

Роль Инфекции Helicobacter Pylori В Возникновении Заболеваний Желудочно- Кишечного Тракта И Механизм Развития Болезни

Худайбергана Н. Х¹

Ахмедова И. М²

Эшмурзаева А. А.³

Аннотация: Распространённость инфекции Helicobacter pylori (Hр) имеет значительные географические особенности. В большинстве развивающихся стран более 80% населения инфицировано Hр уже в раннем возрасте. Распространённость Hр в развитых индустриальных странах в среднем находится на уровне 40% и значительно ниже у детей и подростков, чем у людей старших возрастных групп. То есть частота встречаемости Hр непосредственно связана с социально-экономическими условиями, особенно с условиями жизни в детстве. Быстрое снижение инфицированности в развитых странах связано с меньшей вероятностью заражения в детстве в связи с высокими гигиеническими требованиями и санитарными условиями, а также уменьшением количества носителей инфекции благодаря антибактериальной терапии. Период детства считается критическим для приобретения инфекции Hр. Так в развивающихся странах уровень инфицированности Hр быстро нарастает среди детей в течение первых 5 лет жизни ребёнка, а затем остаётся на постоянном стабильном высоком уровне. В западных странах распространённость Hр в детстве низкая, а затем постепенно медленно нарастает среди взрослых менее чем на 0,5% в год [1].

^{1,2,3}Ташкентская медицинская академия

Hр играет важную роль в развитии хронического гастрита, пептической язвы, аденокарциномы, MALT-лимфомы. В обзоре представлены современные сведения об эпидемиологии, генетике и микробиологии данной бактерии, факторах колонизации слизистой оболочки желудка и развитии Hр ассоциированных заболеваний, зависящих от внутривидового разнообразия штаммов и

наличия факторов патогенности *Нр*, генетической предрасположенности, состояния местных и общих иммунных факторов защиты макроорганизма, изменений микроэкологии желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, распространенность, факторы патогенности, врождённый иммунитет.

Нр - граммотрицательная спиральная бактерия, впервые выделенная из ткани желудка R.Warren и V.Marshall в 1983 г., играет важную роль в развитии целого ряда заболеваний: хронического гастрита, пептической язвы, аденокарциномы, MALT-лимфомы.

Точные механизмы передачи инфекции *Нр* неизвестны. *Нр* обнаруживается только у людей и некоторых приматов. Заражение происходит от человека человеку фекально-оральным или орально-оральным путём. В пользу этого свидетельствует обнаружение *Нр* в слюне, рвотных массах, желудочном рефлюктате и в фекалиях [2]. Однако какой из источников является основным полностью не понятно. Очевидно, что заражение чаще всего происходит в раннем детстве от близких родственников. Так как наиболее тесный контакт у ребёнка в начале жизни с матерью, то обсуждается проблема передачи инфекции от матери и роли в этом грудного вскармливания [3]. IgG к *Нр* проникают через плаценту. Поэтому ребёнок, рожденный от серопозитивной к *Нр* матери, может иметь антитела к *Нр* в крови [4]. Риск заражения *Нр* в течение первых полутора лет жизни чрезвычайно низок, если ребёнок находится на естественном вскармливании, благодаря наличию в грудном молоке высокого уровня IgA к *Нр*, что предупреждает адгезию микроорганизма к желудочному эпителию [5].

Ассоциированные с *Нр* гастродуоденальные заболевания отличаются большим разнообразием клинических, эндоскопических и морфологических проявлений. Вопрос о том, что предопределяет развитие той или иной формы заболевания, является наиболее сложным и до настоящего времени не решен. Большинство авторов высказывает предположение о ведущем значении внутривидового разнообразия штаммов *Нр*, генетической предрасположенности, характера иммунного ответа, длительности заболевания, степени обсемененности *Нр* слизистой оболочки желудка [7]. Колонизация *Нр* сама по себе не является ещё заболеванием, но расценивается как условие для возможного развития различных поражений верхнего отдела пищеварительного тракта, а также, возможно, гепатобилиарной зоны [8]. Способность различных штаммов к адгезии и инвазии благодаря наличию тех или иных факторов патогенности, а также индивидуальные особенности рецепторов адгезии макроорганизма и будут определять, разовьётся или нет ассоциированное с *Нр* заболевание, какова будет тяжесть течения этого заболевания [6]. Интересен тот факт, что различные штаммы *Нр* могут быть выделены одновременно у одного и того же пациента. Происходит это в силу высокой нестабильности генома *Нр* и постоянно происходящего обмена генетическим материалом между штаммами, а также внутривнутрихромосомных перестроек с формированием новых аллельных вариантов [9]. Вполне вероятно, что активная модификация генома и формирование определённой фенотипической фазовой вариации преимущественно с выраженными патогенными свойствами является защитной реакцией микроорганизма на изменяющиеся условия его существования, а именно - применение антибиотиков, изменение микробного окружения, изменение кислотности.

