

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ТУЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

Плахова Анжела Октаевна

**ИНФЕКЦИЯ HELICOBACTER PYLORI
КАК ОТЯГОЩАЮЩИЙ ФАКТОР РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

Специальность 14.01.22 — Ревматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней

медицинского института ТулГУ В. Н. Сороцкая

Тула — 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ГЛАВА 1	9
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1. Ревматоидный артрит как мультифакторное аутоиммунное заболевание	9
1.2. Патогенез ревматоидного артрита	15
1.3. Эпидемиология инфекции <i>Helicobacter pylori</i>	21
1.4. Роль факторов вирулентности и патогенности	23
<i>Helicobacter pylori</i> в патогенезе инфекции	23
1.5. Инфекция <i>Helicobacter pylori</i> как фактор хронического воспаления	31
1.6. Основные подходы рациональной фармакотерапии при проведении эрадикационной терапии пациентам с ревматоидным артритом	33
1.7. Влияние инфекции <i>Helicobacter pylori</i> на развитие	36
и течение ревматических заболеваний	36
ГЛАВА 2	40
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1. Общая характеристика обследованных больных	40
2.2. Клинико-лабораторная характеристика больных РА	41
2.3. Методы исследования	42
2.3.1. Клиническое исследование. Обследование больных включало сбор анамнеза, физикальный осмотр, учитывался характер течения основного заболевания и ответ на проводимую терапию, наличие и лечение сопутствующей патологии	42
2.3.2. Методы диагностики инфекции <i>Helicobacter pylori</i>	44
2.3.3. Методы эрадикации <i>Helicobacter pylori</i>	45
2.4. Статистический анализ	47
ГЛАВА 3	48
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНФЕКЦИИ	48
HELICOBACTER PYLORI СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ ГОРОДА ТУЛЫ	48
БЕЗ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	48
3.1. Инфицированность <i>Helicobacter pylori</i> взрослых пациентов	48
города Тулы в разных возрастных группах	48
3.2. Структура патологии слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ у больных гастроэнтерологического профиля по результатам ФЭГДС	52
ГЛАВА 4	57
ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI	57
СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ	57
4.1. Инфицированность <i>Helicobacter pylori</i> пациентов с РА	57
в разных возрастных группах	57
4.2. Структура патологии слизистой оболочки верхних отделов	59
желудочно-кишечного тракта у пациентов с ревматоидным артритом	59

по результатам ФЭГДС.....	59
ГЛАВА 5.....	67
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ	67
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПАЦИЕНТОВ	67
С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ИНФИЦИРОВАННЫХ	67
И НЕИНФИЦИРОВАННЫХ HELICOBACTER PYLORI.....	67
5.1. Анализ показателей клинико-лабораторной	67
активности пациентов с ревматоидным артритом, инфицированных	67
и неинфицированных Helicobacter pylori.....	67
5.2. Терапия пациентов с ревматоидным артритом, инфицированных	70
и неинфицированных Helicobacter pylori.....	70
ГЛАВА 6.....	74
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ	74
АКТИВНОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА.....	74
У H.PYLORI-ПОЗИТИВНЫХ И H.PYLORI-НЕГАТИВНЫХ БОЛЬНЫХ...	74
ГЛАВА 7.....	85
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	85
ВЫВОДЫ.....	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	96
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. *Ревматоидный артрит (РА)* — одно из наиболее распространенных и тяжелых хронических заболеваний человека. По данным ВОЗ, частота встречаемости данной патологии в популяции составляет от 0,6 до 1,3 % [8; 206]. Высокая распространенность, поражение лиц трудоспособного возраста, ведущее к ранней инвалидизации и высокой смертности, делают проблему РА социально значимой и актуальной. Именно поэтому важное значение отводится изучению этиологии и патогенеза РА, а также поиску возможных триггеров и факторов, ухудшающих течение РА. Большое внимание уделяется изучению роли не только генетических факторов, но и инфекционных агентов, инициирующих иммунное воспаление и запускающих каскад иммунологических нарушений, лежащих в основе патогенеза заболевания [5; 224]. Так, в настоящее время большой научный интерес вызывает роль бактерии *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) в качестве возможного отягощающего фактора при РА. Установлено, что патология верхних отделов ЖКТ выявляется не менее чем у 13–62 % больных РА [11]. При этом поражение слизистой оболочки гастродуоденальной зоны обусловлено не только проявлением системного воспаления и эндотелиальной дисфункцией, воздействием лекарственных средств, но и обсемененностью слизистой оболочки бактерией *H.pylori* и проявлением ее патогенных свойств.

Известно, что бактерия *H.pylori* является одной из самых распространенных инфекций, оказывающих серьезное и постоянное влияние на иммунную систему человека. Ряд отечественных и зарубежных работ демонстрирует высокую степень инфицированности *H.pylori* больных с ревматическими заболеваниями. Однако возникает несоответствие между высокой распространенностью бактерии среди ревматических больных и недостаточностью научных данных о роли *H.pylori* в поддержании аутоиммунных процессов, лежащих в основе РА. В частности, нет четкого представления о необходимости проведения эрадикационной терапии

больным РА, инфицированным *H.pylori*, с целью снижения воспалительной активности основного заболевания.

Цель исследования — оценить влияние инфекции *H.pylori* на течение РА у взрослых пациентов города Тулы.

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность инфекции *H.pylori* среди пациентов без ревматических заболеваний города Тулы.
2. Изучить распространенность инфекции *H.pylori* среди пациентов с РА.
3. Провести сравнительную характеристику показателей клинико-лабораторной активности пациентов с РА в зависимости от инфицированности *H.pylori*.
4. Оценить влияние эрадикационной терапии *H.pylori* на динамику показателей клинико-лабораторной активности РА.
5. Определить основные пути оптимизации эрадикационной терапии у пациентов с РА.

Научная новизна:

1. Впервые проведен анализ распространенности инфекции *H.pylori* у пациентов с РА в Туле.
2. Впервые проведен анализ динамики клинико-лабораторных показателей у пациентов с РА, инфицированных *H.pylori*, до и после проведения эрадикационной терапии.
3. Обоснована значимость обследования на *H.pylori* пациентов с РА с целью выявления отягощающего фактора.
4. Обоснована целесообразность проведения эрадикационной терапии пациентам с РА.

Теоретическая и практическая значимость работы. В результате проведенной работы получены данные о высокой частоте инфицированности *H.pylori* пациентов с РА, коррелирующей с высокой клинико-лабораторной активностью основного заболевания. Выявлен высокий уровень РФ и АЦЦП у

H.pylori-позитивных пациентов, что может служить самостоятельным отягощающим фактором в течении РА.

По итогам проведенного исследования рекомендована диагностика *H.pylori* всем пациентам с РА в клинической практике, предложена оптимизированная схема эрадикационной терапии для больных с учетом принимаемых БПВП и наличия коморбидных состояний.

Полученные данные об особенностях клинико-лабораторной активности *H.pylori*-позитивных пациентов с РА на фоне эрадикационной терапии могут служить теоретической основой для исследования новых подходов к профилактике и лечению РА.

Положения, выносимые на защиту:

1. Группа *H.pylori*-позитивных пациентов с РА отличается высокой воспалительной активностью по сравнению с *H.pylori*-негативными по ряду клинических и лабораторных показателей.

2. В группе *H.pylori*-позитивных пациентов с РА выявляется высокий уровень РФ и АЦЦП, что служит предиктором прогрессирования основного заболевания.

3. Проведение эрадикационной терапии позволяет улучшить ответ на терапию БПВП.

4. Проведение эрадикационной терапии позволяет снизить уровень РФ у пациентов с серопозитивным РА.

5. *H.pylori*-негативные пациенты РА характеризуются лучшим ответом на терапию БПВП.

Апробация материалов работы. Основные положения диссертационного исследования были представлены на 54-й научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава ТулГУ (Тула, 2018), VI научно-практической конференции «Нестеровские чтения»: конкурс молодых ученых, врачей и студентов» (Москва, 2018), 55-й научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава ТулГУ (Тула, 2019), VII научно-практической конференции «Нестеровские чтения»: конкурс молодых ученых, врачей и студентов» (Москва, 2019), Всероссийском ревматологическом форуме

молодых ученых «Междисциплинарный подход к аутоиммунным заболеваниям» (Москва, 2019), Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге — 2019» (Санкт-Петербург, 2019), научно-практической конференции, посвященной 25-летию образования медицинского института ТулГУ (Тула, 2019), 56-й научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава с всероссийским участием (Тула, 2020), ученом совете ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (Москва, 2020).

Первичная экспертиза диссертации проведена на межкафедральной конференции ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» (протокол от 29.05.2020).

Публикации. Основные результаты исследования изложены в 15-ти изданных работах, трех статьях в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, семи глав с изложением результатов собственных исследований и обсуждением полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 246 источников, из них 58 отечественных и 188 зарубежных авторов. Диссертация проиллюстрирована 25 таблицами и 13 рисунками, содержит три приложения.

Личный вклад автора. На основе анализа литературных данных, посвященных изучаемой проблеме, диссертантом определены цель, задачи и методы исследования, разработан план исследования. Автором самостоятельно был проведен сбор данных по инфицированности *H.pylori* пациентов города Тулы, созданы электронные базы данных для хранения и обработки материала.

На базе Городской клинической больницы № 2 города Тулы имени Е. Г. Лазарева автором лично проводилось диспансерное наблюдение пациентов с РА, в рамках которого выполнялся сбор анамнестических данных пациентов, анализ медицинской документации, определены критерии включения / невключения в исследование. Автором лично проведено физикальное обследование пациентов, проанализированы клинические и лабораторные данные,

проведен учет и анализ получаемой терапии, в том числе по поводу сопутствующих заболеваний, выбрана оптимальная схема эрадикационной терапии, проведено динамическое наблюдение в ходе исследования. Диссертантом разработаны протоколы исследований, выполнена статистическая обработка полученных данных, включая методы параметрического и непараметрического анализа.

На основании анализа полученных результатов исследования автором сформулированы выводы, разработаны практические рекомендации. Результаты исследования отражены в научных публикациях и докладах.

Внедрение в практику. Основные результаты работы внедрены в практику преподавания цикла ревматологии и терапии студентам старших курсов и на циклах последипломной подготовки ревматологов и врачей других специальностей Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», а также в клиническую практику ревматологов, терапевтов и врачей других специальностей Тульской области.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Ревматоидный артрит как мультифакторное аутоиммунное заболевание

РА представляет собой мультифакторное заболевание, на развитие и течение которого влияет совокупность генетических факторов и множественных факторов окружающей среды [77].

О генетической предрасположенности к заболеванию свидетельствует его высокая агрегация среди родственников первой линии родства, особенно среди женщин. Роль генетической предрасположенности к этому заболеванию подтверждена и его более высокой частотой среди монозиготных близнецов (12–32 %) по сравнению с дизиготными (3,5–9 %) [7]. Однако считается, что генетические факторы определяют развитие заболевания не более чем на 50 %.

Важно отметить, что понимание и идентификация внешних факторов, способствующих развитию и отягощающих течение РА, играет важную роль в прогнозировании заболевания и определении методов снижения активности, а также возможной профилактики.

Среди множества иных факторов риска развития РА на долю курения приходится 20–30 %. Связь курения с развитием РА имеет свои особенности. Курение наиболее сильно ассоциируется с антителами к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), особенно в условиях носительства *SE* — эпитопа [136]. Известно, что АЦЦП высокоспецифичны для диагностики ранних стадий РА, так как выявляются за несколько лет до развития клинических признаков. Цитруллин не относится к стандартным аминокислотам, входящим в состав белков сустава. Он образуется в процессе модификации аминокислоты аргинина под воздействием фермента пептидил-аргинин деиминазы (ПАД) [141]. Предполагают, что курение способствует повышенному образованию цитруллина, что в условиях носительства «общего эпитопа» приводит к генерации АЦЦП [137;

164; 226]. Кроме того, курение уже давно ассоциируется с наличием РФ даже при отсутствии РА. В нескольких крупномасштабных эпидемиологических исследованиях выяснилось, что курение является более сильным фактором риска для РА у мужчин, чем у женщин [220; 139]. Эта особенность может свидетельствовать о наличии различий в последствиях курения, связанных с полом, или о том, что женщины имеют другие более сильные факторы риска для развития РА.

К другим факторам внешней среды, имеющим возможную связь с развитием РА, относят загрязнение воздуха производственными поллютантами, употребление большого количества белка, сахара, дефицит витамина *D*, высокую массу тела, а также высокий вес при рождении, низкий социально-экономический статус и др. [89]. Можно предположить, что одни факторы в большей мере служат триггером аутоиммунного процесса, другие способствуют генерализации патологического процесса, а третьи влияют на тяжесть течения РА и ответ на базисную терапию.

Среди внешнесредовых факторов возникновения этого заболевания особая роль отводится инфекции. Большое внимание инфекционной патологии уделяется как в качестве коморбидной инфекции, влияющей на тяжесть течения и повышающей летальность ревматических заболеваний [9; 10; 55; 56], так и в качестве этиологического агента или триггера, запускающего патологический процесс [5]. Классических эпидемиологических доказательств инфекционной этиологии РА нет, так как не удается установить причинно-следственную связь между определенным инфекционным агентом и развитием заболевания. Но это не исключает участия инфекции в генетически предрасположенном организме, о чем свидетельствуют результаты исследований на животных. В основе аутоиммунных заболеваний лежат генетические и экологические компоненты, при этом антигены *HLA* могут предрасполагать к определенным аутоиммунным заболеваниям, определяя выбор инфекционного агента, с которым иммунитет больного вступает в реакцию [135]. Кроме того, в этиопатогенезе РА логично предположить участие полимикробных сообществ или кумулятивный эффект нескольких бактериальных или вирусных факторов. При этом реакция иммунной системы на патоген может

проявиться на любой стадии развития заболевания. Иными словами, любой из многочисленных патогенов может спровоцировать РА на доклинической стадии, но впоследствии утратить свое влияние на поздней стадии [66]. Наибольшая вероятность влияния инфекции на развитие и течение РА осуществляется при сочетании нескольких факторов, например, таких как стресс и травма сустава [151].

Уже более ста лет пополняется и без того внушительный список микроорганизмов, имеющих возможную связь с развитием РА, при этом использование передовых технологий позволяет глубже изучить механизм взаимодействия микро- и макроорганизма. Так, обнаруженное более 70 лет назад гистологическое сходство между ревматоидным и туберкулезным синовитом послужило поводом для рассмотрения *Mycobacteria* в качестве возможного возбудителя РА [79]. Предполагалось, что микобактериальная инфекция способна индуцировать перекрестную иммунную реакцию с вовлечением суставов в аутоиммунный процесс. В сыворотке крови больных с РА было выявлено повышение титра антител к белкам теплового шока, экспрессируемых микобактериями [194]. Однако в дальнейших исследованиях синовиальной жидкости методом ПЦР не удалось определить ДНК микобактерий, а проведенная противотуберкулезная терапия не приводила к улучшению течения РА [158].

Изучается связь нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) и РА. НТМБ широко распространены в окружающей среде; при условии сниженной иммунологической реакции они вызывают тяжелые заболевания, что указывает на большую значимость НТМБ как инфекционного агента [187]. В настоящее время описано более 200 видов НТМБ, постоянно находящихся в окружающей среде [85]. Выявлено, что люди, рожденные с мутацией в гене *PTPN22* и инфицированные *Mycobacterium avium*, подвергаются более высокому риску развития РА [209].

Долгие годы в качестве потенциального возбудителя РА рассматривалась *Mycoplasma*. Предположения поддерживались многочисленными данными о развитии эрозивного артрита у инфицированных животных, а также о роли бактерии в развитии эрозивного артрита у больных с первичным иммунодефицитом. По результатам нескольких исследований, распространенность

инфекции среди больных РА оказалась выше по сравнению с контрольной группой [127; 191]. В работе А. З. Сафиной и других помимо высокой распространенности микоплазменной, хламидийной и герпетической инфекций у больных РА была также выявлена прямая корреляция между уровнем антител к микроорганизмам и степенью активности ревматоидного воспаления [49]. Тем не менее результаты многочисленных исследований неоднозначны. Так, в работе С. В. Gilroy, А. Keat, D. Taylor-Robinson ДНК бактерий в синовиальной жидкости были выявлены только у шести из 35 пациентов с РА [108].

Chlamydia — еще один облигатный внутриклеточный микроорганизм, способный вызывать поражение суставов. С появлением современных методов диагностики выявлена высокая распространенность этой бактерии как в общей популяции, так и среди больных РА. Результаты отечественных и зарубежных работ позволяют предположить, что хламидийная инфекция влияет на течение и прогрессирование РА, усложняет ответ на проводимую базисную терапию. Было выявлено значительное повышение СОЭ, СРБ и РФ у больных РА, инфицированных *Chlamydophila pneumoniae* и *Chlamydia trachomatis* [199]. По результатам наблюдений выделено десять клинических особенностей РА при персистенции *C.trachomatis* [53]. Исследования последних лет рассматривают *C.trachomatis* как новый фактор риска вторичного амилоидоза у больных РА [176].

В настоящее время изучение состава и свойств микробиоты является развивающимся направлением для понимания развития и течения РА. ЖКТ представляет собой самый большой иммунный орган человека, выступает важным звеном иммунной системы, принимает участие в поддержании необходимой напряженности как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Общее количество микробных клеток составляет 10^{14} – 10^{15} , в 10 раз превышая общее число клеток органов и тканей человека [47].

ДНК-анализ бактериальных сообществ показывает, что кишечная микрофлора является важным экологическим фактором, оказывающим влияние на проявление аутоиммунных заболеваний [208].

В качестве одного из вероятных этиологических агентов при РА рассматривается представитель нормальной, условно-патогенной микрофлоры человека — *Proteus mirabilis*. Этот микроорганизм служит наиболее частой причиной инфицирования мочевых катетеров [67]. В ряде работ при обследовании больных РА из 15 стран было обнаружено достоверное повышение уровня *IgA*, *IgG*, *IgM* антител к этой бактерии, в то время как увеличение титра антител к таким бактериям как *Klebsiella pneumonia*, *Bacteroides fragilis* не выявлено [186]. Установлено молекулярное сходство между аминокислотной последовательностью антигенов *Proteus* и *HLA-DR1/4*, а также коллагеном XI типа. Предполагают, что антитела организма хозяина, выработанные к антигенам *Proteus*, в процессе перекрестной реакции, или «молекулярной мимикрии», поражают гиалиновый хрящ и инициируют воспалительный процесс в синовии [57; 236]. Интересные данные о роли *Proteus mirabilis* представили в своей работе А. Ebringer, Т. Rashid, которые обнаружили, что уреаза и гемолизин — антигены *Proteus* — содержат в аминокислотной последовательности аргинин, который способен превращаться в цитруллин под влиянием ПАД [95]. Недавние исследования в нескольких странах показали, что состав кишечной микробиоты изменяется у пациентов с ранним РА. В частности, у таких пациентов было выявлено повышение уровня *IgG* и *IgA* к *Prevotella copri*, коррелирующее с уровнем воспалительных цитокинов [160; 182]. Огромное число микробных клеток, населяющих тонкий и толстый кишечник, позволяет еще раз подчеркнуть участие полимикробных сообществ или кумулятивный эффект нескольких бактериальных факторов на иммунную систему, нежели одного конкретного бактериального агента. При этом состав микрофлоры тонкой кишки изучен недостаточно, а вследствие различия способов забора материала трудно делать однозначные выводы о роли микробиоты в патогенезе заболеваний. Требуются дальнейшие исследования.

Не исключена роль других условно-патогенных микроорганизмов в развитии РА. Так, колонизация *S. aureus* больных РА составляет более 30 %, пациенты с серопозитивным РА имеют высокий уровень антител к *E.coli*. Нельзя не упомянуть

роль патогенных микроорганизмов зубного налета, в частности *Porphyromonas gingivalis*, в развитии и поддержании системного воспаления при РА. По многочисленным данным, у пациентов с заболеванием тканей периодонта имеется высокий риск развития РА [94; 149]. В обширном списке микроорганизмов, имеющих возможную связь с РА, особое внимание стоит уделить *H.pylori*.

Выбор этого микроорганизма не случаен. При анализе частоты летальных исходов вследствие НПВП-гастропатий среди больных с РЗ в Тульской области было показано, что в структуре летальности желудочно-кишечные (ЖК) осложнения составили 11,3 % в 1995–1999 гг. и 2,8 % — в 2000–2014 гг. [55]. В ЖКТ как иммунном органе поражение слизистой различной этиологии сопровождается изменением активности иммунного процесса; длительные воспалительные процессы в желудке, как и в кишечнике, нарушают микробиологический баланс, ухудшают иммунный статус [28]. Ранее было показано, что поражение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ может быть обусловлено рядом факторов, таких как системное воспаление, воздействие лекарственных средств, проявление патогенных свойств *H.pylori*. По данным исследований, проведение эрадикации *H.pylori* перед началом приема НПВП позволяет снизить риск развития язв и эрозий [222].

Вероятная способность *H.pylori* индуцировать гуморальный иммунный ответ и развитие аутоиммунных заболеваний, в частности РА и тромбоцитопенической пурпуры, была продемонстрирована S. Yamanishi и соавт. [238]. В экспериментальной работе было обнаружено, что очищенная уреaza бактериальной клетки 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.

Сходные данные были получены F. Kobayashi и соавт., 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 *B*-лимфоцитов, продукции аутоантител и развитию аутоиммунных заболеваний [138].

К. Sakitani и соавт. выявили на фоне *H.pylori* ассоциированного гастрита существенное повышение уровня ИЛ-32, цитокина, принимающего важное участие в развитии иммунных реакций при РА и болезни Крона [198].

Таким образом, в последнее десятилетие растет понимание того, что различные бактерии могут играть важную роль в патогенезе РА как мультифакторного заболевания. Бактериальные агенты вызывают не только местные нарушения иммунного ответа, но и системные, что приводит к поддержанию хронического воспаления, оказывая тем самым отягощающий эффект на течение заболевания.

1.2. Патогенез ревматоидного артрита

Важным событием в понимании того, как внешние факторы влияют на развитие РА у генетически предрасположенных лиц, является изучение модели патогенеза РА, в частности развития серопозитивного РА, при котором наблюдается период циркулирующих аутоантител за несколько лет до клинической картины. Этот период современные ученые называют доклиническим, его присутствие предполагает, что множество экологических факторов, инициирующих развитие РА, вероятно, действуют за годы до первого проявления артрита [216].

Основу патологического процесса при РА составляет аутоиммунная реакция с образованием антител к собственным компонентам суставной ткани. Проникновение в полость сустава антигенного материала экзогенной или эндогенной природы инициирует локальное воспаление синовиальной оболочки с повышением проницаемости ее сосудов и интенсивным поступлением в полость сустава активированных иммунокомпетентных клеток. Кроме того, в активную фазу воспаления при РА повышается содержание клеток-резидентов покровного

слоя синовиальной оболочки — макрофагоподобных синовиальных клеток или клеток типа *A* [35; 157]. Основной функцией макрофагов является поглощение антигена и расщепление его до пептидов, после чего активные пептиды выводятся на поверхность макрофагов, где образуют связь с *HLA* 1 или 2 классов и презентуются *CD4+* *T*-лимфоцитам [159]. *CD4+* *T*-лимфоциты выполняют ключевую роль в реализации воспаления в синовиальной мембране. На их долю приходится 30–50 % от всего числа клеток [84]. Презентация антигена приводит к активации *CD4+* *T*-клеток, которые выделяют огромное количество цитокинов с различными, иногда схожими или дублирующими эффектами, которые, в свою очередь, активируют иммунокомпетентные клетки (синовиальные клетки, лимфоциты, макрофаги и фибробласты), что в конечном итоге способствует поддержанию воспалительного процесса [101]. По своему основному действию все цитокины разделены на две группы. Первая группа — провоспалительные цитокины: *IL1*, ФНО- α , *IL-8*, *IL-12*, *IL-15*, *IL-17* и *IL-18*. Вторая группа — противовоспалительные цитокины: *IL-4*, *IL-10*, *IL-13*; растворимые белки, такие антагонист рецептора *IL-1* (*IL-1Ra*), растворимые рецепторы для ФНО и *IL-1*, *IL-18*-связывающий протеин. Цитокины *IL-6*, ФНО- α и ИФН- γ обладают двойственным действием [116; 166]. Согласно современным представлениям, нарушение баланса между про- и противовоспалительными цитокинами играет важнейшую роль в повреждении суставов и прогрессировании РА. Доказано, что важнейшим стимулом для продукции провоспалительных цитокинов являются инфекционные агенты [3]. Хроническая воспалительная реакция при различных инфекциях, в частности при *H.pylori*, способствует постоянному поддержанию цитокинового дисбаланса и прогрессированию аутоиммунного заболевания.

При подробном рассмотрении функции ключевых представителей в цитокиновом каскаде при РА отмечают, что ФНО- α синтезируется главным образом моноцитами и макрофагами, а также *B*-клетками, *T*-клетками, фибробластами и палисадообразно расположенными синовиоцитами. Свою биологическую активность ФНО- α проявляет при связывании со специфическими

мембранными рецепторами (ФНОР), экспрессируемыми на различных клетках, включая фибробласты, эндотелиальные клетки и др. [40].

Основной иммунологической функцией ФНО- α является индукция ряда провоспалительных цитокинов, в частности *IL-6* и *IL-1*, и стимуляция эффекторных клеток через связь с ФНОР. ФНО- α способен усиливать системные проявления РА, стимулируя синтез белков острой фазы [171]. ФНО- α известен также как хемоаттрактант для различных клеток, включая *T*-лимфоциты. По данным современных исследований, связь ФНО- α с ФНОР1 выступает необходимым стимулом для миграции *CD4+* *T*-лимфоцитов в синовиальную оболочку [195]. В ходе развития заболевания в синовиальной ткани больных РА происходит изменение клеточного и внеклеточного состава. Помимо клеток-мигрантов повышается содержание клеток — резидентов покровного слоя синовиальной оболочки — макрофагоподобных синовиальных клеток или клеток типа *A*, а также фибробластоподобных синовиальных клеток (ФСК) или клеток типа *B* [100; 186]. Установлено, что влияние ФНО- α на клетки покровного слоя различно, хотя молекулярные механизмы полностью не ясны. Активированные под действием ФНО- α синовиоциты типа *A* инициируют воспаление в раннюю фазу РА, в то время как активированные ФСК поддерживают хроническое синовиальное воспаление [122; 183]. Выявлено, что индуцированная ФНО- α активация ФСК ведет к неконтролируемой активности сигнального пути транскрипционного фактора *NF- κ B*. В результате длительная секреция синовиоцитами типа *B* цитокинов, хемокинов и металлопротеиназ способствует персистенции воспаления при РА [88; 175].

При РА синтез *IL-1* осуществляют синовиоциты, макрофаги, хондроциты и остеокласты. У больных РА отмечается увеличение концентрации *IL-1* в синовиальной жидкости и сыворотке крови, коррелирующее с активностью заболевания [61]. Известно, что семейство цитокинов *IL-1* состоит из 11 представителей, наиболее изучены из которых *IL-1 α* , *IL-1 β* и рецептор *IL-1*.

IL-1 β является мощным провоспалительным медиатором. Цитокин обеспечивает вазодилатацию, стимулирует миграцию гранулоцитов в воспаленную

ткань и выработку простагландинов. *IL-1 β* совместно с *IL-23* активирует *Th17*-клетки, секретирующие провоспалительные цитокины, а также обеспечивает дифференцировку *IL-17* [134].

Еще одним значимым цитокином при РА выступает *IL-6*. Он действует как регулятор дифференциации и активации *CD4+* *T*-клеток. Цитокин контролирует пролиферацию и устойчивость *T*-клеток к апоптозу, стимулируя продукцию *IL-2* и активацию *STAT3* [144]. В присутствии трансформирующего фактора роста (*TGF*)- β , *IL-6* способствует преобладанию субпопуляции *Th17* над *Treg*-клетками, что играет важную роль в развитии РА. *IL-6* участвует в процессе воспаления и разрушении сустава, стимулируя эндотелиальные клетки к производству *IL-8* и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (*MCP-1*). Кроме того, *IL-6* активирует экспрессию молекул адгезии и привлекает лейкоциты в синовиальную оболочку [134].

У больных РА отмечают повышение концентрации *IL-6* в синовиальной жидкости и в сыворотке крови. При этом уровень цитокина коррелирует с активностью заболевания. По данным некоторых исследований, *IL-6* принимает участие в развитии системных воспалительных проявлений при РА, таких как лихорадка, утомляемость, общая и мышечная слабость, а также повышение СРБ, гипоальбуминемия, гиперкоагуляция [228; 243]. Изучена роль *IL-6* в развитии анемии при РА. Цитокин индуцирует выработку гепсидина, который блокирует активность транспортного белка ферропортина [174].

В настоящее время сведения о цитокине ИФН- γ в патогенезе РА неоднозначны. Известно, что он синтезируется в большей мере *T*-киллерами и *Th1*-клетками, а также дендритными и *B*-клетками. ИФН- γ является одним из самых сильных активаторов нейтрофилов и макрофагов. Увеличивая синтез провоспалительных цитокинов, ИФН- γ повышает экспрессию антигенов МНС-II на антигенпрезентирующих клетках, а также на фибробластах и эндотелии [74; 147], что способствует развитию аутоиммунной реакции. ИФН- γ как основной медиатор клеточного иммунитета совместно с *IL-12* стимулирует дифференциацию

наивных *T*-клеток в направлении *Th1* и в то же время подавляет дифференциацию *Th2*-клеток [229].

Таким образом, в ранней фазе воспаления при РА развивается неспецифическая иммунная реакция, при этом развитие синовита осуществляется провоспалительными *Th1*-клетками в условиях подавления дифференцировки *Th2*-клеток, вырабатывающих противовоспалительные цитокины. Важнейшим этапом в цепочке патогенеза РА является стимулированная действием цитокинов трансформация *B*-лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие антитела к собственным антигенам суставных тканей — РФ. Развитие такой аутоиммунной реакции в синовиальной ткани служит началом ревматоидного процесса. Существует две основные концепции развития такой реакции. Согласно первой происходит реакция нормальных лимфоцитов на измененные антигены суставных тканей. Вторая концепция предполагает реакцию генетически измененных лимфоцитов на нормальные аутоантигены. При этом до конца не установлено, какие именно компоненты сустава выступают аутоантигенами [51].

Другим значимым звеном в развитии ревматоидного синовита выступает неоангиогенез — рост новых кровеносных сосудов в синовии, детерминированный нарушением равновесия между его стимуляторами и ингибиторами [165]. Установлено, что стимулирующую роль в пролиферации эндотелия и фибробластов играют гипоксия и гипоперфузия синовиальной оболочки, молекулы адгезии, а также широкий спектр различных медиаторов, среди которых полипептидные факторы роста и провоспалительные цитокины. Кроме того, предполагается, что при РА имеет место неконтролируемая пролиферация синовиоцитов как следствие мутации гена *p53*, ответственного за супрессию опухолевого роста [6; 34]. К наиболее изученному стимулятору ангиогенеза при РА относится сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР). В ходе исследований установлено, что уровень СЭФР в синовиальной жидкости значительно выше при РА, чем при других артритах. Данный медиатор стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток и новообразование сосудов, что способствует прогрессированию синовита и развитию паннуса. Кроме того, СЭФР обладает

провоспалительным действием — повышает проницаемость сосудов и благоприятствует миграции лейкоцитов через сосудистую стенку [213; 242].

Неоангиогенез является одной из главных причин развития паннуса при РА. Паннус представляет собой грануляционную ткань, состоящую из пролиферирующих синовиальных клеток фибробластического типа, макрофагов и новообразованных сосудов [70]. Предполагают, что упомянутая выше мутация гена *p53* приводит к неконтролируемой пролиферации синовиоцитов и нарушению их апоптоза, что служит основой опухолеподобного роста паннуса и его инвазии в хрящевую, костную ткань и ткани связочного аппарата. Процесс дегенерации хряща и костной резорбции обуславливается совместным действием клеток, входящих в состав паннуса и продуцирующих ферменты деструктивного действия, а также провоспалительных цитокинов [82]. Так, помимо провоспалительного действия цитокин ФНО- α потенцирует костную деструкцию с участием остеокластов. Известно, что дифференциация, созревание и активация остеокластов происходят при взаимодействии рецептора активатора *NF- κ B* (*RANK*), экспрессируемого на остеокластах, и лиганда — *RANKL* [172]. Установлено, что ФНО- α может индуцировать процесс остеокластогенеза, стимулируя *RANKL*. По полученным данным, высокий уровень ФНО- α в большей степени инициирует остеокластогенез, нежели синовиальное воспаление [245]. Активное участие в деструкции хряща принимает *IL-1 β* . Установлено, что *IL-1 β* усиливает экспрессию внеклеточных матриксных энзимов, в том числе коллагеназы. *IL-1 β* участвует также в развитии костной резорбции, индуцируя дифференциацию остеокластов из клеток предшественников и оказывая стимулирующий эффект на остеокласты через *RANK* лиганд [148; 163].

