

Бронхиальная астма и Helicobacter pylori

Ассистент кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ
Забазнова Ю.В.

Доцент кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ,
к.мед.н., **Голубова О.А.**

Ассистент кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ,
к.мед.н., **Лукашевич Г.М.**

Врач-пульмонолог ГБУ ДНР «РКБ им. М.И. Калинина» **Закомолдина Т.В.**

Helicobacter pylori

– грамотрицательная бактерия, которая обычно приобретается в детском возрасте и может устойчиво колонизировать слизистую оболочку желудка человека, поражая примерно половину населения мира. Одна из наиболее изученных бактерий.



Helicobacter pylori

- ▶ Штамм хеликобактерий, адаптировавшихся к человеку, который ни в природных, ни в лабораторных условиях не может существовать в организме других животных, включая приматов.
- ▶ Наши предки уже имели желудочную *H. pylori*, когда группа людей, в конечном итоге населившая большую часть мира, покинула Африку (более 58 тыс. лет назад).
- ▶ *H. pylori* колонизировала желудок человека уже во времена палеолита.

Helicobacter pylori

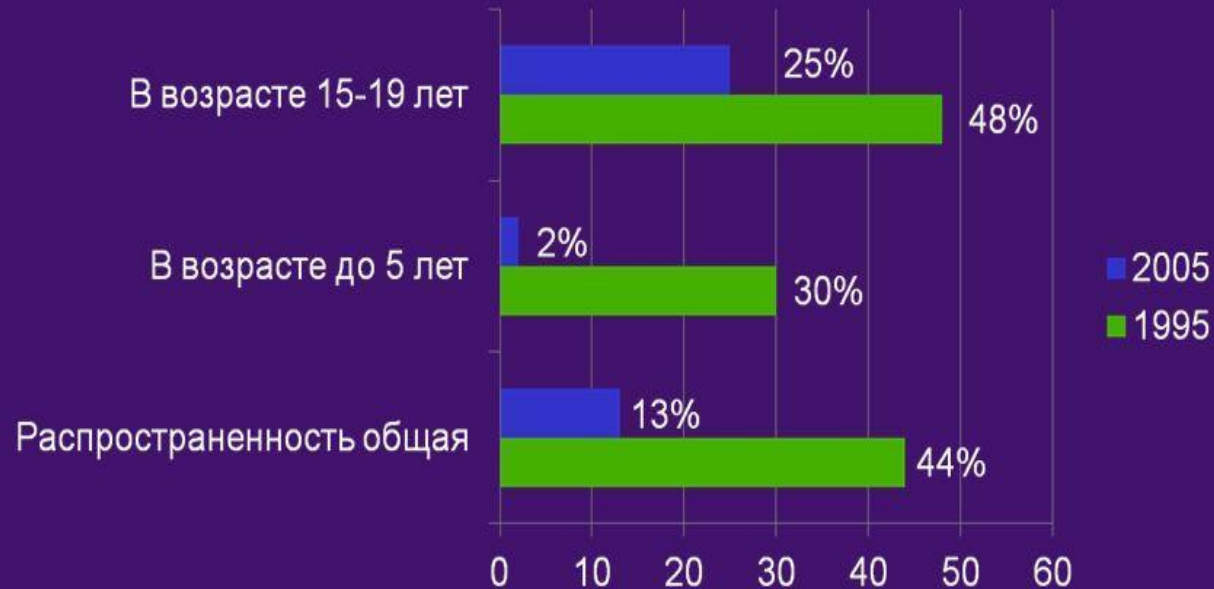
- ▶ Амфибиоз – взаимоотношения между человеком и микробом, которые могут быть как симбионтными, так и патогенными, в зависимости от конкретных обстоятельств, прежде всего от состояния иммунной системы организма (при наличии иммунодефицита) [T. Rosebury].
- ▶ В зависимости от обстоятельств, Н.р. могут себя вести как комменсалы или даже как симбионты, являясь компонентом нормальной микрофлоры желудка, но в определенных условиях могут выступать и в качестве патогена [M.J. Blaser].

Helicobacter pylori и аллергические заболевания

В последнее время документально доказано исчезновение *H. Pylori* в мировом масштабе. Так же в последнее время отмечается значительный рост аллергических заболеваний: бронхиальная астма, аллергический ринит и атопический дерматит.

Динамика распространенности инфекции *H. pylori* у детей в России

- Санкт-Петербург, Россия; 1995-2005 гг.
- Анти-*H. pylori* IgG / оценка демографических данных, социально-экономического статуса



- Низкий уровень образования родителей повышает риск инфицирования на 80% (ОР 1,8, 95% ДИ 1-3.2; $p=0,06$).
- Никакие прочие ассоциации распространенности *H. pylori* (связь с полом, типом жилья, доходом, числом вместе проживающих людей) обнаружены не были

Tkachenko MA et al. Dramatic changes in the prevalence of Helicobacter pylori infection during childhood: a 10-year follow-up study in Russia // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007;45(4):428-432.

Тенденции в распространенности бронхиальной астмы

Распространенность

1950 1960 1970 1980 1990 2000

- Страны с высокой распространенностью
- Страны с умеренной распространенностью
- Страны с низкой распространенностью

Бронхиальная астма

- ▶ Гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как приступы затруднения дыхания, удушья, свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности, и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей.
- ▶ По данным ВОЗ в 2019 г. число больных БА составило 262 миллиона человек, и было зарегистрировано 455 000 случаев смерти от этой болезни.

Влияние инфекции *H. Pylori* на течение БА

- ▶ В экспериментальных исследованиях продемонстрирована связь эрадикации *H. Pylori* с увеличением риска аллергических заболеваний. Т.о., *H. pylori* оказывает защитное действие при аллергических заболеваниях.
- ▶ Способность *H. pylori* предупреждать развитие БА может быть связана с изменением в микробиоте кишечника, развитием толерогенных дендритных клеток и хелперных Т-клеток
- ▶ Исследования на моделях мышей показали, что *H. pylori* и её компоненты играют роль в лечении БА.

Влияние инфекции *H. Pylori* на течение БА

- СагаА-положительная инфекция *H. pylori* имеет значительную обратную связь с риском развития БА и обратную связь с тяжестью астмы.
- Отсутствие контакта с инфекцией в раннем возрасте приводит к нарушению иммунной толерантности, к повышенной восприимчивости к аллергическим заболеваниям, таким как БА.

Влияние инфекции *H. Pylori* на течение БА

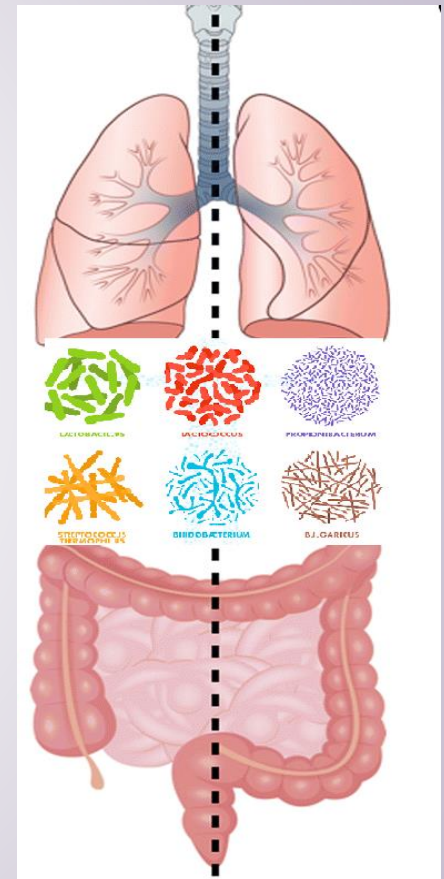
- Для БА с началом в детском возрасте обратная связь с *H. pylori* выражена сильнее, т.к. её этиология отличается от таковой при БА с манифестацией во взрослом возрасте.
- Значение *H. pylori* в отношении БА с поздним началом м.б. менее выражено, т.к. факторы риска в этом случае более неоднородны; заболевание имеет более сложный патогенез, который может отягощаться воздействием факторов внешней среды (курение, профессиональные вредности).

Взаимодействия Н.р. при БА – I

- ▶ Состав кишечной микробиоты влияет на иммунную регуляцию организма, а микробные факторы оказывают значительное влияние на развитие иммунитета, восприимчивость к БА и её патогенез.
- ▶ *H. pylori* в желудке может влиять на кишечную микробиоту, взаимодействуя с иммунной системой, и изменяя местную среду желудка: снижение уровня желудочной кислоты и гипергастринемия. Низкая кислотность способствует проникновению кислоточувствительных бактерий в дистальные отделы кишечника, изменяя состав и численность кишечной микробиоты.

Взаимодействие Н.р. при БА – I

- Ось кишечник - легкие является важным связующим звеном между кишечной микробиотой и дыхательными путями. Кишечная микробиота через ось кишечник-легкие оказывает положительное влияние на профилактику БА через метаболиты или путем модуляции иммунитета.



Взаимодействия Н.р. при БА – I

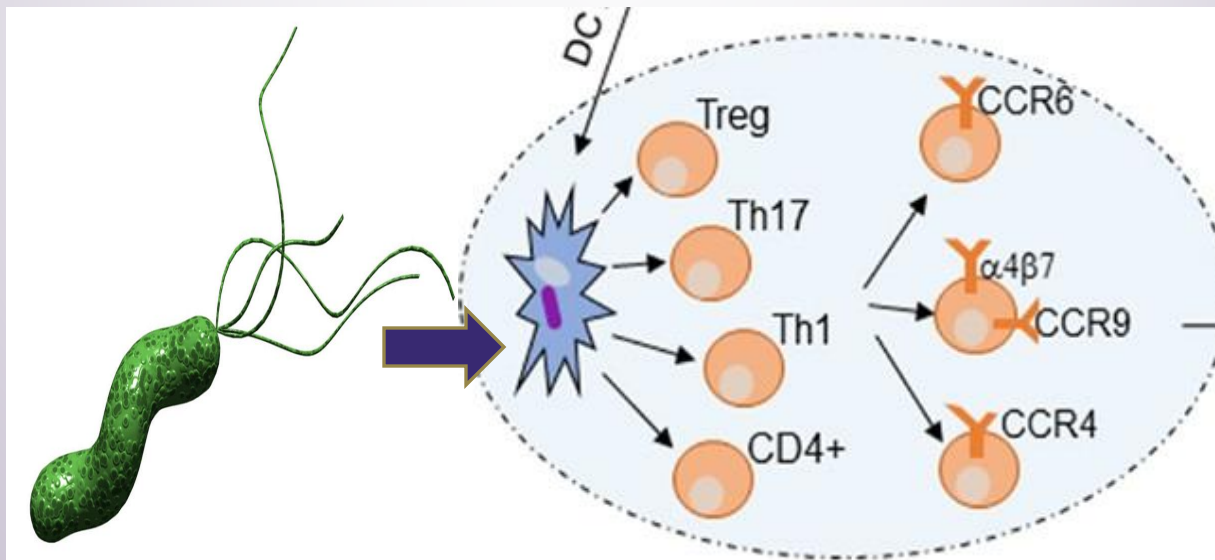
- Кишечная микробиота – регулятор кишечного эпителиального барьера и иммунного ответа, который может воздействовать на БА путем индукции толерантности и проникновения аллергена через эпителиальный барьер. Короткоцепочечные жирные кислоты, вырабатываемые микробиотой, могут предотвращать развитие БА, воздействуя на рецептор хозяина, связанный с G-белком GPR 41, формируя дифференцировку легочных иммунных клеток и уменьшая аллергическое воспаление дыхательных путей.

Взаимодействия Н.р. при БА – II

- *H. pylori* ингибирует созревание дендритных клеток (DC) и может перекодировать их в толерогенные дендритные клетки, которые не индуцируют эффекторные функции Т-клеток, а превращают наивные Т-клетки в FoxP3+Treg с высокой супрессивной активностью. FoxP3+Treg могут предотвращать воспаление дыхательных путей и гиперреактивность, предупреждая развитие БА.

Взаимодействия Н.р. при БА - II

- ▶ γ-глутамилтранспептидаза и вакуолярный цитотоксин (VacA) - факторы вирулентности *H. pylori* - играют ключевую роль в развитии дендритных клеток.

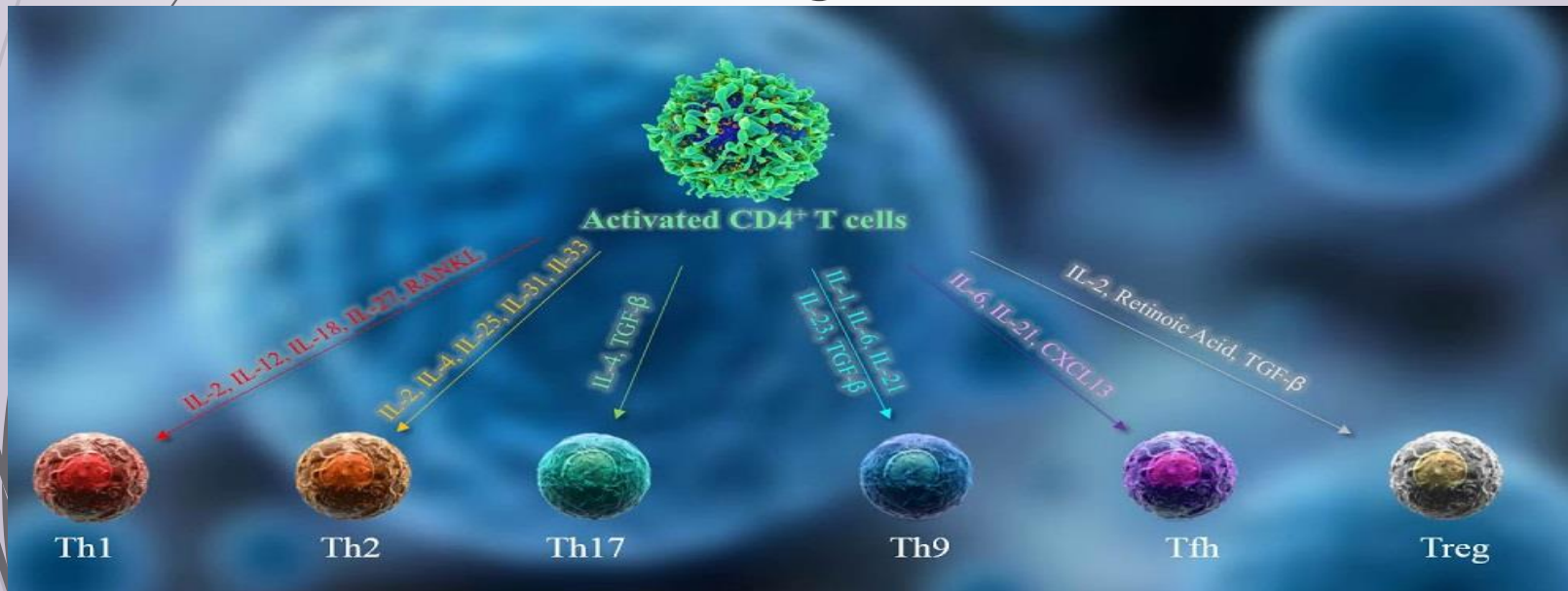


Взаимодействия Н.р. при БА - II

- ▶ Н. Pylori продуцирует уреазу, которая активирует NLRP3, компонент цитоплазматических воспалительных пузырьков, и стимулирует ось TLR2 / NLRP3 / IL-18. IL-18 на этой оси является ключевым цитокином для выполнения Treg своей функции, IL-18, продуцируемый дендритными клетками, является не только основой для превращения CD4+ Т-клеток в Treg, но и для выполнения Treg своей функции.

Взаимодействия Н.р. при БА - III

- Наивные CD4⁺ Т-клетки дифференцируются в Th1, Th2, Th17 и Treg. Баланс Th1/Th2 и баланс Th17/Treg играют важную роль в возникновении и персистировании астмы, а развитие БА можно предупредить, при доминирующем соотношении Th1 и Treg.



Взаимодействия Н.р. при БА - III

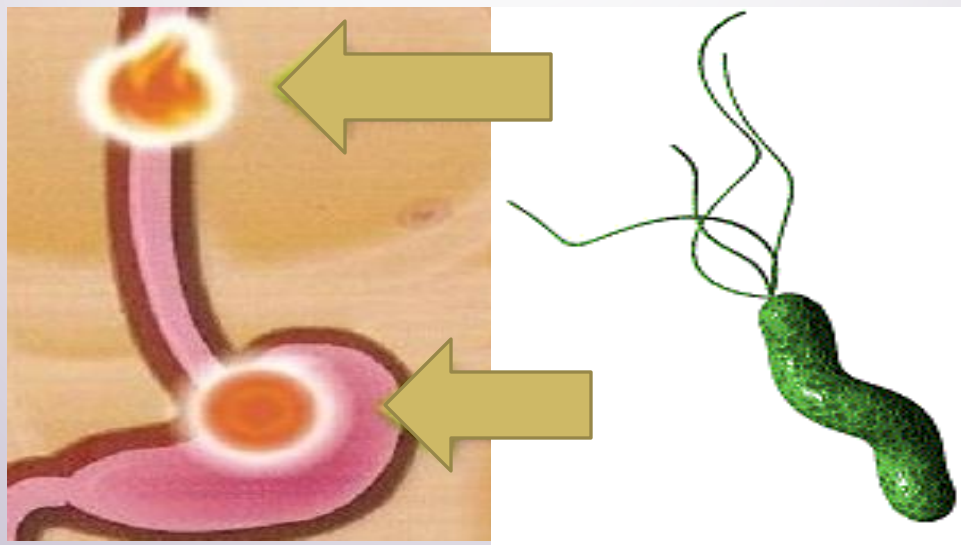
- ▶ Th2-зависимые иммунные реакции у генетически восприимчивых лиц могут вызывать аллергические заболевания, в т.ч. БА. *H. pylori* влияет на баланс Th1/Th2, через влияние на гормоны желудка. Снижение уровня соматостатина и увеличение выработки гастрина подавляет Th2-ответ и способствует Th1-ответу.
- ▶ Т.о., происходит стимулирование воспалительной реакции Th1 и ингибирование Th2-опосредованной аллергической астматической реакции.

Взаимодействия Н.р. при БА - III

- ▶ Клетки Treg и Th17 – антагонисты. Избыток IL-17 отмечается при хроническом аллергическом воспалении дыхательных путей. У лиц, инфицированных Н.р. значительно повышен уровень IL-10(+) Treg в периферической крови, что коррелирует со снижением концентрации IgE в плазме.
- ▶ Treg может напрямую подавлять воспаление дыхательных путей и гиперреактивность при БА.

Взаимодействия Н.р. при БА - IV

H. pylori, фактически защищая от ГЭРБ, может защищать и от бронхиальной астмы, так как у части пациентов БА развивается вследствие ГЭРБ.



Новые возможности лечения БА

- ▶ Белок, активирующий нейтрофилы *H. pylori* (Hp-NAP), основной фактор вирулентности *H. pylori*, является модулятором с противовоспалительной активностью против Th2 для профилактики аллергических реакций, опосредованных IgE. Hp-NAP - член обширного надсемейства ферритиноподобных белков, которые представляют собой гомополимеры из 12 тетрагелеобразных пучковых субъединиц, содержащих лиганды железа, и представители которых в основном выполняют ДНК-защитные функции в условиях голодания. Hp-NAP играет важную роль в защитном влиянии *H. pylori* при аллергических заболеваниях и является одним из кандидатов для новой стратегии профилактики и защиты от аллергических заболеваний.

Новые возможности лечения БА

- ▶ Защитный эффект при астме может быть достигнут за счет усиления Treg-ответа, что является доступной в настоящее время мишенью для лечения БА и является очень перспективным путем лечения.
- ▶ Коррекция дисбиоза кишечника.

Положительные эффекты Н.р. при БА

- ▶ *H. pylori* способствует иммунной толерантности, изменяя состав и численность кишечной микробиоты, которая, в свою очередь, оказывает профилактическое и защитное действие при БА по оси кишечник-легкие.
- ▶ Дендритные клетки могут быть перепрограммированы *H. pylori* в толерогенные дендритные клетки, которые способствуют выработке Treg с высокой ингибирующей активностью.
- ▶ Доминирующее соотношение Th1 и Treg играет важную роль в профилактике БА и защите от нее.
- ▶ Профилактика ГЭРБ.
- ▶ *H. Pylori* и её компоненты оказывают определенное профилактическое и терапевтическое действие при БА (потенциал Hp-NAP).

Выводы

В последнее время становится более очевидным сложное, индивидуальное взаимодействие *H. Pylori*, которое требует дальнейшего более детального изучения. Появляется все больше исследований, описывающих положительные внешние эффекты *H.p.* Особое внимание уделяется нарушениям энергетического гомеостаза (ожирению, сахарному диабету) и взаимосвязи с аллергическими заболеваниями, в частности БА. Обратная связь между *H. pylori* и БА, аллергическим ринитом и атопией становится все более изученной, так же рассматриваются возможности применения эффектов *H.p.* посредством её компонентов для профилактики и лечения данных заболеваний. Так же следует отметить, что колонизация *H. pylori* снижает риск заболеваний пищевода.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

