

Особенности динамики лабораторных показателей при эрадикации *Helicobacter pylori* у больных ревматоидным артритом

В. А. Александров^{1, 2}, Е. А. Загороднева¹, Н. В. Александрова², Е. Г. Черкесова¹,
Л. Н. Шилова¹, А. В. Александров^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А. Б. Зборовского», Волгоград

РЕЗЮМЕ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) способна участвовать в патогенезе ряда аутоиммунных заболеваний, активно поддерживая хроническое воспаление и стимулируя общий иммунный ответ. Фактор вирулентности *H. pylori* – цитотоксин-ассоциированный ген А (*CagA*) связан с более серьезными воспалительными реакциями, увеличением риска неблагоприятных клинических последствий и способен оказывать влияние на эффективность эрадикации инфекции у больных ревматоидным артритом (РА).

Цель исследования. Оценить лабораторные параметры эффективности эрадикации *H. pylori* у больных РА при наличии хронического инфицирования штаммом, кодирующим ассоциированный с цитотоксином ген А.

Материалы и методы. В исследование было включено 40 женщин с РА и подтвержденной хронической инфекцией *H. pylori* (средний возраст 55,5±8,7 лет; средняя длительность заболевания 13,9±9,1 года; DAS-28 3,96±0,56 балла). *CagA*-IgG ассоциированная инфекция *H. pylori* подтверждена у 22 (группа I, *CagA*+) и не установлена у 18 (группа II, *CagA*-) пациенток. Все больные РА прошли курс эрадикационной терапии *H. pylori*.

Результаты. Процесс эрадикации *H. pylori* наиболее значимо отразился на лабораторных показателях больных РА, отрицательных по *CagA* (группа II). В данной группе существенно снизились уровни ревматоидного фактора ($p=0,028$), С-реактивного белка (СРБ, $p=0,001$), интерлейкина-6 (ИЛ-6, $p=0,002$), фактора некроза опухоли альфа ($p=0,023$), ангиопоэтин-подобного белка 3 типа ($p=0,026$) и антител к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП, $p=0,016$). У пациентов из I группы (*CagA*+) большинство показателей оставалось практически неизменными ($p>0,05$), за исключением СРБ ($p=0,01$) и ИЛ-6 ($p=0,011$). В краткосрочной перспективе успешность эрадикации у пациентов с *CagA*+ была достоверно ниже, чем у больных с *CagA*- ($p=0,033$). Более того, при сочетании *CagA*+ и высоких титров АЦЦП и антител к модифицированному цитрулинированному виментину подтверждение успешной эрадикации *H. pylori* в установленные сроки происходило крайне редко ($p=0,009$).

Выводы. Эффективность эрадикации *H. pylori* у больных РА зависит от наличия хронического инфицирования штаммом, кодирующим ассоциированный с цитотоксином ген А, и уровня антител к цитрулинированным белкам, что должно учитываться при выборе терапевтического воздействия, направленного на уничтожение *H. pylori* в данной группе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, инфекция, лабораторная диагностика, *Helicobacter pylori*, белок *CagA*, эрадикация.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Peculiarities of laboratory parameters dynamics during helicobacter pylori eradication in patients with rheumatoid arthritis

V. A. Aleksandrov^{1, 2}, E. A. Zagorodneva¹, N. V. Aleksandrova², E. G. Cherkesova¹,
L. N. Shilova¹, A. V. Aleksandrov^{1, 2}

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology n.a. A. B. Zborovsky, Volgograd, Russia

SUMMARY

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is able to participate in the pathogenesis of a number of autoimmune diseases, actively maintains chronic inflammation and stimulates the systemic immune response. The virulence factor of *H. pylori* is cytotoxin-associated gene A (*CagA*) is associated with more severe inflammatory reactions, increased risk of poor clinical outcomes and is able to influence the efficacy of infection eradication in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Purpose of the study. To evaluate laboratory parameters of *H. pylori* eradication efficacy in RA patients with chronic infection with the strain encoding cytotoxin-associated gene A.

Materials and methods. Forty women with RA and confirmed chronic *H. pylori* infection were included in the study (mean age 55.5±8.7 years; mean disease duration 13.9±9.1 years; DAS-28–3.96±0.56). *CagA*-IgG associated *H. pylori* infection was diagnosed in 22 (group I, *CagA*+) and not diagnosed in 18 (group II, *CagA*-) patients. All RA patients underwent a course of *H. pylori* eradication therapy.

Results. The process of *H. pylori* eradication had the most significant effect on laboratory parameters of *CagA*-negative RA patients (group II). In this group the levels of rheumatoid factor ($p=0,028$), C-reactive protein (CRP, $p=0,001$), interleukin-6 (IL-6, $p=0,002$), tumor necrosis factor alpha ($p=0,023$), angiopoietin-like protein type 3 ($p=0,026$) and antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP, $p=0,016$) decreased significantly. In patients from group I (*CagA*+) most parameters remained practically unchanged ($p>0,05$), except for CRP ($p=0,01$) and IL-6 ($p=0,011$). In the short term, the success of eradication in *CagA*+ patients was significantly lower than in *CagA*- patients ($p=0,033$). Moreover, confirmation of successful eradication of *H. pylori* within the established period of time was extremely rare ($p=0,009$) in the combination of *CagA*+ and high titers of ACCP and antibodies to modified citrullinated vimentin.

Conclusions. The effectiveness of *H. pylori* eradication in RA patients depends on the presence of chronic infection with the strain encoding the cytotoxin-associated gene A and the level of antibodies to citrullinated proteins, which should be taken into account when choosing the therapeutic effect on *H. pylori* in this group.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis, infection, laboratory diagnosis, *Helicobacter pylori*, *CagA* protein, eradication.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Helicobacter pylori (*H. pylori*) – широко распространенная грамотрицательная, микроаэрофильная, внеклеточная бактерия спиралевидной формы, обладающая уникальной способностью колонизировать слизистую оболочку желудка человека, что связывают с развитием и прогрессированием различных желудочно-кишечных заболеваний (от хронического гастрита антрального отдела желудка до рака желудка) [1]. Считается, что *H. pylori* является одним из самых распространенных патогенов (до 50 % населения всего земного шара), но активное проявление заболевания отмечается лишь у меньшинства пациентов [2, 3]. В России инфекцию *H. pylori* обнаруживают у 65–92 % взрослых (в зависимости от различных регионов) [4]. Являясь очень стойкой инфекцией и оставаясь длительное время асимптомной, *H. pylori* распространяется преимущественно в развивающихся странах, а также у пожилых людей, причем в регионах с высокой распространенностью часто отмечаются повторные случаи инфекции.

H. pylori вызывает воспаление, характеристики которого зависят от типа штамма и реакции хозяина на инфекцию [5]. Результаты многочисленных исследований дают основание предполагать, что *H. pylori* способна активно поддерживать хроническое воспаление и участвовать в этиопатогенезе ряда аутоиммунных заболеваний [6–9]. Постоянное присутствие в слизистой оболочке желудка и реализация различных механизмов, связанных с *H. pylori*, могут приводить к хронической активации иммунной системы, вызывая системные нарушения иммунного равновесия и провоцируя развитие разнообразных аутоиммунных реакций [10]. Важными факторами, оказывающими влияние на иммунные клетки и способствующие гиперпродукции аутоиммунных антител, являются два наиболее исследованных фактора вирулентности *H. pylori* – цитотоксин-ассоциированного гена А (CagA) и гена вакуолизирующего цитотоксина А (VacA), причем наличие CagA ассоциируется с более серьезными воспалительными реакциями и увеличением риска неблагоприятных клинических последствий [11, 12].

Однако следует отметить, что также существуют доказательства симбиотических отношений между человеком и *H. pylori* как защитного фактора против хронических иммуноопосредованных заболеваний [13], в том числе и ревматоидного артрита [14]. *H. pylori* может вызывать толерогенное состояние в дендритных клетках и стимулировать выработку регуляторных Т-лимфоцитов [15].

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся преимущественно симметричным эрозивным артритом, поражающим мелкие, средние и крупные суставы. При РА в патологический процесс могут вовлекаться и другие (внесуставные) системы организма [16]. Несколько экологических, генетических и клиничко-лабораторных факторов способствуют возникновению и тяжести заболевания [17]. Высказываются предположения, что РА может развиваться в том случае, когда генетически восприимчивый человек испытывает воздействие окружающей среды (например, инфекционным агентом), способное вызвать адаптивные реакции, связанные с аутоиммунитетом [18, 19]. Имеющиеся в настоящий момент

данные о взаимосвязи инфекции *H. pylori* и патогенетических факторов РА противоречивы [15, 20–22]. Тем не менее, имеются сведения о значительном улучшении как клинических, так и лабораторных показателей после успешной эрадикации инфекции *H. pylori* у больных РА, но данные об особенностях данного вида терапии у пациентов с CagA-IgG ассоциированной инфекцией *H. pylori* немногочисленны.

Цель исследования

Оценить лабораторные параметры эффективности эрадикации *H. pylori* у больных ревматоидным артритом при наличии хронического инфицирования штаммом, кодирующим ассоциированный с цитотоксином ген А.

Материалы и методы

На первом этапе исследования было проведено клиничко-лабораторное обследование 92 женщин (средний возраст – 55,5±9,6 года; средняя длительность заболевания – 8,5 [7,0; 9,5] года) преимущественно с умеренной активностью РА, 68,5 % из которых имели лабораторное подтверждение хронической инфекции *H. pylori*. Подробное описание клинических и лабораторных показателей данной группы больных, а также результаты изучения взаимосвязи хронического инфицирования штаммом *H. pylori*, кодирующим ассоциированный с цитотоксином ген А (CagA), и иммунологических процессов, протекающих у серопозитивных по антителам к цитруллинированным белкам больных РА, представлено нами ранее [23].

Из 63 больных РА с наличием хронической инфекции *H. pylori*, обнаруженной на первом этапе в процессе клиничского обследования при обязательном наличии положительного результата определения IgG-антител к *H. pylori* (тест-система «Anti-Helicobacter pylori ELISA (IgG)», Euroimmun, Германия), пройти эрадикационную терапию согласились 40 человек, причем из группы положительной по CagA таких пациентов оказалось 78,6 %, а из группы отрицательной по CagA – только 51,4 %.

Все образцы сыворотки больных РА были проанализированы на наличие суммарных антител к антигену CagA *Helicobacter pylori* с использованием тест-системы производства «Вектор-Бест» (Россия) и подтверждены на наличие *Helicobacter pylori* CagA-IgG ассоциированной инфекции методом иммуноблота (набор «gcomLine Helicobacter IgG 2.0», Mikrogen, Germany). Определение IgM-ревматоидного фактора (IgM-РФ; норма до 20 МЕ/мл) и С-реактивного белка (СРБ; норма до 6 мг/л) было проведено методом латекс-агглютинации. ELISA-тест был использован для количественного определения уровней интерлейкин-6 (ИЛ-6; «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» Вектор-Бест, Россия; норма до 10 пг/мл) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа; «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» Вектор-Бест, Россия; норма до 10 пг/мл), а также сывороточных антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; «Anti-CCP hs» Orgentec Diagnostika; норма до 20 Ед/мл), антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ; «Anti-MCV» Orgentec Diagnostika; норма до 20 Ед/мл), уровня ангиопоэтин-подобного белка 3-го типа (АППБ-3; «Human Angiopoietin-like Protein 3 ELISA», Bio Vendor). Образцы были собраны до начала эрадикационной терапии и через 4–6 недель после ее завершения.

Выбор варианта и продолжительности эрадикационной терапии проводился врачом-гастроэнтерологом и основывался на данных индивидуального обследования. Влияние различных вариантов эрадикации *H. pylori* на динамику клинико-лабораторных показателей у пациентов с РА в данном исследовании не рассматривалось. Учитывая высокую вариабельность оценки успешности эрадикации *H. pylori*, всем пациентам было рекомендовано получить в последующем данные о результатах проведенного лечения (не ранее чем через 1 месяц после окончания эрадикационной терапии) [4]. На момент завершения исследования представленные пациентами результаты как инвазивных (эндоскопических), так и неинвазивных методов (дыхательные тесты и/или определение антигена *H. pylori* в кале) подтвердили эрадикацию инфекции в 62,5% случаев (у 25 пациентов с РА).

Статистический анализ. Описательная статистика использовалась для изучения распределения основных характеристик пациентов с РА. Категориальные переменные были выражены в абсолютных величинах (n) и процентах (%). Проводился предварительный анализ на соответствие закону нормального распределения всех количественных показателей. Выборочные характеристики отображались как среднее (M) и стандартное отклонение (SD) для нормально распределенных величин или в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала ([Q1; Q3]) для величин с распределением, отличным от нормального. При сравнении зависимых выборок были использованы (по обстоятельствам) t-test и тест Уилкоксона (W-test). Для анализа различий частот переменных в группах использовали критерий χ^2 . Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc, USA). Уровень $p < 0,05$ считался порогом статистической значимости.

Результаты

В исследование было включено 40 женщин с РА и подтвержденной хронической инфекцией *H. pylori*, CagA-IgG ассоциированная инфекция отмечена у 22 пациенток. Клинико-лабораторная характеристика больных РА представлена в *таблице 1*.

Все пациентки с РА, прошедшие курс эрадикационной терапии *H. pylori*, в зависимости от результатов определения *Helicobacter pylori* CagA-IgG были распределены на две группы: группа I (n=22) – CagA+, изначально положительный результат определения anti-CagA-IgG; группа II (n=18) – CagA-, изначально отрицательный результат определения anti-CagA-IgG. Представленные группы были сопоставимы по исследуемым клиническим и демографическим показателям ($p > 0,05$).

Исходная клиническая активность заболевания (по индексу DAS-28) была сходной в двух группах и не претерпела существенных изменений к завершению исследования ($p > 0,05$). После эрадикации *H. pylori* в общей группе больных РА уровни некоторых показателей (С-реактивного белка, ИЛ-6, АППБ-3) заметно снизились ($p < 0,01$), а других (DAS-28, IgM-РФ, АЦЦП, АМЦВ) остались практически неизменными ($p > 0,05$). Динамика лабораторных показателей

Таблица 1
Описательная статистика пациентов с РА и наличием хронической инфекции *Helicobacter pylori*

Показатели	Результат
Возраст в годах	55,5 ± 8,7
Длительность РА, лет	13,9 ± 9,1
Индекс активности DAS28-СОЭ, баллы	3,96 ± 0,56
Инфицирование штаммом <i>H. pylori</i> , кодирующим ассоциированный с цитотоксином ген А (CagA), n (%)	22 (55%)
Серопозитивность по IgM-РФ, n (%)	24 (60%)
Серопозитивность по АЦЦП, n (%)	32 (80%)
Серопозитивность по АМЦВ, n (%)	30 (75%)
Интерлейкин-6, пг/мл	12,2 ± 6,89
ФНО-альфа, пг/мл	1,32 ± 0,68
С-реактивный белок, мг/л	10,3 [4,7; 21,6]
Курение (на момент исследования), n (%)	10 (25%)

Примечание: IgM-РФ – ревматоидный фактор класса IgM; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; АМЦВ – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину; ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа.