IL-6 индуцирует пролиферацию синовиоцитов и, подобно ФНО- α , увеличивает продукцию *RANKL*, отвечающего за развитие остеопороза и костной деструкции. *IL-6* и *IL-1* синергично усиливают выработку синовиоцитами матричных металлопротеиназ, способствующих разрушению хряща [223].

Следует отметить противовоспалительные свойства ИФН- γ , который способен ингибировать дифференциацию моноцитов и макрофагов в остеокласты,

а также уменьшать количество предшественников остеокластов. Кроме того, ИФН- γ ингибирует *IL-1 β* -опосредованную продукцию матриксных металлопротеиназ синовиальными фибробластами, тем самым останавливая разрушение хряща [179].

Защитный механизм ИФН- γ проявляется в стимулировании *Treg*-клеток и в ускорении их развития из клеток-предшественников. В то же время ИФН- γ ингибирует развитие *Th17*-клеток и подавляет их эффекты [146]. А также подавляет *IL-17*-индуцированную выработку фибробластами *IL-6*, *RANKL* и гранулоцитарного хемотаксического протеина-2 (*GCP2*). Результатом является уменьшение воспаления, дифференциации остеокластов и притока нейтрофилов [62].

Таким образом, в сложной патогенетической цепи РА основной причиной прогрессирования воспаления является повышение уровня провоспалительных цитокинов. Одним из важнейших стимулов для продукции провоспалительных цитокинов могут являться инфекционные агенты. Учитывая этот факт, можно сделать вывод, что инфекционные агенты могут не только инициировать аутоиммунный процесс, но и поддерживать хроническое воспаление, оказывая отягощающее действие на течение аутоиммунного заболевания.

1.3. Эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori*

На текущий момент актуальным вопросом остается эпидемиология *H.pylori*. Несмотря на то что по данным мировой литературы распространенность этой инфекции в развитых странах существенно снизилась, *H.pylori* встречается у половины лиц мировой популяции. Установлено, что частота выявляемости *H.pylori* имеет территориальные различия, зависит от генетической предрасположенности, расовой принадлежности, возраста и пола [32]. Высокий уровень инфицированности характерен для стран с низким социально-экономическим статусом и высокой плотностью населения. Наиболее часто эта

бактерия определяется у жителей стран Африки, ряда стран Азии и Южной Америки. Так, инфицированность *H.Pylori* в Нигерии составляет 93,6 %, в Эфиопии — 65,7 %, в Казахстане — 79,5 %, в Китае — 63,4 %. В Бразилии инфекционный агент встречается у 71,2 %, в Чили — 74,6 % [97]. По последним эпидемиологическим данным, к странам с самым низким уровнем инфицированности относятся Швейцария (18,9%), Германия (22,1%), Австралия (24%), Швеция (26,2%) [121]. В нашей территориально обширной стране инфицированность населения *H.pylori* находится на уровне 50–88 % [16]. Однако эпидемиологические исследования немногочисленны и проведены лишь в отдельных регионах.

Территориальные различия инфицированности характерны и для детского населения. Так, в африканских странах уже к десятилетнему возрасту инфицировано более 50 % детей [214], в то время как в развитых странах уровень обсемененности значительно ниже. По эпидемиологическим данным последних лет, инфицированность детей в Германии составляет 9,4 %, в Бельгии — 11 %, в Японии — 1,9 % [97], в США — 3,8 % [193].

Распространенность *H.pylori* среди детского населения России является менее изученным вопросом. В отдельных регионах инфицированность детей достаточно высокая и составляет 40,48 % в Северо-Западном федеральном округе [50], в Москве — 70 % [2], в Казани — 91 % [23], в Центральной Сибири — 71,6 % [16].

Инфицирование происходит, как правило, в раннем детстве; с возрастом уровень инфицированности увеличивается. Передача инфекции от человека к человеку может происходить тремя путями: желудочно-оральным, орально-оральным и фекально-оральным. При этом выделяют два вида трансмиссии инфекции: вертикальный и горизонтальный. Вертикальная трансмиссия предполагает передачу инфекции внутри семьи, чаще от матери к ребенку. Так, по результатам японского исследования, генетический состав штаммов *H.pylori* был идентичен у 60 % детей и матерей [241]. Горизонтальная трансмиссия происходит при контакте лиц вне семьи и характерна для большей части развивающихся стран [48].

1.4. Роль факторов вирулентности и патогенности *Helicobacter pylori* в патогенезе инфекции

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) принимает активное участие в неспецифической защите организма [28]. Слизистая оболочка желудка покрыта толстым слоем слизи, которая ограждает эпителий от белковых лизирующих ферментов, желудочной кислоты и химуса, который также может содержать нежелательные бактерии и патогены. Кроме того, важнейшее значение для целостности желудочного эпителия и защиты от вторжения патогенов играет парацеллюлярный барьер. Он образован функциональными плотными межклеточными соединениями, служащими для поддержания эпителиальной полярности и адгезии между клетками и препятствующими свободному прохождению молекул [27; 117]. Логично предположить, что такие условия в агрессивной среде желудка совершенно неприемлемы для подавляющего большинства микроорганизмов, и микрофлора этого органа обычно достаточно скудна. Именно поэтому бактерия *H.pylori* является уникальной за счет своей способности противостоять агрессивной среде желудка и вступать во взаимодействие с компонентами эпителиальных клеток СО. Способность к длительному пожизненному персистированию и поддержанию хронического воспаления позволяет назвать этот микроорганизм одним из самых успешных бактериальных патогенов.

H.pylori — микроаэрофильная грамотрицательная подвижная медленно растущая бактерия, имеющая спиралевидную или S-образную форму [142]. На одном из полюсов клетки расположены от двух до шести жгутиков. Длина бактерии составляет 2,5–5,0 мкм, ширина — 0,5–1,0 мкм. Оптимальными условиями существования *H.pylori* являются температура 37–42°C и pH среды 6–8 [111]. При неблагоприятных условиях, таких как колебания температуры и pH, контакт с кислородом, лечение антибиотиками, старение клетки, *H.pylori*

приобретает *U*-образную, а затем кокковую форму, среди которых выделяют тип *A* и тип *B* [200]. Кокковые формы устойчивы к воздействию антибиотиков и способны длительно персистировать в организме хозяина, но теряют способность к репродукции и не культивируются [94]. Коккоидные 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 желудка [81]. Для выживания в агрессивной среде соляной кислоты бактерия покрыта плотной клеточной стенкой, снаружи которой располагается капсулоподобная оболочка — гликокаликс.

Удачной колонизации способствуют сложные механизмы адаптации *H.pylori*-факторы вирулентности и патогенности, которые способны связываться с мембраной или проникать в цитозоль клеток хозяина и изменять их функцию [185] (табл. 1). Как уже было отмечено выше, чтобы пройти слизистый барьер и достичь поверхности эпителиальных клеток, бактерия обладает спиральной формой и униполярными жгутиками. Бактериальный жгутик представляет собой сложный орган моторики, состоящий из нескольких типов белковых субъединиц. Каждый жгутик состоит из трех компонентов: основного тела, крюка и нити [152]. Жгутики вырабатывают различные виды подвижности, обеспечивающие движение бактерии не только в жидких средах, но и на поверхности полутвердых и твердых сред [115]. Согласно современным исследованиям жгутики представляют собой не только моторный орган бактерии, но и важный фактор колонизации, развития воспаления и уклонения от иммунного ответа хозяина [114].

Таблица 1

Основные факторы вирулентности и патогенности *H.pylori*

Факторы вирулентности и патогенности <i>H.pylori</i>	Повреждающее действие
Жгутики	Способствуют агрегации на поверхности эпителия и уклонения от иммунного ответа
Липополисахарид	Токсический эффект, молекулярная мимикрия, уклонение от иммунного ответа
Ферменты	

Уреаза	Расщепление мочевины, способствует колонизации <i>H.pylori</i> . Принимает участие в развитии и поддержании воспаления
Каталаза	Расщепление перекиси водорода, защищает <i>H.pylori</i> от активных форм кислорода
Фосфолипаза	Повреждение мембраны эпителиоцитов, способствует колонизации
Муциназа	Расщепление муцина, участие в колонизации
Протеаза	Расщепление белковых комплексов, участие в колонизации
Белки адгезии	
Bab A	Связь с <i>Lewis</i> антигенами группы крови человека на клетках желудочного эпителия
Sab A	Прикрепление к сиатил-димер <i>Lewis (x)</i> , к эритроцитам в сосудах слизистой желудка
Oip A	Участие в колонизации и развитии воспаления
НорQ	Участие в колонизации
Вирулентные белки	
Cag A	Бактериальный онкопротеин. Индукция выработки провоспалительных цитокинов, подавление созревания дендритных клеток, вызывает перестройку цитоскелета, апоптоз и пролиферацию
Vac A	Вакуолизирующий цитотоксин. Запуск апоптоза, клеточного некроза, воспалительного процесса. Ослабляет иммунный ответ
Dup A	Индукция выработки провоспалительных цитокинов
NAP	Усиление нейтрофильной инфильтрации слизистой желудка
ГТТ	Активирующее действие на <i>NF-κB</i> , повышение выработки <i>IL-8</i> желудочным эпителием

Для нейтрализации агрессивного кислого содержимого желудка все штаммы *H.pylori* производят важнейший мультимерный никельсодержащий фермент — уреазу. Уреаза, как нативный протеин, представлена двумя структурными субъединицами — *UreA* и *UreB* и пятью добавочными протеинами — *UreI* (канал для транспортировки мочевины в цитоплазму бактерии), *UreE*, *UreF*, *UreG*, *UreH* (содержат ион никеля Ni^{2+} для формирования активного центра) [102]. 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 геликобактера уровень *pH*, а также повреждает клетки эпителия [113]. Аммиак подавляет синтез белка в клетках и продукцию АТФ. Уреаза играет важную роль в

колонизации *H.pylori*. Экспериментально показано, что бактерии с дефектным ферментом не могли колонизировать слизистую желудка [170]. Установлено, что уреазы способна изменять *pH* в фагосомах, что способствует выживанию *H.pylori* в макрофагах [204]. Уреазы принимает участие в развитии и поддержании воспаления, привлекая нейтрофилы и моноциты в слизистую желудка и способствуя образованию провоспалительных цитокинов. Помимо уреазы *H.pylori* продуцирует во внешнюю среду ряд других высокоактивных ферментов. Из широкого спектра ферментов *H.pylori* на долю каталазы приходится 4–5 %, а ген *katA* является одной из наиболее высоко экспрессируемых бактерией [73; 162]. Известно, что каталаза катализирует реакцию разложения токсичной перекиси водорода на воду и кислород и тем самым предохраняет клетку бактерии от разрушительного действия активных форм кислорода, выделяемых макрофагами [71]. Для расщепления муцина, содержащегося в желудочной слизи, *H.pylori* выделяет фермент муциназу, а фермент протеаза разрушает защитные белковые комплексы. Снижение вязкости и гидрофобных свойств слизи, а также нарушение структуры слизистого слоя и уменьшение его толщины способствует контакту бактерии с эпителиальными клетками. Около 2 % *H.pylori* прикрепляется к эпителию, при этом бактериальный фермент фосфолипаза повреждает мембрану эпителиоцитов [31].

Адгезия к желудочному эпителию является следующим этапом, необходимым для колонизации и реализации патогенного потенциала *H.pylori*. Адгезины — белки на поверхности бактериальной клетки, относящиеся к семейству белков наружной мембраны бактерии (*outer membrane proteins-OMPs*) [167], такие как *BabA* и *SabA*, липопротеины *A* и *B* (*AlpA/B*), внешний воспалительный белок *A* (*OipA*) и др.

Адгезин *BabA* (*blood group antigen binding adhesion*) — белок с молекулярной массой 78 кД, он связывается с *Lewis* антигенами группы крови человека на клетках желудочного эпителия, выступающих в качестве рецепторов [75; 119; 212]. Наличие гена *babA* часто коррелирует с наличием генов *cagA* и *VacA*. Одновременное присутствие всех трех генов повышает риск развития гастрита,

язвенной болезни желудка и *MALT*-лимфомы. Установлено, что *babA* провоцирует разрыв нитей ДНК клеток организма. Присутствие *babA*-положительных штаммов *H.pylori* связано с плотностью колонизации и активным образованием *IL-8* по сравнению с *babA*-отрицательными штаммами [128].

SabA (*sialic acid-binding adhesions*) — кислотосвязывающий адгезин, воспринимающий в качестве рецептора сиатил-димер *Lewis (x)*. *SabA* также способствует поддержанию плотности колонизации. По некоторым данным, с помощью *SabA* *H.pylori* способна прикрепляться к эритроцитам в сосудах слизистой желудка и вызывать геммагглютинацию [68]. А результаты недавнего исследования позволяют предположить, что эта бактерия с высоким уровнем экспрессии *SabA* служит причиной железодефицитной анемии, особенно у детей и подростков [131]. *AlpA* и *AlpB* имеют высокую степень гомологии, облегчают связывание бактерии с апикальной поверхностью ткани желудка. Оба липопротеина участвуют в адгезии к компоненту внеклеточного матрикса — ламинину [207], а также индуцируют повышение *IL-6* и *IL-8*.

В 2000 г. был открыт *OipA* (*outer inflammatory protein*) — белок с молекулярной массой 35 кД, участвующий в колонизации *H.pylori*. Первоначально *OipA* рассматривали как белок, индуцирующий воспаление. В образцах биопсии слизистой желудка присутствие *OipA* связано с инфильтрацией нейтрофилами и высоким уровнем *IL-8* [239]. В настоящее время ген *oipA* приобретает все большее значение в патогенезе *H.pylori*. Предполагают, что *OipA* играет ключевую роль в развитии рака желудка. В одном из исследований выявлена связь между *OipA* и клеточной пролиферацией [224]. Продолжает активно изучаться роль других *OMP*s в патогенезе инфекции *H.pylori*. В частности, предполагается, что протеин *HopQ* с фазовой переменной играет роль в адгезии бактерий, а недавние исследования продемонстрировали его роль на ранней стадии колонизации [76]. В настоящее время исследуется связь между бактериальным адгезином *HopQ* и карциноэмбриональным антигеном [124; 140].

Вирулентность *H.pylori* тесно связана с наличием островка патогенности (*PAI*) — участка хромосомы, содержащего более 31 гена вирулентности бактерии [177].

Гены *PAI* кодируют белковые компоненты специализированного макромолекулярного транспортного устройства — секреторной системы типа IV (*T4SS*), а также бактериальный онкопротеин — *CagA* [80; 105]. С помощью этой уникальной транспортной системы осуществляется доставка *CagA* в клетки эпителия хозяина, что приводит к изменению метаболизма клеток СО. Белок *CagA* считается одним из самых опасных факторов вирулентности. Он присутствует лишь в 50 % штаммов *H.pylori*, при этом колонизация желудка *Cag*-положительными штаммами сопровождается активным клеточным ответом. *CagA* индуцирует выработку провоспалительных цитокинов, в частности *IL-8*, являющегося хемоаттрактантом для нейтрофилов [125]. Имеются данные, что цитотоксин вызывает увеличение продукции *IL-10* и подавление созревания дендритных клеток [129]. Под влиянием *CagA*, называемым онкопротеином, в эпителиальных клетках начинается перестройка цитоскелета, изменение полярности, апоптоза и пролиферации [72]. Инфильтрация стенок желудка воспалительными клетками и клеточная пролиферация могут спровоцировать развитие язвы желудка и аденокарциномы. У лиц, инфицированных *cag*-положительными штаммами *H.pylori*, риск развития язвенной болезни и аденокарциномы выше, чем у лиц с *cag*-негативными штаммами [221].

Перспективным направлением в настоящее время является изучение функции везикул наружной мембраны (ВНМ) и их роли в патогенезе микроорганизмов. Везикулообразование характерно для большинства грамотрицательных бактерий, оно позволяет регулировать взаимодействие с окружающей средой и бактериальными сообществами, обеспечивает выживаемость клеток в стрессовых условиях и способно защитить клетку от иммунного ответа хозяина [181; 205]. Неоднородность состава ВНМ наблюдается в пределах одного вида бактерий в зависимости от внешних условий и метаболического состояния клетки. Так, ВНМ *H.pylori* содержат различные липиды и до ста различных белковых молекул, включая факторы патогенности, такие как адгезины, ЛПС, пептидогликан, *VacA*, *CagA* и др. [147; 194]. Таким образом, у мощных факторов вирулентности *H.pylori*

есть еще одна специфическая транспортная система для доставки в клетки желудочного эпителия.

Практически все штаммы *H.pylori* имеют функциональный ген *vacA*, который кодирует образование вакуолизирующего цитотоксина *VacA* — крупного полипептида с молекулярной массой 140 кДа [173]. Как было отмечено выше, *VacA* доставляется бактерией в клетки хозяина с помощью эндоцитоза и ВНМ. Помимо образования вакуолей в желудочном эпителии цитотоксин вызывает широкий спектр клеточных изменений: запускает апоптоз и запрограммированный клеточный некроз, разрушает межклеточные связи эпителия и проникает в собственную пластинку слизистой оболочки желудка, индуцируя воспалительный процесс [103; 189]. Действуя синергично с *CagA*, *VacA* увеличивает образование провоспалительных цитокинов: *IL-6*, *IL-8* и фактора некроза опухоли (ФНО- α). Установлено, что *VacA* принимает участие в поддержании длительного персистирования бактерии, ослабляет иммунный ответ хозяина, в частности за счет изменения активности иммунных эффекторных клеток и ингибирования антигенной обработки на эндосомальном уровне внутри антигенпредставляющих клеток (АПК) [91].

В 2005 г. открыт первый специфический вирулентный фактор *H.pylori* — *DupA* (*duodenal ulcer promoting gene A*), первоначально рассматриваемый в роли маркера риска развития язвы 12-перстной кишки и фактора, подавляющего развитие рака желудка [156]. *DupA* участвует в поддержании воспалительного процесса, увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов *IL-8* и *IL-23* эпителиальными клетками желудка, а также *IL-12_{p40}*, *IL-12_{p70}* *CD14+* мононуклеарными клетками [60].

Характерной особенностью воспаления, индуцированного *H.pylori*, является нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки желудка. Особое место в развитии воспалительного процесса отводится важнейшему фактору вирулентности бактерии — белку, активирующему нейтрофилы (*NAP*, *neutrophil activating protein*). *HP-NAP* выделяется при аутолизе, экспрессируется на поверхности клеточной мембраны и связывается с муцином слизи на желудочном

эпителии [106]. Этот белок способен усиливать адгезию нейтрофилов к эпителиальным клеткам и совместно с цитокинами стимулирует образование свободных радикалов кислорода и миелопероксидазы нейтрофилами [63; 64]. Механизмы антиоксидантной защитной системы не справляются с нарастающим уровнем активных форм кислорода, которые усиливают перекисное окисление липидов и вызывают апоптоз и повреждение ДНК клеток желудочного эпителия. *HP-NAP* играет важную роль в выживании *H.pylori*, предотвращая повреждение бактериальной ДНК свободными радикалами. *HP-NAP* играет ключевую роль в поддержании хронического воспаления, повышает секрецию ФНО- α , *IL-6*, *IL-8* моноцитами. Установлено, что *HP-NAP* индуцирует хемотаксис и повышает экспрессию $\beta 2$ -интегрина (*CD18*) на нейтрофилах и моноцитах [227].

Вирулентный фактор γ -глутамилтранспептидаза (ГГТ) секретируется и выделяется всеми штаммами *H.pylori*. ГГТ принимает участие во многих аспектах патогенеза при геликобактерной инфекции. В процессе колонизации выделяющаяся ГГТ взаимодействует с эпителиальными клетками хозяина, запуская в них апоптоз и подавляя действие ингибиторов белков апоптоза [237]. Фермент поддерживает воспаление в слизистой желудка, оказывает активирующее действие на *NF- κ B* и повышает выработку *IL-8* желудочным эпителием. Не исключено, что снижение уровня глутамина, индуцированное ГГТ, является причиной не только воспалительного процесса, но и увеличивает риск развития рака желудка [192]. Кроме того, в результате метаболизма внеклеточного глутатиона под действием ГГТ образуется перекись водорода, оказывающая повреждающее действие на клетки эпителия [110]. Нами рассмотрены основные факторы вирулентности и патогенности *H.pylori*, принимающие активное участие в патогенезе инфекции. Помимо развития и поддержания хронического воспалительного процесса эти факторы способны вызывать широкий спектр клеточных изменений, а также непосредственно влиять на иммунные звенья макроорганизма и инициировать внегастральные проявления. Рассмотрим подробнее механизмы иммунного ответа хозяина на внедрение *H.pylori*.

1.5. Инфекция *Helicobacter pylori* как фактор хронического воспаления

В ответ на инвазию *H.pylori* происходит активация защитных механизмов иммунной системы. Врожденный иммунный ответ активируется при распознавании бактериальных патогенассоциированных молекулярных паттернов (*pathogen-associated molecular pattern* — *PAMP*) специфическими паттерн-распознающими рецепторами хозяина, среди которых выделяют *Toll*-подобные (*Toll-like receptors* — *TLR*) и *NOD*-рецепторы (*nucleotide oligomerising domains*) [126]. *TLR* функционально ассоциированы с цитоплазматической мембраной клетки и с мембранами интрацеллюлярных везикул, *NOD*-рецепторы располагаются в цитозоле [133; 143]. *PAMPs* включают в себя любые компоненты бактериальной клетки и ядерного аппарата. Так, *NOD1* и *TLR2* распознают пептидогликаны, *TLR4* и *TLR5* — липополисахарид (ЛПС) и флагеллин соответственно. Активация вышеперечисленных рецепторов ведет к транскрипции цитокиновых генов и повышению синтеза провоспалительных цитокинов [150].

Однако *H.pylori* удается избежать распознавания некоторыми *TLR*, модулируя компоненты клеточной стенки. ЛПС бактерии включает три основные единицы: липид *A* и центральный олигосахарид, ответственные за токсический эффект, а также *O*-антиген [154]. У большинства бактерий *O*-антиген является наиболее иммуногенным и распознаваемым иммунной системой хозяина. Но у *H.pylori* этот компонент состоит из *Lewis* антигенов, сходных по своей структуре с аналогичными антигенами группы крови. Вследствие молекулярной мимикрии ЛПС не распознается *TLR4* [184; 233]. По данным исследований, флагеллин *H.pylori* имеет измененную структуру и также не распознается *TLR5* [215].

Секреция цитокинов является первой реакцией иммунной системы на поступление бактерии и обуславливает вовлечение в развитие защитной реакции других клеток воспалительного ответа, прежде всего нейтрофилов [59]. Активация и миграция нейтрофилов регулируется мощным хемоаттрактантом *IL-8*, который образуется под действием ряда вирулентных факторов *H.pylori*, в том

числе *NAP*. *NAP* также индуцирует выработку *IL-12* и *IL-23* и поддерживает развитие иммунного ответа *Th1*-типа [63]. *IL-12* принимает участие в дифференцировке *T*-лимфоцитов и также действует как сильный провоспалительный цитокин [38].

В результате активации нейтрофилов в них синтезируются токсические реактивные кислородные соединения, обладающие выраженными бактерицидными свойствами. Но ферментативная система бактерии, в частности каталазная и супероксиддисмутазная, способствует защите от агрессивного влияния активных форм кислорода. Противодействуя механизмам врожденной иммунной защиты, *H.pylori* удается избежать фагоцитоза, а по некоторым данным, даже выживать и размножаться в макрофагах, эпителиальных и дендритных клетках [78; 93]. После того как первой линии защитного механизма организма не удастся обеспечить полное удаление бактерии, активируется адаптивный иммунный механизм. *H.pylori* индуцирует гуморальный и клеточный ответ, а также взаимодействует с дендритными клетками, *T*- и *B*-клетками для активации приобретенного иммунитета. Дендритные клетки фагоцитируют бактерию, процессируют антигены и представляют антиген в виде комплекса МНС II класса + пептид специфическим *T*-лимфоцитам. После презентации антигена происходит дифференцировка *T*-хелперов в субпопуляции [69; 246]. Баланс *Th1/Th2* играет большую роль в патогенезе *H.pylori*-ассоциированных заболеваний. В то время как *Th1*-цитокнины способствуют развитию гастрита, *Th2*-цитокнины предотвращают развитие воспаления и являются естественными ингибиторами *Th1*-клеток.

Установлено, что *H.pylori* вызывает поляризацию активированных макрофагов и контролирует их функцию. Так, при атрофическом гастрите преобладает *M1* фенотип макрофагов, клетки которого интегрируются в *Th1*-клеточный ответ [99]. *Th1*-клетки продуцируют ИФН- γ , который способствует связи *H.pylori* с эпителиоцитами, ведущей в конечном итоге к апоптозу. При этом в большей степени вызывают апоптоз *Cag*-позитивные штаммы бактерии. Так защитная активация иммунной системы искажается и вызывает гибель собственных клеток.

Хотя *H.pylori* индуцирует гуморальный и клеточный иммунный ответ, он несовершенен и не позволяет элиминировать этот микроорганизм [145]. Факторы вирулентности бактерии, такие как *VacA*, островок патогенности (*cag PAI*), белок теплового шока (*Hsp60*), способны ингибировать *T*-клеточную пролиферацию и нарушать созревание дендритных клеток [130]. Таким образом, сформировавшиеся в процессе длительной эволюции механизмы ухода от иммунного ответа хозяина способствуют персистенции *H.pylori* и поддержанию локального и генерализованного хронического воспаления.

1.6. Основные подходы рациональной фармакотерапии при проведении эрадикационной терапии пациентам с ревматоидным артритом

В настоящее время эрадикация *H.pylori* проводится по схемам, разработанным Маастрихтским консенсусом-5 (2016 г.) [163]. Согласно утвержденным положениям, *H.pylori*-ассоциированный гастрит рассматривается как инфекционное заболевание, независимо от наличия клинических проявлений. Именно поэтому предложенные схемы эрадикационной терапии содержат противомикробные или антибактериальные препараты, выбор которых зависит от географического положения и лекарственного анамнеза.

Стоит отметить, что проведение эрадикационной терапии больным РА не может ограничиваться парадигмой лечения одной болезни. Индивидуальный подход к больному диктует необходимость учитывать не только основное заболевание, но и сопутствующие нозологии, возможно, не связанные между собой патогенетически [30; 190]. Нередко одновременная терапия сопутствующих состояний может затруднять подбор терапии отдельного заболевания, снижать эффективность проводимого лечения и приводить к развитию осложнений [33].

В рамках нашего исследования мы стремились придерживаться принципа рациональной фармакотерапии. Актуальность такого подхода была обоснована

также необходимостью назначения двух антибиотиков, входящих в состав эрадикационной терапии.

Для оценки безопасности взаимодействия каждого компонента схемы эрадикационной терапии и препаратов, принимаемых больными РА, использовался электронный ресурс *Drug Interaction Checker* (www.drugs.com), информация в котором регламентирована Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (*FDA*, США). Данный ресурс проводит анализ взаимодействия трех уровней — *Major*, *Moderate*, *Minor*, — с помощью которого можно выделить значимые лекарственные взаимодействия, требующие усиленного мониторинга безопасности.

Рассматривая наиболее значимые взаимодействия рабепразола, особое внимание необходимо уделить его одновременному применению с метотрексатом (МТ), приводящему к увеличению плазменной концентрации последнего [180].

Положения Маастрихт-5 / Флорентийского консенсуса не содержат строгой рекомендации для препарата выбора из группы ИПП, однако демонстрируют высокую эффективность повышенной дозы ИПП. В нашем исследовании, учитывая нерациональность совместного применения ИПП и многих лекарственных препаратов, в том числе МТ, мы использовали ИПП в обычной терапевтической дозе.

Активно изучается взаимодействие клопидогрела и ИПП. По некоторым данным, совместное применение клопидогрела и рабепразола не повышало риск развития сосудистых осложнений, возможно, за счет минимального взаимодействия рабепразола с системой цитохрома [58].

Из других компонентов эрадикационной терапии особое внимание стоило уделить одновременному применению кларитромицина и лефлуномида, в результате взаимодействия которых значительно повышается риск гепатотоксичности.

Учитывая высокий риск поражения печени и мышц при совместном применении лефлуномида с группой статинов, целесообразна отмена этой группы препаратов на время проведения эрадикационной терапии.

Амоксициллин — другой антибиотик из схемы эрадикации, который в целом отличается наибольшей безопасностью при использовании [83]. Однако совместное применение с МТ способствует уменьшению клиренса и повышению плазменной концентрации последнего.

При совместном назначении амоксициллина с МТ возникает вопрос целесообразности уменьшения дозы последнего для снижения риска токсичности.

Особое внимание необходимо уделить вопросу лекарственного взаимодействия гидроксихлорохина. Известно, что препарат отличается хорошей переносимостью у пациентов с РА [4], однако совместное применение с препаратами, влияющими на сердечный ритм, в частности удлиняющими интервал QT, требует мониторинга состояния.

Так, учитывая риск повышения кардиотоксичности, развития аритмий при совместном применении с кларитромицином — основным компонентом эрадикационной терапии, необходим контроль ЭКГ и динамическое наблюдение.

Несомненно, проведение эрадикационной терапии больным, получающим терапию по поводу полиморбидных состояний, повышает риск развития нежелательных побочных реакций. Резюмируя приведенные выше данные, стоит отметить, что вопрос о нежелательном лекарственном взаимодействии остается открытым.

Необходим индивидуальный подход в каждом конкретном случае, регулярный контроль состояния пациента, данных лабораторно-инструментальных методов исследования. При выборе лекарственных препаратов по возможности стоит отдавать предпочтение лекарствам с минимальным взаимодействием в системе цитохрома печени.

Определяющую роль при развитии нежелательных побочных реакций играет также возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний, в том числе состояние функции почек и печени.

В данной главе мы лишь огласили некоторые вопросы рациональной фармакотерапии, возникшие в ходе нашей работы, и предполагаем, что они послужат почвой для дальнейших исследований в этом направлении.

1.7. Влияние инфекции *Helicobacter pylori* на развитие и течение ревматических заболеваний

В настоящее время известно, что *H.pylori* играет важнейшую роль не только в развитии заболеваний, связанных с поражением слизистой оболочки желудка, но и с поражением других органов и систем. Так, Американская ассоциация по аутоиммунным заболеваниям и связанными с ними болезнями (AARDA) выделила 95 заболеваний, на развитие и течение которых влияет этот микроорганизм [217].

Как было рассмотрено выше, *H.pylori* может выступать в роли пускового или отягощающего фактора при разнообразной аутоиммунной патологии. К последней относятся и ревматические заболевания, такие как СШ, СКВ, ППС и РА.

Так, имеются данные о большей частоте выявления *H.pylori* у больных СШ и БШ, и о влиянии этой инфекции на некоторые острофазные показатели, в частности СРБ [211]. У больных СШ и БШ чаще обнаруживался *HSP60* — белок теплового шока, относящийся к антигенам *H.pylori* и обладающий способностью вызывать аутоиммунные нарушения [65].

Имеется взаимосвязь между *H.pylori* и развитием хронического атрофического гастрита при СШ [219]. Обсуждается роль *H.pylori* в развитии *B*-лимфом, ассоциированных с СШ, с учетом не вызывающего сомнения этиологического значения этого микроорганизма при *MALT*-лимфомах желудка [103].

С другой стороны, есть работы, в которых не подтверждается высокая инфицированность *H.pylori* среди больных БШ [231].

Данные по влиянию *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 [161; 230]. Так, американские ученые провели масштабное исследование, в котором изучалось наличие ряда инфекций, включая *H.pylori*, у 466 больных СКВ и 466 лиц,

соответствующих по полу и возрасту, без этого заболевания в качестве контрольной группы. Оказалось, что частота инфицирования *H.pylori* у больных СКВ (любопытно, что это касалось лишь афроамериканцев), была достоверно ниже, чем в контрольной группе: 38,1 % и 60,2 % соответственно, $p = 0.0009$. Это позволило авторам данного исследования предположить о наличии определенной протективной роли *H.pylori* при СКВ [203].

