

## **УРОВЕНЬ АУТОАНТИТЕЛ В КРОВИ ИНФИЦИРОВАННЫХ *H. PYLORI* БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ**

**Мохонова Е.В., Лапин В.А., Мелентьев Д.А., Новиков Д.В.,  
Неумоина Н.В., Перфилова К.М., Неумоина М.В., Трошина Т.А.,  
Шутова И.В., Новиков В.В.**

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

**Резюме.** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) повышает риск заболеваний, связанных с воспалением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, в частности гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Причина в его способности вызывать хронический иммунный ответ, провоцируя повреждение слизистой оболочки и развитие этих заболеваний. Кроме того, обсуждается роль *H. pylori* в инициации широкого спектра аутоиммунных заболеваний. Целью настоящего исследования явилась оценка в крови инфицированных *H. pylori* больных хроническим гастритом уровня аутоантител – маркеров различных аутоиммунных заболеваний. Были использованы образцы цельной периферической крови 267 первичных пациентов с хроническим гастритом в стадии обострения. Наличие *H. pylori* в желудочном соке пациентов определяли методом ПЦР в реальном времени. Иммуноферментным методом определяли уровень в крови аутоантител к двухцепочечной и одноцепочечной ДНК, аутоантител к тиреоглобулину, тиропероксидазе, ревматоидный фактор, аутоантител класса IgG к циклическому цитруллинированному пептиду, аутоантител классов IgM и IgG к бета-2-гликопротеину. Средний уровень ревматоидного фактора в сыворотке крови был одинаковым у пациентов, инфицированных и не инфицированных *H. pylori*, и не превышал нормы. Уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду – одному из наиболее чувствительных маркеров ревматоидного артрита – был повышен у всех пациентов, но оказался статистически значимо ниже у пациентов, инфицированных *H. pylori*, по сравнению с неинфицированными. Классическими маркерами аутоиммунных заболеваний щитовидной железы являются аутоантитела к тиреоглобулину, тиропероксидазе. В крови больных, инфицированных *H. pylori*, обнаружено повышение концентрации аутоантител к тиреоглобулину, тиропероксидазе по сравнению с неинфицированными, но медианный уровень этих антител не выходил за пределы нормы. Не было обнаружено различий между нор-

### **Адрес для переписки:**

Мохонова Екатерина Валерьевна  
ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора  
603950, Россия, г. Нижний Новгород,  
ул. Малая Ямская, 71.  
Тел.: 8 (987) 740-99-18.  
E-mail: ekaterinamohonova@yandex.ru

### **Address for correspondence:**

Ekaterina V. Mokhonova  
I. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute  
of Epidemiology and Microbiology  
71 Malaya Yamskaya St  
Nizhniy Novgorod  
603950 Russian Federation  
Phone: +7 (987) 740-99-18.  
E-mail: ekaterinamohonova@yandex.ru

### **Образец цитирования:**

Е.В. Мохонова, В.А. Лапин, Д.А. Мелентьев, Д.В. Новиков, Н.В. Неумоина, К.М. Перфилова, М.В. Неумоина, Т.А. Трошина, И.В. Шутова, В.В. Новиков «Уровень аутоантител в крови инфицированных *H. pylori* больных хроническим гастритом» // Медицинская иммунология, 2023. Т. 25, № 2. С. 339-348. doi: 10.15789/1563-0625-ALI-2371

© Мохонова Е.В. и соавт., 2023  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### **For citation:**

E.V. Mokhonova, V.A. Lapin, D.A. Melentyev, D.V. Novikov, N.V. Neumoina, K.M. Perfilova, M.V. Neumoina, T.A. Troshina, I.V. Shutova, V.V. Novikov "Autoantibody levels in blood of *H. pylori*-infected patients with chronic gastritis", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2023, Vol. 25, no. 2, pp. 339-348. doi: 10.15789/1563-0625-ALI-2371

© Mokhonova E.V. et al., 2023  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.15789/1563-0625-ALI-2371

мой инфицированных и неинфицированных хеликобактером пациентов на уровне серологического маркера системной красной волчанки – аутоантител против двухцепочечной ДНК и аутоантител против одноцепочечной ДНК. Уровень маркера тромботического риска у пациентов с системной красной волчанкой – аутоантител классов IgG и IgM к  $\beta$ 2-гликопротеину – также находился в пределах нормы. Однако у больных, инфицированных хеликобактером, он даже оказался статистически значимо ниже, чем у неинфицированных. Таким образом, не было получено данных о повышении уровня маркеров аутоиммунной патологии, тестируемых в крови инфицированных *H. pylori* пациентов с хроническим гастритом в стадии обострения, что, однако, не позволяет сделать однозначный вывод об отсутствии влияния *H. pylori* на развитие иммунологических сдвигов, связанных с аутоиммунными заболеваниями.

*Ключевые слова:* *Helicobacter pylori*, хронический гастрит, аутоантитела, аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреозит

## AUTOANTIBODY LEVELS IN BLOOD OF *H. PYLORI*-INFECTED PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS

Mokhonova E.V., Lapin V.A., Melentyev D.A., Novikov D.V.,  
Neumoina N.V., Perfilova K.M., Neumoina M.V., Troshina T.A.,  
Shutova I.V., Novikov V.V.

