

О РОЛИ И МЕХАНИЗМАХ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

*Худайберганава Н.Х., Нарзиев Н.М.,
Ахмедова И.М., Хайтимбетов Ж.Ш.
Ташкентская медицинская академия*

Резюме. Открытие в 1983 г. австралийскими учеными R. Warren и В. Marshall микроорганизма *Helicobacter pylori* (Нр) радикально изменило научный взгляд на патогенез воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта человека. Исследователи Barry James Marshall и Robin Warren сумели выделить и культивировать спиралевидные микроорганизмы, найденные на слизистой оболочке желудка (СОЖ) больного, страдающего гастритом. Группа ученых доказав, что *Helicobacter pylori*, генетически не принадлежит к роду *Campylobacter* [9]. Последний термин отражает 2 морфологических признака: *in vivo* — микроорганизм спиралевидный (*helical*), *in vitro* — палочковидный (*bacter*). В дальнейшем активное изучение Нр выявило многочисленные факты его участия в развитии и прогрессировании ряда заболеваний не только гастродуоденальной зоны, но и внегастральных проявлений [5, 7], а эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой распространенности хеликобактерной инфекции, прежде всего у детей [15].

Хеликобактерная инфекция представляет собой одну из наиболее распространенных хронических инфекций человека. Инфицированность Нр у взрослого населения в различных регионах мира варьирует от 40 до 90 %.

Распространенность пилорического хеликобактера в различных регионах мира определяется как уровнем экономического развития страны, так и социальным уровнем отдельных групп населения внутри страны. В Китае инфицировано 55—85 % населения, в Колумбии — 93 %, в Великобритании — 15 %, в Дании — 25 %, в Италии — 10-63 %, в США — 15-80 %. Заселяя желудок человека, Нр может персистировать годы, десятилетия и даже всю жизнь. У многих пациентов Нр может определяться как симбиотический и непатогенный микроорганизм, что усложняет решение вопроса о целесообразности назначения специфической терапии. Нр является особым патогенным агентом, который у большинства инфицированных вызывает бессимптомное течение. Однако пациенты с бессимптомным течением являются группой риска, в которой со временем развивается хронический гастрит, язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, экстразональная В-клеточная MALT-лимфома или аденокарцинома желудка [17, 18].

Человек приобретает Нр в раннем детстве, обычно после первого года

жизни. Наиболее вероятна передача инфекции от матери к ребенку и от ребенка к ребенку, риск приобретения инфекции высоко коррелирует с инфекционным статусом матери и родных братьев-сестер, а также связан с условиями жизни в перенаселенных семьях [11, 12, 23].

Механизм передачи — контактно-бытовой. Однако *Нр* быстро гибнет за пределами желудка человека вследствие воздействия более высокой концентрации кислорода и даже света [25]. Наиболее вероятные пути передачи — гастро-оральный (возможен при гастроэнтерите с рвотой); орально-оральный — при попадании слюны инфицированного человека к здоровому (при поцелуях, т.к. *Нр* могут выживать в слюне и зубном налете; облизывании сосок, пользовании общими столовыми приборами и др.); редко — ятрогенный (доказана возможность переноса *Нр* от одного человека к другому через плохо обработанные инструменты при различных зондовых процедурах, через недостаточно продезинфицированные эндоскопы и щипцы для биопсий). Фекально-оральная передача возможна в условиях, при которых *Нр* проходит транзитом через нижние отделы желудочно-кишечного тракта, что маловероятно. Не исключается возможность передачи *Нр* с микроаэрозолями, которые образуются при разговоре или кашле [22].