Молекулярная мимикрия *H.pylori* может выступать одним из факторов, провоцирующих системные иммунопатологические изменения, лежащие в основе развития синдрома Рейно и ПСС [118]. По данным японских авторов, *H.pylori* существенно чаще выявляется у больных ПСС, чем в популяции [240]. Иные результаты были получены европейскими учеными: S. Danese, A. Zoli, F. Cremonini, A. Gasbarrini показали, что инфицированность *H.pylori* у больных ПСС не отличалась от инфицированности контрольной группы. Но при этом у 90 % больных ПСС выявлялся вирулентный штамм *CagA*, в то время как у лиц, составивших контроль, он обнаруживался лишь в 37 % случаев [86]. В относительно недавнем исследовании M. Radić и соавт. показали четкую взаимосвязь между активностью ПСС (в частности, выраженности кожного счета) и наличием *H.pylori* [188].

Любопытно отметить, что инфицированность *H.pylori* при ПСС ассоциируется с достоверно меньшей частотой развития тяжелого рефлюкс-эзофагита, являющегося характерным проявлением этого заболевания (склеродермический эзофагит) [107].

Данные в отношении роли *H.pylori* в развитии синдрома Рейно абсолютно противоречивы. Так, A. Gasbarrini и соавт. в ходе открытого исследования показали значительно снижение выраженности (и даже полное исчезновение у 17 %) синдрома Рейно у больных, инфицированных *H.pylori*, после проведенного курса эрадикации [201]. С другой стороны, серия более поздних работ опровергает ассоциацию между этим микроорганизмом и наличием синдрома Рейно [120; 225]. Наибольший интерес вызывает влияние *H.pylori* на течение ревматоидного артрита. Хотя согласно приведенным выше работам *H.pylori* теоретически может

влиять на развитие РА, тем не менее не все клинические работы подтверждают этот факт. Так, израильские ученые *M. Meron* и соавт. провели сравнение антител к *H.pylori* в плазме 187 больных РА и 140 контрольных здоровых лиц. Полученные результаты не выявили какого-либо различия в частоте инфицирования: антитела были обнаружены у 80,4 и 80,7 % обследованных соответственно [169].

Датские ученые *L. Graff* и соавт. сопоставили ряд клинических параметров РА у 18 *H.pylori*-позитивных и 41 *H.pylori*-негативных больных. Существенных различий выявлено не было, за исключением достоверно более высокого уровня утренней скованности у инфицированных лиц. У *H.pylori*-позитивных больных отмечалось большее число воспаленных и болезненных суставов — в среднем 4 и 9, чем в контрольной группе — 2 и 5 соответственно, но отличие это было статистически незначимым. Уровень СОЭ и СРБ также не различался [112].

Иные данные показали *H. Wen* и соавт., которые оценили влияние *H.pylori* на активность заболевания у 289 китайских больных РА и анкилозирующим спондилитом (АС). Этот микроорганизм был выявлен у 88 и 90 % больных (в среднем 89 %), что оказалось достоверно выше в сравнении с лицами без ревматической патологии, которые составили контроль и у которых инфицированность составляла всего 42 % ($p < 0,01$). При этом наличие *H.pylori* ассоциировалось с достоверно большей активностью как при РА (*DASD28*), так и АС (*BASDAI*), $p < 0,05$ [235].

Таким образом, среди множества негенетических факторов риска развития РА особое место занимает инфекция. Анализ научных данных показал, что бактериальные агенты способны вызывать не только местные нарушения иммунного ответа, но и системные, что может приводить к поддержанию хронического воспаления, оказывая тем самым отягощающий эффект на течение заболевания.

В настоящее время развивающимся направлением для понимания развития и течения РА является изучение свойств микробиоты, в частности в качестве важного экологического фактора рассматривается микрофлора кишечника. В то же время недостаточна изучена роль бактерий, которые населяют желудок и основным

представителем которых является *Helicobacter pylori*. Эта бактерия широко распространена во всем мире и, по данным большого количества исследований, выступает не только основным этиологическим фактором гастрита, язвенной болезни и рака желудка, но и может способствовать развитию аутоиммунных заболеваний. Продолжают изучаться новые факторы вирулентности и патогенности *H.pylori*, которые способствуют длительному, возможно, пожизненному персистированию бактерии в организме хозяина. Если рассматривать ЖКТ как иммунный орган, то длительные воспалительные процессы в желудке, как и в кишечнике, нарушают микробиологический баланс, ухудшают иммунный статус.

Данные о распространенности *H.pylori* у больных с ревматическими заболеваниями неоднозначны. Кроме того, недостаточно научных данных о роли *H.pylori* в поддержании аутоиммунных процессов, лежащих в основе патогенеза РА. Нет четкого представления о необходимости проведения эрадикационной терапии больным РА, инфицированных *H.pylori*, с целью снижения активности основного заболевания. Все вышесказанное определило цель нашего исследования.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая часть работы выполнялась на базе Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» (директор — заслуженный деятель науки РФ, д. м. н., профессор А. А. Хадарцев), ГУЗ «ГКБ № 2 г. Тулы имени Е. Г. Лазарева» (главный врач — заслуженный врач РФ М. А. Томаева).

Настоящее исследование включает ретроспективный анализ медицинской документации (индивидуальных историй болезни и амбулаторных карт) пациентов с различными соматическими заболеваниями, ранее обследованных на наличие инфекции *H. pylori*, и проспективное обследование пациентов с РА.

2.1. Общая характеристика обследованных больных

В ретроспективный анализ вошли 3 288 пациентов, средний возраст пациентов $42,5 \pm 15,2$ лет, женщин — 1 750 (53,2 %), мужчин — 1 538 (46,8 %). Средний возраст женщин $43,7 \pm 15,5$, мужчин — $41,2 \pm 14,5$ лет.

Взрослые пациенты разделены на возрастные группы согласно классификации возрастов, принятой ВОЗ: 18–44 — молодой возраст, 45–59 — средний возраст, 60–74 — пожилой возраст, 75–90 — старческий возраст.

В проспективное клиническое исследование вошли 119 человек с РА.

Критерии включения в исследование:

- 1) достоверный диагноз РА (по критериям *ACR/EULAR 2010*);
- 2) возраст старше 18 лет;
- 3) согласие пациента на участие в обследовании.

Критерии исключения из исследования:

- 1) отказ от участия в обследовании;

- 2) тяжелые интеркуррентные и острые респираторные инфекции на момент осмотра;
- 3) онкологические заболевания в анамнезе;
- 4) наличие острых или обострение хронических сопутствующих заболеваний;
- 5) туберкулез, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты в активной фазе;
- 6) беременность и период лактации.

2.2. Клинико-лабораторная характеристика больных РА

Клинико-лабораторная характеристика больных РА, включенных в исследование, приведена в *табл. 2.1*.

Таблица 2.1

Клинико-лабораторная характеристика обследованных больных, n = 119

Параметры	Количество, n
Пол:	
- женский, n (%)	97 (81,5)
- мужской, n (%)	22 (18,5)
Средний возраст, M ± SD, лет	42,9 ± 10,7
Длительность болезни, M ± SD, лет	8,3 ± 3,2
Индекс DAS 28, M ± SD	4,9 ± 1,0
DAS28 < 2,6,	0
2,6 < DAS28 < 3,2,	0
DAS28 = 3,2-5,1,	74
DAS28 > 5,1	45
Рентгенологическая стадия, n	
I,	4
II,	6
III,	44
IV	65
Функциональный класс, n	
I,	33
II,	53
III,	33
IV	0
Индекс HAQ, M ± SD, баллы	1,7 ± 0,2
ВАШ, M ± SD, мм	49 ± 9,4

Таким образом, среди обследованных пациентов преобладали женщины (81,5 %), средний возраст пациентов составил $42,9 \pm 10,7$ лет. Средняя продолжительность болезни составила $8,3 \pm 3,2$ года. Чаще выявлялись III и IV рентгенологические стадии, среднее значение индекса *DAS28* — $4,9 \pm 1,0$ (умеренная активность РА).

2.3. Методы исследования

2.3.1. Клиническое исследование. Обследование больных включало сбор анамнеза, физикальный осмотр, учитывался характер течения основного заболевания и ответ на проводимую терапию, наличие и лечение сопутствующей патологии.

При первичном физикальном осмотре и в динамике проводилась оценка показателей суставного статуса — общее число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС). Полный вариант суставного счета включал оценку болезненности 68 суставов. Припухлость оценивалась по тем же суставам, кроме тазобедренных.

Для оценки болевого синдрома, а также оценки общего состояния здоровья пациентом и врачом использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ), представленная горизонтальной линией без разметки, длиной 100 мм, где 0 соответствует понятию «боль отсутствует», а 100 — «боль нестерпимая».

Всем больным проводилась стандартная рентгенография кистей и дистальных отделов стоп для установления рентгенологической стадии и оценки прогрессирования деструкции суставов. Рентгенологическая стадия интерпретировалась по Штейнброкеру (в модификации):

- I. Околосуставной остеопороз (ОП).
- II. ОП + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии.
- III. Признаки предыдущей стадии + множественные эрозии + подвывих в суставах.

IV. Признаки предыдущей стадии + костный анкилоз.

В качестве основного метода оценки активности воспаления при РА и эффективности проводимой терапии применялся индекс активности заболевания *DAS28 (Disease Activity Score)* (прил. Б). Активность болезни в зависимости от индекса *DAS28*:

- 0 — ремиссия ($DAS28 < 2,6$);
- 1 — низкая активность ($2,6 < DAS28 < 3,2$);
- 2 — средняя активность ($3,2 < DAS28 < 5,1$);
- 3 — высокая активность ($DAS28 > 5,1$).

Оценка функционального класса проводилась в соответствии с критериями ACR:

- I — функциональная способность полностью сохранена;
- II — сохранены самообслуживание и профессиональная деятельность, ограничена непрофессиональная деятельность;
- III — сохранено самообслуживание, ограничены непрофессиональная и профессиональная деятельность;
- IV — ограничены самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность.

Для самооценки больным основных функциональных нарушений применялся «Опросник оценки здоровья» (*HAQ*) (прил. В). *HAQ* включает 20 вопросов, относящихся к повседневной активности пациента, которые сгруппированы в восемь шкал по два-три вопроса в каждой. Для каждого вопроса выбран четырехуровневый ответ со счетом от 0 до 3, с увеличением счета нарастают функциональные нарушения: «0» — без труда, «1» — с небольшим затруднением, «2» — с большими трудностями, «3» — не могу выполнить. При интерпретации ответов количество баллов от 0 до 1,0 соответствует минимальным нарушениям жизнедеятельности, от 1,1 до 2,0 — умеренным, от 2,1 до 3,0 — выраженным нарушениям жизнедеятельности.

Всем больным проводилось лабораторное обследование: общий анализ крови (ОАК), включая скорость оседания эритроцитов (СОЭ), определение

C-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

2.3.2. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*

По данным ретроспективного исследования, верификация *H.pylori* была проведена следующими тестами:

- дыхательный аммиачный экспресс-тест (n = 949) (тест-система Хелик с индикаторной трубкой), (ООО «АМА», Россия). Принцип метода основан на выявлении высокой активности фермента уреазы, вырабатываемой бактерией, и заключается в определении концентрации конечного продукта гидролиза мочевины — аммиака в выдыхаемом воздухе до и после приема порции мочевины;

- серологическая диагностика — количественное определение IgG-антител к *H.pylori* в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) (n = 2155) (*Euroimmun*, Германия). Принцип метода заключается в связывании специфических IgG-антител пациента с антигенами на твердой фазе лунок в процессе первой инкубации. Во время второй инкубации происходит развитие цветной реакции для определения связанных антител;

- экспресс-диагностика *H.pylori* по уреазной активности биоптата (n = 184), (тест-система Хелпил), (ООО «АМА», Россия). Метод представляет собой инвазивную диагностику *H.pylori* по уреазной активности биоптата слизистой оболочки желудка, полученного при ФЭГДС.

Больным с РА в настоящем клиническом исследовании была выполнена ФЭГДС по общепринятой методике со взятием биоптатов слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка (1–2 биоптата). Описания визуальных изменений слизистой оболочки ЖКТ вносились в специально разработанный бланк обследования пациента (*прил. А*). Диагностика *H.pylori* проводилась с помощью тест-системы Хелпил-тест на основе твердого пористого гигроскопического волокнистого носителя. Тест содержит в качестве индикатора бромтимоловый

синий с *pH* перехода от 6,0 до 7,6. Для оценки уреазной активности биоптат, полученный в ходе эндоскопического исследования, помещают на индикаторный диск тест-системы и в течение 3 минут наблюдают появление индикационного эффекта — синего пятна на желтом фоне. О степени уреазной активности свидетельствуют скорость появления пятна, его диаметр и интенсивность окраски. О первой степени уреазной активности (+) говорит окрашивание тест-системы вокруг биоптата шириной до 1 мм, второй степени (++) соответствует ширина окрашивания от 1 мм до 2 мм, третьей степени (+++) — ширина более 2 мм.

Оценка эффективности эрадикационной терапии проводилась с помощью иммунохроматографического экспресс-теста (“*Dialab*”, Австрия) определения антигенов бактерии *H.pylori* в кале. Тест представляет собой помещенную в пластиковый футляр полоску нитроцеллюлозной мембраны с фиксированными на ней в области добавления пробы моноклональными антителами к антигенам *H.pylori*. Антигены бактерии, содержащиеся в пробе, реагируют с мечеными моноклональными антителами, формируя комплекс «антиген — антитело», который мигрирует по мембране, образуя красную цветную линию в тестовом окошке, что оценивается как положительный результат.

2.3.3. Методы эрадикации *Helicobacter pylori*

При назначении эрадикационной терапии мы руководствовались Международными рекомендациями по диагностике и лечению инфекции *H.pylori* (Маастрих V / Флоренция, 2016 г.) [163], согласно которым была выбрана следующая схема продолжительностью 10 дней:

1. Ингибитор протонной помпы (рабепразол) — 20 мг 2 раза в сутки за 30 мин. до еды.
2. Кларитромицин — 500 мг 2 раза в сутки после еды.
3. Амоксициллин — 1 000 мг 2 раза в сутки после еды.
4. Висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в сутки за 30 мин. до еды.

Нами учитывалась терапия РА и коморбидной патологии. В первой группе больных РА, которые инфицированы *H.pylori* ($n = 50$) и которым проводилась эрадикационная терапия, мы провели учет препаратов, принимаемых по поводу имеющихся хронических заболеваний (рис. 2.1).



Рис. 2.1. Основные лекарственные препараты, принимаемые больными РА с учетом сопутствующих заболеваний, $n = 50$

Большинство больных РА на момент обследования принимали НПВП (84%), иАПФ (74%), бета-адреноблокаторы (64%). Антиагреганты принимали 28%, гиполипидемические средства (статины) – 36%.

С использованием официальных инструкций по применению лекарственного средства, представленных в Государственном реестре лекарственных средств, а также электронного ресурса *Drug Interaction Checker* (www.drugs.com), была проведена оценка безопасности взаимодействия каждого компонента схемы эрадикационной терапии и препаратов, принимаемых больными РА.

2.4. Статистический анализ

Все данные, полученные в ходе исследования, вносились в электронную базу, созданную при использовании программы *Microsoft Office Excel 2011*, статистический анализ проводился с использованием программы *STATISTICA 13.5*. Средние значения приведены в формате « $M + m$ ». Для проверки формы распределения величин использовался критерий Колмогорова-Смирнова и метод Е.И. Пустыльника. В зависимости от характера распределения данных применялись параметрические и непараметрические методы: t -тест Стьюдента, критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса, Вилкоксона, χ^2 . Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНФЕКЦИИ
HELICOBACTER PYLORI СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ ГОРОДА ТУЛЫ
БЕЗ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

3.1. Инфицированность Helicobacter pylori взрослых пациентов
города Тулы в разных возрастных группах

Мы провели ретроспективный анализ данных по инфицированности пациентов без ревматических заболеваний в городе Туле ($n = 3\ 288$), для диагностики *H.pylori* использовались как инвазивные, так и неинвазивные методы (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Результаты диагностики инфекции *H.pylori* различными методами, $n = 3\ 288$

Методы диагностики <i>H.pylori</i>	Обследованные пациенты, n (%)
Серологический метод	2 155 (65,6)
Дыхательный аммиачный экспресс-тест	949 (28,8)
Экспресс- диагностика по уреазной активности биоптата	184 (5,6)
Всего	3 288

Большинство пациентов (65,6 %) было обследовано с помощью серологического метода, наименьшему проценту пациентов (5,6 %) была проведена диагностика *H.pylori* по уреазной активности биоптата.

Мы проанализировали частоту выявляемости *H.pylori* различными методами (рис. 3.1).

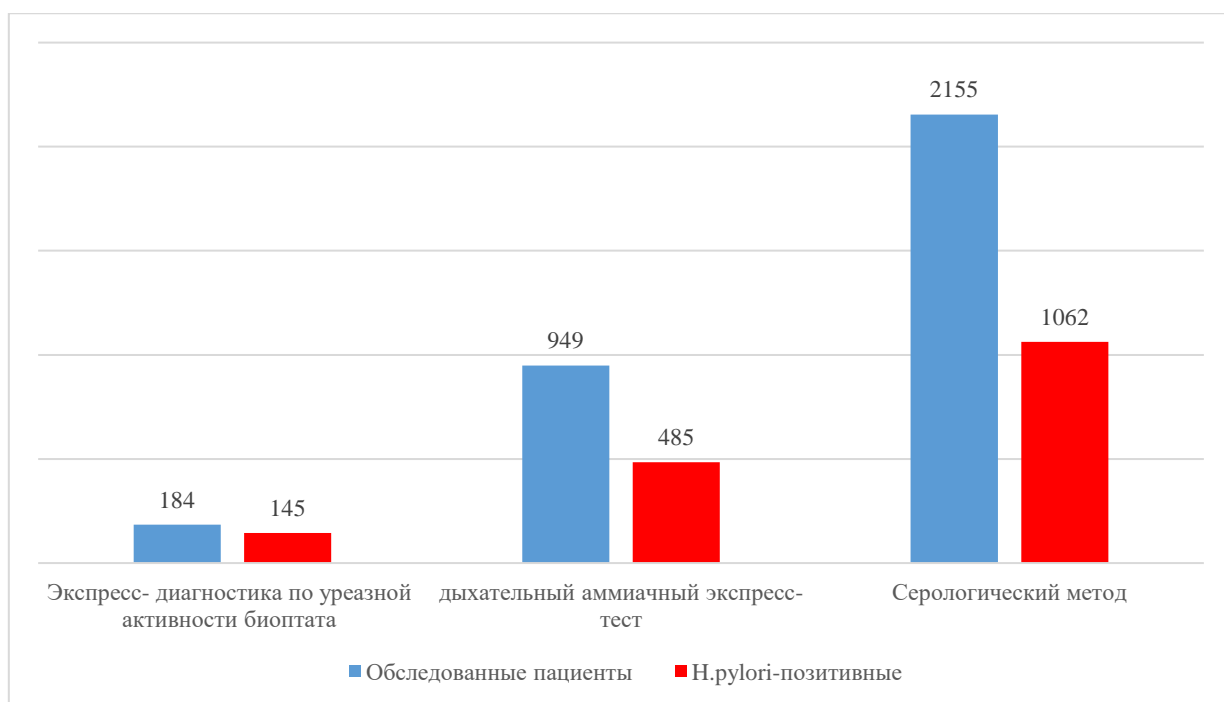


Рис. 3.1. Частота выявляемости инфекции

H. pylori различными диагностическими методами, n = 3 288

Наибольший процент инфицированных (78,8 %) выявлен инвазивным методом — экспресс-диагностикой уреазной активности биоптата. Частота выявляемости с помощью дыхательного аммиачного теста и серологического метода оказалась ниже и составила 51,1 и 49,3 % соответственно. Всего *H. pylori* выявлена у 1 692 человек, что составило 51,46 %.

При сравнении показателей инфицированности по полу оказалось, что среди 1 538 мужчин *H. pylori* выявлена у 51,2 %, а среди 1 750 женщин — у 51,7 %, т. е. практически в равной степени (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Инфицированность *H. pylori* в группах мужчин и женщин, n=3288

Показатель	Мужчины, n = 1 538	Женщины, n = 1 750	Хи-квадрат	p-уровень
<i>H. pylori</i> «+», n (%)	787 (51,2)	905 (51,7)	0,097	0,756
<i>H. pylori</i> «-», n (%)	751 (48,8)	845 (48,3)		

Таким образом, *H.pylori* страдает половина обследованных больных, независимо от возраста.

Для оценки влияния возраста на инфицированность *H.pylori* мы разделили когорту обследованных пациентов по возрасту (критерии ВОЗ) (табл. 3.3.).

Таблица 3.3

**Результаты диагностики инфекции *H.pylori*
среди разных возрастных групп, n = 3 288**

Возрастная группа	<i>H.pylori</i> «+», n (%)	<i>H.pylori</i> «-», n (%)
(18–44), n = 1889	754 (39,9)	1 135 (60,1)
(45–59), n = 891	584 (65,5)	307 (34,5)
(60–74), n = 432	301 (69,7)	131 (30,3)
(75–90), n = 76	53 (69,7)	23 (30,3)

В количественном отношении среди *H.pylori*-позитивных пациентов было больше лиц молодого возраста (n = 754) и минимум лиц старческого возраста (n = 53). В процентном соотношении наименьший уровень инфицированности выявлен в возрастной группе 18–44 лет — 39,92 %, с последующим ростом показателей в старших возрастных группах.

Значимое повышение частоты инфицированности наблюдалось в возрастной группе 75–90 лет — 69,7 % ($X^2 = 26,8$, $p = 0,001$). Также выявлены значимые различия по количеству инфицированных между группами исследуемых молодого и среднего возраста ($X^2 = 159,2$, $p = 0,001$), молодого и пожилого возраста ($X^2 = 125,6$, $p = 0,001$).

Между остальными возрастными группами значимых различий не выявлено.

Средний возраст инфицированных женщин составил 42,4 года, мужчин — 42,3 года. Мы проанализировали показатели уровня инфицированности женщин и мужчин в разных возрастных группах (табл. 3.4, 3.5).

**Результаты диагностики инфекции *H.pylori*
у женщин разных возрастных групп, n = 1 750**

Возрастная группа	<i>H.pylori</i> «+», n (%)	<i>H.pylori</i> «-», n (%)
(18–44), n = 946	365 (38,6)	581 (61,4)
(45–59), n = 490	324 (66,1)	166 (33,9)
(60–74), n = 266	182 (68,4)	84 (31,6)
(75–90), n = 48	34 (70,8)	14 (29,2)

В нашем исследовании инфицированность женщин в возрастной группе 18–44 лет имеет наименьший показатель (38,6 %). В группе 45–59 лет отмечается значимый рост показателя по сравнению с группой молодого возраста (66,1 %) ($\chi^2 = 98$, $p = 0,001$).

В следующих возрастных группах уровень инфицированности остается высоким, различается незначительно в группах 45–59 лет и 60–74 лет и достигает максимума в группе 75–90 лет — 70,83 %.

**Результаты диагностики инфекции *H.pylori*
у мужчин разных возрастных групп, n = 1 538**

Возрастная группа	<i>H.pylori</i> «+», n (%)	<i>H.pylori</i> «-», n (%)
(18–44), n = 943	389 (41,3)	554 (58,7)
(45–59), n = 401	260 (64,8)	141 (35,2)
(60–74), n = 166	119 (71,7)	47 (28,3)
(75–90), n = 28	19 (67,9)	9 (32,1)

Среди мужчин наименьший уровень инфицированности также выявлен в группе молодого возраста — 41,28 %. В группе 45–59 лет отмечено повышение показателя по сравнению с предыдущей группой (64,8 %). Наибольший уровень

инфицированности выявлен в группе 60–74 лет и составляет 71,69 %, что выше, чем в группе 18–44 лет ($\chi^2 = 52,6$, $p = 0,001$). В группе 75–90 лет происходит снижение показателя по сравнению с группой пожилых пациентов (67,9 %).

Таким образом, при сравнении инфицированности мужчин и женщин по возрастным группам значимых отличий выявлено не было, динамика была сходной — наименьший уровень инфицированности у молодых, с последующим нарастанием инфицированности с возрастом.

3.2. Структура патологии слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ у больных гастроэнтерологического профиля по результатам ФЭГДС

Представляло интерес, оказывает ли *H.pylori* влияние на состояние ЖКТ инфицированных пациентов. С этой целью мы выделили из всей когорты 184 пациентов, которые предъявляли жалобы со стороны ЖКТ и которым проводилась ФЭГДС по показаниям (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Структура поражений верхних отделов ЖКТ по данным ФЭГДС, n = 184

Поражение ЖКТ по результатам ФЭГДС	№	%
хроническая язва ДПК	51	27,7
поверхностный гастродуоденит	42	22,8
атрофический гастрит	32	17,4
эрозии желудка	29	15,8
острая язва желудка	9	4,9
хроническая язва желудка	9	4,9
острая язва ДПК	6	3,3
эрозии ДПК	6	3,3

Проведенный анализ результатов ФЭГДС выявил большую частоту хронической язвы луковицы ДПК (27,7 %) и по убывающей — хронический поверхностный гастродуоденит, атрофический гастрит.

Меньший процент приходится на эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и ДПК.

Высокая распространенность инфекции *H.pylori* позволяет предположить высокую частоту *H.pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний. Мы проанализировали характер поражения слизистой оболочки ЖКТ среди инфицированных и неинфицированных пациентов (табл. 3.7).

Таблица 3.7

Характер поражения слизистой оболочки ЖКТ у *H.pylori*-позитивных и *H.pylori*-негативных пациентов по данным ФЭГДС, n = 184

Поражение ЖКТ по результатам ФЭГДС	<i>H.pylori</i> «+», n (%)	<i>H.pylori</i> «-», n (%)
хроническая язва ДПК	43 (84,3)	8 (15,7)*
поверхностный гастродуоденит	26 (61,9)	16 (38,1)*
эрозии желудка	27 (93,1)	2 (6,9)*
атрофический гастрит	19 (59,4)	13 (40,6)
острая язва желудка	9 (100)	0
хроническая язва желудка	9 (100)	0
острая язва ДПК	6 (100)	0
эрозии ДПК	6 (100)	0

*- значимые различия ($p < 0,05$)

Анализ результатов ФЭГДС взрослых пациентов показал, что у *H.pylori*-позитивных пациентов в 100 % случаев выявлена острая и хроническая язва желудка, острая язва ДПК и эрозии ДПК. У меньшего числа была выявлена хроническая язва ДПК. Высокий процент эрозивного поражения слизистой оболочки желудка — 93,1 %, немного больше половины страдали поверхностным гастродуоденитом (61,9 %) и атрофическим гастритом (59,4 %). В то время как у *H.pylori*-негативных пациентов не было язвенного поражения желудка и ДПК.

Таким образом, высокая инфицированность *H.pylori* пациентов города Тулы коррелирует с высокой распространенностью эрозивного гастрита, язвенной

болезни и с развитием атрофического гастрита — доказанного фактора риска рака желудка.

Мы проанализировали показатели инфицированности *H.pylori* при различных поражениях верхних отделов ЖКТ среди мужчин и женщин (табл. 3.8).

Таблица 3.8

**Инфицированность *H.pylori* при различных поражениях
верхних отделов ЖКТ по данным ФЭГДС у мужчин и женщин, n = 184**

Поражение ЖКТ по результатам ФЭГДС	Мужчины, n = 71		Женщины, n = 113	
	<i>H.pylori</i> «+», n (%)	<i>H.pylori</i> «-», n (%)	<i>H.pylori</i> «+», n (%)	<i>H.pylori</i> «-», n (%)
хроническая язва ДПК	21 (38,9)	4 (23,5)	22 (24,2)	4 (18,2)
эрозии желудка	8 (14,8)	1 (5,9)	19 (20,9)	1 (4,5)
поверхностный гастродуоденит	7 (13,0)	7 (41,2)	19 (20,9)	9 (40,9)
атрофический гастрит	6 (11,1)	5 (29,4)	13 (14,3)	8 (36,4)
острая язва ДПК	4 (7,4)	0	2 (2,2)	0
острая язва желудка	3 (5,6)	0	6 (6,6)	0
хроническая язва желудка	3 (5,6)	0	6 (6,6)	0
эрозии ДПК	2 (3,7)	0	4 (4,4)	0

При подробном рассмотрении структуры *H.pylori*-ассоциированной патологии ЖКТ у мужчин и женщин выявлено, что среди мужчин преобладает хроническая язва луковицы ДПК (38,9 %), эрозии желудка (14,8 %), поверхностный гастродуоденит (13 %).

У пациентов женского пола чаще встречаются хроническая язва луковицы ДПК (24,2 %), поверхностный гастродуоденит (20,9 %), эрозии желудка (20,9 %), а также атрофический гастрит (14,3 %). Значимые различия распространенности между мужчинами и женщинами не выявлены.

Мы рассмотрели показатели инфицированности *H.pylori* при различных поражениях верхних отделов ЖКТ в разных возрастных группах (табл. 3.9).

Инфицированность *H.pylori* при различных поражениях верхних отделов ЖКТ по данным ФЭГДС в разных возрастных группах, n = 184

Возраст	Поражение ЖКТ по результатам ФЭГДС	<i>H.pylori</i> «+», n (%)	<i>H.pylori</i> «-», n (%)
(18–44), n = 48	хроническая язва ДПК	14 (35,9)	1 (11,1)*
	поверхностный гастродуоденит	11 (28,2)	6 (66,7)*
	хроническая язва желудка	3 (7,7)	0
	эрозии ДПК	3 (7,7)	0
	эрозии желудка	3 (7,7)	1 (11,1)
	атрофический гастрит	2 (5,1)	1 (11,1)
	острая язва ДПК	2 (5,1)	0
(45–59), n = 61	хроническая язва ДПК	19 (42,2)	5 (31,3)*
	эрозии желудка	10 (22,2)	1 (6,3)*
	атрофический гастрит	5 (11,1)	4 (25)
	поверхностный гастродуоденит	5 (11,1)	6 (37,5)
	острая язва желудка	2 (4,4)	0
	хроническая язва желудка	2 (4,4)	0
	эрозии ДПК	1 (2,2)	0
	острая язва ДПК	1 (2,2)	0
(60–74), n = 57	эрозии желудка	11 (24,4)	0
	хроническая язва ДПК	9 (20)	2 (16,7)
	поверхностный гастродуоденит	8 (17,8)	3 (25)*
	острая язва желудка	6 (13,3)	0
	атрофический гастрит	5 (11,1)	7 (58,3)
	хроническая язва желудка	4 (8,9)	0
	острая язва ДПК	1 (2,2)	0
	эрозии ДПК	1 (2,2)	0
(75–90), n = 18	атрофический гастрит	7 (43,8)	1 (50)*
	эрозии желудка	3 (18,8)	0
	поверхностный гастродуоденит	2 (12,5)	1 (50)
	Острая язва ДПК	2 (12,5)	0
	хроническая язва ДПК	1 (6,3)	0
	эрозии ДПК	1 (6,3)	0

*- значимые различия ($p < 0,05$)

В результате анализа структуры *H.pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний в разных возрастных группах выявлено, что в

группе молодого возраста преобладают хроническая язва луковицы ДПК (35,9 %) и поверхностный гастродуоденит (28,2 %).

В группе среднего возраста чаще встречаются хроническая язва ДПК (42,4 %) и эрозии желудка (22,2 %).

В группе пожилого возраста чаще встречаются хроническая язва ДПК (20,0 %) и поверхностный гастродуоденит (17,8 %), а в старческом возрасте — атрофический гастрит (43,8 %).

Обращает внимание значительный процент больных с хронической язвой ДПК во всех возрастах (кроме старческого). Острые процессы — язва желудка и ДПК — выявлялись значительно реже, что говорит о длительном воспалительном процессе.

Таким образом, анализ распространенности *H.pylori*-пациентов без ревматических заболеваний города Тулы показал, что уровень инфицированности составляет 51,46 % и не различается среди мужчин и женщин.

Наблюдается рост уровня инфицированности с возрастом, достигая максимальных значений в старших возрастных группах.

По данным ФЭГДС, в структуре патологии верхних отделов ЖКТ у большинства пациентов регистрировались хроническая язва луковицы ДПК и хронический поверхностный гастродуоденит.

Наиболее часто *H.pylori* выявлялась при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки ЖКТ. Среди инфицированных пациентов эрозии и язвы чаще выявлялись в средней возрастной группе, в старшей возрастной группе отмечен рост атрофических изменений слизистой оболочки ЖКТ.

ГЛАВА 4

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

4.1. Инфицированность *Helicobacter pylori* пациентов с РА в разных возрастных группах

В проспективное исследование вошли 119 больных РА, у которых мы проанализировали инфицированность *H.pylori* и ее роль в течении болезни.

Как следует из *табл. 4.1*, у больных РА инфицированность *H.pylori* была достаточно высокой — 81,5 %, что значительно превышало таковую в популяции жителей города Тулы (51,48 %) ($\chi^2 = 42,02$, $p < 0,001$). У женщин инфицированность была выше, чем у мужчин — 82,5 и 77,3 % соответственно.

Таблица 4.1

Инфицированность *H.pylori* больных РА среди мужчин и женщин, n = 119

Показатель	Всего, n = 119	Мужчины, n = 22	Женщины, n = 97	Хи-квадрат с поправкой Йейтса	p-уровень
<i>H.pylori</i> «+», n (%)	97 (81,5)	17 (77,3)	80 (82,5)	0,069	0,793
<i>H.pylori</i> «-», n (%)	22 (18,5)	5 (22,7)	17 (17,5)		

Мы проследили варьирование уровня инфицированности больных РА в зависимости от возраста (*табл. 4.2*).

**Результаты диагностики инфекции *H.pylori*
среди больных РА разных возрастных групп, n = 119**

Возрастная группа	<i>H.pylori</i> «+», n (%)	<i>H.pylori</i> «-», n (%)
(18–44), n = 6	0	6(100,0 %)
(45–59), n = 36	27 (75,0 %)	9 (25,0 %)
(60–74), n = 64	57 (89,1 %)	7 (10,9 %)
(75–90), n = 13	13 (100,0 %)	0

Самой малочисленной оказалась группа больных РА в возрасте 18–44 лет и у них не выявлено *H.pylori*, но уже в группе больных среднего возраста регистрировался высокий уровень выявляемости — 75,0 % — с последующим ростом показателей в группах пожилого и старческого возраста. Были выявлены значимые различия инфицированности между группой молодого и среднего возраста ($X^2 = 12,14$, $p = 0,01$), молодого и пожилого возраста ($X^2 = 26,0$, $p = 0,01$), а также молодого и старческого возраста ($X^2 = 18,65$, $p = 0,01$).

Таким образом, аналогично результатам исследования на *H.pylori* в популяции города Тулы у больных РА прослеживается тенденция к росту процента инфицированности с возрастом и пиком значений в старших возрастных группах.

Между группами среднего и пожилого возраста, среднего и старческого возраста, пожилого и старческого возраста значимых различий выявлено не было.

Мы сравнили показатели инфицированности *H.pylori* среди женщин (n = 97) и мужчин (n = 22) в возрастном аспекте (табл. 4.3).

**Результаты диагностики инфекции *H.pylori*
у женщин и мужчин разных возрастных групп, n = 119**

Возрастная группа	Всего ж м	Женщины n (%)	Мужчины n (%)
18–44	6 / 0	0	0
45–59	34 / 2	25 (73,5)	2 (100,0)
60–74	49 / 15	47 (95,9)	10 (71,7)
75–90	8 / 5	8 (100,0)	5 (100,0)

Анализ динамики уровня инфицированности у женщин выявил, что в возрастной группе 45–59 лет этот показатель составляет 73,5 % с его ростом в старших группах. Максимальный уровень инфицированности регистрировался в группе 75–90 лет. Значимые различия уровня инфицированности выявлены между группами молодого и среднего возраста ($X^2 = 11,4$, $p = 0,01$), молодого и пожилого ($X^2 = 35,6$, $p = 0,01$), молодого и старческого возраста ($X^2 = 14,2$, $p = 0,01$).

Таким образом, анализ динамики уровня инфицированности больных РА по возрасту и полу показал, что в молодом (18–44 лет) возрасте не было выявлено *H.pylori* ни у мужчин, ни у женщин. По мере увеличения возрастной категории в количественном отношении было больше женщин, чем мужчин. Причем четко прослеживается нарастание инфицированности с возрастом среди мужчин, несмотря на их малое количество.

4.2. Структура патологии слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с ревматоидным артритом по результатам ФЭГДС

Среди 119 больных, которым была проведена ФЭГДС, 70 % предъявляли различные жалобы со стороны ЖКТ (рис. 4.1).

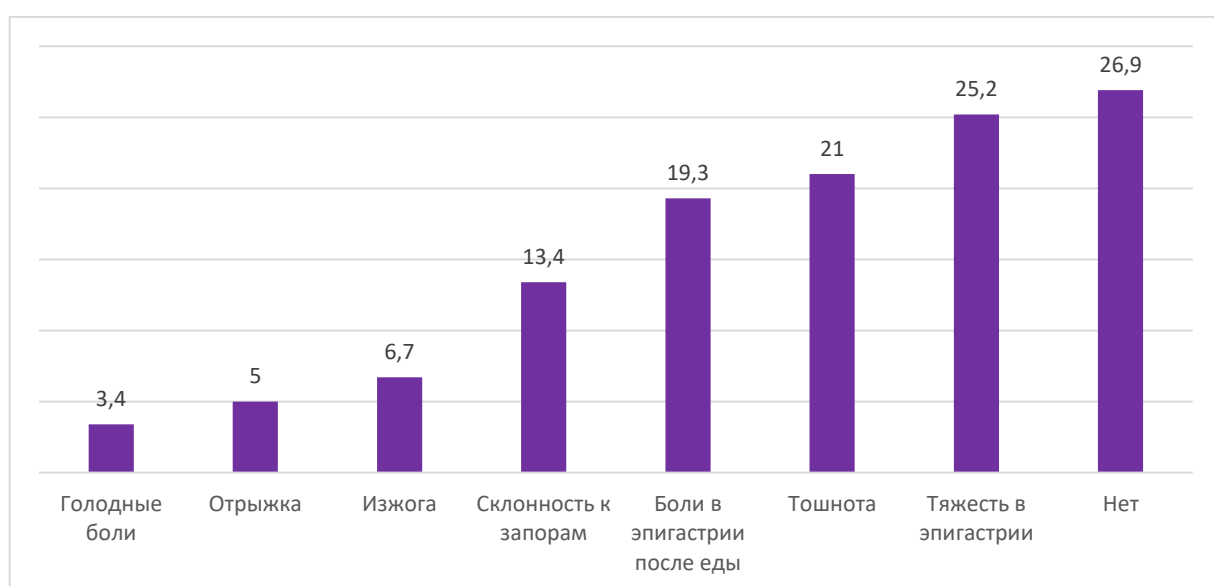


Рис. 4.1. Наличие и характер жалоб со стороны органов ЖКТ у больных РА, n = 119

Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на тяжесть в эпигастрии и тошноту (25,2 и 21,0 %), болевые ощущения в эпигастрии после еды беспокоили в 19,3 % случаев, причем 26,9 % пациентов не предъявляли жалоб со стороны ЖКТ.

При анализе результатов ФЭГДС оказалось, что у всех больных имеются те или иные признаки поражения ЖКТ (рис. 4.2).

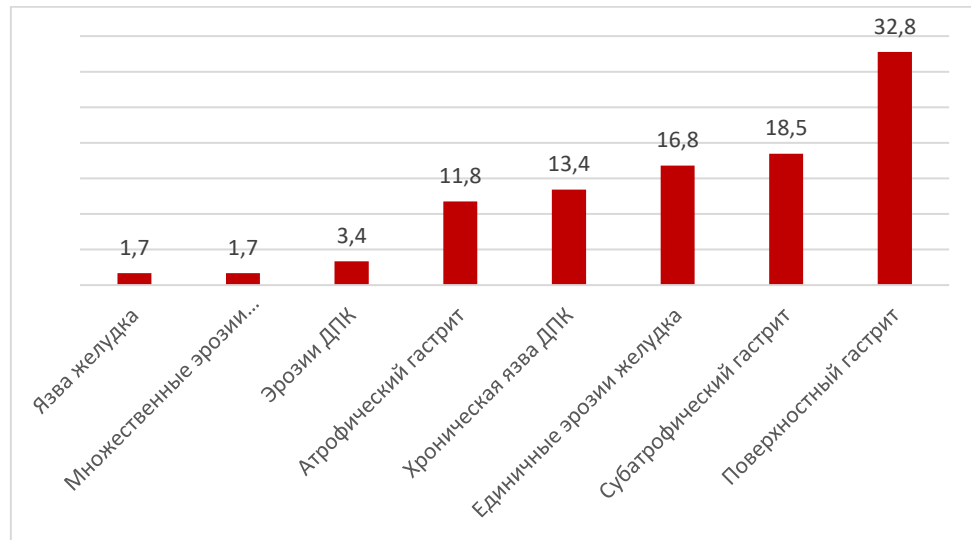


Рис. 4.2. Структура поражений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ у пациентов с РА по данным ФГДС, n = 119

Как следует из рис. 4.3, у больных РА преобладали поверхностный и субатрофический гастрит. В структуре эрозивных поражений ЖКТ единичные эрозии желудка определялись у 16,8 %, множественные эрозии — у 1,7 %, эрозии ДПК — у 3,4 %. У 13,4 % пациентов выявлялась хроническая язва ДПК, в то время как острая язва желудка регистрировалась значительно реже — у 1,7 %.

Представляет интерес характер жалоб у больных РА с эрозивно-язвенным поражением ЖКТ (рис. 4.3).

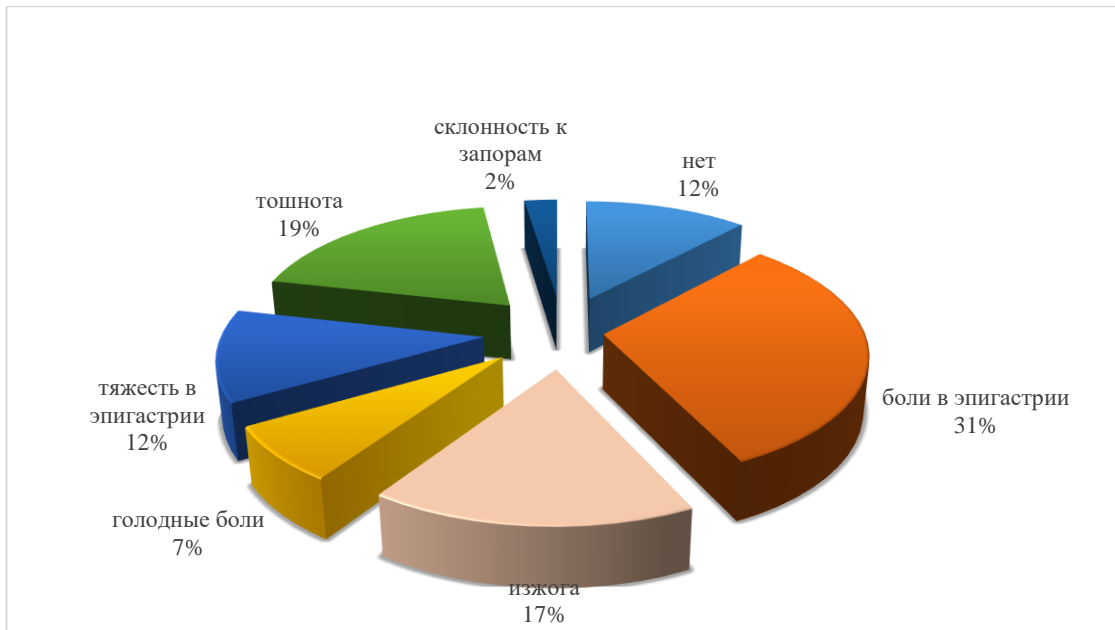


Рис. 4.3. Характер жалоб у больных РА с эрозивно-язвенной картиной ФЭГДС, n = 32

Наибольшая часть пациентов предъявляла жалобы на боли в эпигастрии (31 %), тошнота и изжога беспокоили в 19 и 17 % случаев. Важно отметить, что среди пациентов, не предъявляющих жалоб со стороны ЖКТ, у 12 % выявлено эрозивное поражение ЖКТ, что свидетельствует о необходимости обследования больных РА при отсутствии жалоб.

Следует отметить, что подавляющее большинство обследуемых пациентов (90,8 %) регулярно принимали НПВП более 1,5 месяцев до проведения ФЭГДС (рис. 4.4).

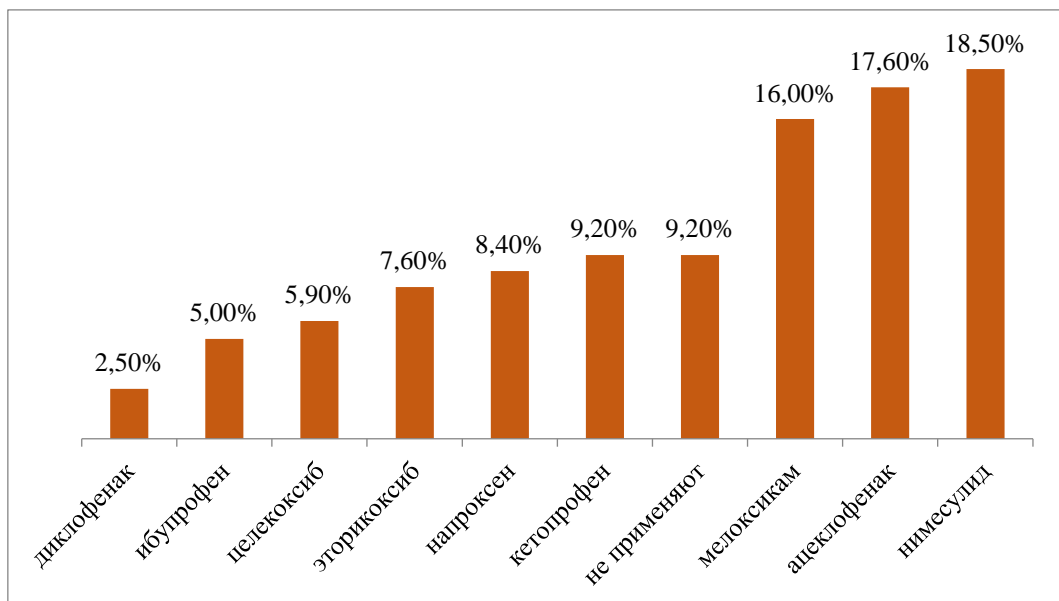


Рис. 4.4. Частота применения различных НПВП больными РА, n = 119

Среди НПВП больными чаще применялись нимесулид (18,5 %), ацеклофенак (17,6 %), мелоксикам (16,0 %).

Коксибы получали 13,5 % пациентов, из них целекоксиб — 5,9 %, эторикоксиб — 7,6 %. Неселективные НПВП получали 25,1 % больных, чаще кетопрофен — 9,2 % и напроксен — 8,4 %.

Известно, что вероятность развития НПВП-гастропатий выше у больных, имеющих факторы риска. Помимо наличия *H.pylori* мы рассмотрели следующие факторы риска гастропатий: пожилой возраст, язвенный анамнез, женский пол, прием НПВП, препаратов ацетилсалициловой кислоты (рис. 4.5).

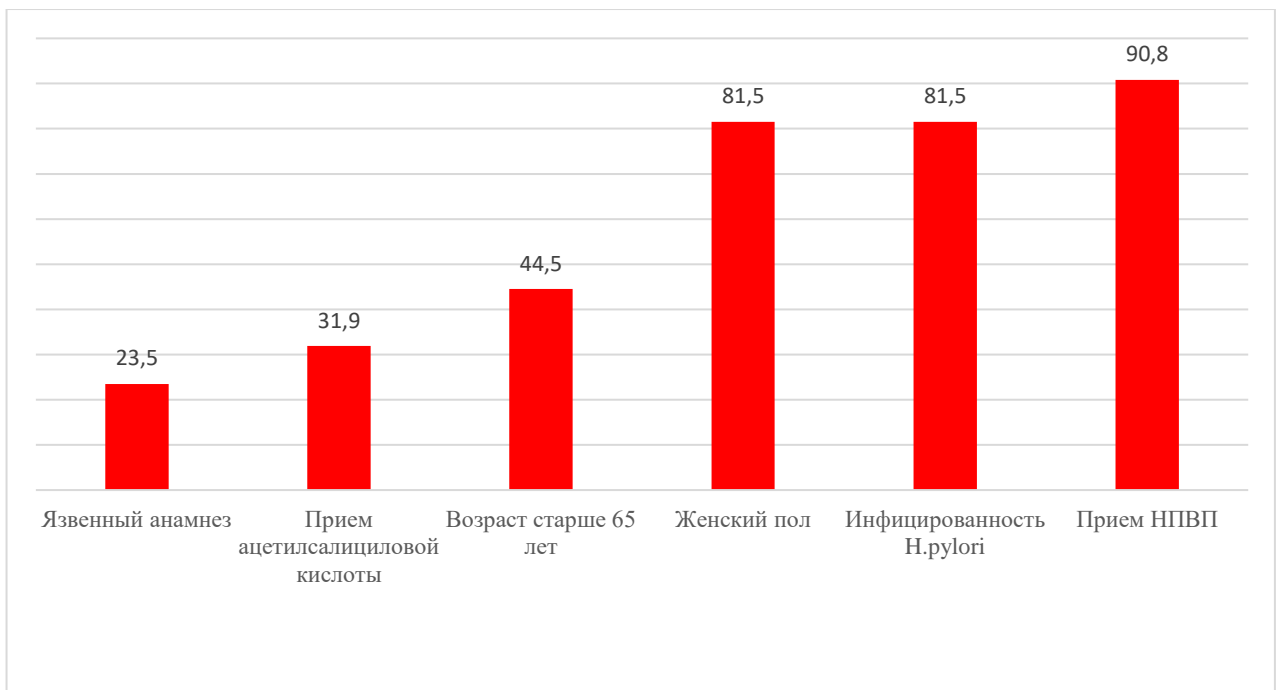


Рис. 4.5. Основные факторы риска эрозивно-язвенного поражения ЖКТ у больных РА, n = 119

В нашем исследовании пациенты пожилого возраста составили 44,5 %. Язвенный анамнез выявлен у 23,5 %. 31,9 % пациентов получали препараты ацетилсалициловой кислоты. Наибольший процент составили лица женского пола, получающие НПВП и инфицированные *H.pylori*.

Мы сопоставили частоту выявления эрозивно-язвенных поражений ЖКТ и наличие традиционных факторов риска поражений ЖКТ (рис. 4.6).

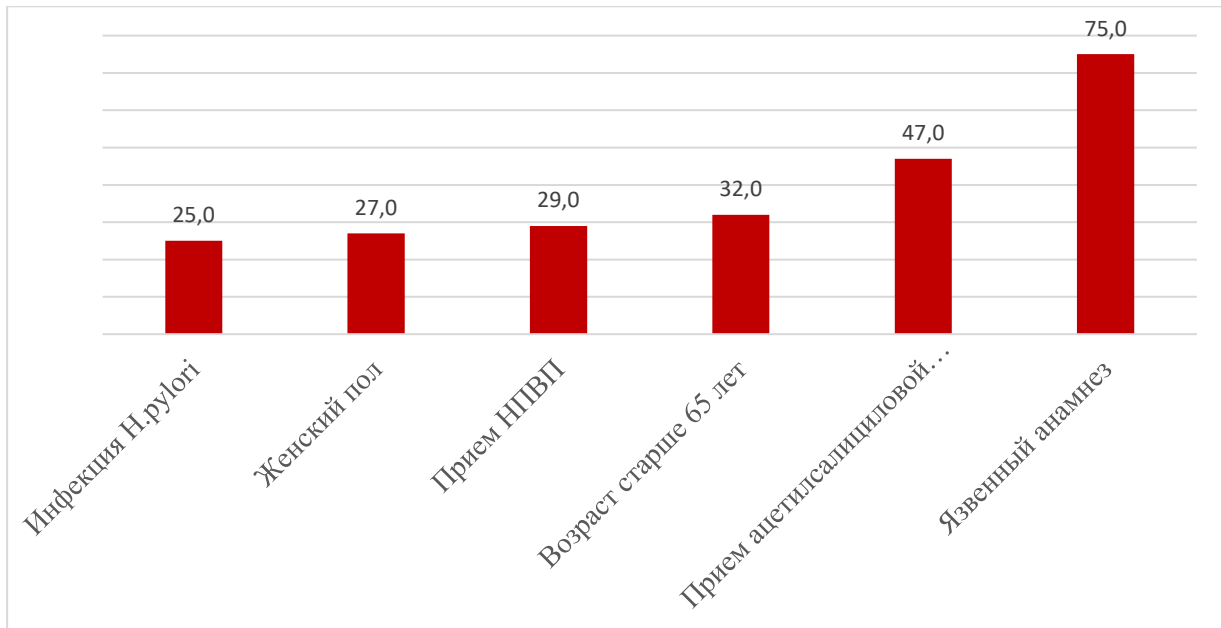


Рис. 4.6. Частота выявления эрозивно-язвенных поражений ЖКТ среди больных РА с традиционными факторами риска гастропатий, n = 119

Наиболее часто эрозии и язвы выявлялись среди пациентов с язвенным анамнезом — 75 %. В группе пациентов, принимающих НПВП, эрозивно-язвенные поражения наблюдались у 29 %. Также высокий процент эрозий характерен для пациентов, принимающих препараты аспирина — 47 %

Прослеживалось достоверная разница в частоте выявления эрозий у инфицированных и неинфицированных пациентов, что еще раз подтверждает негативный синергизм *H. pylori* и других факторов риска (табл. 4.4).

Таблица 4.4

Инфицированность *H. pylori* при различных поражениях верхних отделов ЖКТ у больных РА по данным ФЭГДС, n = 119

Поражение ЖКТ по результатам ФЭГДС	<i>H. pylori</i> «+», n (%)	<i>H. pylori</i> «-», n (%)
Субатрофический гастрит	17 (77,3)	5 (22,7)*
Поверхностный гастрит	27 (69,2)	12 (30,8)*
Эрозии ДПК	4 (100,0)	0
Единичные эрозии желудка	18 (90,0)	2 (10,0)*
Язва желудка	2 (100,0)	0
Множественные эрозии желудка	2 (100,0)	0
Атрофический гастрит	12 (85,7)	2 (14,3)*
Хроническая язва ДПК	15 (93,8)	1 (6,2)

*- значимые различия (p < 0,05)

Как представлено в *табл. 4.4*, единичные эрозии желудка были выявлены у 90,0 % *H.pylori*-позитивных и 10 % *H.pylori*-негативных больных РА. Среди инфицированных пациентов высокий процент выявления хронической язвы ДПК (93,8 %), что говорит о длительном воспалительном процессе. Множественные эрозии, эрозии ДПК и острая язва желудка регистрировались только в группе *H.pylori*-позитивных пациентов.

Мы рассмотрели структуру *H.pylori*-ассоциированной патологии верхних отделов ЖКТ у мужчин и женщин (*табл. 4.5*).

Таблица 4.5

Инфицированность *H.pylori* при различных поражениях верхних отделов ЖКТ по данным ФЭГДС у больных РА среди мужчин и женщин, n = 119

Поражение ЖКТ по результатам ФЭГДС	Мужчины, n = 22		Женщины, n = 97	
	<i>H.pylori</i> «+», n (%)	<i>H.pylori</i> «-», n (%)	<i>H.pylori</i> «+», n (%)	<i>H.pylori</i> «-», n (%)
Поверхностный гастрит	2 (11,8)	1 (20,0)	25 (31,3)	11 (64,7)
Субатрофический гастрит	2 (11,8)	2 (40,0)	15 (18,8)	3 (17,6)
Атрофический гастрит	6 (35,3)	2 (40,0)	6 (7,4)	0
Единичные эрозии желудка	4 (23,5)	0	14 (17,5)	2 (11,8)
Множественные эрозии желудка	0	0	2 (2,5)	0
Язва желудка	0	0	2 (2,5)	0
Эрозии ДПК	2 (11,8)	0	2 (2,5)	0
Хроническая язва ДПК	1 (5,8)	0	14 (17,5)	1 (5,9)

В результате анализа выявлено, что среди мужчин, инфицированных *H.pylori*, наиболее часто выявлялись атрофический гастрит (35,3 %), единичные эрозии желудка (23,5 %).

У пациентов женского пола, инфицированных *H.pylori*, чаще выявлялись поверхностный (31,3 %) и субатрофический (18,8 %) гастрит. Обращает на себя внимание высокий процент эрозивно-язвенного поражения ЖКТ среди женщин как острого, так и хронического характера. Значимо чаще, чем у мужчин, у женщин выявлялась хроническая язва ДПК (17,5 %) ($p < 0,05$).

Анализ структуры патологии верхних отделов ЖКТ в разных возрастных группах показал, что в группе молодого возраста, несмотря на инфицированность *H.pylori*, признаков поражений ЖКТ по ФЭГДС не выявлено (табл. 4.6).

Таблица 4.6

Инфицированность *H.pylori* при различных поражениях верхних отделов ЖКТ у больных РА в разных возрастных группах, n=119

Возрастная группа	Поражение ЖКТ по результатам ФЭГДС	<i>H.pylori</i> «+», n (%)	<i>H.pylori</i> «-», n (%)
(18–44), n = 6	Субатрофический гастрит	0	0
	Поверхностный гастрит	0	6 (100)
	Эрозии ДПК	0	0
	Единичные эрозии желудка	0	0
	Язва желудка	0	0
	Множественные эрозии желудка	0	0
	Атрофический гастрит	0	0
	Хроническая язва ДПК	0	0
(45–59), n = 36	Субатрофический гастрит	2 (5,6)	2 (5,6)
	Поверхностный гастрит	16 (44,3)	4 (11,1)*
	Эрозии ДПК	0	0
	Единичные эрозии желудка	4 (11,1)	2 (5,6)
	Язва желудка	0	0
	Множественные эрозии желудка	1 (2,8)	0
	Атрофический гастрит	0	0
	Хроническая язва ДПК	4 (11,1)	1 (2,8)
(60–74), n = 64	Субатрофический гастрит	11 (17,1)	3(4,7)*
	Поверхностный гастрит	10 (15,6)	2 (3,1)
	Эрозии ДПК	4 (6,3)	0
	Единичные эрозии желудка	14 (21,9)	0
	Язва желудка	2 (3,1)	0
	Множественные эрозии желудка	1 (1,7)	0
	Атрофический гастрит	6 (9,4)	2 (3,1)
	Хроническая язва ДПК	9 (14,0)	
(75–90), n = 13	Субатрофический гастрит	4 (30,7)	0
	Поверхностный гастрит	1 (7,7)	0
	Эрозии ДПК	0	0
	Единичные эрозии желудка	0	0
	Язва желудка	0	0
	Множественные эрозии желудка	0	0
	Атрофический гастрит	6 (46,2)	0
	Хроническая язва ДПК	2 (15,4)	

*- значимые различия (p < 0,05)

Анализ поражения ЖКТ у больных РА, инфицированных *H.pylori*, в сравнении с неинфицированными в разных возрастных группах показал, что у молодых *H.pylori*-позитивных пациентов не отмечено патологических изменений. У пациентов среднего возраста число паттернов возрастает, особенно поверхностного гастрита (44,3 %), хронической язвы ДПК (11,1 %) и единичных эрозий желудка (11,1 %). У *H.pylori*-негативных пациентов этого возраста значительно реже выявлялся поверхностный гастрит (11,1 %), единичные эрозии желудка (5,6 %), хроническая язва ДПК в единичном случае (2,8 %).

Практически у всех *H.pylori*-позитивных пациентов пожилого возраста выявлены те или иные изменения ЖКТ, преимущественно субатрофический, поверхностный, атрофический гастрит (17,1 %, 15,6 %, 9,4 %), часто единичные эрозии желудка (21,9 %) и хроническая язва ДПК (14,0 %). У *H.pylori*-негативных пациентов этой возрастной группы эрозивно-язвенных поражений не выявлено.

В старческом возрасте у *H.pylori*-позитивных пациентов возрастает процент субатрофического и атрофического гастрита (30,7 и 46,2 %), хроническая язва ДПК диагностирована у 15,4 %.

Таким образом, распространенность *H.pylori* среди пациентов РА оказалась значительно выше, по сравнению с показателями пациентов города Тулы без ревматических заболеваний. Аналогично полученным данным у пациентов без ревматической патологии города Тулы у пациентов с РА прослеживается тенденция к росту уровня инфицированности с возрастом и максимальным уровнем в старших возрастных группах.

Наиболее часто эрозивно-язвенные изменения выявлялись у пациентов с язвенным анамнезом и наличием *H.pylori*.

Среди *H.pylori*-позитивных больных РА в старших возрастных группах отмечается рост атрофических изменений слизистой оболочки ЖКТ, что, вероятно, может служить предиктором развития рака желудка.

ГЛАВА 5

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ИНФИЦИРОВАННЫХ И НЕИНФИЦИРОВАННЫХ *HELICOBACTER PYLORI*

5.1. Анализ показателей клинико-лабораторной активности пациентов с ревматоидным артритом, инфицированных и неинфицированных *Helicobacter pylori*

При рассмотрении бактерии *H.pylori* как фактора хронического воспаления представляет интерес сравнение показателей клинико-лабораторной активности больных РА, инфицированных и неинфицированных *H.pylori*. Группа *H.pylori*-позитивных пациентов составила 97 человек: мужчины составили 17 человек (17,5 %), женщины — 80 человек (82,5 %). *H.pylori*-негативных — 22 человека: мужчины и женщины составили пять и 17 человек — 22,7 и 77,3 % соответственно. Средний возраст инфицированных пациентов — $50,3 \pm 7,9$ лет, неинфицированных — $42,2 \pm 14,6$ лет.

Мы оценили основные клинические параметры пациентов обеих групп. У большинства инфицированных и неинфицированных пациентов регистрировались поздняя (67,0 и 45,5 % соответственно) и развернутая (26,8 и 26,8 % соответственно) клинические стадии (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Основные клинические параметры *H.pylori*-позитивных и *H.pylori*-негативных больных РА, n = 119

Параметр		<i>H.pylori</i> -позитивные, n = 97		<i>H.pylori</i> -негативные, n = 22	
		N	%	N	%
Клиническая стадия	Ранняя	6	6,2	4	18,2

Параметр		<i>H.pylori</i> -позитивные, n = 97		<i>H.pylori</i> -негативные, n = 22	
		N	%	N	%
Клиническая стадия	Развернутая	26	26,8	8*	36,4
	Поздняя	65	67,0	10*	45,5
Рентгенологическая стадия	I	2	2,1	2	9,1
	II	4	4,1	2	9,1
	III	35	36,1	9*	40,9
	IV	56	57,7	9*	40,9
Системные проявления:	Ревматоидные узелки	21	21,6	1*	4,5
	Нейропатия	11	11,3	2*	9,1
	Синдром Шегрена	2	2,1	0	0
	Плеврит	2	2,1	0	0
Осложнения:	Остеопороз	63	64,9	7*	31,8
Курение:	Да	45	46,4	7*	31,8
	Нет	52	53,6	15*	68,2

*значимые различия ($p < 0,05$)

Наибольшая часть больных имела выраженную рентгенологическую прогрессию суставной патологии (III и IV стадии) как в группе *H.pylori*-позитивных, так в группе *H.pylori*-негативных пациентов.

У *H.pylori*-позитивных больных РА чаще диагностировали такие внесуставные проявления, как ревматоидные узелки, нейропатия ($p < 0,05$), синдром Шегрена и плеврит.

Обращает внимание высокий процент больных с остеопорозом, который вдвое чаще развивался у больных, инфицированных *H.pylori* ($p = 0,03$).

Наибольший процент курящих выявлен среди *H.pylori*-позитивных пациентов.

Мы проанализировали основные клинические и лабораторные показатели, характеризующие суставной синдром и общую активность РА у *H.pylori*-позитивных и *H.pylori*-негативных пациентов в начале исследования (табл. 5.2).