*I. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation*

**Abstract.** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) increases the risk of diseases associated with mucous membrane inflammation of gastrointestinal tract, in particular, gastritis, stomach ulcers, and duodenal ulcers. It may also induce a chronic immune response, causing damage to the mucous membrane and development of these diseases. In addition, the role of *H. pylori* in the initiation of a wide range of autoimmune diseases is discussed. The aim of this study was to assess the level of autoantibodies – markers of various autoimmune diseases in the blood of *H. pylori*-infected patients with chronic gastritis. We used samples of whole peripheral blood from 267 primary patients with chronic gastritis in the acute stage. The presence of *H. pylori* in gastric juice from patients was determined using real-time PCR. The level of autoantibodies to double-stranded and single-stranded DNA, autoantibodies to thyroglobulin, thyroid peroxidase, concentration of rheumatoid factor, IgG autoantibodies to the cyclic citrullinated peptide, IgM and IgG autoantibodies to beta(2)-glycoprotein were determined by the enzyme immunoassay. The average level of rheumatoid factor in blood serum was similar for *H. pylori*-infected and non-infected patients, and did not exceed the normal values. The level of antibodies to cyclic citrullinated peptide, one of the sensitive markers of rheumatoid arthritis, was increased in all patients, being, however, significantly lower in *H. pylori*-infected patients compared with non-infected persons. Autoantibodies to thyroglobulin, thyroid peroxidase are considered classic markers of autoimmune diseases of the thyroid gland. In blood of *H. pylori*-infected patients we have found an increased concentration of autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase in comparison with non-infected ones, but the average level of these antibodies did not exceed the normal range. Any differences in the levels of systemic lupus erythematosus serological markers, i.e., autoantibodies to double-stranded and single-stranded DNA, were found between *H. pylori*-infected and non-infected patients. The levels of thrombosis risk marker in patients with systemic lupus erythematosus (IgG and IgM autoantibodies to beta(2)-glycoprotein) were also within the normal ranges. However, in *H. pylori*-infected patients, it even turned out to be statistically significantly lower than in non-infected ones. Thus, no data have been obtained on increased levels of the tested markers of autoimmune pathology in blood of *H. pylori*-infected patients with chronic gastritis at the acute stage. However, this does not allow us to make an unambiguous conclusion that the influence of *H. pylori* does not affect the development of immunological changes associated with autoimmune diseases.

*Keywords:* *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, autoantibodies, autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, autoimmune thyroiditis

## Введение

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) колонизирует слизистую оболочку, увеличивает риск заболеланий, связанных с воспалением слизистой желудочно-кишечного тракта, в частности гастрита, язвы желудка и лимфомы лимфоидной ткани слизистой оболочки. В развитии воспаления слизистой принимают участие Th1-, Th17-, Th22-популяции лимфоцитов [4, 12, 33]. В свою очередь, Т-регуляторы оказывают ингибирующее действие, вызывая толерогенные эффекты, приводящие к развитию хронического воспаления [10]. Активация Th17-клеток потенциально способна индуцировать также аутоиммунные сдвиги [32]. В слизистой оболочке обнаружена повышенная продукция таких цитокинов, как IL-17, IL-23, IL-33, потенцирующих аутоиммунные процессы [6, 23]. Существует достаточно большое количество работ по исследованию возможных связей между инфицированием *H. pylori* и аутоиммунными заболеваниями разной природы. Стартовой точкой в развитии аутоиммунной патологии считается мимикрия ряда структур *H. pylori*, приводящая к перекрестным реакциям иммунной системы, вызывающим повреждение слизистой оболочки и индукции аутоиммунных сдвигов [7]. Тем не менее представленные в настоящее время данные противоречивы и не дают однозначного ответа о роли *H. pylori* в развитии аутоиммунных сдвигов. Так, в отношении патогенеза хронического гастрита допускается, что вторичное аутоиммунное заболевание желудка может быть вызвано длительной персистенцией *H. pylori*, но «первичный» аутоиммунный гастрит также существует как отдельная форма заболевания [9, 25]. Роль хронического инфицирования *H. pylori* в развитии аутоиммунного гастрита была предположена на основе наличия положительной корреляции между аутоантителами против белков желудка и антителами, специфичными к антигенам *H. pylori*. Однако эта связь не была подтверждена другими авторами [14, 21]. В ряде работ указывается на возможность ассоциации хеликобактерной инфекции с аутоиммунной патологией, но при этом ставится акцент на необходимости проведения дальнейших исследований [7, 8, 9].

Таким образом, известно, что иммунологический ответ, вызванный *H. pylori*, является важным фактором, определяющим повреждение слизистой оболочки желудка и возможную инициацию аутоиммунных проявлений. Однако механизмы, приводящие к развитию аутоиммунных заболеваний других органов и тканей, далеко не изучены.

**Целью настоящего исследования** явилась оценка уровня аутоантител — маркеров различных аутоиммунных заболеваний — в крови больных хроническим гастритом в стадии обострения.

## Материалы и методы

В работе использовали образцы цельной периферической крови 267 первичных больных с хроническим гастритом в стадии обострения, проходивших лечение в клинике инфекционных болезней ФБУН «ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора.

Забор крови производили путем пункции локтевой вены в утренние часы натощак. Кровь забирали в вакуумные пробирки с натриевой солью этилендиаминтетраацетата (ЭДТА) (Vacuette, Германия). Для получения плазмы кровь центрифугировали 15 минут при 3000 об/мин, после чего плазму отделяли от сгустка, разливали на аликвоты в пластиковые микропробирки (эппендорфы, Италия) и хранили при -20 °С до момента проведения исследований.

Пациентам с гастритами провели эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с забором желудочного сока из антрального отдела желудка. Наличие или отсутствие *H. pylori* определяли в желудочном соке методом ПЦР в реальном времени с использованием набора «РеалБест ДНК *Helicobacter pylori*» производства АО «Вектор-Бест», Россия.

Пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли лица с *H. pylori*-ассоциированными гастритами (133 человека), а во вторую — с гастритами, не связанными с *H. pylori*-инфекцией (134 человека). Исследования проводили согласно биоэтическим и этическим принципам, установленным Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (г. Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2013 г. (г. Форталеза, Бразилия)). В соответствии со статьей 24 конституции РФ и Хельсинкской декларацией (1964) все пациенты дали информированное согласие на использование биологического материала в научном исследовании.

С помощью твердофазного ИФА определяли содержание аутоантител — маркеров различных аутоиммунных заболеваний — у пациентов с гастритами в стадии обострения. Для определения уровня аутоантител к ревматоидному фактору («ВектоРевматоидный фактор класса М»), одноцепочечной и двухцепочечной ДНК («Векто-ssДНК-IgG» и «Векто-dsДНК-IgG»), тиреоглобулину и тиреопероксидазе («Анти-ТГ-ИФА-БЕСТ» и «Анти-ТПО-ИФА-БЕСТ») использовали диагностические наборы фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) согласно инструкции производителя. Содержание аутоантител класса IgG к циклическому цитруллинированному пептиду (Anti-CCP high sensitive) и аутоантител IgG/M к бета-2-гликопротеину I (Anti-beta-2-Glycoprotein I IgG/IgM ELISA) определяли с помощью тест-систем фирмы ORGENTEC (Германия).

Учет результатов проводили спектрофотометрически при длине волны 450 нм на микропланшетном ридере Infinite M200 Pro (TECAN, Австрия) с использованием программного обеспечения Magellan 7.2 (TECAN, Австрия). Анализ полученных данных проводили в программном обеспечении Microsoft Excel (Microsoft, США). Статистический обсчет проводили в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США).

## Результаты

Определение ревматоидного фактора в крови обследованных больных показало, что его уровень в среднем не превышал норму (20 Ед/мл) как у положительных по *H. pylori*, так и отрицательных по *H. pylori* пациентов. Статистически значимых различий между группами больных выявлено не было. Среди пациентов первой группы (90 пациентов с *H. pylori*) только у 4 больных уровень ревматоидного фактора был выше нормы. Из тестированных больных второй группы (90 пациентов без *H. pylori*) уровень ревматоидного фактора в крови был повышен у 5 человек. Положительные по *H. pylori* больные имели медиану уровня антител против ревматоидного фактора, равную 5,472 (4,500-7,354), отрицательные по *H. pylori* – медиану, соответствующую 5,003 (4,263-6,975) Ед/мл (рис. 1).

В крови пациентов с хроническим гастритом содержание антител к циклическому цитруллинированному пептиду было повышено во всех случаях и в среднем увеличивалось более чем в четыре раза в сравнении с верхним пределом

нормы (20 Ед/мл). Однако у лиц, инфицированных *H. pylori*, уровень антител был статистически значимо ниже, чем у лиц, не инфицированных *H. pylori*. Положительные по *H. pylori* больные имели медиану содержания антител против циклического цитруллинированного пептида, равную 74,73 (68,23-86,47), отрицательные по *H. pylori* – медиану, соответствующую 89,50 (77,46-105,4) Ед/мл (рис. 2).

Уровень антител к тиреоглобулину в крови положительных по *H. pylori* больных статистически значимо превышал уровень данных антител у пациентов, отрицательных по *H. pylori*. Однако содержание данных антител в обеих группах было в пределах нормы (100 МЕ/мл). Лишь у нескольких пациентов наблюдалось повышение содержание аутоантител к тиреоглобулину (9 из 136 *H. pylori*-положительных и 8 из 131 *H. pylori*-отрицательных обследованных). Положительные по *H. pylori* больные имели медиану уровня антител против тиреоглобулина, равную 51,15 (42,41-64,12), отрицательные по *H. pylori* – медиану, соответствующую 38,80 (36,53-43,18) МЕ/мл (рис. 3).

Аналогичные данные были получены при определении уровня антител к тиреопероксидазе. При норме, находящейся в пределах 30 Ед/мл, отрицательная по *H. pylori* группа обследованных имела медиану, равную 16,50 (14,68-23,36) Ед/мл. Показатели выше нормы имели 21 из 130 больных. Группа положительных по *H. pylori* пациентов имела медиану, равную 18,41 (16,14-23,54) Ед/мл. Выше нормы уровень аутоантител к тиреопероксидазе был у 19 больных из 136. При этом различия между группами были статисти-

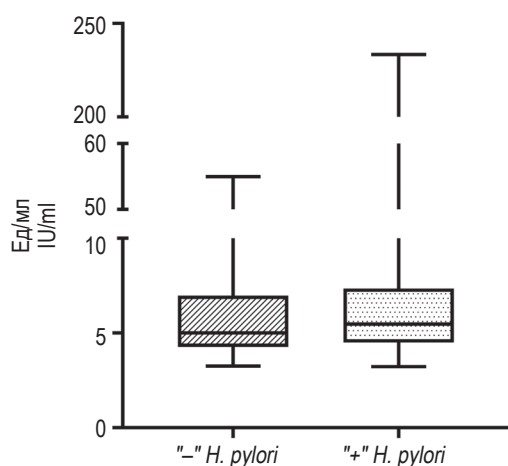


Рисунок 1. Уровень ревматоидного фактора класса IgM в крови больных хроническим гастритом в стадии обострения

Figure 1. Level of IgM rheumatoid factor in the blood of patients with chronic gastritis in the acute stage

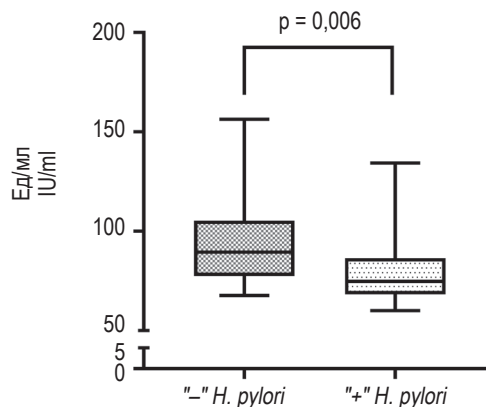
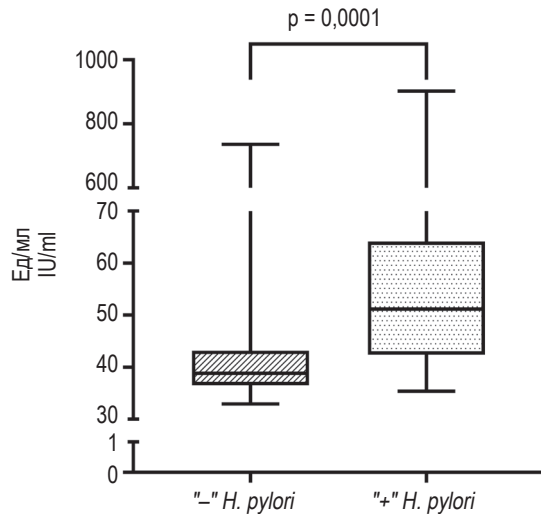


Рисунок 2. Уровень аутоантител циклическому цитруллиновому пептиду класса IgG в крови больных хроническим гастритом в стадии обострения

Примечание.  $p = 0,006$  статистически значимые отличия при  $p \leq 0,05$ .

Figure 2. Level of IgG autoantibodies to cyclic citrulline peptide in the blood of patients with chronic gastritis in the acute stage

Note.  $p = 0.006$  significant differences at  $p \leq 0.05$ .

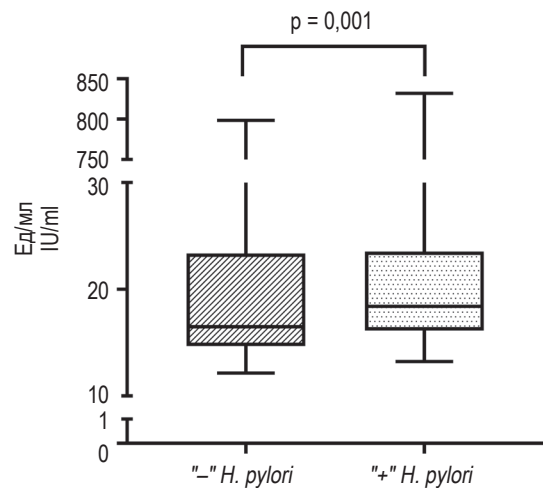


**Рисунок 3.** Уровень аутоантител к тиреоглобулину класса IgG в крови больных хроническим гастритом в стадии обострения

Примечание.  $p = 0,0001$  статистически значимые отличия при  $p \leq 0,05$ .

Figure 3. Level of IgG autoantibodies to thyroglobulin in the blood of patients with chronic gastritis in the acute stage

Note.  $p = 0.0001$  significant differences at  $p \leq 0.05$ .

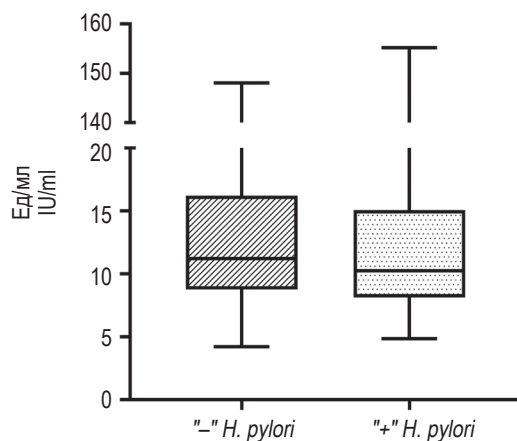


**Рисунок 4.** Уровень аутоантител к тиреопероксидазе класса IgG в крови больных хроническим гастритом в стадии обострения

Примечание.  $p = 0,001$  статистически значимые отличия при  $p \leq 0,05$ .

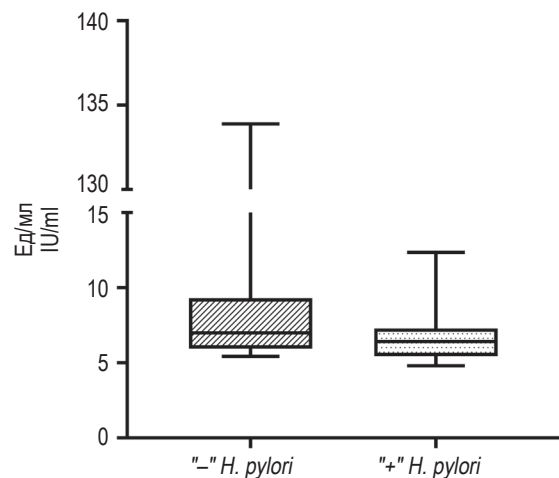
Figure 4. Level of IgG autoantibodies to thyroperoxidase in the blood of patients with chronic gastritis in the acute stage

Note.  $p = 0.001$  significant differences at  $p \leq 0.05$ .



**Рисунок 5.** Уровень аутоантител к одноцепочечной ДНК класса IgG в крови больных хроническим гастритом в стадии обострения

Figure 5. Level of IgG autoantibodies to single-stranded DNA in the blood of patients with chronic gastritis in the acute stage



**Рисунок 6.** Уровень аутоантител к двухцепочечной ДНК класса IgG в крови больных хроническим гастритом в стадии обострения

Figure 6. Level of IgG autoantibodies to double-stranded DNA in the blood of patients with chronic gastritis in the acute stage

чески значимы и медиана содержания антител у положительных по *H. pylori* больных была выше, чем у отрицательных по *H. pylori* больных. Однако медианы уровня данных антител в обеих группах не выходили за пределы нормы, а частота обнаружения лиц с повышенным содержанием аутоантител практически не различалась (рис. 4).

Для аутоантител против одноцепочечной ДНК у пациентов, положительных и отрицательных по *H. pylori*, их содержание было в пределах нормы (до 20 Ед/мл). Статистически значимых различий не выявлено. Группа положительных по *H. pylori* пациентов имела медиану, равную 10,26 (8,13-15,07) Ед/мл. Показатели выше нормы были у 15

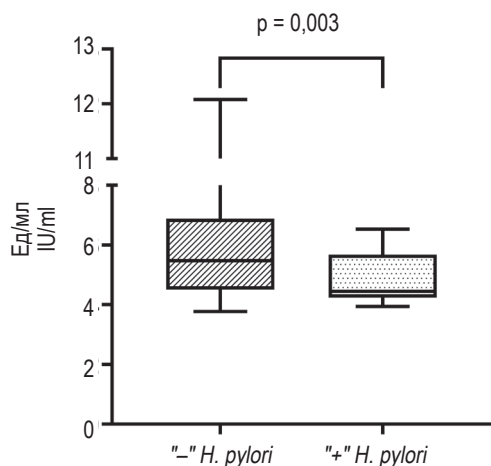


Рисунок 7. Уровень аутоантител к  $\beta_2$ -гликопротеину класса IgM в крови больных хроническим гастритом в стадии обострения

Примечание.  $p = 0,003$  статистически значимые отличия при  $p \leq 0,05$ .

Figure 7. Level of IgM autoantibodies to  $\beta_2$ -glycoprotein in the blood of patients with chronic gastritis in the acute stage

Note.  $p = 0.003$  significant differences at  $p \leq 0.05$ .

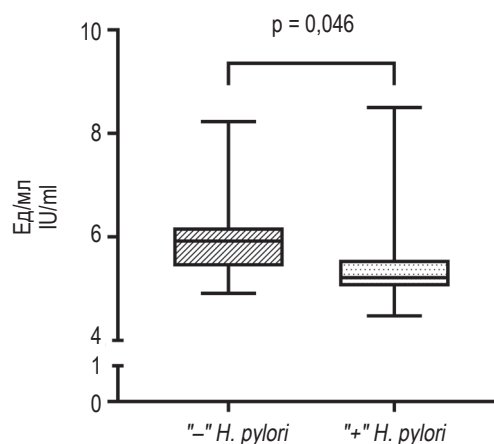


Рисунок 8. Уровень аутоантител к  $\beta_2$ -гликопротеину класса IgG в крови больных хроническим гастритом в стадии обострения

Примечание.  $p = 0,046$  статистически значимые отличия при  $p \leq 0,05$ .

Figure 8. Level of IgG autoantibodies to  $\beta_2$ -glycoprotein in the blood of patients with chronic gastritis in the acute stage

Note.  $p = 0.046$  significant differences at  $p \leq 0.05$ .

из 88 человек. Группа отрицательных по *H. pylori* пациентов имела медиану, равную 11,22 (8,75-16,22) Ед/мл. Показатели выше нормы были у 16 из 90 тестируемых больных (рис. 5).

Для аутоантител против двухцепочечной ДНК обнаруживалась аналогичная картина. Из 20 отрицательных по *H. pylori* больных повышенное содержание антител выявлено только у одного больного. В группе больных, положительных по *H. pylori*, не было выявлено лиц, с содержанием аутоантител против двухцепочечной ДНК выше нормы (20 Ед/мл). Группа положительных по *H. pylori* пациентов имела медиану, равную 6,41 (5,44-7,28) Ед/мл, а группа отрицательных по *H. pylori* пациентов имела медиану, равную 6,99 (5,94-9,29) Ед/мл (рис. 6).

При анализе содержания антител класса IgM к  $\beta_2$ -гликопротеину в крови больных с гастритами наблюдалось статистически значимое повышение уровня данных антител у *H. pylori*-отрицательных пациентов по сравнению с *H. pylori*-положительными пациентами. Группа отрицательных по *H. pylori* пациентов имела медиану, равную 5,47 (4,50-6,88) Ед/мл. Из 20 больных, у которых отсутствовала хеликобактерная инфекция, уровень антител был выше нормы (8 Ед/мл) у трех пациентов. Группа положительных по *H. pylori* пациентов имела медиану, равную 4,44 (4,23-5,67) Ед/мл. Ни у одного из 20 тестируемых *H. pylori*-положительных больных не выявлено повышенного содержания данных аутоантител. Медиана уровня данных антител

в обеих группах не выходила за пределы нормы (рис. 7).

В крови больных с гастритами наблюдалось статистически значимое повышение уровня антител класса IgG к  $\beta_2$ -гликопротеину у *H. pylori*-отрицательных пациентов по сравнению с *H. pylori*-положительными пациентами. Группа отрицательных по *H. pylori* пациентов имела медиану, равную 5,91 (5,42-6,18) Ед/мл. Из 20 больных, у которых отсутствовала хеликобактерная инфекция, уровень антител был выше нормы (8 Ед/мл) у одного пациента. Группа положительных по *H. pylori* пациентов имела медиану, равную 5,21 (5,04-5,55) Ед/мл. Из 20 больных, инфицированных хеликобактером, уровень антител был выше нормы только у одного больного. Однако медиана уровня данных антител в обеих группах не выходила за пределы нормальных значений (рис. 8).

## Обсуждение

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является одним из наиболее часто изучаемых инфекционных агентов, потенциально способным запускать аутоиммунный ответ. Это связано с уникальными свойствами *H. pylori*, такими как долгосрочная выживаемость в организме хозяина и его сложные взаимодействия с иммунной системой. Предположение о возможной роли *H. pylori* в развитии аутоиммунных заболеваний возникло при эпидемиологических исследованиях и в связи с его способностью вызывать хронический иммунный ответ. Для объяснения внекишечных ауто-

иммунных проявлений инфицирования *H. pylori* были предложены различные механизмы, такие как молекулярная мимикрия, перекрестная реактивность антител, повреждение эндотелиальных клеток, микрохимизм и действие суперантигенов. В этих случаях результатом является потеря толерантности к ряду антигенов организма хозяина, продукция аутоантител и развитие аутоиммунных заболеваний, не ассоциированных напрямую с инфицированными *H. pylori* слизистыми поверхностями [7, 24].

Одним из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний является ревматоидный артрит (РА). Связь инфекции *H. pylori* с патогенезом РА является спорной. В исследованиях Yamanishi S. и соавт. было показано, что очищенная уреазная бактериальная клетка стимулирует В-лимфоциты *in vitro*, которые продуцируют аутоантитела в виде ревматоидного фактора класса IgM, и, как следствие, могут участвовать в запуске аутоиммунных реакций [24, 31]. Kobayashi F. и соавт. описали механизм активации клеточного иммунного ответа под влиянием фиксированной на поверхности *H. pylori* уреазы. TLR<sub>2</sub> иммунных клеток воспринимает уреазу как специфический лиганд. Их взаимодействие приводит к активации синтеза провоспалительных цитокинов и стимуляции В-лимфоцитов, продукции аутоантител и развитию аутоиммунных реакций [17]. Sakitani K. и соавт. на фоне *H. pylori*-ассоциированного гастрита выявили значительное повышение IL-32, который участвует в развитии иммунных реакций при РА [26]. Приведенные выше данные могут свидетельствовать о возможном влиянии *H. pylori* на развитие РА. Тем не менее не все клинические работы подтверждают это. Так Meron M.K. и соавт. показали, что уровень антител к *H. pylori* в плазме крови больных РА был аналогичным уровню, наблюдаемому у здоровых людей. Уровень антител к *H. pylori* в группе больных РА составил 80,4%, а в группе здоровых доноров 80,7% [19]. Shariaty Z. и соавт. оценили влияние инфицирования *H. pylori* на показатели активности РА. Бактерия была обнаружена у 39% обследованных. Сравнение больных, инфицированных и неинфицированных *H. pylori*, показало достоверное отличие по числу болезненных и воспаленных суставов, но не показало достоверных отличий по уровню ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду [28]. Противоположные данные получили Ebrahimi A. и соавт., которые показали, что у инфицированных *H. pylori* больных с клинической картиной ревматоидного артрита было обнаружено повышенное содержание в крови ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду в сравнении с *H. pylori* неинфицированными пациентами [13].