Раннее детство — критический период по инфицированию *Нр*. С возрастом вероятность *Нр* инфицирования уменьшается. *Нр* единственный известный на сегодняшний день микроорганизм, который способен к колонизации в условиях агрессивной кислой среды желудка человека (но быстро погибает при низком значении рН в просвете желудка). *Нр* особый микроорганизм, который инфицирует человека на протяжении тысячелетий, имеет специфичную среду обитания адгезия *Нр* происходит только на эпителии желудка и на участках желудочной метаплазии двенадцатиперстной кишки или гетеротопии в толстой кишке [28, 29]. Бактерия *Нр* имеет развитые сложные защитные механизмы, позволяющие ей избегать агрессивного воздействия желудочного сока, выживать в слизистой оболочке желудка, прикрепляться к желудочному эпителию и взаимодействовать как с ним, так и с иммунными клетками хозяина [1, 6, 8, 13].

Нр микроаэрофильная грамотрицательная бактерия, имеющая изогнутую 8-образную или слегка спиралевидную форму с полярно расположенными жгутиками. Другая форма *Нр* кокковидная. Пептидогликан стенки кокковидной формы бактерии является слабым активатором естественного иммунного ответа. Переход в кокковидную форму может быть следствием трансформации клеточной стенки в целях модуляции иммунитета. *Нр* превращается в кокковидную форму в анаэробном пространстве тонкого кишечника, фагоцитируется дендритными клетками и стимулирует иммунитет хозяина

путем воздействия на пейеровы бляшки. Нр положительные лица имеют популяцию иммуноцитов, включая регуляторные Т-клетки, которая отсутствует у Нр отрицательных лиц. Эти клетки могут проявлять системную иммуномодулирующую активность. Нр обладает способностью формировать биопленки, что способствует устойчивости бактерии к антибиотикотерапии и защищает от иммунного ответа хозяина, тем самым увеличивая ее выживаемость в кислой и агрессивной среде желудка [20]. Нр имеет выраженные энзимные системы. Уреаза, главный фермент Нр, расщепляет мочевины (в т.ч. пищевых продуктов, мочевины из кровяного русла) до аммиака и углекислоты. Уреазная активность выражена практически у всех штаммов Нр, в связи с чем используется для диагностики хеликобактериоза. Наличие в своем микроокружении «облачка» щелочных продуктов предохраняет возбудителя от воздействия кислой среды (буферный эффект аммиака) и способствует размножению Нр (рН 6,0-8,0). Происходит своеобразный «обман» секреторного аппарата — стимуляция гастрина, снижение секреции соматостатина и постоянная стимуляция соляной кислоты.

Наличие в желудочном соке аммиака нарушает митохондриальное и клеточное дыхание, вызывая некротическое повреждение слизистой оболочки желудка и способствуя развитию антрального гастрита и гипергастринемии. Нр выделяет муциназу, которая вызывает деполимеризацию и растворение защитной слизи желудка, способствуя повышению проницаемости для ионов водорода. Нр продуцирует также такие повреждающие СОЖ ферменты, как каталаза (предотвращает фагоцитоз Нр), фосфолипаза (разрушает сурфактаноподобный фосфолипидный защитный слой СОЖ), гемолизин, липаза, протеаза, оксидаза, многочисленные адгезины.

Наиболее изученными факторами вирулентности Нр являются вакуолизирующий цитотоксин А (VacA), «островок патогенности» генов Cag-PAI, встроенный в геном наиболее вирулентных штаммов Нр, и его маркер цитотоксин-ассоциированный ген А (cytotoxic-associated gene — CagA) [19, 21]. Более 40 генов патогенности (вирулентности) Нр не разбросаны по хромосоме, а собраны в одном из ее сегментов, названном «островком патогенности» — CagPAI. «Островок патогенности» встроен в геном наиболее вирулентных штаммов Нр. Его маркер — белок CagA. Обязательный атрибут вирулентности — наличие в Cag-PAI генов системы секреции IV типа (type IV secretion system — TFSS), которые кодируют макромолекулярные структуры, функционирующие как мелкие иголки для передачи бактериальных агентов от Нр в клетки хозяина, вводят плазмидную ДНК, что позволяет Нр модулировать метаболизм эпителиоцитов слизистой оболочки желудка, включая и экспрессию протоонкогенов. Существует гипотеза, что CagA PAI Нр может служить новой

транспортной системой для секреции факторов вирулентности [2, 10, 24]. VacA — это цитотоксин, формирующий поры. VacA играет важную роль в жизнедеятельности *Нр* в организме человека. Чтобы оказать токсическое действие, VacA должен быть секретирован бактерией и доставлен в активной форме к мембране клетки хозяина, в которой он формирует поры, выпускающие наружу ионы хлора [16]. У VacA есть несколько токсигенных свойств, которые могут влиять на исход инфекции и колонизации *Нр*. Наиболее изученным у VacA является эффект эндосомной мутации, приводящий к вакуолизации эпителиальных клеток. Предполагается, что VacA встраивается в мембраны эндосомных пузырьков, формирует поры с активными каналами ионов хлора и изменяет состав анионов внутри эндосом, что впоследствии

приводит к осмотическому набуханию. VacA способен также вызывать утечку ионов мелких молекул, таких как железо, никель, сахара и аминокислоты, нарушая барьерную функцию плотных соединений без больших разрушений их целостности. Возможно, это и есть механизм, с помощью которого *Нр* получает питательные вещества через неповрежденный эпителиальный барьер [14]. Другой важной особенностью патогенности *Нр* является его способность блокировать протонные помпы париетальных клеток, в результате чего преходящая гипохлоргидрия способствует другим инфекциям, например гельминтозам. При неблагоприятных условиях *Нр* может трансформироваться в атипичную кокковую форму, т.е. менее уязвимую для антибиотиков, затем вновь в полноценную 8-образную форму.

Среди всех методов диагностики *Нр* выделяют две большие группы — инвазивные и неинвазивные методы. Инвазивные основаны на исследовании биоптатов при проведении ФЭГДС, неинвазивные не требуют проведения эндоскопического исследования. До настоящего времени не разработано универсального метода диагностики *Нр*, который бы достиг 100% чувствительности и специфичности. Каждый метод обладает своими преимуществами и недостатками, которые определяют его показания к применению в клинической практике [3, 4].

Современная терапия хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологии предполагает эрадикацию *Нр*. Первые Европейские рекомендации по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции ведущими мировыми экспертами были рассмотрены проблемы хеликобактер-ассоциированной патологии ЖКТ. Вероятно, чтобы не нарушать традиции, рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Нр* получили название Маастрихтского соглашения («Маастрихт-5»).

В соответствии с современными положениями лечение *Нр*-инфекции должно быть экономически доступным для больного, хорошо переноситься,

обеспечивая достаточно высокую частоту эрадикации Нр (не менее 80 %). Наиболее широко используется семидневная трехкомпонентная схема с ингибитором протонной помпы (ИПП) и двумя антибиотиками. Действие этих препаратов направлено как на снижение кислотообразующей функции желудка, так и на уничтожение Нр на поверхности слизистой оболочки. ИПП не обладает антихеликобактерной активностью, но повышает рН желудочного секрета. При этом вегетативные формы Нр, существующие на поверхности слизистой оболочки антрального отдела желудка, защищающие себя от воздействия кислоты аммиачной оболочкой, в щелочных условиях погибают под воздействием образованного ими же аммиака. Происходит своеобразное «самоубийство» Нр. Те бактерии, которые сохранились в фундальном отделе в виде кокков, при увеличении рН в желудке переходят в вегетативную форму и становятся доступными воздействию антибиотиков. В соответствии с положениями Маастрихтского консенсуса-5, эрадикация Нр у детей проводится теми же препаратами, что и у взрослых, но с расчетом суточных доз лекарств исходя из массы тела. Если проводимая схема лечения не привела к эрадикации Нр, необходимо считать, что бактерия устойчива к препаратам, входящим в данную схему, и для эрадикации Нр используется четырехкомпонентная висмутсодержащая схема. При отсутствии эффективности повторного курса лечения необходимо определить чувствительность штамма Нр ко всему спектру используемых антибиотиков. Контрольное исследование необходимо провести через 6 недель после окончания антихеликобактерной терапии и использовать для этого два разных диагностических метода. Биопсия должна проводиться не только из антрального отдела, но и из тела желудка, куда могут мигрировать бактерии на фоне лечения препаратами, угнетающими желудочную секрецию. Несмотря на то, что *in vitro* Нр высокочувствителен к медикаментозному воздействию, лечение Нр ассоциированного заболевания представляет собой длительный процесс, требующий определенных усилий как от врача, так и от пациента.