В настоящее время идентифицирован ряд факторов вирулентности *Нр*. Одним из ключевых факторов патогенности *Нр* является цитотоксичный протеин, детерминируемый геном *cagA* (cytotoxin associated gene), который входит в состав острова патогенности *Cag-PAI*. Повреждающий механизм связан с индукцией синтеза таких мощных провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-8, интерлейкин-1 бета, фактор некроза опухоли клетками эпителия слизистой желудка и 12-перстной кишки, а также активацией нейтрофилов и мононуклеарных клеток. Другим важным фактором патогенности *Нр* является *VacA* (вакуолизирующий цитотоксин), вызывающий вакуолизацию эпителиоцитов за счёт образования пор в мембране,

активации выхода лизосомальных ферментов, взаимодействия с элементами цитоскелета клетки. Кроме этого, вакуолизирующий цитотоксин является индуктором апоптоза и иммуномодулятором [10].

Согласно некоторым исследованиям определённую роль играют: IseA, синтезируемый при контакте *Нр* с эпителиоцитами; UreA - уреазы, гидролизующая мочевину и, таким образом, защищающая *Нр* от действия низкой pH (соляной кислоты); регулятор захвата железа (ferric uptake regulator - Fur), RibA-гемолизин. Имеет значение подвижность микробных клеток и связанный с ней хемотаксис, способствующие проникновению *Нр* в толщу слизи, а также адгезины (BabA (HopS), OipA (HopH), SabA (HopP)), связывающиеся с муцином, гликопротеинами, гликолипидами и фосфолипидами [20, 21]. Определённую роль играет и липополисахарид *Нр*, фазовые вариации O-специфических боковых цепей которого имеют иммунологическое родство с Lewis-антигенами всех групп крови человека, что обуславливает феномен антигенной мимикрии [12]. Также играют роль в патогенезе инфекции белки теплового шока *Нр*, которые стимулируют выработку макрофагами интерлейкина-8 [13].

Однако, с другой стороны, накоплены убедительные данные о том, что ни один из этих факторов не является предиктором развития заболевания и не определяет тяжести поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [14, 15].

Адгезия *Нр* к желудочному эпителию является критическим событием в развитии инфекционного процесса. Поскольку хеликобактер является обитателем слизистой оболочки, он приобрёл механизмы преодоления неспецифических защитных факторов слизистой оболочки желудка. Во-первых, хеликобактер способен связываться с муцинами слюны и желудка [16, 17]. С одной стороны, это защитный механизм, предотвращающий связывание хеликобактера непосредственно с поверхностью эпителиальной клетки, а с другой стороны, это механизм, позволяющий микробу укрепиться в слизи. А так как *Нр* обладает возможностью вырабатывать протеолитические ферменты, разрушающие муцины, то это позволяет в дальнейшем адгезироваться к желудочному эпителию.

Вероятно, ротовая полость является резервуаром для *Нр*. В пользу этого свидетельствует способность *Нр* связываться с муцинами слюны [19], адгезировать к эпителиальным клеткам щеки, а также к *Fusobacterium nucleatum* и *Fusobacterium periodonticum*, часто обнаруживаемым в зубном налёте. Также *Нр* способен адгезировать к дрожжеподобным грибам рода *Candida*, особенно *Candida tropicalis* [18].

Очевидно, что не только сам по себе *Нр*, но и его микробное окружение будут определять способность к колонизации слизистой и проявлению патогенных свойств *Нр*.

В слизистой оболочке желудка при различных воспалительных и эрозивно-язвенных поражениях могут проявлять свои патогенные свойства не только *Нр*, но и другие микроорганизмы, относящиеся к условно-патогенной флоре (стафилококки, стрептококки, грибы рода *Candida* и др.). Однако остаётся далеко не выясненным характер выраженности признаков патогенности условно-патогенных микроорганизмов, их взаимоотношения между собой и *Нр*, состояние местного и общего иммунитета, на фоне которого проявляется их патогенный потенциал [25].

Патогенез развития воспаления при действии *Нр* связан с индукцией синтеза провоспалительных цитокинов - интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-1 бета (ИЛ-1β), фактора некроза опухоли (ФНО-α) клетками эпителия слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки с последующей активацией нейтрофилов и мононуклеарных клеток [11]. При этом одним из путей активации секреции данных провоспалительных цитокинов является взаимодействие *Нр* с толл-подобными рецепторами (TLR) слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, играющими ключевую роль во врождённом иммунитете [29].