В нашей работе мы определяли уровень ревматоидного фактора и уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду в крови

инфицированных *H. pylori* больных хроническими гастритами в стадии обострения. Средний уровень ревматоидного фактора был одинаковым у больных, инфицированных и не инфицированных *H. pylori*, и не превышал норму. Уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду был выше нормы у всех больных, но оказался статистически значимо ниже у пациентов, инфицированных *H. pylori* в сравнении с неинфицированными лицами. Полученные результаты не позволяют сделать вывод о связи инфицирования *H. pylori* больных с хроническим гастритом с повышенным уровнем ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду. Более того, инфицированность хеликобактером характеризуется менее выраженным повышением уровня данных антител у больных гастритами, что вероятно отражает различия в сложной картине иммунных реакций в ответ на инфицирование хеликобактером больных хроническим гастритом и ревматоидным артритом. В то же время увеличенный у всех больных уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду может свидетельствовать о цитруллинировании белков слизистой оболочки, приводящем к повышению содержания данных антител на системном уровне независимо от инфицирования *H. pylori*.

В литературе встречаются неоднозначные данные о роли *H. pylori* в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, которые представлены в основном тиреоидитом Хашимото, болезнью Грейвса и атрофическим тиреоидитом. Одни исследователи указывают на то, что связи между болезнью Хашимото и инфицированием *H. pylori* не было обнаружено [5, 16, 29]. Другие исследователи, наоборот, обнаруживают эту связь [15, 18, 22].

Так, Luis D.A. и соавт. оценивали распространенность инфицирования *H. pylori* у пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. В исследовании участвовали пациенты с аутоиммунным атрофическим тиреоидитом, тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса. В качестве контроля служили пациенты с узловым нетоксичным зобом или болезнью Аддисона. Распространенность инфицирования *H. pylori* была увеличена почти вдвое у пациентов с аутоиммунным атрофическим тиреоидитом по сравнению с контрольной группой [18]. Astl J. и Sterzl I. также описали повышенную частоту встречаемости *H. pylori* у пациентов с аутоиммунными тиреоидитами [3].

Следует отметить, что аутоиммунные тиреоидиты часто обнаруживаются одновременно с другими аутоиммунными проявлениями и, что связь между патогеном и аутоиммунным тиреоидитом действительно может отражать потенциальный вклад *H. pylori* в одновременную индукцию множественных аутоиммунных заболеваний у восприимчивых людей. Точные механизмы, с по-

мощью которых воздействие микроба вызывает индукцию тиреоидного аутоиммунитета, четко не определены, хотя наиболее вероятной причиной считается молекулярная мимикрия [11].

Антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, являются основными маркерами тиреоидных аутоиммунных заболеваний, участвующих в реализации сложного механизма аутоиммунного поражения щитовидной железы. В настоящей работе мы оценили уровень данных антител у пациентов с хроническими гастритами в стадии обострения. Как для одних, так и для других антител обнаружено увеличение их уровня у больных с хеликобактерной инфекцией по сравнению с пациентами, не имеющими этой инфекции. Однако медиана уровня данных антител не выходила за пределы нормы как у *H. pylori*-положительных больных, так и *H. pylori*-отрицательных больных. Частота обнаружения лиц с повышенным содержанием аутоантител не различалась. Мы рассматриваем полученные результаты как возможное свидетельство инициации хеликобактер-ассоциированного антитиреоидного иммунного ответа, не выходящего за пределы нормы и не приводящего к повышению частоты встречаемости больных с повышенным уровнем аутоантител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе.

Среди аутоиммунных заболеваний в группу лидеров по распространенности входит системная красная волчанка. Серологической характеристикой системной красной волчанки является наличие в крови аутоантител против двойной цепи ДНК (анти-dsDNA) и аутоантител против одноцепочечной ДНК (анти-ssDNA) [20, 30]. Мы определяли содержание данных аутоантител в крови больных хроническим гастритом. Показано, что уровень антител к dsDNA и ssDNA у инфицированных и неинфицированных *H. pylori* пациентов был в пределах нормы. Полученные результаты соответствуют данным других авторов. Так, в работе Решетняк Т.М. и соавт. показано, что частота колонизации *H. pylori* в слизистой оболочке желудка у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом соответствует частоте в общей популяции [1]. Более того, представлены данные о том, что больные системной красной волчанкой инфицируются *H. pylori* реже, чем здоровые лица. В связи с этим в литературе обсуждалось значе-

ние *H. pylori* в качестве защитного фактора от развития системной красной волчанки [27].

В диагностике антифосфолипидного синдрома и/или при оценке тромботического риска у пациентов с системной красной волчанкой обычно используется определение антител классов IgM и IgG к  $\beta_2$ -гликопротеину [2]. Согласно нашим исследованиям, у больных с хеликобактерной инфекцией уровень антител классов IgM и IgG к  $\beta_2$ -гликопротеину статистически значимо был ниже по отношению к больным гастритами, не ассоциированными с хеликобактерной инфекцией, что соответствует представленным выше данным о негативной ассоциации *H. pylori* с развитием системной красной волчанки. Однако уровень антител к данному маркеру был в пределах нормы в обеих группах пациентов.

## Заключение

Таким образом, с целью оценки возможности нарушения аутоиммунного гомеостаза у больных хроническим гастритом нами с помощью ИФА проведено определение уровня антител к различным аутоантигенам. Показано, что лица с хроническим гастритом в стадии обострения не отличаются по содержанию в крови ревматоидного фактора, однонитевой и двухнитевой ДНК. В то же время обнаружены различия в содержании аутоантител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе у пациентов с хеликобактерной инфекцией по отношению к пациентам без этой инфекции. Однако медиана уровня данных антител в обеих группах находится в пределах нормы. Для аутоантител против  $\beta_2$ -гликопротеина показано, что у положительных по *H. pylori* больных их содержание статистически значимо ниже, чем у *H. pylori*-отрицательных. Повышенный уровень аутоантител у больных хроническим гастритом в стадии обострения был зарегистрирован только для аутоантител против циклического цитруллинированного пептида. Однако и в этом случае у положительных по *H. pylori* больных их содержание оказалось статистически значимо ниже, чем у *H. pylori*-отрицательных больных.

Суммируя, можно заключить, что результаты работы не позволяют сделать однозначного заключения о влиянии *H. pylori* на развитие иммунологических сдвигов, связанных с аутоиммунными заболеваниями, а сама проблема нуждается в дополнительном изучении.

## Список литературы / References

1. Решетняк Т.М., Дорошкевич И.А., Чельдиева Ф.А., Насонов Е.Л., Лила А.М., Маев И.В., Решетняк В.И. Повреждения слизистой оболочки желудка у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. Часть II: значение лекарственных препаратов и *Helicobacter pylori* // Эффективная фармакотерапия, 2020. Т. 16, № 15. С. 24-33. [Reshetnyak T.M., Doroshkevich I.A., Cheldiyeva F.A., Nasonov Ye.L., Lila A.M., Mayev I.V., Reshetnyak V.I. Damage to the gastric mucosa in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Part II Importance of Drugs and *Helicobacter pylori*. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2020, Vol. 16, no. 15, pp. 24-33. (In Russ.)]
2. Arachchillage D.R.J., Laffan M. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. *J. Haematol.*, 2017, Vol. 178, no. 2, pp. 181-195.



3. Astl J., Sterzl I. Activation of *Helicobacter pylori* causes either autoimmune thyroid diseases or carcinogenesis in the digestive tract. *Physiol. Res.*, 2015, Vol. 64, pp. 291-301.
4. Bagheri N., Salimzadeh L., Shirzad H. The role of T helper 1-cell response in *Helicobacter pylori*-infection. *Microb. Pathog.*, 2018, Vol. 123, pp. 1-8.
5. Bassi V., Marino G., Iengo A., Fattoruso O., Santinelli C. Autoimmune thyroid diseases and *Helicobacter pylori*: the correlation is present only in Graves's disease. *World J. Gastroenterol.*, 2012, Vol. 18, no. 10, pp. 1093-1097.
6. Caruso R., Pallone F., Monteleone G. Emerging role of IL-23/IL-17 axis in *H. pylori*-associated pathology. *World J. Gastroenterol.*, 2007, Vol. 13, no. 42, pp. 5547-5551.
7. Chmiela M., Gonciarz W. Molecular mimicry in *Helicobacter pylori* infections. *World J. Gastroenterol.*, 2017, Vol. 23, no. 22, pp. 3964-3977.
8. Choi Y.M., Kim T.Y., Kim E.Y., Jang E.K., Jeon M.J., Kim W.G., Shong Y.K., Kim W.B. Association between thyroid autoimmunity and *Helicobacter pylori* infection. *Korean J. Intern. Med.*, 2017, Vol. 32, no. 2, pp. 309-313.
9. Coati I., Fassan M., Farinati F., Graham D.Y., Genta R.M., Rugge M. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World J. Gastroenterol.*, 2015, Vol. 21, no. 42, pp. 12179-12189.
10. Cook K.W., Letley D.P., Ingram R.J.M., Staples E., Skjoldmose H., Atherton J.C., Robinson K. CCL20/CCR6-mediated migration of regulatory T cells to the *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. *Gut*, 2014, Vol. 63, no. 10, pp. 1550-1559.
11. Cuan-Baltazar Y., Soto-Vega E. Microorganisms associated to thyroid autoimmunity. *Autoimmun. Rev.*, 2020, Vol. 19, no. 9, 102614. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102614.
12. Dixon B.R.E., Hossain R., Patel R.V., Algoood H.M.S. Th17 Cells in *Helicobacter pylori* Infection: a Dichotomy of Help and Harm. *Infect. Immun.*, 2019, Vol. 87, no. 11, e00363-19. doi: 10.1128/IAI.00363-19.
13. Ebrahimi A., Soofizadeh B., Ebrahimi F., Moaadab S.Y., Bonyadi M., Gojazadeh M., Mahdavi A.M. Relationship between *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene A protein with clinical outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Immunol. Lett.*, 2019, Vol. 211, pp. 49-52.
14. Faller G., Steininger H., Appelmelk B., Kirchner T. Evidence of novel pathogenic pathways for the formation of antigastric autoantibodies in *Helicobacter pylori* gastritis. *J. Clin. Pathol.*, 1998, Vol. 51, no. 3, pp. 244-245.
15. Figura N., Cairano GDi., Lorè F., Guarino È., Gragnoli A., Cataldo D., Giannace R., Vaira D., Bianciardi L., Kristodhullu S., Lenzi C., Torricelli V., Orlandini G., Gennari C. The infection by *Helicobacter pylori* strains expressing CagA is highly prevalent in women with autoimmune thyroid disorders. *J. Physiol. Pharmacol.*, 1999, Vol. 50, no. 5, pp. 817-826.
16. Franceschi F., Satta M.A., Mentella M.C., Penland R., Candelli M., Grillo R.L., Leo D., Fini L., Nista E.C., Cazzato I.A., Lupascu A., Pola P., Pontecorvi A., Gasbarrini G., Genta R.M., Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* infection in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Helicobacter*, 2004, Vol. 9, no. 4, 369. doi: 10.1111/j.1083-4389.2004.00241.x.
17. Kobayashi F., Watanabe E., Nakagawa Y., Yamanishi S., Norose Y., Fukunaga Y., Takahashi H. Production of autoantibodies by murine B-1a cells stimulated with *Helicobacter pylori* urease through toll-like receptor 2 signaling. *Infect. Immun.*, 2011, Vol. 79, no.12, pp. 4791-4801.
18. Luis D.A., Varela C., Calle H., de La., Cantón R., Argila C.M., Roman A.L.S., Boixeda D. *Helicobacter pylori* infection is markedly increased in patients with autoimmune atrophic thyroiditis. *J. Clin. Gastroenterol.*, 1998, Vol. 26, no. 4, pp. 259-263.
19. Meron M.K., Amital H., Shepshelovich D., Barzilay O., Ram M., Anaya J.M., Gerli R., Bizzaro N., Shoenfeld Y. Infectious aspects and the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin. Rev. Allergy. Immunol.*, 2010, Vol. 38, no. 2-3, pp. 287-291.
20. Obara T., Toyomaki K., Uegaki Y., Kikuchi Y., Arai J., Kuroda K., Suwabe A. Prozone-like phenomenon found in chemiluminescent enzyme immunoassay using magnetic particles for measurement of serum anti-single stranded DNA antibody titers: Definition and management. *Clin. Chim. Acta*, 2018, Vol. 485, pp. 88-94.
21. Oksanen A., Sipponen P., Karttunen R., Miettinen A., Veijola L., Sarna S., Rautelin H. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in outpatients referred for gastroscopy. *Gut*, 2000, Vol. 46, no.4, pp. 460-463.
22. Papamichael K.X., Papaioannou G., Karga H., Roussos A., Mantzaris GJ. *Helicobacter pylori* infection and endocrine disorders: is there a link? *World J. Gastroenterol.*, 2009, Vol. 15, no. 22, pp. 2701-2707.
23. Pei C., Barbour M., Fairlie-Clarke K.J., Allan D., Mu R., Jiang H.R. Emerging role of interleukin-33 in autoimmune diseases. *Immunology*, 2014, Vol. 141, no. 1, pp. 9-17.
24. Radić M. Role of *Helicobacter pylori* infection in autoimmune systemic rheumatic diseases *World J. Gastroenterol.*, 2014, Vol. 20, no.36, pp.12839-12846.
25. Rugge M., Fassan M., Pizzi M., Zorzetto V., Maddalo G., Realdon S., Bernard M.D., Betterle C., Cappellesso R., Pennelli G., Boni M., Farinati F. Autoimmune gastritis: histology phenotype and OLGA staging. *Aliment Pharmacol. Ther.*, 2012, Vol. 35, no.12, pp.1460-1466.
26. Sakitani K., Hirata Y., Hayakawa Y., Serizawa T., Nakata W., Takahashi R., Kinoshita H., Sakamoto K., Nakagawa H., Akanuma M., Yoshida H., Maeda S., Koike K. Role of interleukin-32 in *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation. *Infect. Immun.*, 2012, Vol. 80, no. 11, pp. 3795-3803.
27. Sawalha A.H., Schmid W.R., Binder S.R., Bacino D.K., Harley J.B. Association between systemic lupus erythematosus and *Helicobacter pylori* seronegativity. *J. Rheumatol.*, 2004, Vol. 31, no. 8, pp. 1546-1550.
28. Shariaty Z., Sheykhan M.R., Dolatshahi S. Evaluating the effects of *Helicobacter pylori* eradication on clinical course of rheumatoid arthritis. *Razavi Int. J. Med.*, 2015, Vol. 3, no. 3, pp. 8-12.
29. Tomasi P.A., Dore M.P., Fanciulli G., Sancier F., Realdi G., Delitala G. Is there anything to the reported association between *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroiditis? *Dig. Dis. Sci.*, 2005, Vol. 50, no. 2, pp. 385-388.
30. Wang X., Xia Y. Anti-double Stranded DNA antibodies: origin, pathogenicity, and targeted therapies. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 1667. doi: 10.3389/fimmu.2019.01667.
31. Yamanishi S., Iizumi T., Watanabe E., Shimizu M., Kamiya S., Nagata K., Kumagai Y., Fukunaga Y., Takahashi H. Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by *Helicobacter pylori* urease. *Infect. Immun.*, 2006, Vol. 74, no. 1, pp. 248-256.

32. Yasuda K., Takeuchi Y., Hirota K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases. *Semin. Immunopathol.*, 2019, Vol. 41, no.3, pp. 283-297.

33. Zhuang Y., Cheng P., Liu X., Peng L., Li B., Wang T., Chen N., Li W., Shi Y., Chen W., Pang K.C., Zeng M., Mao X., Yang S., Guo H., Guo G., Liu T., Zuo Q., Yang H., Yang L., Mao F., Lv Y. Quan-ming Zou Q. A pro-inflammatory role for Th22 cells in *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Gut*, 2015, Vol. 64, no. 9, pp. 1368-1378.

**Авторы:**

**Мохонова Е.В.** — научный сотрудник лаборатории иммунохимии ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

**Лапин В.А.** — младший научный сотрудник лаборатории иммунохимии ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

**Мелентьев Д.А.** — младший научный сотрудник лаборатории иммунохимии ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

**Новиков Д.В.** — к.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

**Неумоина Н.В.** — к.м.н., главный врач клиники инфекционных болезней ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

**Перфилова К.М.** — к.м.н., заместитель главного врача клиники инфекционных болезней ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

**Неумоина М.В.** — к.м.н., заведующая отделением клиники инфекционных болезней ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

**Трошина Т.А.** — заведующая отделением клиники инфекционных болезней ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

**Шутова И.В.** — к.м.н., заведующая отделением клиники инфекционных болезней ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

**Новиков В.В.** — д.б.н., профессор, заведующий лабораторией иммунохимии ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

**Authors:**

**Mokhonova E.V.**, Research Associate, Immune Chemistry Laboratory, I. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Lapin V.A.**, Junior Research Associate, Immune Chemistry Laboratory, I. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Melentyev D.A.**, Junior Research Associate, Immune Chemistry Laboratory, I. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Novikov D.V.**, PhD (Biology), Associate Professor, Leading Research Associate, Immune Chemistry Laboratory, I. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Neumoina N.V.**, PhD (Medicine), Head Physician, Infectious Diseases Clinic, I. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Perfilova K.M.**, PhD (Medicine), Deputy Head Physician, Infectious Diseases Clinic, I. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Neumoina M.V.**, PhD (Medicine), Head of the Department, Infectious Diseases Clinic, I. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Troshina T.A.**, Head of the Department, Infectious Diseases Clinic, I. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Shutova I.V.**, PhD (Medicine), Head of the Department, Infectious Diseases Clinic, I. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Novikov V.V.**, PhD, MD (Biology), Professor, Head, Immune Chemistry Laboratory, I. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Поступила 04.06.2021

Отправлена на доработку 07.10.2021

Принята к печати 04.01.2022

Received 04.06.2021

Revision received 07.10.2021

Accepted 04.01.2022