Особую роль в развитии инфекционно-воспалительного процесса, вызванного грамотрицательными инфекционными агентами, в том числе Нр, играет TLR4. TLR4 участвует в распознавании широкого диапазона лигандов, в частности LPS грамотрицательных бактерий, в том числе и LPS Нр. Рекогниция РAMP инфекционных агентов TLR происходит при непосредственном их взаимодействии или при взаимодействии, опосредованном аксессуарными молекулами [26, 27].

Учитывая важную роль TLRs в реализации врожденного иммунного ответа TLR-аксессуарных молекул, участвующих в рекогниции LPS Нр, в частности sCD14, новым направлением в лечении хеликобактерной инфекции у детей

может быть медикаментозная регуляция активности TLR4 и продукции sCD14.

Список литературы

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. H., & 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. Худайберганова, Н. Х., & Аликулов, И. Т. (2023). Helicobacter Pylorosis in Children: Features of Diagnosis and Treatment. *European Science Methodical Journal*, 1(9), 23-28.

16. Худайберганава, Н. Х., & Ахмедова, И. М. (2023). Клинико–биохимические особенности внежелудочных проявлений helicobacter pylori ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей.
17. Худайберганава, 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. Худайберганава, Н. Х., & Рахматуллаева, Г. К. (2023). Распространённость инфекции helicobacter pylori у детей с гастродуоденальной патологией. Лучшие интеллектуальные исследования, 9(3), 278-281.
19. Худайберганава, Н. Х., & Сибиркина, М. В. (2024). Диагностика и лечение гастродуоденальной патологий у детей, ассоциированной с хеликобактериозом.
20. Худайберганава, Н. Х., Азадаева, К. Э., & Аликулов, И. Т. (2023). Determination of Nutrition-Dependent Micronutrient Deficiencies Among School-Age Children.
21. Худайберганава, Н. Х., Азадаева, К. Э., Талипов, Р. М., Нурметов, Х. Т., & Ходжиматова, И. Х. (2024). Влияние Хеликобактериоза На Развитие Ревматоидного Артрит (Обзор).
22. Худайберганава, 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. Худайберганава, Н. Х., Азимова, М. М., & Талипов, Р. М. (2023). Formation of Iron Deficiency Anemia in Children with Chronic Gastroduodenitis of Helicobacteriosis Etiology.
24. Худайберганава, Н. Х., Азимова, М. М., Эшмурзаева, А. А., & Гимадуддинова, А. Р. (2023). Влияние инфекции helicobacter pylori на течение хронического гастродуоденита у детей и этапы диагностики.
25. Худайберганава, Н. Х., Ахмедова, И. М., & Аликулов, И. Т. (2024). Проблема клинической патогенности helicobacter pylori в гастроэнтерологии (Обзор).
26. Худайберганава, Н. Х., Йулдошева, Д. Ш., Абзалова, Д. А., & Рашидова, М. А. (2019). Изучение пищевого статуса детей школьного возраста с избыточной массой тела. ТОМ–II, 361.
27. Худайберганава, Н. Х., Нурметов, Х. Т., & Хайдаралиев, С. У. (2024). Оценить частоту встречаемости железодефицитных анемий и инфекции helicobacter pylori среди детей школьного возраста при хронической гастродуоденальной патологии.
28. Худайберганава, Н. Х., Рахматуллаева, Г. К., & Аликулов, И. Т. (2023). Инфекция helicobacter pylori и принципы терапии у детей.
29. Худайберганава, Н. Х., Талипов, Р. М., & Хайдаралиев, С. У. (2023). Современные представления о формировании helicobacter pylori ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей.