylori* на активность РА. Это очень интересные данные, но уровень доказательств относительно невысок. Требуется дальнейшие, более масштабные, исследования в этом направлении. Представляется, что изучение влияния *H. pylori* на активность РА особенно важно для российской медицинской практики, поскольку в российской популяции инфицированность этим микроорганизмом достаточно высока.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? Русский Медицинский Журнал. 2002;10(22):1009-12. [Nasonov EL. Why the early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis is necessary? *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2002;10(22):1009-12. (In Russ.)].
2. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение 1). Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):472-84. [Nasonov EL, Karateev DE, Satybalдыеv AM, et al. rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian arthritis registry data (communication I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):472-84. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
3. Фоломеева ОМ, Насонов ЕЛ, Андрианова ИА и др. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное эпидемиологическое исследование. Научно-практическая ревматология. 2010;48(1):50-60. [Folomeeva OM, Nasonov EL, Andrianova IA, et al. Rheumatoid arthritis in rheumatological care of Russia: the severity of the disease in a russian patient population: a cross-sectional epidemiological study (RAISER). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(1):50-60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1406
4. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. Научно-практическая ревматология. 2012;50(3):10–2. [Balabanova RM, Erdes ShF. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000–2010. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):10–2. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-702
5. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984 Jun 16;1(8390):1311-5.
6. Smyk DS, Koutsoumpas AL, Mytilinaiou MG, et al. Helicobacter pylori and autoimmune disease: cause or bystander. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 21;20(3):613-29. doi: 10.3748/wjg.v20.i3.613.
7. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Jul;19(3):449-90. doi:10.1128/CMR.00054-05.
8. Goodwin CS, Armstrong JA. Microbiological aspects of Helicobacter pylori (Campylobacter pylori). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1990 Jan;9(1):1-13.
9. Sato F, Saito N, Konishi K, et al. Ultrastructural observation of Helicobacter pylori in glucose-supplemented culture media. *J Med Microbiol*. 2003 Aug;52 (Pt 8):675-9.
10. Dworkin J. Form equals function? Bacterial shape and its consequences for pathogenesis. *Mol Microbiol*. 2010 Nov;78(4):792-5.
11. Chaput C, Ecobichon C, Pouradier N, et al. Role of the N-Acetylmuramoyl-l-Alanyl Amidase, AmiA, of Helicobacter pylori in Peptidoglycan Metabolism, Daughter Cell Separation, and Virulence. *Microb Drug Resist*. 2016 Sep;22(6):477-86. doi: 10.1089/mdr.2016.0070. Epub 2016 Jul 22.

О Б З О Р Ы

12. Маев ИВ, Самсонов АА, Андреев ДН, Гречушников ВБ. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. Клиническая медицина. 2013;91(8):4-13. [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, Grechushnikov VB. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection. *Klinicheskaya meditsina*. 2013;91(8):4-13. (In Russ.)].
13. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2014 Sep;19 Suppl 1:1-5. doi: 10.1111/hel.12165.
14. Khalifa MM, Sharaf RR, Aziz RK. *Helicobacter pylori*: a poor man's gut pathogen? *Gut Pathog*. 2010 Mar 31;2(1):2. doi: 10.1186/1757-4749-2-2.
15. Mana F, Vandebosch S, Miendje Deyi V, et al. Prevalence of and risk factors for *H. pylori* infection in healthy children and young adults in Belgium anno 2010/ 2011. *Acta Gastroenterol Belg*. 2013 Dec; 76(4):381-5.
16. Hollander WJ, Holster IL, Hoed CM, et al. Ethnicity is a strong predictor for *Helicobacter pylori* infection in young women in a multi-ethnic European city. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Nov;28(11): 1705-11. doi: 10.1111/jgh.12315.
17. Benajah DA, Lahbabi M, Alaoui S, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* and its recurrence after successful eradication in a developing nation (Morocco). *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013 Nov;37(5): 519-26. doi: 10.1016/j.clinre.2013.02.003. Epub 2013 Apr 6.
18. Hanafi MI, Mohamed AM. *Helicobacter pylori* infection: seroprevalence and predictors among healthy individuals in Al Madinah, Saudi Arabia. *J Egypt Public Health Assoc*. 2013 Apr;88(1):40-5. doi: 10.1097/01.EPX.0000427043.99834.a4.
19. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the 13C-Urea breath test. *BMC Public Health*. 2013 Dec 21;13:1215. doi: 10.1186/1471-2458-13-1215.
20. Sierra MS, Hastings EV, Fagan-Garcia K, et al. Epidemiology, transmission and public health implications of *Helicobacter pylori* infection in Western countries. *Helicobacter pylori*: a worldwide perspective. 2014: 25-79. doi: 10.2174/9781608057375114010006
21. Yokota S, Konno M, Fujiwara S, et al. Intrafamilial, preferentially mother-to-child and intranspousal, *Helicobacter pylori* infection in Japan determined by multilocus sequence typing and random amplified polymorphic DNA fingerprinting. *Helicobacter*. 2015 Oct;20(5):334-42. doi: 10.1111/hel.12217. Epub 2015 Feb 9.
22. Roesler BM, Rabelo-Goncalves EM, Zeitune JM. Virulence Factors of *Helicobacter Pylori*: A Review. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2014 Mar 27;7:9-17. doi: 10.4137/CGast.S13760. eCollection 2014.
23. Montecucco C, Rapuolli R. Living dangerously: how *Helicobacter pylori* survives in the human stomach. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001 Jun;2(6):457-66.
24. Schoep TD, Fulurija A, Good F, et al. Surface properties of *Helicobacter pylori* urease complex are essential for persistence. *PLoS One*. 2010 Nov 29;5(11):e15042. doi: 10.1371/journal.pone.0015042.
25. Schreiber S, Konradt M, Groll C, et al. The spatial orientation of *Helicobacter pylori* in the gastric mucus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Apr 6;101(14):5024-9. Epub 2004 Mar 25.
26. Smolka AJ, Backert S. How *Helicobacter pylori* infection controls gastric acid secretion. *J Gastroenterol*. 2012 Jun;47(6):609-18. doi: 10.1007/s00535-012-0592-1. Epub 2012 May 8.
27. Cadamuro AC, Rossi AF, Maniezzo NM, Silva AE. *Helicobacter pylori* infection: host immune response, implications on gene expression and microRNAs. *World J Gastroenterol*. 2014 Feb 14;20(6):1424-37. doi: 10.3748/wjg.v20.i6.1424.
28. Lee MS, Kim YJ. Signaling pathways downstream of pattern-recognition receptors and their cross talk. *Annu Rev Biochem*. 2007;76:447-80.
29. Wang G, Ge Z, Rasko DA, Taylor DE. Lewis antigens in *Helicobacter pylori*: biosynthesis and phase variation. *Mol Microbiol*. 2000 Jun;36(6):1187-96.
30. Andersen-Nissen E, Smith KD, Strobe KL, et al. Evasion of toll-like receptor 5 by flagellated bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jun 28;102(26):9247-52. Epub 2005 Jun 13.
31. Telford JL, Covacci A, Rappuoli R. Immunobiology of *Helicobacter pylori* infection. *Curr Opin Immunol*. 1997 Aug; 9(4):498-503.
32. Satin B, Del Giudice G, Della Bianca V, et al. The neutrophil-activating protein (HP-NAP) of *Helicobacter pylori* is a protective antigen and a major virulence factor. *J Exp Med*. 2000 May 1;191(9):1467-76.
33. Schwartz JT, Allen LA. Role of urease in megasome formation and *Helicobacter pylori* survival in macrophages. *J Leukoc Biol*. 2006 Jun;79(6):1214-25. Epub 2006 Mar 16.
34. Dubois A, Boren T. *Helicobacter pylori* is invasive and it may be a facultative intracellular organism. *Cell Microbiol*. 2007 May;9(5):1108-16. Epub 2007 Mar 26. doi:10.1111/j.1462-5822.2007.00921.x.
35. O'Keefe J, Moran AP. Conventional, regulatory, and unconventional T cells in the immunologic response to *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2008 Feb;13(1):1-19. doi: 10.1111/j.1523-5378.2008.00559.x.
36. Käbisch R, Mejias-Luque R, Gerhard M. Involvement of Toll-like receptors on *Helicobacter pylori*-induced immunity. *PLoS One*. 2014 Aug 25;9(8):e104804. doi: 10.1371/journal.pone.0104804. eCollection 2014.
37. Showji Y, Nozawa R, Sato K, Suzuki H. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with connective tissue diseases. *Microbiol Immunol*. 1996; 40(7):499-503.
38. Aragona P, Magazzu G, Macchia G, et al. Presence of antibodies against *Helicobacter pylori* and its heat-shock protein 60 in the serum of patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 1999 Jun;26(6):1306-11.
39. Sorrentino D, Faller G, DeVita S, et al. *Helicobacter pylori* associated antigastric autoantibodies: role in Sjögren's syndrome gastritis. *Helicobacter*. 2004 Feb;9(1):46-53.
40. Thieblemont C, Bertoni F, Copie-Bergman C, et al. Chronic inflammation and extra-nodal marginal-zone lymphomas of MALT-type. *Semin Cancer Biol*. 2014 Feb;24:33-42. doi: 10.1016/j.semcancer.2013.11.005. Epub 2013 Dec 9.
41. Theander E, Nilsson I, Manthorpe R, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2001 Nov-Dec;19(6):633-8.
42. Francis L, Perl A. Infection in systemic lupus erythematosus: friend or foe? *Int J Clin Rheumatol*. 2010 Feb 1;5(1):59-74.
43. Magen E, Delgado JS. *Helicobacter pylori* and skin autoimmune diseases. *World J Gastroenterol*. 2014 Feb 14;20(6):1510-6. doi: 10.3748/wjg.v20.i6.1510.
44. Sawalha AH, Schmid WR, Binder SR, et al. Association between systemic lupus erythematosus and *Helicobacter pylori* seronegativity. *J Rheumatol*. 2004 Aug;31(8):1546-50.
45. Hamamdžić D, Kasman LM, LeRoy EC. The role of infectious agents in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002 Nov;14(6):694-8.
46. Yazawa N, Fujimoto M, Kikuchi K, et al. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with systemic sclerosis: association with esophageal involvement. *J Rheumatol*. 1998 Apr;25(4):650-3.
47. Danese S, Zoli A, Cremonini F, Gasbarrini A. High prevalence of *Helicobacter pylori* type I virulent strains in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2000 Jun;27(6):1568-9.
48. Radic M, Kaliterna DM, Bonacin D, et al. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for disease severity in systemic sclerosis? *Rheumatol Int*. 2013 Nov;33(11):2943-8. doi: 10.1007/s00296-012-2585-z. Epub 2012 Dec 6.
49. Yamaguchi K, Iwakiri R, Hara M, et al. Reflux esophagitis and *Helicobacter pylori* infection in patients with scleroderma. *Intern Med*. 2008;47(18):1555-9. Epub 2008 Sep 16.
50. Gasbarrini A, Massari I, Serricchio M, et al. *Helicobacter pylori* eradication ameliorates primary Raynaud's phenomenon. *Dig Dis Sci*. 1998 Aug;43(8):1641-5.
51. Savarino V, Sulli A, Zentilin P, et al. No evidence of an association between *Helicobacter pylori* infection and Raynaud phenomenon. *Scand J Gastroenterol*. 2000 Dec;35(12):1251-4.

О Б З О Р Ы

52. Sulli A, Serio B, Savarino V, Cutolo M. Lack of correlation between gastric Helicobacter pylori infection and primary or secondary Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2000 Jul;27(7):1820-1.
53. Herve F, Cailleux N, Benhamou Y, et al. Helicobacter pylori prevalence in Raynaud's disease. *Rev Med Interne*. 2006 Oct;27(10):736-41. Epub 2006 Jul 21.
54. Yamanishi S, Iizumi T, Watanabe E, et al. Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by Helicobacter pylori urease. *Infect Immun*. 2006 Jan;74(1):248-56.
55. Kobayashi F, Watanabe E, Nakagawa Y, et al. Production of autoantibodies by murine B-1a cells stimulated with Helicobacter pylori urease through toll-like receptor 2 signaling. *Infect Immun*. 2011 Dec;79(12):4791-801. doi: 10.1128/IAI.05808-11. Epub 2011 Sep 26.
56. Sakitani K, Hirata Y, Hayakawa Y, et al. Role of interleukin-32 in Helicobacter pylori-induced gastric inflammation. *Infect Immun*. 2012 Nov; 80(11):3795-803. doi: 10.1128/IAI.00637-12. Epub 2012 Aug 13.
57. Meron MK, Amital H, Shepshelovich D, et al. Infectious aspects and the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010 Apr;38(2-3):287-91. doi: 10.1007/s12016-009-8158-6.
58. Graff LB, Andersen LP, Gernow A, et al. Helicobacter pylori and rheumatoid arthritis. *J PreClin Clin Res*. 2007;1(1):68-73.
59. Wen H, Luo J, Li J, Li X. Helicobacter pylori infection in rheumatic diseases. *Arthr Res Ther*. 2012;14(Suppl 1):P74 doi: 10.1186/ar3675
60. Zentilin P, Serio B, Dulbecco P, et al. Eradication of Helicobacter pylori may reduce disease severity in rheumatoid arthritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Jul;16(7):1291-9.
61. El-Hewala AE, Khamis SS, Soliman SG, et al. Study of the effect of treatment of Helicobacter pylori on rheumatoid arthritis activity. *Menoufia Medical Journal*. 2015; 28(2):319-24.
62. Shariaty Z, Sheykhan M, Dolatshahi S, et al. Evaluating the Effects of Helicobacter pylori Eradication on Clinical Course of Rheumatoid Arthritis. *Razavi Int J Med*. 2015;3(3):8-12. doi: 10.17795/rjim30563

Поступила 1.03.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.