**Сравнительный анализ показателей клинико-лабораторной активности
H.pylori-позитивных и H.pylori-негативных больных РА
в начале исследования, n = 119**

Показатели	H.pylori-позитивные, n = 97	H.pylori-негативные, n = 22	p-уровень	T-критерий
	M ± σ	M ± σ		
DAS28	5,1 ± 1,1	4,4 ± 0,6	P = 0,0047	4,553
Оценка боли (ВАШ)	55,3 ± 10,3	44,8 ± 6,6	p < 0,001	5,894
Утренняя скованность	196,0 ± 48,7	157,7 ± 51,6	p = 0,0013	3,105
ООСЗ врачом	53,4 ± 8,8	45,0 ± 7,1	p < 0,0001	4,673
ООСЗ пациентом	54,6 ± 10,3	45,0 ± 6,9	p < 0,0001	5,242
ЧБС	10,4 ± 3,7	7,6 ± 2,1	p = 0,0009	4,810
ЧПС	5,9 ± 3,6	3,5 ± 2,8	p = 0,0041	3,485
РФ	80,9 ± 72,7	18,6 ± 23,3	p < 0,0001	6,928
HAQ	1,6 ± 0,3	1,4 ± 0,2	p = 0,0036	4,049
CIRS	10,0 ± 2,2	9,4 ± 2,0	p > 0,05	1,161
EQ-5D	5,1 ± 0,3	4,9 ± 0,5	p > 0,05	1,852
СОЭ	16,0 ± 5,0	12,4 ± 3,3	p = 0,0017	4,078
АЦЦП	174,1 ± 235,4	48,8 ± 64,6	p = 0,015	4,499
СРБ	11,9 ± 3,9	6,7 ± 1,6	p < 0,0001	4,433

Группа инфицированных пациентов в целом отличалась высокой воспалительной активностью: регистрировался значимо более высокий показатель DAS28, продолжительности утренней скованности ЧБС и ЧПС. В то же время показатели опросников CIRS и EQ-5D в этих группах значимо не различались.

Отмечался высокий уровень РФ у H.pylori-позитивных пациентов — $80,91 \pm 72,7$ и АЦЦП — $174,1 \pm 235,4$, что служит предиктором тяжести течения РА и прогрессирования рентгенологических изменений. Группа инфицированных пациентов отличалась более высоким уровнем СРБ ($11,9 \pm 3,9$ и $6,71 \pm 1,6$) ($p < 0,0001$). При этом обе группы отличались невысокими показателями СОЭ ($16,0 \pm 5,0$ и $12,4 \pm 3,3$).

Мы провели индивидуальный анализ активности РА по DAS28 (табл. 5.3).

Таблица 5.3

**Индивидуальный анализ значений индекса DAS28 у *H.pylori*-позитивных
и *H.pylori*- негативных больных РА, n=119**

Параметр		Н.pylori-позитивные, n = 97	Н.pylori-негативные, n = 22
		Абс (%)	Абс (%)
DAS28	ремиссия (DAS28 < 2,6)	0	0
	низкая активность (2,6 < DAS28 < 3,2)	0	0
	средняя активность (DAS28 = 3,2-5,1)	55 (56,7)	19 (86,3)
	высокая активность (DAS28 > 5,1)	42 (43,3)	3 (13,6)

По данным проведенного анализа, в группе больных РА, инфицированных *H.pylori*, в основном были пациенты средней (56,7 %) и высокой (43,3 %) активности, низкая активность зарегистрирована не была. В группе неинфицированных больных РА в основном была средняя активность (86,3 %), высокая — в единичных случаях (три пациента).

**5.2. Терапия пациентов с ревматоидным артритом, инфицированных
и неинфицированных *Helicobacter pylori***

На момент исследования все пациенты получали терапию БПВП: преобладающее большинство — метотрексат (МТ) (табл.5.4).

Таблица 5.4

**Терапия БПВП больных РА, инфицированных
и неинфицированных *H.pylori*, n = 119**

Препараты	<i>H.pylori</i> «+», n (%)	<i>H.pylori</i> «-», n (%)
Лефлуноמיד	8 (8,2)	3 (13,6)
Лефлуноמיד + ГКС	4 (4,1)	0
Лефлуноמיד + Плаквенил	1 (1,0)	0
Метотрексат	21 (21,6)	3 (13,6)
Метотрексат + ГКС	24 (24,7)	8 (36,4)
Метотрексат + ГКС + Плаквенил	1 (1,0)	0
Метотрексат + Плаквенил	28 (28,9)	6 (27,3)
Плаквенил	1 (1,0)	1 (4,6)
Плаквенил + ГКС	7 (7,2)	1 (4,6)
Сульфасалазин	2 (2,1)	0

Среди инфицированных пациентов МТ применяли 76,2 %, из них 28,9 % — в виде комбинации МТ + плаквенил; 24,7 % — МТ + ГКС. Средняя доза МТ составляла $18,2 \pm 4,5$ мг. МТ в виде подкожных инъекций получали 20 %. Терапию лефлуноמידом получали 13,3 %, в том числе в комбинации с ГКС (4,1 %) и плаквенилом (1 %)

В группе неинфицированных пациентов терапию МТ получали 77,3 % (подкожные инъекции — 28 %), из них в виде комбинации МТ + ГКС — 36,4 %, МТ + плаквенил — 27,3 %. Средняя доза МТ составляла $15,2 \pm 4,5$ мг. Терапию лефлуноמידом получали 13,6 %, плаквенилом — 9 %.

Таким образом, различий в назначении МТ в исследуемых группах не было, несколько чаще комбинацию МТ + ГКС получали *H.pylori*-негативные, а монотерапию МТ — *H.pylori*-позитивные пациенты. Средняя доза МТ была выше у *H.pylori*-позитивных пациентов. МТ в виде подкожных инъекций чаще назначался в группе *H.pylori*-негативных пациентов с РА (28 и 20 % соответственно).

H.pylori-негативные пациенты получали лефлуноמיד только в монотерапии (13,6 %), *H.pylori*-позитивным пациентам в общей сложности лефлуноמיד был назначен в 13,3 %.

В группе инфицированных пациентов непереносимость МТ в анамнезе зарегистрирована у 13 пациентов (13,4 %): наиболее частой причиной отмены служили тошнота — 53,8 %, рвота — 23,3 %; рецидивирующий стоматит — 7,6 %, герпес — 7,6 %, лекарственный гепатит — 7,6 %.

Непереносимость МТ в группе неинфицированных больных РА в анамнезе выявлялась только у четырех человек, проявлялась выраженной тошнотой и рвотой.

На момент обследования системные ГКС в малых дозах получали 29,8 % инфицированных и 33 % неинфицированных больных РА, средние дозы в обеих группах составили $5,8 \pm 2,1$ мг и $5,1 \pm 1,8$ мг соответственно. Длительность терапии ГКС составила в группе инфицированных $6 \pm 2,3$ мес., неинфицированных $4 \pm 1,6$ мес. Внутрисуставные инъекции ГКС в течение года не проводились.

На момент обследования подавляющее большинство пациентов обеих групп (93,8 % инфицированных и 77,2 % неинфицированных больных РА) получали НПВП в средних терапевтических дозах (рис. 5.2).

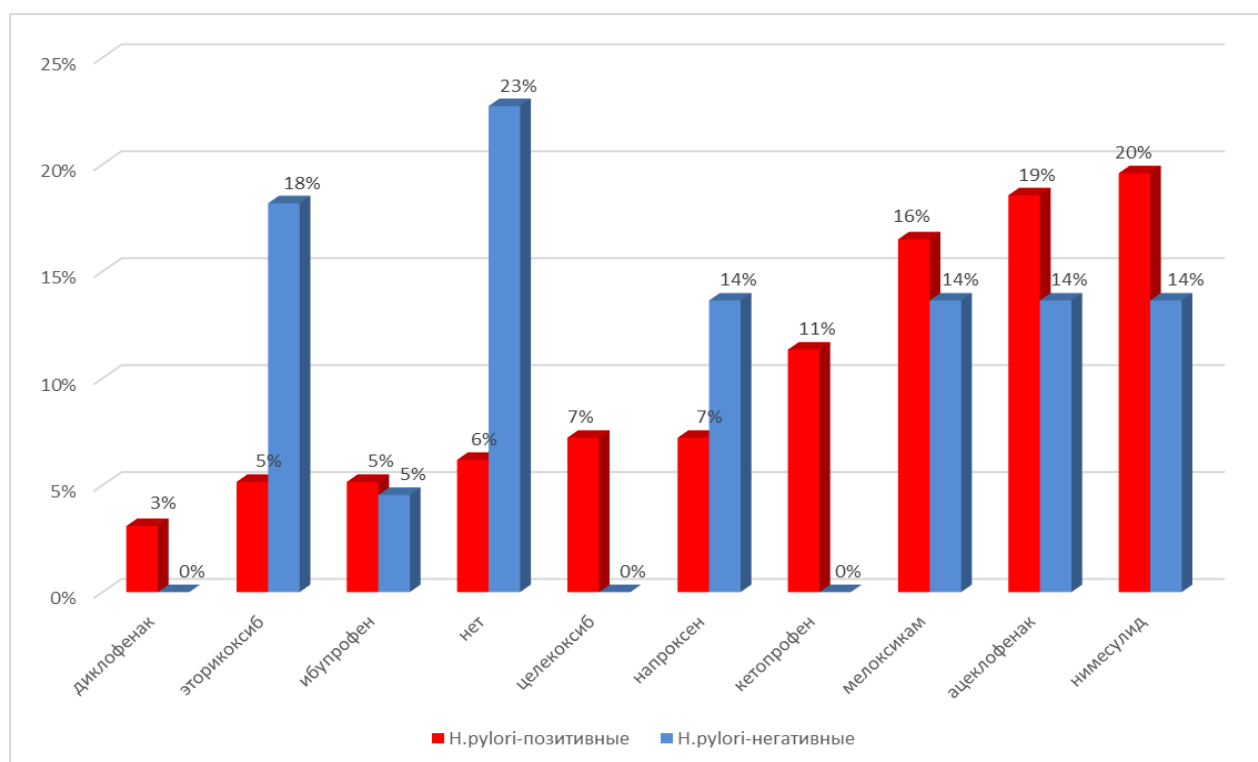


Рис. 5.2. Частота применения НПВП у *H.pylori*-позитивных и *H.pylori*-негативных больных РА, n = 119

Среди *H.pylori*-позитивных больных РА чаще применялись нимесулид-20%, ацеклофенак-19%, мелоксикам-16%. Диклофенак применяли редко-в 3% случаев. Среди *H.pylori*-негативных больных РА чаще применялся селективный НПВП эторикоксиб – в 18% случаев.

Таким образом, анализ показателей клинико-лабораторной активности показал, что в обеих группах пациентов РА регистрировались развернутая и поздняя клинические стадии, III и IV рентгенологическая стадии.

При этом в группе инфицированных пациентов чаще выявлялась высокая степень активности РА, чаще регистрировались остеопороз и внесуставные проявления.

На фоне терапии БПВП в различных комбинациях, группа *H.pylori*-позитивных пациентов характеризовалась высокими показателями продолжительности утренней скованности, ЧБС, ЧПС, РФ и АЦЦП, СРБ.

Потребность в НПВП оказалась выше в группе инфицированных пациентов.

ГЛАВА 6

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ
АКТИВНОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА
У *H.pylori*-ПОЗИТИВНЫХ И *H.pylori*-НЕГАТИВНЫХ БОЛЬНЫХ**

В соответствии с задачами исследования, пациенты были разделены на три группы: первую группу составили 50 больных РА, которые инфицированы *H.pylori* и которым была проведена эрадикационная терапия в течение десяти дней. Через две недели после эрадикационной терапии был проведен контроль эрадикации с помощью скрининг-теста, представляющего качественное определение антигена *H.pylori* в образцах кала. По результатам теста, успешная эрадикация была проведена у 48 человек (96 %), которые продолжили участие в исследовании. В данной группе нами была проанализирована динамика показателей клинико-лабораторной активности РА на фоне эрадикационной терапии *H.pylori*.

Во вторую группу вошли 47 больных РА, которые инфицированы *H.pylori* и которым не проводилась эрадикационная терапия. В третью группу вошли 22 больных РА без *H.pylori*-инфекции. Необходимо отметить, что все пациенты продолжали получать терапию БПВП в различных комбинациях. Во всех группах мы оценивали показатели активности РА в динамике через один, три и шесть месяцев наблюдения.

Как видно из *табл. 6.1*, на момент обследования группы исследуемых пациентов были исходно близки по клинико-лабораторным параметрам.

**Показатели клинико-лабораторной активности в группах больных РА
в начале исследования, n = 117**

Показатели	I группа H.pylori-позитивные до эрадикации, n = 48	II группа H.pylori-позитивные без эрадикации, n = 47	III группа H.pylori-негативные, n = 22
	M ± σ	M ± σ	M ± σ
DAS28	5,0 ± 0,8	5,1 ± 0,7	4,4 ± 0,6 ^{1,2}
ООСЗ врачом	55,7 ± 9,0	56,3 ± 7,2	40,0 ± 7,1 ^{1,2}
ООСЗ пациентом	57,4 ± 10,9	59,4 ± 9,8	47,0 ± 6,9 ^{1,2}
ЧБС	10,9 ± 4,2	11,0 ± 4,4	7,6 ± 2,1 ^{1,2}
ЧПС	6,3 ± 3,8	6,9 ± 3,6	3,5 ± 2,8 ^{1,2}
РФ	95,2 ± 87,3	93,5 ± 76,3	18,6 ± 23,3 ^{1,2}
СОЭ	15,9 ± 5,4	15,2 ± 4,9	12,4 ± 3,3 ^{1,2}
СРБ	11,3 ± 3,6	12,6 ± 3,5	6,7 ± 1,6 ^{1,2}
Оценка боли (ВАШ)	57,4 ± 10,9	58,6 ± 9,4	44,8 ± 1,6 ^{1,2}
Утренняя скованность	203,4 ± 48,1	202,3 ± 47,3	157,3 ± 51,5 ^{1,2}

¹ p < 0,01 — Различия между группами I и III

² p < 0,01 — Различия между группами II и III

Значимых различий между группами I и II выявлено не было. Обе группы *H.pylori*-позитивных пациентов отличались более высокой клинической и лабораторной активностью по сравнению с *H.pylori*-негативными пациентами, различия значимы.

Как следует из табл. 6.2, уже через один месяц после эрадикационной терапии прослеживалась тенденция к снижению воспалительной активности, по двум показателям (СОЭ, СРБ) она имела статистически значимые различия.

**Показатели активности ревматоидного артрита
у *H.pylori*-позитивных пациентов до и через один, три, шесть месяцев
после эрадикационной терапии *H.pylori*, n = 48**

Показатели	Н.pylori- позитивные до эрадикации	Н.pylori- позитивные через 1 мес. после эрадикации	Н.pylori- позитивные через 3 мес. после эрадикации	Н.pylori- позитивные через 6 мес. после эрадикации
	М ± σ	М ± σ	М ± σ	М ± σ
DAS 28	5,0 ± 0,8	4,9 ± 0,7	4,4 ± 0,5 ²	3,4 ± 1,4 ^{3,4}
ООСЗ врачом	55,7 ± 9,0	54,0 ± 7,4	49,8 ± 7,5 ²	39,1 ± 4,3 ^{3,4}
ООСЗ пациентом	57,4 ± 10,9	54,6 ± 8,6	50,5 ± 8,2 ²	43,6 ± 4,7 ^{3,4}
ЧБС	10,9 ± 4,2	10,1 ± 3,7	8,7 ± 2,1 ²	7,0 ± 1,0 ^{3,4}
ЧПС	6,3 ± 3,8	5,8 ± 3,5	5,2 ± 2,2	4,3 ± 1,5 ^{3,4}
РФ	95,2 ± 87,3	65,8 ± 58,9	45,5 ± 36,8 ²	26,8 ± 13,9 ^{3,4}
СОЭ	15,9 ± 5,4	13,0 ± 3,7 ¹	12,7 ± 3,0 ²	12,3 ± 2,7 ⁴
СРБ	11,3 ± 3,6	8,7 ± 3,0 ¹	7,8 ± 1,6 ²	4,6 ± 1,2 ^{3,4}
Оценка боли (ВАШ)	57,4 ± 10,9	53,7 ± 8,9	47,8 ± 7,0 ²	42,4 ± 5,8 ^{3,4}
Утренняя скованность	203,4 ± 48,1	200,9 ± 46,8	164,2 ± 42,2 ²	78,6 ± 29,2 ^{3,4}

¹ p < 0,01 — Различия до эрадикации и через 1 мес. после эрадикации

² p < 0,01 — Различие до эрадикации и через 3 мес. после эрадикации;

³ p < 0,01 — Различия через 3 мес. и через 6 мес. после эрадикации;

⁴ p < 0,01 — Различия до эрадикации и через 6 мес. после эрадикации.

Обращает на себя внимание тенденция к снижению показателей РФ за первый месяц наблюдения (с 95,2 ± 87,3 до 65,8 ± 58,9) (p = 0,056).

Через три месяца после эрадикационной терапии Δ DAS 0,6-1,2 определялось у 75,0 % пациентов. Регистрировалось статистически значимое уменьшение ЧБС (с 10,9 ± 4,2 до 8,7 ± 2,1) (p = 0,0016), уровня боли по ВАШ (57,4 ± 10,9 до 47,8 ± 7,0) (p < 0,0001), значительно снизилась продолжительность утренней скованности (с 203,4 ± 48,1 до 164,2 ± 42,2) (p = 0,0001).

Оценка показателей лабораторной активности в динамике выявила уменьшение РФ в два раза (с 95,2 ± 87,3 до 45,5 ± 36,8) (p = 0,0005), снижение уровня СРБ (с 11,3 ± 3,6 до 7,8 ± 1,6) (p < 0,0001).

Отмечено значимое различие показателей через три и шесть месяцев наблюдения: снижение уровня ЧБС (с $8,7 \pm 2,1$ до $7,0 \pm 1,0$) ($p < 0,001$), ЧПС (с $5,2 \pm 2,2$ до $4,3 \pm 1,5$) ($p = 0,02$), продолжительности утренней скованности (с $164,2 \pm 42,2$ до $78,6 \pm 29,2$) ($p < 0,001$). Среди лабораторных показателей регистрировалось значимое снижение уровня РФ (с $45,5 \pm 36,8$ до $26,8 \pm 13,9$) ($p = 0,0014$), СРБ (с $7,8 \pm 1,6$ до $4,6 \pm 1,2$) ($p < 0,001$), при этом показатели СОЭ изменились незначительно.

За шесть месяцев наблюдения после проведенной эрадикационной терапии Δ DAS 0,6-1,2 определялось у 41,7 % пациентов, Δ DAS $> 1,2$ — у 52 %. Сохранялась положительная динамика: уменьшились показатели ООСЗ врачом ($39,1 \pm 4,3$) ($p < 0,001$) и ООСЗ пациентом ($43,6 \pm 4,7$) ($p < 0,001$), статистически значимое уменьшение ЧБС, ЧПС, уровня боли по ВАШ. Продолжительность утренней скованности снизилась в 2,5 раза ($78,6 \pm 29,2$) ($p < 0,0001$), уровень РФ снизился до $26,8 \pm 13,9$ ($p < 0,001$)

Мы проанализировали показатели активности РА в группе *H.pylori*-позитивных пациентов ($n = 47$) без эрадикационной терапии (табл. 6.3).

Таблица 6.3

**Показатели активности РА у *H.pylori*-позитивных пациентов
без эрадикационной терапии за 1,3 и 6 месяцев наблюдения, $n = 47$**

Показатели	Н. <i>pylori</i> - позитивные на момент обследования	Н. <i>pylori</i> - позитивные через 1 мес.	Н. <i>pylori</i> - позитивные через 3 мес.	Н. <i>pylori</i> - позитивные через 6 мес.
	М \pm σ	М \pm σ	М \pm σ	М \pm σ
DAS28	$5,1 \pm 1,1$	$4,8 \pm 0,6$	$4,4 \pm 0,4^1$	$3,8 \pm 0,6^{2,3}$
ООСЗ врачом	$56,3 \pm 7,2$	$55,0 \pm 7,3$	$49,2 \pm 7,7^1$	$39,3 \pm 4,5^{2,3}$
ООСЗ пациентом	$59,4 \pm 9,8$	$55,7 \pm 8,3$	$53,1 \pm 7,3$	$45,7 \pm 4,6^{2,3}$
ЧБС	$11,0 \pm 4,4$	$10,4 \pm 3,5$	$9,0 \pm 2,5^1$	$7,6 \pm 1,3^{2,3}$
ЧПС	$6,9 \pm 3,6$	$6,5 \pm 3,2$	$5,9 \pm 2,3$	$5,4 \pm 1,5^3$
РФ	$93,5 \pm 76,3$	$77,3 \pm 54,6$	$68,3 \pm 35,7^1$	$49,8 \pm 16,7^{2,3}$
СОЭ	$15,2 \pm 4,9$	$13,5 \pm 3,3$	$12,7 \pm 3,0^1$	$12,1 \pm 2,3^3$
СРБ	$12,6 \pm 3,5$	$10,9 \pm 2,7$	$8,3 \pm 1,4^1$	$6,4 \pm 1,4^{2,3}$
Оценка боли (ВАШ)	$58,6 \pm 9,4$	$56,7 \pm 7,6$	$47,6 \pm 6,8^1$	$43,6 \pm 5,6^{2,3}$
Утренняя скованность	$202,3 \pm 47,3$	$200,1 \pm 42,3$	$167,3 \pm 39,4$	$89,4 \pm 27,2^{2,3}$

¹ $p < 0,05$ — Различия между данными на момент обследования и через 3 мес. наблюдения;

² $p < 0,01$ — Различия между данными через 3 мес. и через 6 мес. наблюдения;

³ $p < 0,01$ — Различия между данными в начале исследования и через 6 мес. наблюдения

Через один месяц наблюдения отмечалось тенденция к снижению воспалительной активности, различия статистически незначимы.

Через три месяца наблюдения отмечалось значимое уменьшение уровня ООСЗ врачом, ЧБС (с $11,0 \pm 4,4$ до $9,0 \pm 2,5$) ($p = 0,008$), уровня боли по ВАШ (с $58,6 \pm 9,4$ до $47,6 \pm 6,8$), ($p < 0,001$)

Оценка показателей лабораторной активности в динамике показала снижение уровня СРБ (с $12,6 \pm 3,5$ до $8,3 \pm 1,4$) ($p < 0,001$), СОЭ (с $15,2 \pm 4,9$ до $12,7 \pm 3,0$) ($p = 0,003$), РФ (с $93,5 \pm 76,3$ до $68,3 \pm 35,7$) ($p = 0,043$).

При сравнении показателей через три и шесть месяцев наблюдения регистрировалось значимое снижение клинической активности: снижение уровня ООСЗ врачом и ООСЗ пациентом, ЧБС, продолжительности утренней скованности. Среди лабораторных показателей выявлено значимое снижение уровня РФ (с $68,3 \pm 35,7$ до $49,8 \pm 16,7$) ($p = 0,0018$), СРБ (с $8,3 \pm 1,42$ до $6,4 \pm 1,4$) ($p < 0,0001$).

За шесть месяцев наблюдения происходит дальнейшее улучшение клинических и лабораторных показателей. Уменьшились значения ООСЗ врачом и ООСЗ пациентом, продолжительности утренней скованности ($89,4 \pm 27,2$) ($p < 0,001$), ЧБС составило $7,6 \pm 1,3$ ($p < 0,001$), ЧПС — $5,4 \pm 1,5$ ($p = 0,0098$). Снижение уровня РФ ($49,8 \pm 16,7$) ($p = 0,0002$), статистически значимое снижение уровня СРБ ($6,4 \pm 1,4$) ($p < 0,001$). Δ DAS 0,6-1,2 определялось у 76,6 % пациентов, Δ DAS $> 1,2$ — у 21,3 %.

Группа *H.pylori*-негативных пациентов на момент обследования характеризовалось умеренной степенью активности РА по DAS28 ($4,4 \pm 0,6$), умеренной лабораторной активностью по показателям СОЭ, СРБ, РФ (табл. 6.4).

**Показатели активности РА у *H.pylori*-негативных пациентов
за один, три, шесть месяцев наблюдения, n = 22**

Показатели	Н. <i>pylori</i> -негативные на момент обследования	Н. <i>pylori</i> -негативные через 1 мес.	Н. <i>pylori</i> -негативные через 3 мес.	Н. <i>pylori</i> -негативные через 6 мес.
	М ± σ	М ± σ	М ± σ	М ± σ
DAS28	4,4 ± 0,6	3,9 ± 0,5 ¹	3,4 ± 0,4 ²	3,1 ± 0,7 ⁴
ООСЗ врачом	40,0 ± 7,1	36,7 ± 4,1	33,6 ± 4,1 ²	30,5 ± 3,4 ^{3,4}
ООСЗ пациентом	47,0 ± 6,9	45,8 ± 4,2	40,3 ± 3,7 ²	35,4 ± 2,0 ^{3,4}
ЧБС	7,6 ± 2,1	6,0 ± 1,5 ¹	4,1 ± 1,1 ²	3,5 ± 0,9 ⁴
ЧПС	3,5 ± 2,8	2,7 ± 1,9	1,9 ± 1,2 ²	1,3 ± 0,7 ^{3,4}
РФ	18,6 ± 23,3	16,1 ± 19,1	15,4 ± 15,8	15,2 ± 13,7
СОЭ	12,4 ± 3,3	10,1 ± 3,5 ¹	7,9 ± 2,3 ²	7,3 ± 1,6 ⁴
СРБ	6,7 ± 1,6	5,1 ± 1,0 ¹	3,0 ± 1,0 ²	2,6 ± 0,7 ⁴
Оценка боли (ВАШ)	44,8 ± 1,6	32,5 ± 4,5 ¹	32,5 ± 4,0 ²	29,6 ± 3,3 ^{3,4}
Утренняя скованность	157,3 ± 51,5	117,3 ± 38,7 ¹	76,8 ± 21,8 ²	49,8 ± 22,2 ^{3,4}

¹ p < 0,05 — Различия через 1 мес. наблюдения;

² p < 0,05 — Различия между данными на момент обследования и через 3 мес. наблюдения;

³ p < 0,05 — Различия между данными через 3 мес. и через 6 мес. наблюдения;

⁴ p < 0,01 — различия между данными в начале исследования и через 6 мес. наблюдения.

Через один месяц наблюдения отмечалось значимое снижение показателей ЧБС (с 7,6 ± 2,1 до 6,0 ± 1,5) (p = 0,0058), уровня боли по ВАШ (с 44,8 ± 1,6 до 32,5 ± 4,5) (p < 0,001) и продолжительности утренней скованности (с 157,3 ± 51,5 до 117,3 ± 38,7) (p = 0,0057). Среди лабораторных параметров значимое снижение уровня СОЭ, СРБ. Уровень РФ изменился незначительно.

Через три месяца наблюдения отмечалось улучшение клинико-лабораторных показателей: значимое уменьшение ЧБС (с 7,6 ± 2,1 до 4,1 ± 1,1) (p < 0,0001), ЧПС (с 3,5 ± 2,8 до 1,9 ± 1,2) (p = 0,018), уровня боли по ВАШ (с 44,8 ± 1,6 до 32,5 ± 4,0), (p < 0,0001), значительно снизилась продолжительность утренней скованности (с 157,3 ± 51,5 до 76,8 ± 21,8) (p < 0,0001).

Отмечалось значимое снижение показателей СОЭ (с $12,4 \pm 3,3$ до $7,9 \pm 2,3$) ($p < 0,001$), уровня СРБ (с $6,7 \pm 1,6$ до $3,0 \pm 1,0$) ($p < 0,001$). Показатели РФ изменились незначительно.

При сравнении клинико-лабораторных показателей через три и шесть месяцев выявлено значимое снижение ООСЗ врачом, ООСЗ пациентом, уровня боли по ВАШ (с $32,5 \pm 4,02$ до $29,6 \pm 3,34$) ($p = 0,01$), продолжительности утренней скованности (с $76,8 \pm 21,8$ до $49,8 \pm 22,2$) ($p = 0,0002$). Разницы показателей СОЭ, СРБ, РФ не выявлено.

В целом за шесть месяцев наблюдения отмечено снижение клинико-лабораторной активности, $\Delta DAS > 1,2$ зарегистрировано у 50 %. Значимо снизились показатели ЧБС (с $7,6 \pm 2,1$ до $3,5 \pm 0,9$) ($p < 0,001$), ЧПС (с $3,5 \pm 2,8$ до $1,3 \pm 0,7$) ($p = 0,0009$), уровня боли по ВАШ (с $44,8 \pm 1,6$ до $29,6 \pm 3,3$), ($p < 0,0001$), обращает на себя внимание трехкратное снижение продолжительности утренней скованности (с $157,3 \pm 51,5$ до $49,8 \pm 22,2$) ($p < 0,0001$).

Среди лабораторных показателей отмечено значимое снижение уровня СОЭ (с $12,4 \pm 3,3$ до $7,3 \pm 1,6$) ($p < 0,001$), СРБ (с $6,7 \pm 1,6$ до $2,6 \pm 0,7$) ($p < 0,001$). Уровень РФ изменился незначительно.

Таким образом, за шесть месяцев наблюдения в трех группах пациентов отмечалась тенденция к снижению воспалительной активности.

В начале исследования в группах *H.pylori*-позитивных больных РА уровни клинико-лабораторных показателей существенно не различались. Обе группы характеризовались снижением ЧПС, при этом за время наблюдения показатели ЧПС в группе *H.pylori*-позитивных больных, не прошедших эрадикацию, оказалось выше (рис. 6.1).

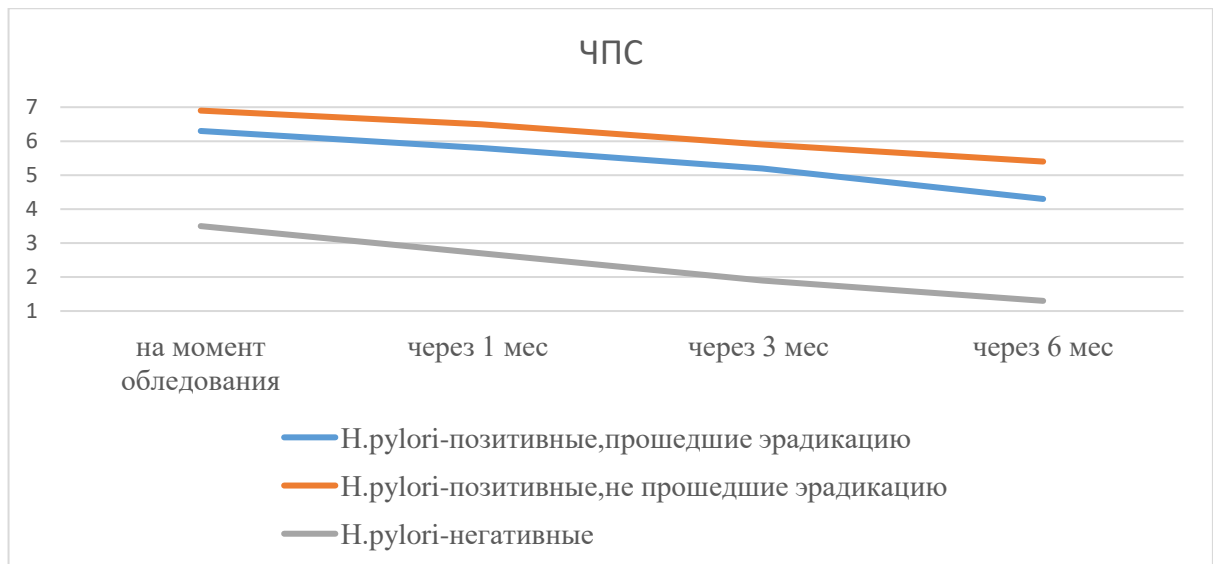


Рис. 6.1. Динамика показателей ЧПС у *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных пациентов за 6 месяцев наблюдения, n = 117

Так, через три месяца наблюдения в группе без эрадикации снижение ЧПС составило 14,4 и 21,7 % соответственно. В группе прошедших эрадикацию ЧПС снизилось на 17,4 %, через шесть месяцев — на 31,7 %. Существенно лучше результат получен в группе *H. pylori*-негативных пациентов: снижение ЧПС через три месяца наблюдения составило 46 %, через шесть месяцев — 53,9 %.

В группе *H. pylori*-позитивных пациентов, прошедших эрадикацию, снижение ЧПС составило 20,1 % через три месяца и 35,7% через шесть месяцев, в группе без эрадикационной терапии — 18,1 и 30,9 % соответственно. В группе *H. pylori*-негативных пациентов снижение ЧПС через три месяца наблюдения составило 45,7 %, через шесть месяцев — 62,8 %.

Анализ продолжительности утренней скованности за время наблюдения показал достоверное снижение показателей во всех группах исследуемых пациентов.

В группе больных РА, прошедших эрадикацию, отмечено снижение продолжительности утренней скованности на 19,2 % через три месяца и 64,5 % через шесть месяцев наблюдения, в группе больных без эрадикации — на 17,3 и 55,7 % соответственно. К шестому месяцу наблюдения этот показатель составил $89,4 \pm 27,2$ минут в группе без эрадикации *H. pylori* и $78,6 \pm 29,2$ минут в группе,

прошедших эрадикацию. В группе неинфицированных пациентов продолжительность утренней скованности уменьшилась на 25,4 % уже через один месяц наблюдения, на 51,2 % через три месяца и 68,3 % через шесть месяцев, к концу периода наблюдения составила $49,8 \pm 22,2$ минут, что значительно ниже, по сравнению с группами *H.pylori*-позитивных больных РА.

Группы инфицированных пациентов характеризовались умеренно высокими показателями СОЭ.

Отмечено достоверное снижение уровня СОЭ в группе *H.pylori*-позитивных больных РА через один месяц на 18,2 %, через три и шесть месяцев снижение уровня СОЭ составило 20,1 и 22,6 % соответственно. В группе *H.pylori*-позитивных больных без эрадикации регистрировалось снижение уровня СОЭ на 11,8 % через один месяц, 16,4 % через три месяца и 20,1 % через шесть месяцев наблюдения. В группе неинфицированных пациентов темп снижения уровня СОЭ оказался выше, чем в других группах, и составил 18,5, 36,2 и 41,1 % через один, три и шесть месяцев наблюдения.

Мы оценили динамику уровня СРБ у исследуемых пациентов (рис. 6.2).

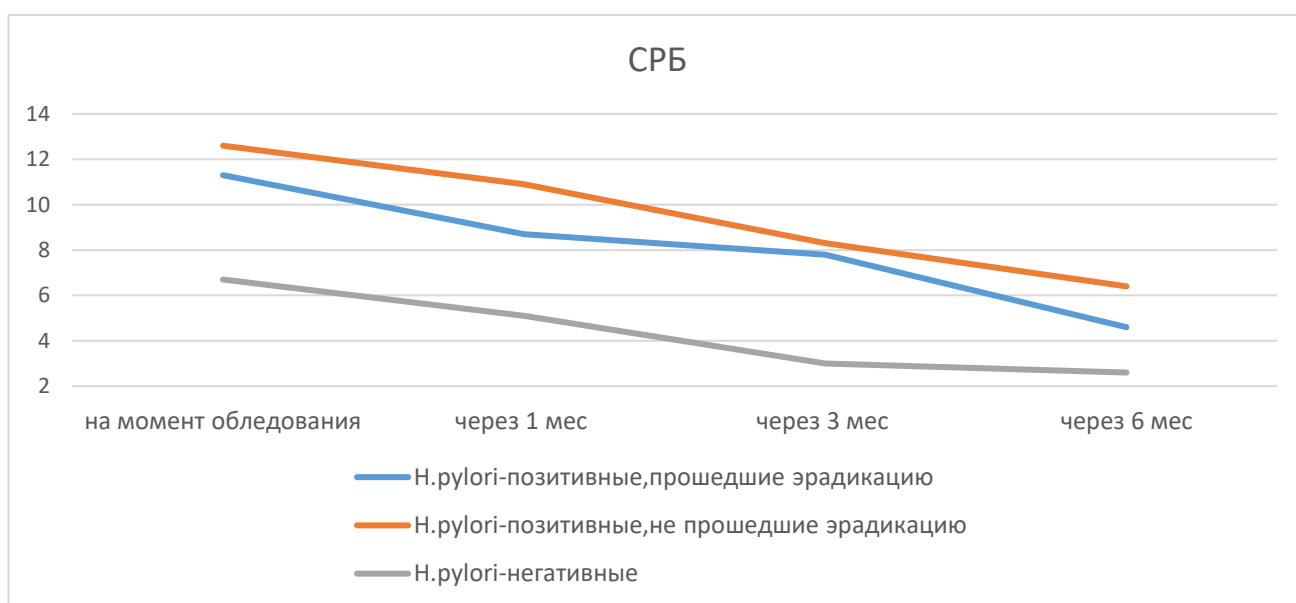


Рис. 6.2. Динамика показателей СРБ у *H.pylori*-позитивных и *H.pylori*-негативных пациентов за шесть месяцев наблюдения, n = 117

В первые три месяца наблюдения концентрация СРБ снизилась на 23,8 % в группе больных РА после эрадикации и на 27,2 % в группе без эрадикации,

оставаясь в пределах нормальных значений до 6 месяцев наблюдения. Группа *H.pylori*-негативных пациентов отличалась исходно низким уровнем СРБ, через три и шесть месяцев снижение уровня СРБ составило 18,9 и 29,7 %.

Обращает на себя внимание высокий уровень РФ в начале исследования, регистрируемых в обеих группах *H.pylori*-позитивных больных РА (рис. 6.3).

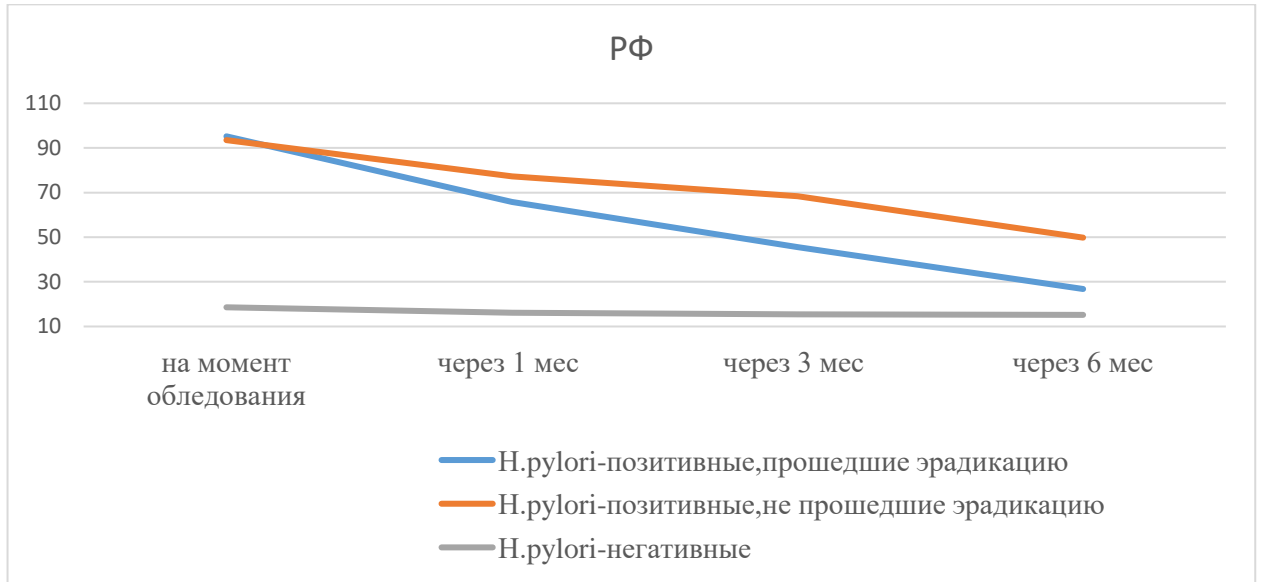


Рис. 6.3. Динамика показателей РФ у *H.pylori*-позитивных и *H.pylori*-негативных пациентов за шесть месяцев наблюдения, n = 117

Как видно из рис. 6.3, более выраженное снижение РФ происходило у больных, прошедших эрадикацию. Уже через один месяц после эрадикации отмечалось снижение уровня РФ на 31 %, через три и шесть месяцев наблюдения после эрадикации снижение уровня РФ составило 52,2 и 71,8 %. К шестому месяцу эти показатели сблизались с таковыми у *H.pylori*-негативных пациентов. В группе *H.pylori*-позитивных пациентов без эрадикации снижение уровня РФ через один, три, шесть месяцев наблюдения составило 17,3, 26,9 и 46,7 % соответственно. Группа *H.pylori*-негативных пациентов характеризовалась невысокими показателями РФ, за шесть месяцев наблюдения РФ в среднем снизился на 18,2 %.

По динамике показателя *DAS28* мы проследили эффект от лечения в трех группах пациентов (рис. 6.4).

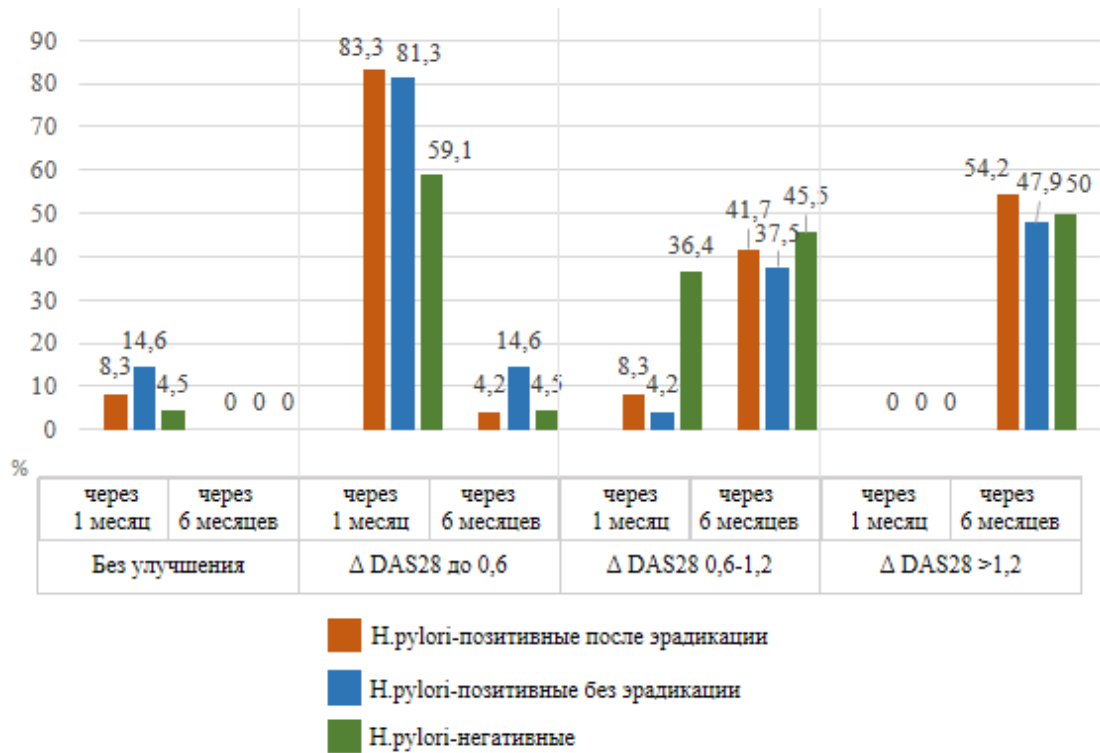


Рис. 6.4. Динамика Δ DAS28 у *H.pylori*-позитивных и *H.pylori*-негативных пациентов за шесть месяцев наблюдения, $n = 117$

Через один месяц отмечалось незначительное снижение активности (Δ DAS28 < 0,6) во всех группах, особенно в обеих группах *H.pylori*-позитивных больных РА. Удовлетворительный ответ на терапию (Δ DAS28 0,6-1,2) повысился к шестому месяцу — в большей степени у *H.pylori*-негативных пациентов (45,5 %), в меньшей степени у инфицированных пациентов без эрадикации (37,5 %). Хороший ответ (Δ DAS28 > 1,2) к шестому месяцу терапии достигнут у 54,2 % пациентов, прошедших эрадикацию, наименьший процент — у инфицированных *H.pylori*-пациентов, не прошедших эрадикацию (47,9 %).

Таким образом, группы *H.pylori*-позитивных пациентов отличались высокой лабораторной активностью.

Тенденция к снижению воспалительной активности выявлена во всех группах исследуемых, при этом проведение эрадикационной терапии позволяет улучшить ответ на терапию БПВП.

Лучший ответ на проводимую терапию БПВП отмечен в группе *H.pylori*-негативных пациентов.

ГЛАВА 7

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Мультифакторная природа РА представляется совокупностью генетических и множественных внешнесредовых факторов, среди которых особое место отводится инфекции. Вопрос о том, какова роль инфекционных агентов в развитии и течении аутоиммунных заболеваний, продолжает активно изучаться. По некоторым данным, бактериальные агенты вызывают как местные, так и системные нарушения иммунного ответа, выступая важнейшим стимулом для продукции провоспалительных цитокинов. Представляется, что инфекционные агенты могут не только быть триггерами аутоиммунного процесса, но и поддерживать хроническое воспаление, что способствует генерализации патологического процесса и может негативно влиять на тяжесть течения РА и ответ на базисную терапию.

В настоящее время продолжает пополняться список микроорганизмов, имеющих возможную связь с развитием РА, активно изучается роль не только традиционных патогенов, но и представителей условно-патогенной микрофлоры.

Целью нашего исследования являлось изучение возможного влияния бактерии *H.pylori* на активность РА и ответ на терапию БПВП. Данные проведенных экспериментальных исследований продемонстрировали возможную способность этой бактерии индуцировать гуморальный иммунный ответ [138; 198]. С другой стороны, если рассматривать ЖКТ как иммунный орган, можно предположить, что длительные воспалительные процессы в желудке, как и в кишечнике, нарушают микробиологический баланс, снижают иммунный статус [28], что может негативно сказаться на течении аутоиммунного заболевания.

В мировой популяции *H.pylori* является одним из наиболее распространенных микроорганизмов, поражая до 50 % населения земного шара [31]. По результатам нашего исследования, инфицированность взрослого населения города Тулы находится на высоком уровне. Из 3 288 обследованных пациентов *H.pylori* выявлена у 1 692, что составило 51,46 %. Полученные результаты сопоставимы с

данными недавнего эпидемиологического исследования в Санкт-Петербурге, где распространенность *H.pylori* составила 50 %. В Москве инфекционный агент встречается гораздо чаще — в 88 % случаев [2; 50].

Безусловный интерес представляло варьирование уровня инфицированности в зависимости от возраста. Известно, что в развивающихся странах уже к 30-ти годам контаминация СО желудка составляет 90–100 %, в то время как в развитых странах нарастание инфицированности происходит постепенно, достигая 50–60 % в возрасте старше 60 лет. В нашем исследовании наименьший уровень инфицированности выявлен в возрастной группе 18–44 лет — 39,92 % — с последующим ростом показателей в старших возрастных группах. Значимое повышение частоты выявления наблюдалось в возрастной группе 75–90 лет — 69,7 %. Схожие данные получены в исследовании распространенности *H.pylori* в Рязани, где наибольший уровень инфицированности выявлен в возрастной группе 41–80 лет (66,9 %) [20; 21]. В ранее опубликованной работе по изучению распространенности *H.pylori* у медицинских работников также отмечалось увеличение доли инфицированных с возрастом с 41,8 % у лиц в возрасте до 25 лет до 76,9 % у пациентов старше 60 лет [13].

В нашем исследовании инфицированность мужчин и женщин значимо не различалась. Также не было обнаружено гендерных различий в инфицированности *H.pylori* обследованного населения Москвы и Казани [46].

Высокая инфицированность *H.pylori* взрослого населения города Тулы коррелирует с высокой распространенностью ассоциированных с *H.pylori* эрозивного гастрита, язвенной болезни желудка и ДПК, а также развитием атрофического гастрита — возможным предиктором развития рака желудка. По имеющимся данным, атрофический гастрит является следствием длительно текущего *H.pylori*-ассоциированного гастрита, а его частота увеличивается с возрастом. Показано, что более чем у 80 % лиц старше 60 лет в биоптате слизистой оболочки желудка выявлялся атрофический гастрит различной стадии [14].

В нашем исследовании атрофический гастрит наиболее часто выявлялся в старшей возрастной группе — 43,8 %.

На следующем этапе исследования мы провели диагностику инфекции *H.pylori* среди пациентов с РА.

Анализ изученных данных показал, что инфицированность *H.pylori* больных РА города Тулы выше, чем инфицированность взрослого населения без ревматических заболеваний (81,5 и 51,48 % соответственно). При этом у больных РА прослеживается тенденция к росту процента инфицированности с возрастом и пиком значений в старших возрастных группах. Как было отмечено ранее, частота выявляемости *H.pylori* зависит от ряда условий, в том числе от территориальных факторов, генетической предрасположенности, расовой принадлежности, возраста и пола [32]. В работе Н. Wen инфекция *H.pylori* была выделена у 88 % больных РА [235], в недавнем исследовании распространенность этой бактерии у больных РА составила лишь 30 %, при этом пик выявляемости у женщин (30,3 %) пришелся на возраст 31–40 лет, у мужчин (41,7 %) — 41–50 лет [244].

Мы проследили частоту выявления эрозивно-язвенных поражений ЖКТ у инфицированных и неинфицированных больных РА в нашем исследовании. Единичные эрозии желудка выявлялись значительно чаще в группе *H.pylori*-положительных пациентов (22,7 % против 9,1 %), множественные эрозии и язва желудка были выявлены только у инфицированных пациентов. В исследовании А. Е. Каратеева продемонстрированы различия в частоте эрозий и язв *H.pylori*-положительных и *H.pylori*-негативных больных с ревматическими заболеваниями. Так, в группе инфицированных пациентов эрозии были выявлены у 36,0 %, язвы — 11,5%, в группе неинфицированных — у 18,8 и 4,2 % соответственно. Суммарно риск (ОШ) выявления эрозии и / или язвы желудка у больных, инфицированных *H.pylori*, составил 3,68 (95 % ДИ 1,56–8,68) [25].

Наибольший процент пациентов с эрозивно-язвенными изменениями ЖКТ в нашей работе предъявлял жалобы на боли в эпигастрии (31 %), тошнота и изжога беспокоили в 19 и 17 % случаев. В работе Dr. Avinash Kulhar наиболее частыми жалобами у больных РА, инфицированных *H.pylori*, были изжога и тошнота. Ранее в исследовании Р. М. Goggin был сделан вывод о том, что инфекция *H.pylori*

связана с усилением диспепсических симптомов у больных РА, получающих НПВП [109].

По нашим данным, 90,8 % больных РА на момент исследования регулярно принимали НПВП, чаще нимесулид (18,5 %), ацеклофенак (17,6 %), мелоксикам (16,0 %). Мы оценили наличие основных факторов риска НПВП-гастропатий у обследуемых пациентов, таких как пожилой возраст, женский пол, язвенный анамнез, и сопоставили с частотой выявления эрозий и язв. Чаще эрозивно-язвенные изменения выявлялись у пациентов с язвенным анамнезом (75 %), а также принимающих аспирин (47 %). Наши данные схожи с результатами крупного исследования А. Е. Каратеева, в котором оценивалась динамика частоты патологии верхних отделов ЖКТ у больных РА за 12 лет и были определены факторы, влияющие на эту динамику. Была продемонстрирована зависимость частоты выявления язв от наличия факторов риска. У больных с язвенным анамнезом язвы были обнаружены в два раза чаще, чем в целом по группам. Наиболее чаще язвы ЖКТ возникали у пациентов пожилого возраста; у пациентов, получавших низкие дозы АСК, они возникали в 1,5 раза чаще, чем в целом по группе [24].

Известно, при НПВП-гастропатиях может отсутствовать субъективная симптоматика, поэтому важное клиническое значение имеет выявление бессимптомных язв, которые могут манифестировать перфорацией или желудочно-кишечным кровотечением. В исследованиях В. А. Насоновой с соавт. был отмечен бессимптомный характер НПВП-гастропатии приблизительно у 25 % пациентов, что затрудняло диагностику и раннее назначение лечения [44].

В нашей работе среди пациентов, не предъявляющих жалоб со стороны ЖКТ, эрозивные поражения ЖКТ были выявлены у 12 %. Небольшой процент бессимптомных язв (12 %) может также служить доказательством усиления диспепсических жалоб у больных, инфицированных *H.pylori*.

При рассмотрении бактерии *H.pylori* как фактора хронического воспаления, интересно было сравнить показатели клинико-лабораторной активности больных РА, инфицированных и неинфицированных *H.pylori*. В обеих группах чаще регистрировались поздняя клиническая стадия, III и IV рентгенологические стадии.

Анализ частоты выявления остеопороза показал, что это осложнение регистрировалось в два раза чаще у *H.pylori*-позитивных пациентов (64,9 %). Ассоциация *H.pylori* с остеопорозом может быть обусловлена развитием под действием бактерии воспалительных и иммунных реакций, таких как повышение уровня *IL-1* и ФНО- α , которые могут вызывать резорбцию кости. Связь между *H.pylori* и развитием остеопороза была рассмотрена Т. Wang в обновленном крупном систематическом обзоре, включающем мета-анализ 21 исследования с участием 9 655 человек [234]. По полученным данным, инфекция *H.pylori* была связана с повышением вероятности остеопороза (ОШ (95 % ДИ): 1,39 (1,13–1,71)); не было существенной разницы между остеопорозом и остеопенией; связь между остеопорозом и инфекцией *H.pylori* была относительно выше у мужчин, чем у женщин. В когортном исследовании Н. М. Shih было проанализировано влияние эрадикационной терапии *H.pylori* у больных с ЯБЖ на развитие остеопороза и сделан вывод о том, что длительный анамнез инфекции *H.pylori* повышал риск остеопороза, а раннее проведение эрадикации позволяет уменьшить риск снижения костной массы, но не ранее, чем через пять лет после проведенной терапии [210].

На момент исследования все пациенты получали терапию БПВП в различных комбинациях, преобладающее большинство пациентов обеих групп получали МТ (76,2 % инфицированных и 77,3 % неинфицированных), системные ГКС получали 29,8 % инфицированных и 33 % неинфицированных больных РА. Высокий процент больных получал НПВП более 1,5 месяцев (93,8 % инфицированных и 77,2 % неинфицированных больных РА). На фоне проводимой терапии группа инфицированных пациентов в целом отличалась высокой воспалительной активностью по сравнению с неинфицированными по значению *DAS28* и ряду показателей: продолжительности утренней скованности, ЧБС и ЧПС; СРБ, обращает на себя внимание высокий уровень РФ ($80,91 \pm 72,7$) и АЦЦП ($174,1 \pm 235,4$). Высокая клиничко-лабораторная активность может свидетельствовать о недостаточном ответе на терапию БПВП у *H.pylori*-позитивных пациентов. Высокая активность РА у инфицированных *H.pylori* больных была отмечена в работах L. Graff и Н. Wen [112; 235]. Интересные результаты представлены в

исследовании А. Jafarzadeh, в которое были включены пациенты с ЯБ, инфицированные *H.pylori* (n = 100), инфицированные *H.pylori* без симптомов со стороны ЖКТ (n = 65), и контрольная группа (n = 30). Образцы сыворотки участников тестировали на уровни РФ и АНФ. В результате исследования в группах пациентов, инфицированных *H.pylori*, средние уровни РФ и АНФ оказались выше по сравнению с контрольной группой, при этом наиболее высокие значения выявлены в группе больных с ЯБ [123].

Механизмы, связанные с повышением РФ и АНФ у *H.pylori*-позитивных пациентов до конца не изучены. В экспериментальных работах S. Yamanishi и F. Kobayashi было обнаружено, что очищенная уреaza бактериальной клетки взаимодействует с рецепторами иммунных клеток, что приводит к активации синтеза провоспалительных цитокинов, стимуляции В- лимфоцитов и продукции аутоантител [138; 238].

В работе Ш. Ф. Гадиевой и соавт. была прослежена взаимосвязь между обсемененностью *H.pylori* и иммунологическими проявлениями РА. Согласно проведенным расчетам, отмечалась положительная корреляция между степенью обсемененности *H.pylori* и наличием АЦЦП, при этом процент обсемененности *H.pylori* у АЦЦП-позитивных больных был значимо выше, чем у АЦЦП-негативных. Кроме того, была выявлена тенденция к увеличению распространения *H.pylori* у больных с серопозитивной формой болезни по сравнению с серонегативной [17].

Следует отметить, что внесуставные проявления, такие как ревматические узелки и нейропатия, чаще выявлялись в группе *H.pylori*-позитивных пациентов (37,1 %), а СШ и плеврит выявлялись только в этой группе пациентов. Учитывая позднюю клиническую стадию, высокую воспалительную активность в группе инфицированных пациентов, высокий процент внесуставных проявлений у них был ожидаем. Установлено, что у больных РА активность воспалительного процесса является основным инициатором и усилителем прогрессирования и развития внесуставных проявлений заболевания [41], при этом частота системных проявлений не зависит от пола и возраста больных. Большинство внесуставных

проявлений РА тесно ассоциируются с повышением уровня РФ, АНФ, АЦЦП, многие больные с такими проявлениями являются курильщиками [36].

В нашем исследовании процент курящих среди инфицированных и неинфицированных пациентов составил 46,4 и 31,8 % соответственно. Влиянию курения на развитие РА, а также внесуставных проявлений посвящен ряд работ, в которых продемонстрирована ассоциация с развитием эрозий, серопозитивностью и наличием РУ. При этом у активных курильщиков и бросивших курить РУ встречались значительно чаще, по сравнению с некурящими пациентами [18].

На следующем этапе в соответствии с задачами исследования пациенты были разделены на три группы: первая группа (n = 48) была представлена *H.pylori*-позитивными пациентами, прошедшими эрадикацию, вторая группа (n = 47) — *H.pylori*-позитивными пациентами, не прошедшими эрадикацию. В третью группу (n = 27) вошли *H.pylori*-негативные пациенты.

Определяющим фактором эффективности при выборе существующих схем эрадикации является резистентность *H.pylori* к антимикробным препаратам. При этом антибиотикорезистентность значительно варьирует в разных странах, а также в различных географических регионах нашей страны. Согласно Маастрихтским рекомендациям V пересмотра (2016 г.) при низком уровне резистентности *H.pylori* к кларитромицину и метронидазолу, в качестве эмпирической терапии первой линии рекомендуется стандартная тройная терапия, состоящая из ИПП, кларитромицина и амоксициллина (либо метронидазола). При резистентности к кларитромицину, превышающей 15–20 %, стартовая антихеликобактерная терапия не обеспечивает приемлемого уровня эрадикации 85–90 % [163].

Стоит отметить, что в настоящее время растет резистентность *H.pylori* ко всем группам антибиотиков, используемым в эрадикационных схемах. А. Savoldi был проведен крупный мета-анализ, включающий 175 исследований из 65 стран. По данным проведенной работы, показатели первичной и вторичной устойчивости к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину составляли $\geq 15\%$ во всех регионах ВОЗ, за исключением первичной устойчивости к кларитромицину в Северной и Южной Америке (10 %), а также первичной

устойчивостью к левофлоксацину в Европейском регионе (11 %). Во всех анализах наблюдалась значительная гетерогенность [202]. В нашей стране показатели антибиотикорезистентности изучены не во всех регионах. По результатам, полученным в Смоленской области за период с 2009 по 2017 г., уровень резистентности штаммов *H.pylori*, выделенных в 2015–2017 гг., к кларитромицину составил 6,3 %, амоксициллину — 1,4 %, метронидазолу — 23,8 %, левофлоксацину — 24,5 %, тетрациклину — 0,7 % [19]. Невысокие значения получены также в Казани, уровень устойчивости к кларитромицину составил 12,9 % [1]. В Санкт-Петербурге же, напротив, была выявлена высокая резистентность *H.pylori* к кларитромицину — 25 % [52]. Учитывая ограниченные и противоречивые данные по данной проблематике в России, нами была выбрана оптимизированная трехкомпонентная терапия с добавлением висмута трикалия дицитрата продолжительностью десять дней. Установлено, что препарат висмута оказывает бактерицидное действие, под действием его ионов нарушается подвижность *H.pylori*, способность к адгезии, структура и функция клеточной стенки, а также происходит подавление различных ферментных систем. Эффект висмута трикалия дицитрата потенцируется при одновременном назначении с антибиотиками [45]. Эффективность проведенной нами эрадикационной терапии составила 96 %. Полученные результаты соответствуют ранее опубликованным данным в том, что добавление к десятидневной стандартной тройной терапии препарата висмута трикалия дицитрата повышало эффективность лечения до 93,3 % [13]. Мы предполагаем, что при назначении 14-дневной схемы эрадикации могла бы быть достигнута еще большая эффективность, однако такая продолжительность не была нами выбрана в связи с риском снижения комплаенса, а также повышенным риском развития побочных эффектов.

При проведении эрадикационной терапии больным РА, принимающим БПВП с высоким потенциалом развития побочных эффектов, перед нами стояла задача не только выбора наиболее эффективной схемы, но и снижения риска межлекарственного взаимодействия. Мы провели учет принимаемых препаратов по поводу сопутствующих заболеваний, проанализировали риск возможных

нежелательных побочных реакций при совместном применении с БПВП и компонентами эрадикационной терапии. Были выявлены основные комбинации, требующие строгого мониторинга состояния. Так, временная отмена статинов в период проведения эрадикации могла снизить риски токсического поражения мышц и печени.

Согласно современным рекомендациям при выборе ИПП предпочтение отдают рабепразолу и эзомепразолу. Мы остановились на препарате рабепразол, который, по данным мета-анализов, обеспечивает лучшие показатели эрадикации *H.pylori* по сравнению с более ранними ИПП благодаря выраженному кислотоподавляющему эффекту [22]. Установлено, что все ИПП подвергаются метаболизму системой микросомального окисления в печени, при этом участие изоферментов в метаболизме разных препаратов различается. Среди всех ИПП рабепразол в меньшей степени метаболизируется с помощью ферментов микросомального окисления и, в отличие от других ИПП, претерпевает неферментное превращение в плазме крови [26]. Один из важных аспектов выбора ИПП — оценка вероятности его лекарственных взаимодействий. Исходя из минимального взаимодействия рабепразола с изоферментами цитохрома, его влияние на активность препаратов, метаболизирующихся в системе цитохрома, отсутствует [58].

Мы оценивали динамику показателей клиничко-лабораторной активности РА в трех группах через один, три и шесть месяцев наблюдения, при этом все пациенты продолжали получать терапию БПВП.

За шесть месяцев наблюдения в трех группах пациентов отмечалась тенденция к снижению воспалительной активности. После проведения эрадикационной терапии отмечена тенденция к улучшению ответа на терапию БПВП через три месяца наблюдения, тенденция сохраняется через шесть месяцев.

В группе *H.pylori*-положительных больных РА, изначально характеризовавшейся высоким уровнем РФ, после эрадикационной терапии отмечалось существенное снижение показателей РФ по сравнению с группой, не прошедшей эрадикацию. В группе *H.pylori*-негативных пациентов с изначально низкими показателями РФ их

динамики не отмечалось. Полученные результаты могут свидетельствовать о рассмотренной ранее способности *H.pylori* стимулировать В-клетки к продукции аутоантител, в том числе РФ.

Возникает вопрос: играет ли РФ самостоятельную роль в патогенезе РА? Доказано, что при РА РФ может индуцировать образование иммунных комплексов в местах синовиального воспаления, что приводит к активации комплемента, инфильтрации лейкоцитов, миграции В-клеток и усилению местной воспалительной реакции [87]. РФ играет ключевую роль в определении прогноза пациентов с РА. В проведенных исследованиях высокие титры РФ были связаны с более агрессивным течением заболевания суставов, высокой активностью, наличием эрозий и низкой частотой ремиссии [218]. Как было отмечено выше, РФ связывают с более высокой распространенностью внесуставных проявлений, а также высокой смертностью, особенно в сочетании с АЦЦП.

Таким образом, анализ полученных данных и результаты других исследований свидетельствуют о негативном влиянии *H.pylori* на течение РА. Высокая инфицированность больных РА коррелировала с высокой клинико-лабораторной активностью заболевания, недостаточным ответом на проводимую терапию БПВП. Проведение эрадикационной терапии инфицированным больным позволило проследить тенденцию к снижению воспалительной активности. Полученные результаты могут послужить теоретической основой для исследования новых подходов профилактики и лечения РА.

ВЫВОДЫ

1. На основании проведенного исследования установлено, что инфицированность *H.pylori* у больных РА превышает таковую среди взрослого населения города Тулы — 81,5 и 51,46 % соответственно ($p < 0,001$).

2. Среди больных РА отмечена тенденция к росту частоты инфицированности с возрастом и пиком значений в старших возрастных группах ($R = 0,37$ ($p < 0,05$)).

3. Частота выявления эрозивно-язвенного поражения ЖКТ у инфицированных и неинфицированных *H.pylori* больных РА значимо различалась (42,2 и 13,6 %) ($p = 0,03$).

4. Группа *H.pylori*-позитивных пациентов отличалась высокой воспалительной активностью по сравнению с *H.pylori*-негативными пациентами (DAS28 — $5,1 \pm 1,1$ и $4,4 \pm 0,6$ соответственно) ($p = 0,0047$).

5. В группе *H.pylori*-позитивных больных РА чаще выявлялись РУ и нейропатия ($p < 0,05$), а также более высокий уровень РФ ($p < 0,0001$) и АЦЦП ($p = 0,015$), что служит предиктором прогрессирования основного заболевания.

6. Проведение эрадикационной терапии позволяет улучшить ответ на лечение БПВП, а также снизить уровень РФ.

7. *H.pylori*-негативные больные РА характеризуются лучшим ответом на терапию БПВП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам РА, находящимся на диспансерном наблюдении, необходимо проводить ФЭГДС при впервые установленном диагнозе и при динамическом наблюдении один раз в год.

2. Учитывая высокую распространенность бактерии *H.pylori* среди больных РА и ассоциацию с развитием эрозивно-язвенного поражения ЖКТ, рекомендуется верификация *H.pylori* методом быстрого уреазного теста биопсийного материала.

3. Больным РА, инфицированным *H.pylori*, необходимо проведение эрадикационной терапии, в том числе для улучшения ответа на лечение БПВП при высокой активности заболевания.

4. Для проведения эрадикационной терапии больным РА может применяться оптимизированная трехкомпонентная схема с препаратами висмута трикалия дицитрата продолжительностью десять дней.

5. При выборе ИПП следует отдавать предпочтение препарату с минимальной степенью взаимодействия в системе цитохрома *P 450* (рабепразол).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АПК** — антигенпредставляющие клетки
- АС** — анкилозирующий спондилит
- АСК** — ацетилсалициловая кислота
- АЦЦП** — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
- БПВП** — базисные противовоспалительные препараты
- БШ** — болезнь Шегрена
- ВАШ** — визуально-аналоговая шкала
- ВНМ** — везикулы наружной мембраны
- ГГТ** — γ -глутамил-транспептидаза
- ГКС** — глюкокортикостероиды
- ЖКТ** — желудочно-кишечный тракт
- иАПФ** — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИПП** — ингибитор протонной помпы
- МТ** — метотрексат
- НПВП** — нестероидные противовоспалительные препараты
- НТМБ** — нетуберкулезные микобактерии
- ОАК** — общий анализ крови
- ПАД** — пептидил аргинин деминазы
- ПСС** — прогрессирующий системный склероз
- РА** — ревматоидный артрит
- РФ** — ревматоидный фактор
- СКВ** — системная красная волчанка
- СОЭ** — скорость оседания эритроцитов
- СРБ** — С-реактивный белок
- СШ** — синдром Шегрена
- СЭФР** — сосудистый эндотелиальный фактор роста
- Т4СС** — секреторная системы типа IV
- ФНО** — фактор некроза опухоли

ФСК — фибробластоподобные синовиальные клетки

ЧБС — число болезненных суставов

ЧПС — число припухших суставов

(TGF)- β (Transforming growth factor beta) — трансформирующий фактор роста бета

ACR (American College of Rheumatology) — Американская коллегия ревматологов

DAS28 (Disease Activity Score) — индекс активности РА

EULAR (European League Against Rheumatism) — Европейская антиревматическая лига

GCP2 (Granulocyte chemotactic protein 2) — гранулоцитарный хемотаксический протеин-2

HAQ (health assessment questionnaire) — индекс состояния здоровья

HLA (Human Leukocyte Antigens) — система тканевой совместимости человека

Ig (immunoglobulin) — иммуноглобулин

IL (Interleukin) — интерлейкин

MCP-1 (monocyte chemotactic protein) — моноцитарный хемотаксический белок-1

NAP (neutrophil activating protein) — белок, активирующий нейтрофилы

OMP (outer membrane protein) — белок наружной мембраны бактерии

PAMP (pathogen-associated molecular pattern) — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны

RANK (receptor activator of nuclear factor κ B) — рецептор активатора транскрипционного фактора NF- κ B

TLR (Toll-like receptor) — Толл-подобный рецептор

Treg-клетк (T regulatory) — Т-регуляторные клетки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Абдулхаков, Р. А.* Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Казани / Р. А. Абдулхаков [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2012. — №. 8. — Текст : непосредственный.
2. *Абдулхаков, Р. А.* Эпидемиология *Helicobacter pylori* / Р. А. Абдулхаков, С. Р. Абдулхаков // Практическая медицина. — 2006. — №. 4.
3. *Арлеевская, М. И.* Провоспалительные цитокины при ревматоидном артрите: взаимосвязь с инфекциями / М. И. Арлеевская, Е. А. Таха, А. Г. Габдулхакова [и др.] // Практическая медицина. — 2014. — № 3 (79). — С. 71–75. — Текст : непосредственный.
4. *Балабанова, Р. М.* Эффективность и безопасность гидроксихлорохина иммарда при ревматоидном артрите по данным открытого неконтролируемого исследования в амбулаторной практике / Р. М. Балабанова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2012. — № 6 (50). — Текст : непосредственный.
5. *Балабанова, Р. М.* XXI век: инфекция и ревматические заболевания / Р. М. Балабанова, Б. С. Белов // Научно-практическая ревматология. — 2006. — №. 3. — Текст : непосредственный.
6. *Балабанова, Р. М.* Ревматоидный артрит на рубеже веков / Р. М. Балабанова, М. М. Иванова, Д. Е. Каратеев // Избранные лекции по клинической ревматологии / ред. В. А. Насонова, Н. В. Бунчук. — М. : Медицина, 2001. — Текст : непосредственный.
7. *Балабанова, Р.* Ревматоидный артрит: диагностика, лечение / Р. М. Балабанова // Врач. — 2012. — № 5. — С. 6–9. — Текст : непосредственный.
8. *Балабанова, Р. М.* Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. / Р. М. Балабанова, Т. В. Дубинина, А. Б. Демина, О. А. Кричевская // Научно-практическая ревматология. — 2018. — № 56 (1). — С. 15–21. — DOI: 10.14412/1995-4484-2018-15-21. — Текст : непосредственный.

9. Белов, Б. С. Проблема коморбидных инфекций у больных ревматоидным артритом / Б. С. Белов // Современная ревматология. — 2014. — № 2. — Текст : непосредственный.

10. Белов, Б. С. Пневмонии при ревматических заболеваниях / Б. С. Белов, М. В. Полянская, Р. М. Балабанова // Научно-практическая ревматология. — 2009. — № 3. — Текст : непосредственный.

11. Белов, Б. С. Коморбидные инфекции у больных ревматоидным артритом / Б. С. Белов, Р. М. Балабанова, С. Г. Манукян [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2006. — № 2. — Текст : непосредственный.

12. Бемянская, Н. Э. Особенности патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматоидным артритом / Н. Э. Бемянская, Д. И. Абдулганиева // Вестник современной клинической медицины. — 2009. — № 2. — Текст : непосредственный.

13. Бордин, Д. С. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России / Д. С. Бордин [и др.] // Терапевтический архив. — 2018. — Т. 90. — № 2. — С. 35–42. — Текст : непосредственный.

14. Бордин, Д. С. Распространенность *Helicobacter pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани по данным ¹³C-уреазного дыхательного теста / Д. С. Бордин [и др.] // Альманах клинической медицины. — 2018. — Т. 46. — № 1. — С. 40–49. — Текст : непосредственный.

15. Вайсман, Д. Ш. Достоверность показателей заболеваемости и смертности от болезней костно-мышечной системы жителей Тульской области / Д. Ш. Вайсман, В. Н. Сороцкая, Р. М. Балабанова // Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 52. — № 1. — Текст : непосредственный.

16. Вшивков, В. А. Популяционная эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori*. Состояние проблемы в Сибири / В. А. Вшивков // Забайкальский медицинский вестник. — 2014. — № 2. — С. 126–133. — Текст : непосредственный.

17. Гадиева, Ш. Ф. Влияние клинко-иммунологических параметров на частоту и степень распространенности *Helicobacter pylori* у больных ревматоидным

артритом / Ш. Ф. Гадиева, С. К. Мусаев // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 6. — Текст : непосредственный.

18. Денисов, Л. Н. Курение и ревматические болезни часть I. курение фактор риска развития ревматоидного артрита / Л. Н. Денисов, В. А. Насонова // Научно-практическая ревматология. — 2011. — № 2. — Текст : непосредственный.

19. Дехнич, Н. Н. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* в Смоленске / Н. Н. Дехнич [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2018. — Т. 20. — №. 1. — Текст : непосредственный.

20. Жесткова, Т. В. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* среди жителей Рязанского региона / Т. В. Жесткова [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. — 2019. — Т. 27. — №. 1. — Текст : непосредственный.

21. Жесткова, Т. В. Распространенность *Helicobacter pylori* у городского населения / Т. В. Жесткова [и др.] // Терапевтический архив. — 2018. — № 4. — С. 17–20. — Текст : непосредственный.

22. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых / В. Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2018. — № 28 (1). — С. 55–70 — Текст : непосредственный.

23. Исаева, Г. Ш. Мониторинг *Helicobacter pylori* инфекции в Казани / Г. Ш. Исаева, Р. Р. Бурханов, Н. Г. Ефимова, Е. П. Селькова // Фундаментальные исследования. — 2012. — № 12-2. — С. 270–273. — Текст : непосредственный.

24. Каратеев, А. Е. НПВП-гастропатия: динамика за 12 лет / А. Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. — 2011. — № 49 (3). — С. 20–24. — DOI: 10.14412/1995-4484-2011-568. — Текст : непосредственный.

25. Каратеев, А. Е. *Helicobacter pylori* у больных ревматическими заболеваниями: частота инфицированности и оценка эффективности альтернативной схемы эрадикационной терапии / А. Е. Каратеев, А. В. Цурган,

Е. В. Мороз // РМЖ. — 2017. — № 17. — С. 1220–1224. — Текст : непосредственный.

26. Карева, Е. Н. Рабепразол через призму «метаболизм – эффективность» / Е. Н. Карева // РМЖ. — 2016. — № 17. — С. 1172–1176. — Текст : непосредственный.

27. Курбачева, О. М. Роль барьерной функции слизистых оболочек при аллергических заболеваниях и при сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии / О. М. Курбачева, М. Е. Амантурлиева // Бюллетень сибирской медицины. — 2017. — № 16 (2). — С. 32–46. — Текст : непосредственный.

28. Лазарева, Т. С. Желудочно-кишечный тракт, микрофлора и иммунитет / Т. С. Лазарева, Ф. Ф. Жвания // Педиатрическая фармакология. — 2009. — Т. 6. — № 1. — Текст : непосредственный.

29. Лиля, А. М. Оценка статуса больных ревматоидным артритом. Современные тенденции / А. М. Лиля, Ю. А. Олюнин, А. В. Гордеев // Современная ревматология. — 2020. — Т. 14. — № 2. — С. 7–13. — Текст : непосредственный.

30. Лиля, А. М. Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезни – к оценке комплекса болезней / А. М. Лиля, Ю. А. Олюнин, А. В. Гордеев, Е. А. Галушко // Современная ревматология. — 2019. — № 13 (3). — С. 4–9. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-4-9. — Текст : непосредственный.

31. Маев, И. В. Инфекция *Helicobacter pylori* / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Д. Н. Андреев. — М. : ГЭОТАР-Медия, 2016. — 256 с. — Текст : непосредственный.

32. Маев, И. В. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* / / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Д. Н. Андреев, В. Б. Гречушников // Клиническая медицина. — 2013. — Т. 91. — № 8. — С. 4–12. — Текст : непосредственный.

33. Манешина, О. А. Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия у пожилых пациентов / О. А. Манешина, Ю. Б. Белоусов // Качественная клиническая практика. — 2018. — № 3. — С. 90–93. — Текст : непосредственный.

34. Марченко, Ж. С. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита / Ж. С. Марченко, Г. В. Лукина // Научно-практическая ревматология. — 2005. — № 1. — С. 57–60. — Текст : непосредственный.

35. Маслянский, А. Л. Сравнение диагностической информативности определения мРНК некоторых гомеостатических и провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке больных ревматоидным артритом / А. Л. Маслянский, Д. А. Жебрун, А. Г. Титов [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 1. — С. 10–15. — Текст : непосредственный.

36. Муравьев, Ю. В. Внесуставные проявления ревматоидного артрита / Ю. В. Муравьев // Научно-практическая ревматология. — 2018. — Т. 56. — № 3. — Текст : непосредственный.

37. Насонов, Е. Л. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» 2014 (часть 1) / Е. Л. Насонов [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 52. — № 5. — Текст : непосредственный.

38. Насонов, Е. Л. Т-регуляторные клетки при ревматических заболеваниях / Е. Л. Насонов [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 52. — № 4. — Текст : непосредственный.

39. Насонов, Е. Л. Прогресс ревматологии в начале XXI века / Е. Л. Насонов // Современная ревматология. — 2014. — № 3. — Текст : непосредственный.

40. Насонов, Е. Л. Фактор некроза опухоли-а — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита / Е. Л. Насонов // РМЖ. — 2000. — № 17. — С. 718. — Текст : непосредственный.

41. Насонов, Е. Л. Ревматоидный артрит с системными проявлениями: диагностика, клиника / Е. Л. Насонов [и др.] // Терапевтический архив. — 1988. — № 7. — С. 98–103. — Текст : непосредственный.

42. Насонов, Е. Л. Избранные лекции по клинической ревматологии / В. А. Насонова, Н. В. Бунчук. — М. : Медицина, 2001. — С. 61–67. — Текст : непосредственный.

43. Насонов, Е. Л. Ревматические болезни / В. А. Насонова, Н. В. Бунчук // М. : Медицина, 1997. — С. 257–304. — Текст : непосредственный.

44. Насонова, В. А. Распространенность, структура и факторы риска развития гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами / В. А. Насонова, А. Е. Каратеев // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 2000. — № 4. — С. 274–276. — Текст : непосредственный.

45. Оковитый, С. В. Препараты висмута — фармакологические основы клинического эффекта / С. В. Оковитый, Д. Ю. Ивкин // Лечащий врач. — 2015. — № 10. — С. 67–67. — Текст : непосредственный.

46. Плавник, Р. Г. Эпидемиология *Helicobacter pylori*: клинико-лабораторные параллели / Р. Г. Плавник, Н. В. Бакулина, Д. В. Мареева, Д. С. Бордин // Эффективная фармакотерапия. — 2019. — Т. 15. — № 36. — С. 16–20. — DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-36-16-20. — Текст : непосредственный.

47. Полуэктова, Е. А. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека / Е. А. Полуэктова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2014. — Т. 24. — № 2. — С. 85–91. — Текст : непосредственный.

48. Рахманин, Ю. А. Распространенность и пути трансмиссии пилорической хеликобактерной инфекции. II. Трансмиссия инфекции из внешних источников (обзор литературы) / Ю. А. Рахманин, С. В. Герман // Гигиена и санитария. — 2015. — Т. 94. — № 1. — С. 10–13. — Текст : непосредственный.

49. Сафина, А. З. Роль герпес-вирусов, микоплазм, хламидий при ревматоидном артрите и лечение циклофероном : дис. ... канд. мед. наук / А. З. Сафина. — Уфа, 2004. — 101 с. — Текст : непосредственный.

50. Сварваль, А. В. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* среди населения Северо-Западного федерального округа Российской Федерации / А. В. Сварваль, Р. С. Ферман, А. Б. Жебрун // ЖМЭИ. — 2011. — № 4. — С. 84–88. — Текст : непосредственный.

51. Сигидин, Я. Л. Новые подходы к анализу патогенеза и патогенетической терапии ревматоидного артрита / Я. Л. Сигидин, Г. В. Лукина // Научно-практическая ревматология. — 2001. — № 5. — Текст : непосредственный.

52. Симаненков, В. И. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования / В. И. Симаненков [и др.] // Лечащий врач. — 2015. — № 4. — Текст : непосредственный.

53. Сорока, Н. Ф. Ревматоидный артрит и *Chlamydia trachomatis* / Н. Ф. Сорока // Клиницист. — 2010. — № 1. — С. 24–30. — Текст : непосредственный.

54. Сороцкая, В. Н. Заболеваемость ревматическими болезнями в Тульской области / В. Н. Сороцкая, О. Д. Лукичев // Научно-практическая ревматология. — 2000. — Т. 3. — № 3. — Текст : непосредственный.

55. Сороцкая, В. Н. Инфекционные осложнения у больных ревматическими заболеваниями / В. Н. Сороцкая // Вестник новых медицинских технологий. — 2004. — № 11 (1–2). — С. 54. — Текст : непосредственный.

56. Сороцкая, В. Н. Анализ летальных исходов вследствие инфекционных осложнений при ревматических заболеваниях в Тульской области за период 1996–2000 годы / В. Н. Сороцкая // Научно-практическая ревматология. — 2004. — № 2. — С. 65–67 — Текст : непосредственный.

57. Ушакова, М. А. К вопросу о возможной роли протеус мирабилис в развитии ревматоидного артрита / М. А. Ушакова, Ю. В. Муравьев, В. В. Лебедева // Научно-практическая ревматология. — 2001. — № 5. — С. 52–57. — Текст : непосредственный.

58. Шульпекова, Ю. О. Применение рабепразола в практике гастроэнтеролога / Ю. О. Шульпекова // Медицинский совет. — 2016. — № 14. — Текст : непосредственный.

59. Abadi, A. T. B. Strategies used by *helicobacter pylori* to establish persistent infection / A. T. B. Abadi // World journal of gastroenterology, 2017;23(16):2870.

60. Abadi, A. T. B. Role of dupA in virulence of *Helicobacter pylori* / A. T. B. Abadi, G. Perez-Perez // World journal of gastroenterology, 2016;22(46): 10118.

61. Akdis, M. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases / M. Akdis [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016;138(4):984–1010.
62. Al-Saadany, H. M. Th-17 cells and serum IL-17 in rheumatoid arthritis patients: correlation with disease activity and severity / H. M. Al-Saadany [et al.] // *The Egyptian Rheumatologist*, 2016;38(1):1–7.
63. Amedei, A. The neutrophil-activating protein of *Helicobacter pylori* promotes Th1 immune responses / A. Amedei [et al.] // *The Journal of clinical investigation*, 2006;116(4):1092–1101.
64. Amedei, A. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and H⁺, K⁺–adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity / A. Amedei [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*, 2003;198(8):1147–56.
65. Aragona, P. Presence of antibodies against *Helicobacter pylori* and its heat-shock protein 60 in the serum of patients with Sjögren's syndrome / P. Aragona, G. Magazzù, G. Macchia [et al.] // *J Rheumatol*, 1999 Jun;26(6):1306–11.
66. Arleevskaya, M. I. A transient peak of infections during onset of rheumatoid arthritis: a 10-year prospective cohort study / M. I. Arleevskaya, A. G. Gabdoulkhakova, Y. V. Filina, R. R. Miftakhova, A. Bredberg, A. P. Tsybulkin // *BMJ Open*, 2004;4:e005254.doi:10.1136/bmjopen-2014-005254.
67. Armbruster, C. E. Pathogenesis of *Proteus mirabilis* Infection / C. E. Armbruster, H. L. T. Mobley, M. M. Pearson // *EcoSal Plus*, 2018;8(1).
68. Aspholm, M. SabA is the *H. pylori* hemagglutinin and is polymorphic in binding to sialylated glycans / M. Aspholm [et al.] // *PLoS pathogens*, 2006;2(10): e110.
69. Audiger, C. The importance of dendritic cells in maintaining immune tolerance / C. Audiger [et al.] // *The Journal of Immunology*, 2017;198(6):2223–31.
70. Bellucci, E. One year in review 2016: pathogenesis of rheumatoid arthritis / E. Bellucci [et al.] // *Clin Exp Rheumatol*, 2016;34(5):793–801.
71. Benoit, S. L. *Helicobacter catalase* devoid of catalytic activity protects the bacterium against oxidative stress / S. L. Benoit, R. J. Maier // *Journal of Biological Chemistry*, 2016;C. jbc. M116. 747881.

72. Bergé, C. Structural insights into *Helicobacter pylori* Cag protein interactions with host cell factors / C. Bergé, L. Terradot // *Molecular Pathogenesis and Signal Transduction by Helicobacter pylori*. Springer, Cham, 2017:129–147.

73. Boonjakuakul, J. K. Transcription profile of *Helicobacter pylori* in the human stomach reflects its physiology in vivo / J. K. Boonjakuakul, M. Syvanen, A. Suryaprasad, C. L. Bowlus, J. V. Solnick *The Journal of infectious diseases*, 2004;190:946–956.

74. Brzustewicz, E. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis — Practical and potential application of cytokines as biomarkers and targets of personalized therapy / E. Brzustewicz, E. Bryl // *Cytokine*, 2015;76(2):527–536.

75. Bugaytsova, J. A. *Helicobacter pylori* adapts to chronic infection and gastric disease via pH-responsive BabA-mediated adherence / J. A. Bugaytsova, O. Bjornham, Y. A. Chernov [et al.] // *Cell Host Microbe*, 2017;21:376–389.

76. Busch, B. *Helicobacter pylori* interferes with leukocyte migration via the outer membrane protein HopQ and via CagA translocation / B. Busch, R. Weimer, C. Woischke, W. Fischer, R. Haas // *Int. J. Med. Microbiol*, 2015;305:355–364;doi:10.1016/j.ijmm.2015.02.003.

77. Calabresi, E. One year in review 2018: pathogenesis of rheumatoid arthritis / E. Calabresi [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*, 2018;36(2):175–184.

78. Camilo, V. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection / V. Camilo, T. Sugiyama, E. Touati // *Helicobacter*, 2017;22:e12405.

79. Carty, S. M. Should infection still be considered as the most likely triggering factor for rheumatoid arthritis / S. M. Carty, N. Snowden, A. J. Silman // *J Rheumatol*, 2003;30(3):425–429.

80. Chang, Y. W. In vivo structures of the *Helicobacter pylori* cag type IV secretion system / Y. W. Chang [et al.] // *Cell reports*, 2018;23(3):673–681.

81. Chaput, C. Role of the N-Acetylmuramoyl-l-Alanyl Amidase, AmiA, of *Helicobacter pylori* in Peptidoglycan Metabolism, Daughter Cell Separation, and Virulence / C. Chaput, C. Ecobichon, N. Pouradier, J. C. Rousselle, A. Namane, I. G. Boneca // *Microbial Drug Resistance*, 2016;22(6):477–486.

82. Clavel, G. Angiogenesis markers in rheumatoid arthritis / G. Clavel, M. C. Boissier // *International Journal of Clinical Rheumatology*, 2008;3(2);153.

83. Cole, P. Highlights from the 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) / P. Cole, S. Vasiliou // *Drugs Fut*, 2010;35(12):1045–67.

84. Cope, A. P. T cells in rheumatoid arthritis / A. P. Cope // *Arthritis Res Ther*, 2008;10:125.

85. Daley, C. L. Pulmonary nontuberculous mycobacterial infections / C. L. Daley, D. E. Griffith // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2010;14(6):665–671.

86. Danese, S. High prevalence of *Helicobacter pylori* type I virulent strains in patients with systemic sclerosis / S. Danese, A. Zoli, F. Cremonini, A. Gasbarrini // *J Rheumatol*, 2000;27:1568–9.

87. De Brito Rocha S. Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis / De Brito Rocha S., D. C. Baldo, L. E. C. Andrade // *Advances in Rheumatology*, 2019;59(1);1–13.

88. De Groof, A. Higher expression of TNF α -induced genes in the synovium of patients with early rheumatoid arthritis correlates with disease activity, and predicts absence of response to first line therapy / De Groof A. [et al.] // *Arthritis research & therapy*, 2016;18(1):19.

89. Deane, K. D. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis / K. D. Deane [et al.] // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2017;31(1):3–18.

90. Dieperink, S. S. Risk factors for *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with rheumatoid arthritis and incidence compared with the general population: protocol for a Danish nationwide observational cohort study / S. S. Dieperink, B. Glinthborg, L. B. Oestergaard [et al.] // *BMJ Open*, 2019;9:e030999;doi:10.1136/bmjopen-2019-030999.

91. Djekic, A. The immunomodulatory VacA promotes immune tolerance and persistent *Helicobacter pylori* infection through its activities on T-cells and antigen-presenting cells / A. Djekic, A. Müller // *Toxins*, 2016;8,187.

92. Dr. Avinash Kulhar. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients of rheumatoid arthritis with upper gastrointestinal symptoms / Dr. Avinash Kulhar, Dr. Hemant // Sharma international journal of scientific research, 2019;8:issue:1.
93. Dubois, A. *Helicobacter pylori* is invasive and it may be a facultative intracellular organism / A. Dubois, T. Borén // Cellular microbiology, 2007;9(5):1108–16.
94. Dworkin, J. Bacterial shape and its consequences for pathogenesis / J. Dworkin // Mol Microbiol, 2010;78(4):792–5.
95. Ebringer, A. Rheumatoid arthritis is caused by a *Proteus* urinary tract infection / A. Ebringer, T. Rashid // APMIS, 2014;122:363–68.
96. El Miedany, Y. M. Sjogren's syndrome: concomitant *H. pylori* infection and possible correlation with clinical parameters / Y. M. El Miedany [et al.] // Joint Bone Spine, 200;72(2):135–41;doi:10.1016/j.jbspin.2004.04.005.
97. Eusebi, L. H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection / L. H. Eusebi, R. M. Zagari, F. Bazzoli // Helicobacter, 201;19(1):1–5;doi:10.1111/hel.12165.
98. Feeley, K. M. Lymphocytic gastritis and coeliac disease: evidence of a positive association / K. M. Feeley, M. A. Heneghan, F. M. Stevens, C. F. McCarthy // J Clin Pathol, 1998;51(3):207–10.
99. Fehlings, M. Comparative analysis of the interaction of *Helicobacter pylori* with human dendritic cells, macrophages, and monocytes / M. Fehlings [et al.] // Infection and immunity, 2012;80(8):2724–2734;doi:10.1128/IAI.00381-12.
100. Filer, A. Identification of a transitional fibroblast function in very early rheumatoid arthritis / A. Filer [et al.] // Annals of the rheumatic diseases, 2017;76(12):annrheumdis-2017-211286;doi:10.1136/annrheumdis-2017-211286.
101. Fireseiri, G. S. Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / G. S. Fireseiri // J Clin Rheumatol, 2005;11(3):39–44.
102. Fischer, F. Characterization in *Helicobacter pylori* of a nickel transporter essential for colonization that was acquired during evolution by gastric *Helicobacter* species / F. Fischer [et al.] // PLoS pathogens, 2016;12(12): e1006018.

103. Foegeding, N. J. An overview of *Helicobacter pylori* VacA toxin biology / N. J. Foegeding [et al.] // *Toxins*, 2016;8(6):173.
104. Francis L, Perl A. Infection in systemic lupus erythematosus: friend or foe? / L. Francis, A. Perl // *Int J Clin Rheumtol*, 2010;5(1):59–74.
105. Frick-Cheng, A. E. Molecular and structural analysis of the *Helicobacter pylori* cag type IV secretion system core complex / A. E. Frick-Cheng [et al.] // *MBio*, 2016;7(1):e02001–15.
106. Fu, H. W. *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein: from molecular pathogenesis to clinical applications / H. W. Fu // *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2014;20(18):5294.
107. Gasbarrini, A. *Helicobacter pylori* eradication ameliorates primary Raynaud's phenomenon / A. Gasbarrini, I. Massari, M. Serricchio [et al.] // *Dig Dis Sci*, 1998; 43:1641–5.
108. Gilroy, C. B. The prevalence of *Mycoplasma fermentans* in patients with inflammatory arthritides / C. B. Gilroy, A. Keat, D. Taylor-Robinson // *Rheumatology*, 2001;40(12):1355–1358.
109. Goggin, P. M. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its effect on symptoms and non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal damage in patients with rheumatoid arthritis / P. M. Goggin [et al.] // *Gut*, 1993;34(12):1677–1680.
110. Gong, M. *Helicobacter pylori* γ -glutamyl transpeptidase is a pathogenic factor in the development of peptic ulcer disease / M. Gong [et al.] // *Gastroenterology*, 2010;139(2):564–573.
111. Goodwin, C. S. Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*) / C. S. Goodwin, J. A. Armstrong // *Eur J Clin Microbiol*, 1990;9(1):1–13.
112. Graff, L. B. *Helicobacter pylori* and rheumatoid arthritis / L. B. Graff, L. P. Andersen, A. Gernow, A. Bremmelgaard, O. Bonnevie [et al.] // *J PreClin Clin Res*, 2007;1(1):68–73.

113. Graham, D. Y. Helicobacter pylori urease for diagnosis of Helicobacter pylori infection: A mini-review / D. Y. Graham, M. Miftahussurur // Journal of advanced research, 2018;13:51–7.
114. Gu, H. Role of Flagella in the Pathogenesis of Helicobacter pylori / H. Gu // Current microbiology, 2017;74(7):863–9.
115. Gu, H. The study on the mechanisms of Helicobacter pylori motility in gastric mucosal colonization / H. Gu // Chin J Lab Med, 2008;31:733–6 (Chinese).
116. Gulati, K. Cytokines and their Role in Health and Disease: A Brief Overview / K. Gulati [et al.] // MOJ Immunol, 2016;4(2):00121.
117. Ham, M. Gastroduodenal mucosal defense / M. Ham, J. D. Kaunitz // Current Opinion in Gastroenterology, 2008;24:665–73.
118. Hamamdžic, D. The role of infectious agents in the pathogenesis of systemic sclerosis / D. Hamamdžic, L. M. Kasman, E. C. LeRoy // Curr Opin Rheumatol, 200;14(6):694–8.
119. Hansen, L. M. Dynamic Expression of the BabA Adhesin and its BabB Paralog During Helicobacter pylori Infection in Rhesus Macaques / L. M. Hansen, P. Gideonsson, D. R. Canfield [et al.] // Infect Immun, 2017;85(6):e00094-17;doi:10.1128/IAI.00094-17.
120. Herve, F. Helicobacter pylori prevalence in Raynaud's disease / F. Herve, N. Cailleux, Y. Benhamou [et al.] // Rev Med Interne, 2006;27:736–41.
121. Hooi, J. K. Y. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: Systematic review and meta-analysis / J. K. Y. Hooi [et al.] // Gastroenterology, 2017;153:420–9.
122. Huber, L. C. Synovial fibroblasts: key players in rheumatoid arthritis / L. C. Huber et al. // Rheumatology, 2006;45(6):669–75.
123. Jafarzadeh, A. Higher serum levels of rheumatoid factor and anti-nuclear antibodies in Helicobacter pylori-infected peptic ulcer patients / A. Jafarzadeh [et al.] // Oman medical journal, 2013;28(4):264.
124. Javaheri, A. Helicobacter pylori adhesin HopQ engages in a virulence-enhancing interaction with human CEACAMs / A. Javaheri, T. Kruse, K. Moonens, R. Mejías-Luque, A. Debraekeleer, C. I. Asche, N. Tegtmeyer, B. Kalali, N. C. Bach, S. A. Sieber [et al.] // Nat. Microbiol, 2016;2:16189;doi:10.1038/nmicrobiol.2016.189.

125. Jiménez-Soto, L. F. The CagA toxin of *Helicobacter pylori*: abundant production but relatively low amount translocated / L. F. Jiménez-Soto, R. Haas // *Scientific reports*, 2016;6:23227.

126. Jin, H. S. Toll-like receptors and NOD-like receptors in innate immune defense during pathogenic infection / H. S. Jin, J. K. Park, E. K. Jo // *Journal of Bacteriology and Virology*, 2014;44(3):215–25.

127. Johnson, S. M. Distribution of *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma salivarium* in the synovial fluid of arthritis patients / S. M. Johnson, F. Bruckner, D. Collins // *Journal of clinical microbiology*, 2007;45(3):953–7.

128. Kable, M. E. Host Determinants of Expression of the *Helicobacter pylori* BabA Adhesin / M. E. Kable, L. M. Hansen, C. M. Styer [et al.] // *Sci Rep*, 2017;7:46499.

129. Kaebisch, R. *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene A impairs human dendritic cell maturation and function through IL-10-mediated activation of STAT3 / R. Kaebisch [et al.] // *The Journal of Immunology*, 2014;192(1):316–23.

130. Kao, C. Y. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis / C. Y. Kao, B. S. Sheu, J. J. Wu // *Biomedical journal*, 2016;39(1):14–23.

131. Kato, S. *Helicobacter pylori* sabA gene is associated with iron deficiency anemia in childhood and adolescence / S. Kato [et al.] // *PloS one*, 2017;12(8):e0184046.

132. Kim, G. W. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future / G. W. Kim [et al.] // *Archives of pharmacal research*, 2015;38(5):575–84.

133. Kim, Y. K. NOD-like receptors in infection, immunity, and diseases / Y. K. Kim, J. S. Shin, M. H. Nahm // *Yonsei medical journal*, 2016;57(1):5–14.

134. Kim, H. Y. Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity / H. Y. Kim [et al.] // *Nat. Med.*, 2014;20:54–61.

135. Kivity S. Infection and autoimmunity in Sjogren's syndrome: a clinical study and comprehensive review / S. Kivity [et al.] // *Journal of autoimmunity*, 2014;51:17–22.

136. Klareskog L, Gregersen PK, Huizinga TW. Prevention of autoimmune rheumatic disease: state of the art and future perspectives / L. Klareskog, P. K. Gregersen, T. W. Huizinga // *Ann Rheum Dis*, 2010;69(12):2062e6.

137. Klareskog, L. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination / L. Klareskog, P. Stolt, K. Lundberg [et al.] // *Arthritis Rheum*, 2006;54(1):38e46.

138. Kobayashi, F. Production of autoantibodies by murine B-1a cells stimulated with *Helicobacter pylori* urease through toll-like receptor 2 signaling / F. Kobayashi, E. Watanabe [et al.] // *Infection and immunity*, 2011;79(12):4791–801.

139. Kochi Y, Thabet MM, Suzuki A, et al. PADI4 polymorphism predisposes male smokers to rheumatoid arthritis / Y. Kochi, M. M. Thabet, A. Suzuki [et al.] // *Ann Rheum Dis*, 2011;70(3):512e5.

140. Königer, V. *Helicobacter pylori* exploits human CEACAMs via HopQ for adherence and translocation of CagA / V. Königer, L. Holsten, U. Harrison, B. Busch, E. Loell, Q. Zhao, D. A. Bonsor, A. Roth, A. Kengmo-Tchoupa, S. I. Smith [et al.] // *Nat. Microbiol*, 2016;2:16188;doi:10.1038/nmicrobiol.2016.188.

141. Kroot, E. J. A. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis / E. J. A. Kroot, B. A. W de Jong, M. A. van Leeuwen, H. Swinkels, F. H. J. van den Hoogen, M. Vmthof, L. B. A. van de Putte, M. H. van Rijswijk, W. J. van Venrooij, P. L. C. M van Reil // *Arthritis Rheum*, 2000;43:1831–5.

142. Kusters, J. G. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection / J. G. Kusters, A. H. M. van Vliet, E. J. Kuipers // *Clinical Microbiology Reviews*, 2006;19(3):449–90;doi:10.1128/CMR.00054-05.

143. Langefeld, T. Toll-like receptors and NOD-like receptors: domain architecture and cellular signaling / T. Langefeld [et al.] // *Target Pattern Recognition in Innate Immunity*. Springer, New York, NY, 2009;48–57.

144. Larsson, S. Interleukin – 6 and tumor necrosis factor alpha in synovial fluid are associated with progression of radiographic knee osteoarthritis in subjects with previous

meniscectomy / S. Larsson, M. Englund, A. Struglics // *Osteoarthritis Cartilage*, 2015;23(11):1906–14;doi:10.1016/j.joca.2015.05.035.

145. Larussa, T. *Helicobacter pylori* and T helper cells: mechanisms of immune escape and tolerance / T. Larussa [et al.] // *Journal of immunology research*, 2015;2015.

146. Lee, J. Interferon gamma suppresses collagen-induced arthritis by regulation of Th17 through the induction of indoleamine-2, 3-deoxygenase / J. Lee [et al.] // *PloS one*, 2013;8(4):e60900.

147. Lee, S. H. Interferon-gamma regulates inflammatory cell death by targeting necroptosis in experimental autoimmune arthritis / S. H. Lee [et al.] // *Scientific reports*, 2017;7(1):10133.

148. Lee, Y. M. IL-1 plays an important role in the bone metabolism under physiological conditions / Y. M. Lee [et al.] // *International immunology*, 2010;22(10):805–16.

149. Lee, J. Y. "Association between anti-*Porphyromonas gingivalis* or anti- α -enolase antibody and severity of periodontitis or rheumatoid arthritis (RA) disease activity in RA." / J. Y. Lee [et al.] // *BMC musculoskeletal disorders*, 2015;16.1:190.

150. Leifer, C. A. Molecular mechanisms of regulation of Toll-like receptor signaling / C. A. Leifer, A. E. Medvedev // *Journal of leukocyte biology*, 2016;100(5):927–41.

151. Lemerle, J. Effects of environmental factors and omega-3fatty acids on rheumatoid arthritis / J. Lemerle, M. I. Arleevskaya, W. H. Brooks, Y. Renaudineau // *Ann. Joint*, 2016;1,1–4;doi:10.21037/aoj.2016.06.02.

152. Lertsethtakarn, P. Motility and chemotaxis in *Campylobacter* and *Helicobacter* / P. Lertsethtakarn, K. M. Ottemann, D. R. Hendrixson // *Annu Rev Microbiol*, 2011;65:389–410.

153. Li, B. Circulating interleukin-6 and rheumatoid arthritis: A Mendelian randomization meta-analysis / B. Li [et al.] // *Medicine*, 2016;95(23).

154. Li, H. Lipopolysaccharide Structure and Biosynthesis in *Helicobacter pylori* / H. Li [et al.] // *Helicobacter*, 2016;21(6):445–61.

155. Li, Song "Autoantibodies from single circulating plasmablasts react with citrullinated antigens and *Porphyromonas gingivalis* in rheumatoid arthritis" / Li Song [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*, 2016;68.3:614–26.
156. Lu, H. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori* / H. Lu, P. I. Hsu, D. Y. Graham, Y. Yamaoka // *Gastroenterology*, 2005;128:833–48.
157. Lutzky, V. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Dendritic cells / V. Lutzky, S. Hannawi, R. Thomas // *Arthritis Res Ther*, 2007;9(4):219.
158. Lydyard, P. M. Is there a role for mycobacteria in the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis? / P. M. Lydyard [et al.] // *Immunological reviews*, 1991;121(1):137–54.
159. Ma Y, Pope R. M. The role of macrophages in rheumatoid arthritis / Y. Ma, R. M. Pope // *J Clin Rheumatol*, 2006;73:14–8.
160. Maeda, Y. Role of gut microbiota in rheumatoid arthritis / Y. Maeda, K. Takeda // *Journal of clinical medicine*, 2017;6(6):60.
161. Magen, E. *Helicobacter pylori* and skin autoimmune diseases / E. Magen, J. S. Delgado // *World J Gastroenterol*, 2014;20(6):1510–6;doi:10.3748/wjg.v20.i6.1510.
162. Mahawar, M. Synergistic roles of *Helicobacter pylori* methionine sulfoxide reductase and GroEL in repairing oxidant-damaged catalase / M. Mahawar, V. Tran, J. S. Sharp, R. J. Maier // *J. Biol. Chem*, 2011;286:19159–69.
163. Malfertheiner, P. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. A. O'Morain, J. P. Gisbert, E. J. Kuipers, A. T. Axon, F. Bazzoli, A. Gasbarrini, J. Atherton, D. Y. Graham, R. Hunt, P. Moayyedi, T. Rokkas, M. Rugge, M. Selgrad, S. Suerbaum, K. Sugano, E. M. El-Omar // *Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut*, 2017;66(1):6–30;doi:10.1136/gutjnl-2016-312288.
164. Malm, K. The influence of lifestyle habits on quality of life in patients with established rheumatoid arthritis-a constant balancing between ideality and reality / K. Malm, A. Bremander, B. Arvidsson [et al.] // *Int J Qual Stud Health Wellbeing*, 2016;11(1):30534.

165. Maruotti, N. Angiogenesis in rheumatoid arthritis / N. Maruotti, F. P. Cantatore, E. Crivellato, A. Vacca, D. Ribatti // *Histology and Histopathology*, 2006;21(4–6):557–66.

166. Mateen, S. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / S. Mateen [et al.] // *Clinica chimica acta*, 2016;455:161–71.

167. Matsuo, Y. Helicobacter pylori Outer Membrane Protein-Related Pathogenesis / Y. Matsuo, Y. Kido, Y. Yamaoka // *Toxins*, 2017;9:101;doi: 10.3390/toxins9030101.

168. McInnes, I. B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis / I. B. McInnes and G. Schett // *The New England Journal of Medicine*, 2011;365:2205–19.

169. Meron, M. K. Infectious aspects and the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis / M. K. Meron, H. Amital, D. Shepshelovich [et al.] // *Clin Rev Allergy Immunol*, 2010;38:287–91;doi:10.1007/s12016-009-8158-6.

170. Montecucco C, Rapuolli R. Living dangerously: how Helicobacter pylori survives in the human stomach / C. Montecucco, R. Rapuolli // *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001;2(6):457–66.

171. Nakajima, A. Relative expression and correlation of tumor necrosis factor- α , interferon- γ , and interleukin-17 in the rheumatoid synovium / A. Nakajima [et al.] // *Clin. Rheumatol*, 2016;35(7):1691–7.

172. Nanke, Y. RANK expression and osteoclastogenesis in human monocytes in peripheral blood from rheumatoid arthritis patients / Y. Nanke [et al.] // *BioMed Research International*, 2016;2016.

173. Necchi, V. Natural history of Helicobacter pylori VacA toxin in human gastric epithelium in vivo: vacuoles and beyond / V. Necchi [et al.] // *Scientific reports*, 2017;7(1):14526.

174. Nemeth, E. S. “IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin,” / E. S. Nemeth [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*, 2004;113(9):1271–6.

175. Neumann E. Rheumatoid arthritis progression mediated by activated synovial fibroblasts [et al.] / E. Neumann // *Trends in molecular medicine*, 2010;16(10): 458–68.

176. Nickolay, F. S. Chlamydia Trachomatis in Rheumatoid Arthritis — A Novel Risk Factor of Secondary Amyloidosis? / F. S. Nickolay, K. T. Anastasiya Translational Biomedicine, 2018;9(2):147;doi:10.21767/2172-0479.100147.

177. Noto J. M., Peek R. M. The Helicobacter pylori cag pathogenicity island / J. M. Noto, R. M. Peek // Helicobacter Species. Humana Press, Totowa, NJ, 2012:41–50.

178. O'Donoghue, E. J. Mechanisms of outer membrane vesicle entry into host cells / E. J. O'Donoghue, A. M. Krachler // Cell Microbiol, 2016;18:1508–17;doi:10.1111/cmi.12655.

179. Page, C. E. Interferon- γ inhibits interleukin-1 β -induced matrix metalloproteinase production by synovial fibroblasts and protects articular cartilage in early arthritis / C. E. Page [et al.] // Arthritis research & therapy, 2010;12(2):R49.

180. Patanè, M. Interactions among low dose of methotrexate and drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis / M. Patanè [et al.] // Advances in pharmacological sciences, 2013;2013.

181. Pathirana, R. D. Bacterial membrane vesicles: Biogenesis, immune regulation and pathogenesis / R. D. Pathirana, M. Kaparakis-Liaskos // Cell. Microbiol, 2016;18:1518–24;doi:10.1111/cmi.12658.

182. Pianta, A. Evidence of the immune relevance of Prevotella copri, a gut microbe, in patients with rheumatoid arthritis / A. Pianta [et al.] // Arthritis & Rheumatology, 2017;69(5):964–75.

183. Picerno, V. One year in review: the pathogenesis of rheumatoid arthritis / V. Picerno, F. Ferro, A. Adinolfi, E. Valentini, C. Tani, A. Alunno // Clin Exp Rheumatol, 2015;33(4):551–8.

184. Pohl M. A. Host-dependent Lewis (Le) antigen expression in Helicobacter pylori cells recovered from Leb-transgenic mice / M. A. Pohl [et al.] // Journal of Experimental Medicine, 2009;206(13):3061–72.

185. Posselt, G. The functional interplay of Helicobacter pylori factors with gastric epithelial cells induces a multi-step process in pathogenesis / G. Posselt, S. Backert, S. Wessler // Cell Communication and Signaling, 2013;11(1):77.

186. Potgieter, M. The dormant blood microbiome in chronic, inflammatory diseases / M. Potgieter, J. Bester, D. B. Kell, E. Pretorius // *FEMS Microbiol Rev*, 2015;39:567–91.

187. Prevos, R. Epidemiologi of human pulmonary infection with Nontuberculous Mycobacteria / R. Prevos, T. K. Marras // *Nontuberculous Mycobacteria: An Issue of Clinics in Chest Medicine* / ed. A. H. Gwen, C. L. Daley. Elsevier Health Sciences, 2015:13–31.

188. Radić, M. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for disease severity in systemic sclerosis? / M. Radić, D. M. Kaliterna, D. Bonacin [et al.] // *Rheumatol Int.*, 2013;33(11):2943–8;doi:10.1007/s00296-012-2585-z.

189. Radin, J. N. *Helicobacter pylori* VacA induces programmed necrosis in gastric epithelial cells / J. N. Radin, C. Gonzalez-Rivera, S. E. Ivie, M. S. McClain, T. L. Cover // *Infect. Immun*, 2011;79:2535–43;doi:10.1128/IAI.01370-10.

190. Radner, H. Multimorbidity in rheumatic conditions / H. Radner // *Wiener Klinische Wochenschrift*, 2016;128(21–22):786–790.

191. Ramirez, A. S. Relationship between rheumatoid arthritis and *Mycoplasma pneumoniae*: a case — control study / A. S. Ramirez [et al.] // *Rheumatology*, 2005;44(7):912–4.

192. Ricci, V. *Helicobacter pylori* gamma-glutamyl transpeptidase and its pathogenic role / V. Ricci [et al.] // *World journal of gastroenterology: WJG*, 2014;20(3):630.

193. Robinson, K. *The Human Stomach in Health and Disease: Infection Strategies by Helicobacter pylori* / K. Robinson, D. P. Letley, K. Kaneko // *Molecular Pathogenesis and Signal Transduction by Helicobacter pylori*. Springer International Publishing, 2017:1–26.

194. Rook, G. Mycobacteria and rheumatoid arthritis / G. Rook, P. Lydyard, J. Stanford // *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1990;33(3):431–5.

195. Rossol, M. Tumor necrosis factor receptor type I expression of CD4+ T cells in rheumatoid arthritis enables them to follow tumor necrosis factor gradients into the

rheumatoid synovium / M. Rossol, K. Schubert, U. Meusch, A. Schulz, B. Biedermann, J. Grosche, M. Pierer, R. Scholz, C. Baerwald, A. Thiel, S. Hagen, U. Wagner // *Arthritis & Rheumatism*, 2013;65:1468–76.

196. Ruscitti, P. The role of IL-1 β in the bone loss during rheumatic diseases / P. Ruscitti [et al.] // *Mediators of inflammation*, 2015;2015.

197. Saghafi, M. Helicobacter Pylori Infection in Sjögren's Syndrome: Coincidence or Causality? / M. Saghafi // *Current rheumatology reviews*, 2019;15(3):238–241.

198. Sakitani, K. Role of interleukin-32 in Helicobacter pylori-induced gastric inflammation / K. Sakitani, Y. Hirata, Y. Hayakawa [et al.] // *Infect Immun*, 2012;80(11):3795–803;doi: 10.1128/IAI.00637-12.

199. DunyaFareed Salloom. Evaluation of Chlamydia pneumoniae IgG in a sample of rheumatoid arthritis patients /, DunyaFareed Salloom, S. A. Alash, Ali Hafedh Abbas // *Iraqi Journal of Science*, 2013;54(1):82–5.

200. Sato, F. Ultrastructural observation of Helicobacter pylori in glucose-supplemented culture media / F. Sato, N. Saito, K. Konishi, E. Shoji, M. Kato, H. Takeda [et al.] // *J Med Microbiol*, 2003;52(8):675–9.

201. Savarino, V. No evidence of an association between Helicobacter pylori infection and Raynaud phenomenon / V. Savarino, A. Sulli, P. Zentilin, M. Raffaella Mele, M. Cutolo // *Scand J Gastroenterol*, 2000;35:1251–4.

202. Savoldi, A. Prevalence of antibiotic resistance in Helicobacter pylori: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions / A. Savoldi [et al.] // *Gastroenterology*, 2018;155(5):1372–82.

203. Sawalha, A. H. Association between systemic lupus erythematosus and Helicobacter pylori seronegativity / A. H. Sawalha, W. R. Schmid, S. R. Binder [et al.] // *J. Rheumatol*, 2004;31:1546–50.

204. Schwartz, J. T. Role of urease in megasome formation and Helicobacter pylori survival in macrophages / J. T. Schwartz, L. A. Allen // *J Leukoc Biol.*, 2006;79:1214–25.

205. Schwechheimer, C. Outer-membrane vesicles from Gram-negative bacteria: Biogenesis and functions / C. Schwechheimer, M. J. Kuehn // *Nat. Rev. Microbiol.*, 2015;13:605–19;doi:10.1038/nrmicro3525.
206. Scott, D. L. Rheumatoid arthritis / D. L. Scott, F. Wolfe, T. W. J. Huizinga // *The Lancet*, 2010;376:1094–108;doi:10.1016/S0140-6736(10)60826-4.
207. Senkovich, O. A. Helicobacter pylori AlpA and AlpB bind host laminin and influence gastric inflammation in gerbils / O. A. Senkovich [et al.] // *Infection and immunity*, 2011;C.IAI.01275-10.
208. Shamriz, O. Microbiota at the crossroads of autoimmunity / O. Shamriz [et al.] // *Autoimmunity reviews*, 2016;15(9):859–69.
209. Sharp, R. C. Polymorphisms in protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2 and 22 (PTPN2/22) are linked to hyper-proliferative T-Cells and susceptibility to mycobacteria in rheumatoid arthritis / R. C. Sharp, S. A. Beg, S. A. Naser // *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2018;8:11.
210. Shih, H. M. Analysis of patients with Helicobacter pylori infection and the subsequent risk of developing osteoporosis after eradication therapy: a Nationwide population-based cohort study / H. M. Shih [et al.] // *PloS one*, 2016;11(9).
211. Showji, Y. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in patients with connectivetissue diseases / Y. Showji, R. Nozawa, K. Sato, H. Suzuki // *Microbiol Immunol*, 1996;40:499–503;doi:10.1111/j.1348-0421.1996.tb01100.x.
212. Skoog, E. C. BabA dependent binding of Helicobacter pylori to human gastric mucins cause aggregation that inhibits proliferation and is regulated via / E. C. Skoog, M. Padra, A. Aberg [et al.] // *ArsS. Sci Rep*, 2017;7:40656.
213. Smets, P. Vascular endothelial growth factor levels and rheumatic diseases of the elderly / P. Smets // *Arthritis research & therapy*, 2016;18(1):283.
214. Smith, H. Eradication of Helicobacter pylori / H. Smith // *South African Family Practice*, 2014;56(3).
215. Smith, S. M. Role of Toll-like receptors in Helicobacter pylori infection and immunity / S. M. Smith // *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, 2014;5(3):133.

216. Smolen, J S. Rheumatoid arthritis / J. S. Smolen, D. Aletaha, I. B. McInnes // *Lancet*, 2016;388(10055):2023–38.
217. Smyk, D. S. Helicobacter pylori and autoimmune disease: cause or bystander / D. S. Smyk, A. L. Koutsoumpas, M. G Mytilinaiou [et al.] // *World J Gastroenterol*, 2014;20(3):613–29.
218. Song, Y. W. The pathogenic role of rheumatoid factor in rheumatoid arthritis / Y. W. Song, E. H. Kang // *International Journal of Clinical Rheumatology*, 2010;5(6):651–8;doi:10.2217/ijr.10.62.
219. Sorrentino D, Faller G, DeVita S, et al. Helicobacter pylori associated antigastric autoantibodies: role in Sjögren's syndrome gastritis / D. Sorrentino, G. Faller, S. DeVita [et al.] // *Helicobacter*, 2004 Feb;9(1):46–53.
220. Sparks, J. A. Associations of smoking and age with inflammatory joint signs among unaffected first-degree relatives of rheumatoid arthritis patients: results from studies of the etiology of rheumatoid arthritis / J. A. Sparks, S. C. Chang, K. D. Deane [et al.] // *Arthritis Rheumatol*, 2016;68(8):1828e38.
221. Stein M. et al. Helicobacter pylori CagA: from pathogenic mechanisms to its use as an anti-cancer vaccine / M. Stein [et al.] // *Frontiers in immunology*, 2013;4:328.
222. Stepanov, Y. M. Maastricht consensus-5: analytical review of statements / Y. M. Stepanov, I. Y. Budzak // *Gastroenterology*, 2017;51(1):36–45.
223. Stone, A. V. et al. Pro-inflammatory stimulation of meniscus cells increases production of matrix metalloproteinases and additional catabolic factors involved in osteoarthritis pathogenesis / A. V. Stone [et al.] // *Osteoarthritis and cartilage*, 2014;22(2):264–74.
224. Subhash, V. V. Ho B. Inflammation and proliferation—a causal event of host response to Helicobacter pylori infection / V. V. Subhash // *Microbiology*, 2015;161(6):1150–60.
225. Sulli, A. Lack of correlation between gastric Helicobacter pylori infection and primary or secondary Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis / A. Sulli, B. Seriola, V. Savarino, M. Cutolo // *J Rheumatol*, 2000;27:1820-1.

226. Svendsen, A. J. Incidence of chronic persistent rheumatoid arthritis and the impact of smoking: a historical twin cohort study / A. J. Svendsen, P. Junker, G Houen [et al.] // *Arthritis Care Res (Hob)*, 201;69(5):616e24.

227. Talebkhan, Y. Serum antibodies against helicobacter pylori neutrophil activating protein in carriers of IL-4 C-590T genetic polymorphism amplify the risk of gastritis and gastric cancer / Y. Talebkhan [et al.] // *Iranian biomedical journal*, 2017;21(5):321.

228. Tan, Y. Cytokine Imbalance as a Common Mechanism in Both Psoriasis and Rheumatoid Arthritis / Y. Tan, Q. Qi, C. Lu [et al.] // *Mediators of Inflammation*, 2017;2017:2405291.doi:10.1155/2017/2405291.

229. Tanaka, Y. Current concepts in the management of rheumatoid arthritis / Y. Tanaka // *The Korean journal of internal medicine*, 2016;31(2):210.

230. Theander, E. Seroprevalence of Helicobacter pylori in primary Sjögren's syndrome / E. Theander, I. Nilsson, R. Manthorpe [et al.] // *Clin Exp Rheumatol*, 2001;19(6):633–8.

231. Thieblemont, C. Chronic inflammation and extra-nodal marginal-zone lymphomas of MALT-type / C. Thieblemont, F. Bertoni, C. Copie-Bergman [et al.] // *Semin Cancer Biol.*, 201;24:33–42;doi:10.1016/j.semcancer.2013.11.005.

232. Turkina, M. V. Helicobacter pylori vesicles carrying CagA localize in the vicinity of cell-cell contacts and induce histone H1 binding to ATP in epithelial cells / M. V. Turkina, A. Olofsson, K. E. Magnusson, A. Arnqvist, E. Vikström // *FEMS Microbiol. Lett.*, 2015;362;doi:10.1093/femsle/fnv076.

233. Wang, G. Lewis antigens in Helicobacter pylori: biosynthesis and phase variation / G. Wang [et al.] // *Molecular microbiology*, 2000;36(6):1187–96.

234. Wang, T. Relationship between Helicobacter pylori infection and osteoporosis: a systematic review and meta-analysis / T. Wang [et al.] // *BMJ open*, 2019;9(6):e027356.

235. Wen, H. Helicobacter pylori infection in rheumatic diseases / H. Wen, J. Luo, J. Li, X. Li // *Arthritis Research & Therapy*, 2012;14(Suppl 1):P74.

236. Wilson, C. Worldwide Links between Proteus mirabilis and Rheumatoid Arthritis / C. Wilson, T. Rashid, A. Ebringer // *J Arthritis*, 2015;4(142):2.

237. Wüstner, S. *Helicobacter pylori* γ -glutamyl transferase contributes to colonization and differential recruitment of T cells during persistence / S. Wüstner [et al.] // *Scientific reports*, 2017;7(1):13636.

238. Yamanishi, S. Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by *Helicobacter pylori* urease / S. Yamanishi, T. Iizumi, E. Watanabe, M. Shimizu, S. Kamiya, K. Nagata [et al.] // *Infect Immun*, 2006;74(1):248–56.

239. Yamaoka, Y. *Helicobacter pylori* outer membrane proteins and gastroduodenal disease / Y. Yamaoka [et al.] // *Gut*, 2006;55(6):775–81.

240. Yazawa, N. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with systemic sclerosis: association with esophageal involvement / N. Yazawa, M. Fujimoto, K. Kikuchi [et al.] // *J Rheumatol*, 199;25(4):650–3.

241. Yokota S., Konno M., Fujiwara S. Intrafamilial, preferentially mother-to-child and intraspousal, *Helicobacter pylori* infection in Japan determined by multilocus sequence typing and random amplified polymorphic DNA fingerprinting / S. Yokota, M. Konno, S. Fujiwara // *Helicobacter*, 2015;20:334–42.

242. Yoo, S. A. Proinflammatory role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: prospects for therapeutic intervention / S. A. Yoo, S. K. Kwok, W. U. Kim // *Mediators of inflammation*, 2008;2008.

243. Yoshida, Y. Interleukin 6 and rheumatoid arthritis / Y. Yoshida, T. Tanaka // *BioMed research international*, 2014;2014.

244. Yula, E. Autoimmune extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori* infection: A bundle of conflicts / E. Yula [et al.] // *J Immunol Clin Microbiol*, 2016;1(1):22-30;doi:10.5455/jicm.10.20160627.

245. Zhao, B. TNF-induced osteoclastogenesis and inflammatory bone resorption are inhibited by transcription factor RBP-J / B. Zhao [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*, 2012;209(2):319–34.

246. Zhou, H. The development and function of dendritic cell populations and their regulation by miRNAs / H. Zhou, L. Wu // *Protein & cell*, 2017;8(7):501–13.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А
(обязательное)

**БЛАНК ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА
НА НАЛИЧИЕ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI**

Ф. И. О. пациента _____ Пол ____ Возраст ____ лет
Телефон: 8 (__) _____ Отделение _____ № истории болезни (амб. карты) _____

Диагноз (выберете из перечня)

- Ревматоидный артрит M05-M06
- Узелковый полиартериит M30.0
- Полиартериит с поражением легких (Черджа-Стросса) M30.1
- Слизисто-кожный лимфонулярный синдром (Кавасаки) M30.3
- Некротизирующий респираторный гранулематоз (Вегенера) M31.3
- Синдром дуги аорты (Такаясу) M 31.4
- Гигантоклеточный артериит с ревматической полимиалгией M31.5
- Микроскопический полиартериит M31.7
- Системная красная волчанка M32
- Дерматополимиозит M33
- Системная склеродермия (системный склероз) M34
- Синдром Шегрена M35.0

Критерии включения в анализ

- Прием ингибиторов протонной помпы (Омес, Нексиум, Нольпаза и др.) в течение последних двух недель
- Прием препаратов висмута (Де-Нол, Вентрисол, Бисмофальк и др.) в течение последних четырех недель
- Прием антибиотиков в течение последних четырех недель
- Информированное согласие о проведении ЭГДС с быстрым уреазным тестом для диагностики *H.pylori* получено

Дата _____

Подпись пациента _____

Данные ЭГДС

Отдел ЖКТ Эндоскоп. Картина	Пищевод	Кардиальный отдел желудка	Тело желудка	Антральный отдел и область привратника	Луковица ДПК
Гиперемия (+ / -)					
Отек (+ / -)					
Геморрагии (число)					
Эрозии (число)					
Язва(число,размер)					

Метод диагностики Helicobacter pylori: быстрый уреазный тест

Результат исследования

- Helicobacter pylori выделена
- Helicobacter pylori не выделена

Дата _____

Подпись врача _____

Индекс DAS28

DAS28 рассчитывается с помощью ЧБС и ЧПС, оцененных на 28 суставах, общей оценки пациента (ВАШ) и уровня СОЭ (СРБ) по следующим формулам:

$$\text{DAS28(СРБ)} = 0,56 \times \sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28 \times \sqrt{\text{ЧПС}} + 0,36 \times \text{lognat}(\text{СРБ} + 1) + 0,014 \times \text{Общая оценка пациентом (ВАШ)} + 0,96;$$

$$\text{DAS28(СОЭ)} = 0,56 \times \sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28 \times \sqrt{\text{ЧПС}} + 0,70 \times \text{lognat}(\text{СОЭ}) + 0,014 \times \text{Общая оценка пациентом (ВАШ)}.$$

28 оцениваемых суставов:

- а) плечевые;
- б) локтевые;
- в) лучезапястные;
- г) 1-й МФС;
- д) 2–5-й ПМФС;
- е) 1–5-й ПФС, коленные суставы.

Опросник**HAQ для оценки функциональной способности****в повседневной жизни у пациентов РА.****Анкета оценки здоровья (HAQ). Функциональный индекс (FDI)**

Ф. И. О. _____ Дата _____

В этом разделе мы стремимся узнать, как заболевание влияет на Ваши функциональные возможности в повседневной жизни. Вы можете расширить ответы дополнительными комментариями на дополнительных листах.

Пожалуйста, отметьте только один вариант ответа, который наиболее точно описывает Вашу обычную способность к самообслуживанию и выполнению других функций ЗА ПЕРИОД ПРОШЕДШЕЙ НЕДЕЛИ.

Можете ли Вы?	Без затруднений (0)	С некоторыми трудностями (1)	С большими трудностями (2)	Не могу выполнить (3)
I. Одевание и уход за собой				
1. Самостоятельно одеться, включая завязывание шнурков на обуви и застегивание пуговиц?				
2. Вымыть голову?				
II. Вставание				
3. Встать с обычного стула без подлокотников?				
4. Лечь и подняться с кровати?				
III. Прием пищи				
5. Разрезать кусок мяса?				
6. Поднести ко рту наполненный стакан или чашку?				
7. Открыть новый пакет молока?				
IV. Прогулки				
8. Гулять по улице по ровной поверхности?				
9. Подняться вверх на 5 ступенек?				

Пожалуйста, отметьте, КАКИМИ ПРИСПОСОБЛЕНИЯМИ Вы обычно пользуетесь для выполнения перечисленных выше действий:

_____ Трость (палка) _____ Специальные приспособления:

- _____ Волкер* (крючки для застегивания пуговиц)
- _____ Костыли, застежки-молнии, удлиненный рожок
- _____ Инвалидная коляска для обуви и т. п.
- _____ Специальные или с утолщенными ручками приспособления
- _____ Специальные или с возвышенным сиденьем стулья
- _____ Другие, укажите: _____

*Специальная опорная рама, обычно с четырьмя точками опоры на землю, которая дает опору для Ваших рук и с помощью которой облегчается пребывание в горизонтальном положении, а также Ваше передвижение.

Пожалуйста, отметьте, в какой области деятельности Вы обычно **НУЖДАЕТЕСЬ В ПОСТОРОННЕЙ ПОМОЩИ**:

- _____ Одевание и уход за собой. _____ Прием пищи.
- _____ Вставание. _____ Прогулки.

Пожалуйста, отметьте только один вариант ответа, который наиболее точно описывает Вашу обычную способность к самообслуживанию и выполнению других функций **ЗА ПЕРИОД ПРОШЕДШЕЙ НЕДЕЛИ**.

Можете ли Вы?	Без затруднений (0)	С некоторыми трудностями (1)	С большими трудностями (2)	Не могу выполнить (3)
V. Гигиена				
10. Полностью вымыться и вытереться?				
11. Принять ванну?				
12. Сесть и встать с унитаза?				
VI. Достижимый радиус действия				
13. Достать и опустить вниз предмет весом около 2 кг (например, пакет муки), находящийся выше уровня Вашей головы?				
14. Нагнуться, чтобы поднять с пола упавшую одежду?				
VII. Сила кистей				
15. Открыть дверь автомобиля?				
16. Открыть банку с навинчивающейся крышкой, если она предварительно уже была распечатана?				
17. Открывать и закрывать водопроводный кран?				

Продолжение табл.

VIII. Прочие виды деятельности				
18. Ходить по магазинам, выполнять другие поручения?				
19. Садиться и выходить из машины?				
20. Выполнять работу по дому, например пылесосить, или в саду, во дворе?				

Пожалуйста, отметьте, КАКИМИ ПРИСПОСОБЛЕНИЯМИ Вы обычно пользуетесь для выполнения перечисленных выше действий:

_____ Приподнятое сиденье для унитаза

_____ Поручни для облегчения залезания

_____ Сиденье для принятия ванны / вылезания из ванны

_____ Захват для снятия крышек

_____ Удлиняющие захваты для предметов ранее распечатанных банок

_____ Удлиняющие приспособления в ванной комнате

Другие: (укажите: _____)

Пожалуйста, отметьте, в какой области деятельности Вы обычно НУЖДАЕТЕСЬ В ПОСТОРОННЕЙ ПОМОЩИ:

_____ Гигиена. _____ Сила костей и открывание предметов.

_____ Достижимый радиус действий. ___ Прочие виды деятельности вне дома и по дому.