Изначально считалось, что по аналогии с другими инфекционными агентами слизистых оболочек

преимущественной защитной реакцией организма на наличие Нр является выработка специфических антител. Это подтверждали некоторые эксперименты на животных [22], исследования по содержанию антител к Нр в грудном молоке [26]. Однако дальнейшие исследования продемонстрировали, что роль гуморального иммунитета в развитии взаимоотношений между Нр и организмом достаточна мала, а иммунный ответ развивается преимущественно по Th1 механизму [27]. Тем не менее элиминации инфекции из организма не происходит.

Этот факт объясняется тем, что через Th1 реализуется клеточный иммунный ответ, в то время как для борьбы с внеклеточными патогенами нужен гуморальный иммунитет, а основной пул Нр представлен внеклеточно расположенными микроорганизмами. Но внеклеточные Нр, по видимому, не являются достаточными стимуляторами для образования антител.

Объяснить преимущественную активацию иммунной системы по Th1 механизму можно с позиций взаимодействия Нр с образраспознающими рецепторами. Как грамотрицательный микроорганизм, Нр должен бы был преимущественно активировать TLR4. Однако липополисахарид Нр является слабым активатором TLR4 и в большей степени распознаётся TLR2, а флагеллин Нр - TLR5 [28]. Но в отличие от других грамотрицательных бактерий, Нр не приводит к выраженной активации реакций врождённого иммунитета через взаимодействие с TLR [23]. Предполагается основная роль TLR-независимых механизмов, в частности в реакции на появление белков теплового шока [24]. Петидогликан Нр, который попадает в эпителиальную клетку при наличии у Нр *сag PAI*, взаимодействует с другим типом образраспознающих рецепторов — с NOD-рецепторами. Каскад сигналов, запускаемых при активации NOD-1 рецепторов, возможно, является ключевым в инициации воспаления в слизистой [19].

Реакция макрофагов на присутствие Нр также не является характерной для облигатного патогена. Показано, что Нр может ингибировать фагоцитоз. Но слабость фагоцитарного звена заключается не столько в сниженной антихеликобактерной активности макрофагов, сколько нарушенными процессами презентирования антигенов Нр дендритными клетками, что является ключевым фактором для включения адаптивного иммунитета в защиту и соответственно исхода инфекционного процесса [1].

Интересно, что в отличие от других внеклеточных патогенов, Нр индуцирует синтез дендритными клетками интерлейкина-12 (ИЛ-12), но не ИЛ-6 и интерлейкина-10 (ИЛ-10) [23]. Регуляторные Т-клетки, продуцирующие ИЛ-10, считаются одним из ключевых факторов, регулирующих индуцированное Нр-воспаление и позволяющее Нр персистировать в слизистой оболочке желудка. Так, было показано, что Нр не может существовать у мышей, нокаутированных по ИЛ-10. Однако при недостатке CD25+ регуляторных Т-лимфоцитов развивались более тяжёлые формы гастритов на фоне сниженной микробной колонизации слизистой желудка [24, 25].

Таким образом, все заболевания, ассоциированные с Нр, являются не следствием прямого повреждающего действия микроорганизма, но связаны с активностью иммунного ответа к Нр, а именно Т-клеточного звена иммунитета [7, 8]. Долгое время считалось, что Нр является исключительно внеклеточным микроорганизмом. Однако неэффективность антибиотиков в схемах эрадикационной терапии, не проникающих внутрь клетки у части пациентов, а также преимущественный иммунный ответ по Th1 типу позволял предполагать наличие внутриклеточных форм существования Нр. К тому же дальнейшие исследования с помощью электронной микроскопии биоптатов инфицированных Нр людей смогли обнаружить микроорганизм или его части непосредственно внутри клеток, в частности в клетках аденокарциномы желудка [26, 27]. Существует концепция, согласно которой Нр является составной частью микробиоценоза человека на протяжении многих тысячелетий, но под влиянием неблагоприятных факторов способность Нр к быстрым мутациям приводит к появлению бактерий с ярко выраженными патогенными свойствами. Поэтому в рамках этой теории применение

антибиотиков и проведение, собственно, эрадикации *Нр* является механизмом селекции всё более агрессивных и устойчивых к антибактериальной терапии микроорганизмов [28].

Все эти данные подтверждают тот факт, что, несмотря на пристальный интерес к хеликобактерной инфекции на протяжении более двух десятилетий, остаётся ещё много пробелов в понимании роли этого микроорганизма в этиологии и патогенезе заболеваний человека. В первую очередь это касается отсутствия целостного представления о взаимодействии *Нр* с другими представителями микрофлоры желудочно-кишечного тракта и об условиях реализации данной бактерией своих патогенных свойств, связанных с изменением микробного окружения, состоянием местных и общих иммунных факторов защиты.

Литература.