Таблица 2
Уровни лабораторных маркеров РА в группах пациентов с хронической инфекцией *Helicobacter Pylori* после проведения эрадикационной терапии

Показатель	Группа I, CagA(+)		Группа II, CagA(-)	
	До	После	До	После
IgM-РФ, МЕ/мл	27,5 [2; 88]	27 [4; 69]	37,7 [0,5; 94]	36 [6,8; 52] *
СРБ, мг/л	8,8 [2,7; 18]	8,5 [2,6; 13] *	17,8 [6,7; 25]	11,4 [4,2; 18] *
ИЛ-6, пг/мл	12,3 ± 5,87	10,6 ± 4,65 *	12,1 ± 8,16	7,91 ± 4,83 *
ФНО-альфа, пг/мл	1,21 ± 0,65	1,19 ± 0,59	1,34 ± 0,73	1,09 ± 0,69 *
АППБ-3, нг/мл	664 ± 201	621 ± 196	640 ± 137	542 ± 194 *
АЦЦП, Ед/мл	180 [74; 860]	218 [69; 820]	61,8 [23; 249]	24,0 [19; 150] *
АМЦВ, Ед/мл	72,5 [43; 186]	83,5 [49; 167]	54,0 [25; 119]	50,2 [26; 86]

Примечание: * – внутригрупповые различия (до/после) при $p < 0,05$; IgM-РФ – ревматоидный фактор класса IgM; СРБ – С-реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа; АППБ-3 – ангиопоэтин-подобный белок 3-го типа; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; АМЦВ – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину.

в зависимости от наличия у пациентов CagA-IgG ассоциированной инфекции *H. pylori*, представлена в *таблице 2*.

Процесс эрадикации *H. pylori* наиболее значимо отразился на лабораторных показателях больных РА, отрицательных по CagA (группа II). В данной группе существенно снизились уровни IgM-РФ (W-test, $Z=2,2$, $p=0,028$), СРБ (W-test, $Z=3,24$, $p=0,001$), ИЛ-6 (t-test, $p=0,002$), ФНО-альфа (t-test, $p=0,023$), АППБ-3 (t-test, $p=0,026$) и АЦЦП (W-test, $Z=2,42$, $p=0,016$); не наблюдалось изменений только в содержании АМЦВ (W-test, $p=0,07$).

Примечательно, что в I группе (CagA+) в течение того же периода времени большинство показателей оставались практически неизменными ($p > 0,05$), за исключением С-реактивного белка (W-test, $Z=2,76$, $p=0,01$) и ИЛ-6 (t-test, $p=0,011$). Также было отмечено, что в краткосрочной перспективе успешность эрадикации у пациентов из I группы была достоверно ниже, чем у больных из группы II

(10/22 и 15/18 соответственно; критерий χ^2 с поправкой Йейтса = 4,55, $p=0,033$). Более того, среди лиц с CagA-IgG ассоциированной инфекцией *H. pylori* и с достоверно положительными результатами определения АЦЦП и АМЦВ (при значениях обоих показателей > 60 МЕ/мл; $n=10$) подтверждение успешной эрадикации *H. pylori* в установленные сроки происходило крайне редко (1/10 против 9/12; критерий χ^2 с поправкой Йейтса = 6,86, $p=0,009$).

Обсуждение

Считается, что эрадикация *H. pylori* может способствовать улучшению активности РА у инфицированных пациентов. Изучение динамики клинических характеристик пациентов с РА после эрадикации *H. pylori* в данном исследовании не проводилось, так как предполагает, по нашему мнению, более длительное наблюдение и более обширную выборку пациентов с различной активностью патологического процесса. Ebrahimi A. и соавт. показали, что лабораторные показатели активности РА (РФ, СОЭ, СРБ, АЦЦП и АМЦВ) значительно выше у *H. pylori*-положительных, чем у отрицательных пациентов, а больные РА с CagA-ассоциированной инфекцией *H. pylori* имеют тенденцию к более тяжелым клиническим проявлениям заболевания с более высокими показателями DAS-28, чем CagA-отрицательные пациенты [24].

Исходная характеристика и динамика основных лабораторных показателей, отражающих воспалительные и иммунологические изменения у пациентов с РА в зависимости от особенностей хеликобактерной инфекции, позволила выявить ряд характерных особенностей. Ранее было отмечено, что воспалительный профиль хронической инфекции *H. pylori* имеет сходство с аналогичным профилем при РА [25, 26]. Иммунологический и воспалительный ответ хозяина на бактерию определяется прямой или не прямой продукцией различных цитокинов (интерлейкины-1, -6, -7, -8, -10, ФНО-альфа и др.), способных усиливать выраженность воспалительного статуса при РА. В начале исследования значения СРБ и ИЛ-6 были сопоставимы у CagA-положительных (группа I) и у CagA-отрицательных (группа II) пациентов с РА и в течение периода наблюдения продемонстрировали достоверную динамику к снижению в обеих группах, что является важным подтверждением снижения активности воспаления после эрадикации *H. pylori*. Среди других провоспалительных цитокинов ФНО-альфа также продемонстрировал снижение (достоверное в группе CagA-отрицательных пациентов, $p=0,002$, и тенденцию к снижению в группе лиц положительных по CagA, $p=0,064$), что тоже свидетельствует о быстром влиянии эрадикации *H. pylori* на воспаление и особенностях проявлений воспалительной реакции при различных вариантах инфицирования. Доказано, что штамм *H. pylori*, кодирующий ассоциированный с цитотоксином ген А (CagA), обладает повышенной способностью стимулировать секрецию провоспалительных цитокинов, что приводит в итоге к модуляции иммунных ответов пациента [24].

Инфицирование *H. pylori* сопровождается изменениями процессов клеточной пролиферации и дифференцировки, деградацией внеклеточного матрикса

и гиперпродукцией ангиогенных факторов роста. *H. pylori*-опосредованная активация транскрипционного ядерного фактора NF- κ B (NF- κ B) в эпителиальных клетках желудка способствует индукции не только ангиогенных факторов и матриксных металлопротеиназ, но и различных цитокинов [1, 27]. Имеющие в эндотелиальных клетках общий рецептор Tie-2 ангиопоэтин 1-го типа и ангиопоэтин 2-го типа, для которого доказано участие и в аутоиммунных заболеваниях, также влияют на ангиогенез, причем, как правило, разнонаправленно (ангиопоэтин-1 индуцирует созревание и состояние покоя сосудов, а ангиопоэтин-2 в основном дестабилизирует кровеносные сосуды для прорастания новых капилляров) [28]. Однако позднее было выяснено, что ангиопоэтин-2 также может фосфорилировать Tie-2, хотя и не так сильно, как ангиопоэтин-1, и, таким образом, индуцировать функции эндотелиальных клеток [29].

Способностью регулировать ангиогенез и контролировать индукцию воспаления обладают также ангиопоэтин-подобные белки, которые представляют собой секретлируемые вещества, структурно сходные с семейством белков ангиопоэтина. Установлено, что фибриноген-подобный домен АППБЗ, связываясь с рецептором интегрин $\alpha\beta_3$, влияет на ангиогенез аналогично функции ангиопоэтинов. Уровни циркулирующего АППБЗ были изначально повышены в обеих группах пациентов с РА (при сравнении с показателями нормы, полученными из источников литературы), а снижение данного показателя после эрадикации зарегистрировано только у CagA-отрицательных пациентов ($p=0,026$). Следует констатировать, что роль данного цитокина в контексте инфекции *H. pylori*, как и сам процесс, посредством которого бактерия способна индуцировать ангиогенез в предраковых поражениях, не изучена.

Высокий уровень инфицированности *H. pylori* у больных РА связывают с иммуносупрессивной терапией и нарушением формирования иммунитета вследствие выраженных иммунных нарушений. *H. pylori* стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов и может генерировать иммунные комплексы через увеличение интерферона-гамма (INF- γ), что может вызывать потерю клеточной толерантности и образование аутоантител. Проведенные ранее исследования продемонстрировали повышение маркеров воспаления и уровня антител к цитруллинированным белкам у больных РА с наличием *H. pylori* [21, 23]. Растворимый белок CagA, присутствующий в высоковирулентных штаммах *H. pylori*, обладая высокой иммуногенностью, способен не только оказывать прямое влияние на сигнальные пути, способствующие развитию рака, но и активировать воспалительную реакцию, выходящую за рамки действия самой *H. pylori* [30]. Иммунный ответ, вызванный и поддерживаемый инфекцией, продолжается и после уничтожения возбудителя, поэтому у пациентов с подтвержденным положительным результатом эрадикационной терапии часто не наблюдается улучшения ряда клинико-лабораторных показателей в краткосрочной перспективе [14]. Нам не удалось зарегистрировать достоверные изменения уровней антител к цитруллинированным белкам у больных РА в обеих группах (кроме

снижения АЦЩП у CagA-негативных пациентов, $p=0,016$) после эрадикации *H. pylori*, но были получены данные, демонстрирующие негативное влияние данных антител на эффективность эрадикации у пациентов с CagA-IgG ассоциированной инфекцией *H. pylori*.

Руководствуясь последними рекомендациями, пациентам с РА следует пройти скрининг на наличие *H. pylori* и в конечном итоге рассмотреть вопрос о начале эрадикационной терапии [31]. Современные методы лечения инфекции *H. pylori* включают мощную «тройную терапию», которая, к сожалению, обладает побочными эффектами и довольно часто оказывается неэффективной даже после нескольких курсов лечения. Кроме того, в последние годы появились штаммы *H. pylori*, устойчивые к широко используемым антибиотикам [32], что делает разработку рациональных антибиотиков для ликвидации инфекции *H. pylori* с минимальным физиологическим воздействием приоритетной задачей [33].

Всемирная организация здравоохранения на основании предыдущих исследований классифицирует *H. pylori* как канцероген I типа, однако точные механизмы канцерогенного воздействия *H. pylori* остаются неясными. Серьезные осложнения, вызванные инфекцией *H. pylori*, в общей популяции развиваются крайне редко, а появление и активное обсуждение новых данных о защитных свойствах *H. pylori* в плане развития хронических иммуноопосредованных заболеваний ставят вопрос о целесообразности проведения эрадикационной терапии у бессимптомных пациентов (в том числе и больных РА) с хронической инфекцией *H. pylori* [13]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше выявлять и лечить пациентов только с высоким риском осложнений, связанных с *H. pylori*, а при принятии решения о необходимости эрадикации возбудителя хеликобактерной инфекции у больных РА следует уделять внимание не только активности воспалительного процесса, но и статусу пациента по антителам к цитруллинированным белкам и CagA-ассоциированной инфекции *H. pylori*.

Выводы

Эрадикация *H. pylori* у больных РА сопровождается прогрессивным и значительным улучшением состояния пациентов с точки зрения лабораторных изменений, хотя точные механизмы этого положительного эффекта еще предстоит выяснить. Эффективность эрадикации *H. pylori* у больных РА зависит от наличия хронического инфицирования штаммом, кодирующим ассоциированный с цитотоксином ген A, и уровня антител к цитруллинированным белкам, что должно учитываться при выборе терапевтического воздействия, направленного на уничтожение *H. pylori* в данной группе. Необходимы дальнейшие исследования с использованием большой базы данных больных РА с подтвержденной эрадикацией *H. pylori*.

Список литературы / References

1. Malespin-Bendaña W., Ferreira R.M., Pinto M.T., Figueiredo C., Alpizar-Alpizar W., Une C., Figueroa-Protiti L., Ramírez V. Helicobacter pylori infection induces abnormal expression of pro-angiogenic gene ANGPT2 and miR-203a in AGS gastric cell line. *Braz. J. Microbiol.* 2023; 54 (2): 791–801. DOI: 10.1007/s42770-023-00940-4
2. Hooi J., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M., Underwood F.E., Tanyingoh D. et al. Global Prevalence of Helicobacter Pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2017; 153:420–429. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022

3. Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V., Miller W.H., Alizadeh-Navaei R., Shokri-Shirvani J., Derakhshan M.H. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2018;47(7):868–876.
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Абдулхакоев Р.А., Алексеева О.П., Алексеев С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Клярицкая И.Л., Корочанская Н.В., Курилов С.А., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018. Т. 28, № 1. С. 55–70. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
5. Iwashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Alekseyenko S.A., Dekhnic N.N., Kozlov R.S., Klyaritskaya I.L., Korochanskaya N.V., Kurilovich S.A., Osipenko M.F., Simanenkova V.I., Tkachev A.V., Khlynov I.B., Tsukanov V.V. Diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2018; 28 (1): 55–70. (In Russ.) DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
6. Atherton J.C. The pathogenesis of Helicobacter pylori-induced gastro-duodenal diseases. *Ann. Rev. Pathol.* 2006; 1:63–96. DOI: 10.1146/annurev.pathol.1.110304.100125
7. Ram M., Barzilai O., Shapira Y., Anaya J.M., Tincani A., Stojanovich L. et al. Helicobacter Pylori Serology in Autoimmune Diseases – Fact or Fiction? *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013; 51: 1075–1082. DOI: 10.1515/ccclm-2012-0477
8. Pogorzelska J., Łapińska M., Kalinowska A., Łapiński T.W., Flisiak R. Helicobacter Pylori Infection Among Patients With Liver Cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 29: 1161–1165. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000928
9. Valenzano M., Bisio A., Grassi G. Helicobacter Pylori and Diabetes Mellitus: A Controversial Relationship. *Minerva Endocrinol.* 2019; 44:301–309. DOI: 10.23736/S0391-1977.19.03021-9
10. Zheng W., Wang Z., Chen Q.Q., Zhu L., Xu R.W. Effects of Helicobacter Pylori Infection on Self and Anti-HP Antibody Levels in Patients With Autoimmune Thyroid Disease. *Chin Remedies Clinics.* 2020; 20:735–737.
11. Плахова А.О., Никитина Е.С., Сороцкая В.Н., Каратеев А.Е. Helicobacter pylori как триггерный и усугубляющий фактор при ревматоидном артрите и других ревматических заболеваниях. *Современная ревматология.* 2017. Т. 11, № 2. С. 60–67. DOI: 10.14412/1996-7012-2017-2-60-67
12. Plakhova A.O., Nikitina E.S., Sorotskaya V.N., Karateev A.E. 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. (In Russ.) DOI: 10.14412/1996-7012-2017-2-60-67
13. Nejati S., Karkhah A., Darvish H., Validi M., Ebrahimpour S., Nouri H.R. Influence of Helicobacter Pylori Virulence Factors CagA and VacA on Pathogenesis of Gastrointestinal Disorders. *Microb Pathog.* 2018; 117:43–48. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.02.016
14. Youssef M., Tafaghodi M., Farsiani H., Ghazvini K., Keikha M. Helicobacter pylori infection and autoimmune diseases: Is there an association with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, autoimmune atrophy gastritis and autoimmune pancreatitis? A systematic review and meta-analysis study. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2021; 54:359–369. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.08.011
15. Lin K.D., Chiu G.F., Waljee A.K., Owyang S.Y., El-Zaatari M., Bishu S., Grasberger H., Zhang M., Wu D.C., Kao J.Y. Effects of Anti-Helicobacter pylori Therapy on Incidence of Autoimmune Diseases, Including Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17(10): 1991–1999. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.12.014
16. Radić M. Role of Helicobacter pylori infection in autoimmune systemic rheumatic diseases. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(36): 12839–12846. DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12839
17. Etchegaray-Morales I., Jiménez-Herrera E.A., Mendoza-Pinto C., Rojas-Villarraga A., Macías-Díaz S., Osorio-Peña Á.D., Munguía-Realpozo P., García-Carrasco M. Helicobacter pylori and its association with autoimmune diseases: systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Sjögren syndrome. *J. Transl Autoimmun.* 2021; 4:100135. DOI: 10.1016/j.jtauto.2021.100135
18. Шилова А.Н. Ревматоидный артрит и коморбидная патология / А.Н. Шилова, А.В. Александров. Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2023. 132 с. ISBN 978-5-9652-0904-0
19. Shilova L.N. Rheumatoid arthritis and comorbid pathology / L.N. Shilova, A.V. Aleksandrov. – Volgograd: Volgograd State Medical University, 2023. 132 p. ISBN 978-5-9652-0904-0
20. Conforti A., Di Cola I., Pavlych V., Ruscitti P., Berardicurti O., Ursini F. et al. Beyond the Joints, the Extra-Articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Autoimmun Rev.* 2021; 20: 102735. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102735
21. Croia C., Bursi R., Suter D., Petrelli F., Alunno A., Puxeddu I. One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019; 37(3): 347–357.
22. Karami J., Aslani S., Jamshidi A., Garshabi M., Mahmoudi M. Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: an updated review. *Gene.* 2019; 702:8–16. DOI: 10.1016/j.gene.2019.03.033
23. Bartels L.E., Pedersen A.B., Kristensen N.R., Jepsen P., Vilstrup H., Stengaard-Pedersen K., Dahlerup J.F. Helicobacter pylori infection is not associated with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2019; 48(1): 24–31. DOI: 10.1080/03009742.2018.1464205
24. Wang L., Cao Z.M., Zhang L.L., Dai X.C., Liu Z.J., Zeng Y.X., Li X.Y., Wu Q.J., Lv W.L. Helicobacter Pylori and Autoimmune Diseases: Involving Multiple Systems. *Front Immunol.* 2022; 13:833424. DOI: 10.3389/fimmu.2022.833424
25. Lee T.H., Wu M.C., Lee M.H., Liao P.L., Lin C.C., Wei J.C. Influence of Helicobacter pylori infection on risk of rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Sci Rep.* 2023; 13(1): 15125. DOI: 10.1038/s41598-023-42207-w
26. Александров А.В., Шилова А.Н., Александров В.А., Левкина М.В., Парамонова О.В., Александрова Н.В., Зборовская И.А. Особенности иммунологических проявлений у пациентов с ревматоидным артритом при наличии хронического инфицирования штаммом Helicobacter pylori, кодирующим ассоциированный с цитотоксином ген A // Медицинская иммунология. 2023. Т. 25, № 4. С. 927–932. DOI: 10.15789/1563-0625-POI-2702
27. Aleksandrov A.V., Shilova L.N., Aleksandrov V.A., Levkina M.V., Paramonova O.V., Aleksandrova N.V., Zborovskaya I.A. Peculiarities of immunological manifestations in patients with rheumatoid arthritis in the presence of chronic infection with Helicobacter pylori variant encoding cytotoxin-associated gene A. *Medical Immunology (Russia) / Meditsinskaya Immunologiya.* 2023; 25(4): 927–932. DOI: 10.15789/1563-0625-POI-2702

24. Ebrahimi A., Soofizadeh B., Ebrahimi F., Moaaddab S.Y., Bonyadi M., Gojazadeh M., Malek Mahdavi A. Relationship between *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene A protein with clinical outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Immunol Lett.* 2019;211:49–52. DOI: 10.1016/j.imllet.2019.05.014
25. Yang P., Qian F.Y., Zhang M.F., Xu A.L., Wang X., Jiang B.P., Zhou L.L. Th17 cell pathogenicity and plasticity in rheumatoid arthritis. *J Leukoc Biol.* 2019;106(6):1233–1240. DOI: 10.1002/JLB.4RU0619-197R
26. Luo P., Wang P., Xu J., Hou W., Xu P., Xu K., Liu L. Immunomodulatory role of Thelper cells in rheumatoid arthritis: a comprehensive research review. *Bone Joint Res.* 2022;11(7):426–438. DOI: 10.1302/2046-3758.117.BJR-2021-0594.R1
27. Peng C., Ouyang Y., Lu N., Li N. The NF- κ B signaling pathway, the microbiota, and gastrointestinal tumorigenesis: recent advances. *Front Immunol.* 2020;11:1387. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01387
28. Akwii R.G., Sajib M.S., Zahra F.T., Mikelis C.M. Role of Angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology. *Cells.* 2019;8(5):471. DOI: 10.3390/cells8050471
29. Kim M., Allen B., Korhonen E.A., Nitschke M., Yang H.W., Baluk P., Saharinen P., Alitalo K., Daly C., Thurston G., et al. Opposing actions of angiopoietin-2 on Tie2 signaling and FOXO1 activation. *J. Clin. Invest.* 2016;126:3511–3525. DOI: 10.1172/JCI84871
30. Nguyen Q.A., Schmitt L., Mejías-Luque R., Gerhard M. Effects of *Helicobacter pylori* adhesin HopQ binding to CEACAM receptors in the human stomach. *Front Immunol.* 2023;14:1113478. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1113478
31. Dore M.P., Erre G.L., Piroddu J., Pes G.M. *Helicobacter pylori* infection and rheumatoid arthritis as risk enhancers' factors for atherosclerotic cardiovascular diseases. *Helicobacter.* 2023;28(6): e13025. DOI: 10.1111/hel.13025
32. Alba C., Blanco A., Alarcón T. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Current Opinion in Infectious Diseases.* 2017;30(5):489–497.
33. Epstein T.D., Wu B., Moulton K.D., Yan M., Dube D.H. Sugar-Modified Analogs of Auranofin Are Potent Inhibitors of the Gastric Pathogen *Helicobacter pylori*. *ACS Infect Dis.* 2019;5(10):1682–1687. DOI: 10.1021/acsinfectdis.9b00251

Статья поступила / Received 22.04.24
Получена после рецензирования / Revised 24.04.24
Принята к публикации / Accepted 26.04.24

Сведения об авторах

Александров Владислав Андреевич, ассистент кафедры госпитальной терапии¹, младший научный сотрудник². ORCID: 0000-0002-4500-7172
Загороднева Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики¹. ORCID: 0009-0000-8008-9321
Александрова Нинель Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник². ORCID: 0000-0002-8124-4239
Черкесова Елена Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии¹. ORCID: 0000-0002-2642-3402
Шилова Людмила Николаевна, д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии¹. ORCID: 0000-0002-0438-8554
Александров Андрей Вячеславович, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики¹, заведующий лабораторией². ORCID: 0000-0002-0686-4067

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград
² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград

Автор для переписки: Александров Андрей Вячеславович. E-mail: imlab@mail.ru

Для цитирования: Александров В.А., Загороднева Е.А., Александрова Н.В., Черкесова Е.Г., Шилова Л.Н., Александров А.В. Особенности динамики лабораторных показателей при эрадикации *Helicobacter pylori* у больных ревматоидным артритом. Медицинский алфавит. 2024; (10): 57–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-10-57-62>

About authors

Aleksandrov Vladislav A., assistant professor at Dept of Hospital Therapy¹, junior researcher². ORCID: 0000-0002-4500-7172
Zagorodneva Elena A., PhD Med, associate professor at Dept of Laboratory Diagnostics¹. ORCID: 0009-0000-8008-9321
Aleksandrova Ninel V., PhD Med, senior research associate². ORCID: 0000-0002-8124-4239
Cherkesova Elena G., PhD Med, associate professor at Dept of Hospital Therapy¹. ORCID: 0000-0002-2642-3402
Shilova Ludmila N., DM Sci (habil.), head of Dept of Hospital Therapy¹. ORCID: 0000-0002-0438-8554
Aleksandrov Andrey V., DM Sci (habil.), professor at Department of Clinical Laboratory Diagnostics¹, head of laboratory². ORCID: 0000-0002-0686-4067

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia
² Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology n.a. A.B. Zborovsky, Volgograd, Russia

Corresponding author: Aleksandrov Andrey V. E-mail: imlab@mail.ru

For citation: Aleksandrov V.A., Zagorodneva E.A., Aleksandrova N.V., Cherkesova E.G., Shilova L.N., Aleksandrov A.V. Peculiarities of laboratory parameters dynamics during helicobacter pylori eradication in patients with rheumatoid arthritis. *Medical alphabet.* 2024; (10): 57–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-10-57-62>



Подписка на журнал
2024 год



Медицинский
алфавит