1. Kh, 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.
2. Khudayberganova, N. N., & Rakhmatullaeva, G. K. (2023). Prevalence of helicobacter pylori infection in children with gastroduodenal pathology. *Western European Journal of Medicine and Medical Science*, 1(4), 1-3.
3. Ахмедова, И. М., & Худайберганова, Н. Х. (2022). Внежелудочные проявления хронического гастродуоденита у детей.
4. Ахмедова, Н. А., Рахматуллаева, Г. К., Худайберганова, Н. Х., & Саидмуродова, М. С. (2024). Оптимизация лечение артериальной гипертензии у женщин в климактерическом периоде.
5. Нурметов, Х. Т., Талипов, Р. М., Худайберганова, Н. Х., Азадаева, К. Э., & Ходжиматова, И. Х. (2024). ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ НЕКОТОРЫХ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.
6. Салаева, М. С., & Худайберганова, Н. Х. (2015). Взаимосвязь социальных факторов с параметрами качества жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Вестник КГМА им. ИК Ахунбаева*, (3), 74-79.
7. Талипов, Р. М., Нурметов, Х. Т., & Худайберганова, Н. Х. (2022). Достижение приверженности пациентов к выполнению врачебных назначений (Doctoral dissertation).
8. 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).
9. Талипов, Р. М., Тулабаева, Г. М., Сагатова, Х. М., Нурметов, Х. Т., & Худайберганова, Н. Х. (2021). Особенности коморбидности у пациентов пожилого возраста с инфарктом миокарда. *Узбекский медицинский журнал*, 2(3).
10. Худайберганова, Н. Х. (2022). Клиническая характеристика Helicobacter pylori ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей.
11. Худайберганова, Н. Х. (2023). Изучить инфекции helicobacter pylori у детей школьного возраста при хронической ассоциированной гастродуоденальной патологии.
12. Худайберганова, Н. Х. (2023). Клиническая эффективность применения препарата ферлатум для лечения железодефицитной анемии.
13. Худайберганова, Н. Х. (2024). Диагностики и лечения хеликобактериоза.
14. Худайберганова, Н. Х. (2024). Железодефицитной анемии у детей при хроническом гастродуодените.

15. Худайбергана, Н. Х., & Аликулов, И. Т. (2023). Helicobacter Pylorosis in Children: Features of Diagnosis and Treatment. *European Science Methodical Journal*, 1(9), 23-28.
16. Худайбергана, Н. Х., & Ахмедова, И. М. (2023). Клинико–биохимические особенности внежелудочных проявлений helicobacter pylori ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей.
17. Худайбергана, Н. Х., & Ахмедова, И. М. (2023). Течение хронической гастродуоденальной патологии у детей и инфекция helicobacter pylor. *Academic research in educational sciences*, (1), 196-205.
18. Худайбергана, Н. Х., & Рахматуллаева, Г. К. (2023). Распространённость инфекции helicobacter pylori у детей с гастродуоденальной патологией. *Лучшие интеллектуальные исследования*, 9(3), 278-281.
19. Худайбергана, Н. Х., & Сибиркина, М. В. (2024). Диагностика и лечение гастродуоденальной патологий у детей, ассоциированной с хеликобактериозом.
20. Худайбергана, Н. Х., Азадаева, К. Э., & Аликулов, И. Т. (2023). Determination of Nutrition-Dependent Micronutrient Deficiencies Among School-Age Children.
21. Худайбергана, Н. Х., Азадаева, К. Э., Талипов, Р. М., Нурметов, Х. Т., & Ходжиматова, И. Х. (2024). Влияние Хеликобактериоза На Развитие Ревматоидного Артрита (Обзор).
22. Худайбергана, Н. Х., Азимова, М. М., & Абзалова, Д. А. (2024). ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI У ДЕТЕЙ. *SCIENTIFIC JOURNAL OF APPLIED AND MEDICAL SCIENCES*, 3(4), 252-261.
23. Худайбергана, Н. Х., Азимова, М. М., & Талипов, Р. М. (2023). Formation of Iron Deficiency Anemia in Children with Chronic Gastroduodenitis of Helicobacteriosis Etiology.
24. Худайбергана, Н. Х., Азимова, М. М., Эшмурзаева, А. А., & Гимадуддинова, А. Р. (2023). Влияние инфекции helicobacter pylori на течение хронического гастродуоденита у детей и этапы диагностики.
25. Худайбергана, Н. Х., Ахмедова, И. М., & Аликулов, И. Т. (2024). Проблема клинической патогенности helicobacter pylori в гастроэнтерологии (Обзор).
26. Худайбергана, 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. Худайбергана, 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. Худайбергана, Н. Х., Рахматуллаева, Г. К., & Аликулов, И. Т. (2023). Инфекция helicobacter pylori и принципы терапии у детей.
29. Худайбергана, Н. Х., Талипов, Р. М., & Хайдаралиев, С. У. (2023). Современные представления о формировании helicobacter pylori ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей.