

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

РОЛЬ *HELICOBACTER PYLORI* В РАЗВИТИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕК

Казанцева Э.П.¹,
Фролов А.М.¹,
Фролов М.А.¹,
Новикова Е.А.²,
Мугулов К.Ш.²,
Козлова К.С.²,
Волчанский К.И.²,
Максимова С.А.²,
Пилипенко М.О.²

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Россия)

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Казанцева Эльвира Павловна,
e-mail: eli_fadeeva@inbox.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Блефарит является одним из самых распространённых заболеваний глаз: на него приходится 23,3 % от общего числа пациентов с воспалительными заболеваниями глаз во всём мире. Среди этих пациентов 40,2 % обращаются за амбулаторной помощью. При этом заболеваемость блефаритом в 1,5–2 раза выше у женщин, чем у мужчин. Ведущими факторами развития блефарита являются как общие (поражение желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, системное применение кортикостероидов и др.), так и местные (атопический и себорейный дерматиты или розацеа). Основными возбудителями данного заболевания являются представители *Staphylococcus* spp. (*S. aureus*, *S. epidermidis*). Как правило, заболевание манифестирует среди пациентов 30–50 лет, при этом у женщин в возрасте от 40 до 45 лет 80 % блефаритов оказываются стафилококковой природы. В настоящее время в литературных источниках имеются сообщения о потенциальной связи между инфекцией, вызванной *Helicobacter pylori*, и развитием хронического блефарита, однако данные весьма противоречивы.

Цель исследования. Провести анализ особенностей взаимосвязи *Helicobacter pylori* и воспалительных заболеваний век.

Материалы и методы исследования. Проведены поиск и анализ литературных источников в базах данных Web of Science, PubMed, Google Scholar, а также в РИНЦ в период с 2000 по 2022 г.

Заключение. В обзоре проанализированы и обобщены патогенетические механизмы связи хронического блефарита и *Helicobacter pylori*. Проведён анализ многочисленных исследований, которые дают основание предполагать возможную роль инфекции *Helicobacter pylori* в развитии и течении воспалительных заболеваний век (блефаритов). Основными патогенетическими аспектами в этих исследованиях являются: хроническое воспаление век и желудочно-кишечного тракта (антигенная мимикрия); выделение токсичных веществ из ротовой полости (аммиака, нитрита водорода, цианистого водорода и других вызывающих опосредованное воспаление конъюнктивы и хряща век); присутствие *Helicobacter pylori* в слезе.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, хроническое воспаление, воспаление, дисфункция эндотелия, оттисковая цитология, блефариты

Для цитирования: Казанцева Э.П., Фролов А.М., Фролов М.А., Новикова Е.А., Мугулов К.Ш., Козлова К.С., Волчанский К.И., Максимова С.А., Пилипенко М.О. Роль *Helicobacter pylori* в развитии воспалительных заболеваний век. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 108-116. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.13

Статья поступила: 29.08.2023

Статья принята: 13.08.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

THE ROLE OF *HELICOBACTER PYLORI* IN THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATORY EYELID DISEASES

Kazantseva E.P.¹,
Frolov A.M.¹,
Frolov M.A.¹,
Novikova E.A.²,
Mugulov K.S.²,
Kozlova K.S.²,
Volchanskiy K.I.²,
Maximova S.A.²,
Pilipenko M.O.²

¹ Peoples' Friendship University of Russia
named after Patrice Lumumba
(Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow 117198,
Russian Federation)

² I.M. Sechenov First Moscow State
Medical University (Sechenov University)
(Bolshaya Pirogovskaya str. 2, build. 4,
Moscow 119991 Russian Federation)

Corresponding author:
Elvira P. Kazantseva,
e-mail: eli_fadeeva@inbox.ru

ABSTRACT

Background. Blepharitis is one of the most common eye diseases: it accounts for 23.3 % of the total number of patients with inflammatory eye diseases worldwide. 40.2 % of these patients seek outpatient care. The incidence of blepharitis is 1.5–2 times higher in women than in men. The leading factors in the development of blepharitis are both general (gastrointestinal tract diseases, diabetes mellitus, hypertension, systemic use of corticosteroids, etc.) and local (atopic and seborrheic dermatitis or rosacea). The main causative agents of this disease are *Staphylococcus* spp. (*S. aureus*, *S. epidermidis*). As a rule, the disease manifests itself in patients aged 30–50 years, while in women aged 40 to 45 years, 80 % of blepharitis are of staphylococcal origin. Currently, there are reports in the literature about a potential link between *Helicobacter pylori* infection and the development of chronic blepharitis, but the data are very contradictory.

The aim of the study. To analyze the features of the relationship between *Helicobacter pylori* and inflammatory eyelid diseases.

Materials and methods. We conducted a search and analysis of literary sources in the Web of Science, PubMed and Google Scholar databases, as well as in the Russian Science Citation Index database for the period from 2000 to 2022.

Conclusion. The review analyzes and summarizes the pathogenic mechanisms of the relationship between chronic blepharitis and *Helicobacter pylori*. We carried out an analysis of numerous studies, which give grounds to assume a possible role of *Helicobacter pylori* infection in the development and course of inflammatory eyelid diseases (blepharitis). The main pathogenic aspects in these studies are: chronic inflammation of the eyelids and gastrointestinal tract (antigenic mimicry); excretion of toxic substances from the oral cavity (ammonia, hydrogen nitrite, hydrogen cyanide and other substances causing indirect inflammation of the conjunctiva and eyelid cartilage); the presence of *Helicobacter pylori* in tears.

Key words: *Helicobacter pylori*, chronic inflammation, inflammation, endothelial dysfunction, impression cytology, blepharitis

Received: 29.08.2023
Accepted: 13.08.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Kazantseva E.P., Frolov A.M., Frolov M.A., Novikova E.A., Mugulov K.S., Kozlova K.S., Volchanskiy K.I., Maximova S.A., Pilipenko M.O. The role of *Helicobacter pylori* in the development of inflammatory eyelid diseases. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 108-116. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.13

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время неугасаемый интерес среди профильных специалистов вызывает определение взаимосвязи между микроорганизмом *Helicobacter pylori* (рис. 1) и заболеваниями глаз, такими как блефарит, синдром Шёгрена, центральная серозная хориоретинопатия, увеит и др. [1]. Взаимосвязь между данными группами заболеваний и инфекцией *Helicobacter pylori* до сих пор является неизученной. Кроме того, большинство патофизиологических аспектов данной взаимосвязи представляют научный интерес для учёных.

Общие причины блефарита встречаются чаще, нежели частные (глистные инвазии, сахарный диабет, авитаминозы, иммунодефициты, заболевания кожи (угревая сыпь, псориаз, себорея, экзема), заболевания ЛОР-органов (хронический ринит, гайморит), зубочелюстной системы, а также желудочно-кишечного тракта (гастрит, колит, панкреатит, цирроз печени и др.)) [3]. *Helicobacter pylori* оказывает как локальное, так и системное воздействие, провоцирует воспалительные и аутоиммунные процессы, которые приводят к патологическим реакциям в различных органах и системах, включая и орган зрения.

В целом связь между блефаритом и инфекцией *Helicobacter pylori* не зависит от клинической картины [3, 4], пока их единственным общим фактором является хроническое воспаление века и желудочно-кишечного тракта. Эпителиальные клетки желудка высвобождают цитокины, такие как интерлейкины (IL), которые действуют как провоспалительные стимулы, способствуя высво-

бождению других цитокинов и воспалительному состоянию в сочетании с гистамином от дегрануляции тучных клеток [4]. Механизмы антигенной мимикрии могут влиять на экстрадигестивные органы [5, 6].

Поколения свободных радикалов и перекисное окисление липидов имеют решающее значение для развития воспаления; *Helicobacter pylori* может повысить уровень оксида азота в сыворотке крови или в тканях [7], вызывая вазодилатацию, воспаление и иммунную модуляцию. Данные многочисленных исследований указывают на потенциальную патогенетическую прямую или косвенную роль инфекции *Helicobacter pylori* в развитии и прогрессировании заболеваний, не связанных с желудочно-кишечным трактом, в том числе и блефарита. Кроме того, за последние несколько лет было опубликовано большое количество работ, которые, несомненно, подтверждают участие *Helicobacter pylori* в патогенезе и других глазных заболеваний, однако выводы учёных остаются противоречивыми [2].

ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ *HELICOBACTER PYLORI*

Вид бактерий *Helicobacter pylori* был впервые обнаружен в конце XIX в. В 2005 г. учёные доказали, что *Helicobacter pylori* провоцирует гастрит, и были награждены Нобелевской премией. До этого открытия преобладало мнение, что среда желудка полностью стерильна. Тем не менее, *Helicobacter pylori* ассоциировалась с другими заболеваниями, проявляющимися в виде расстрой-

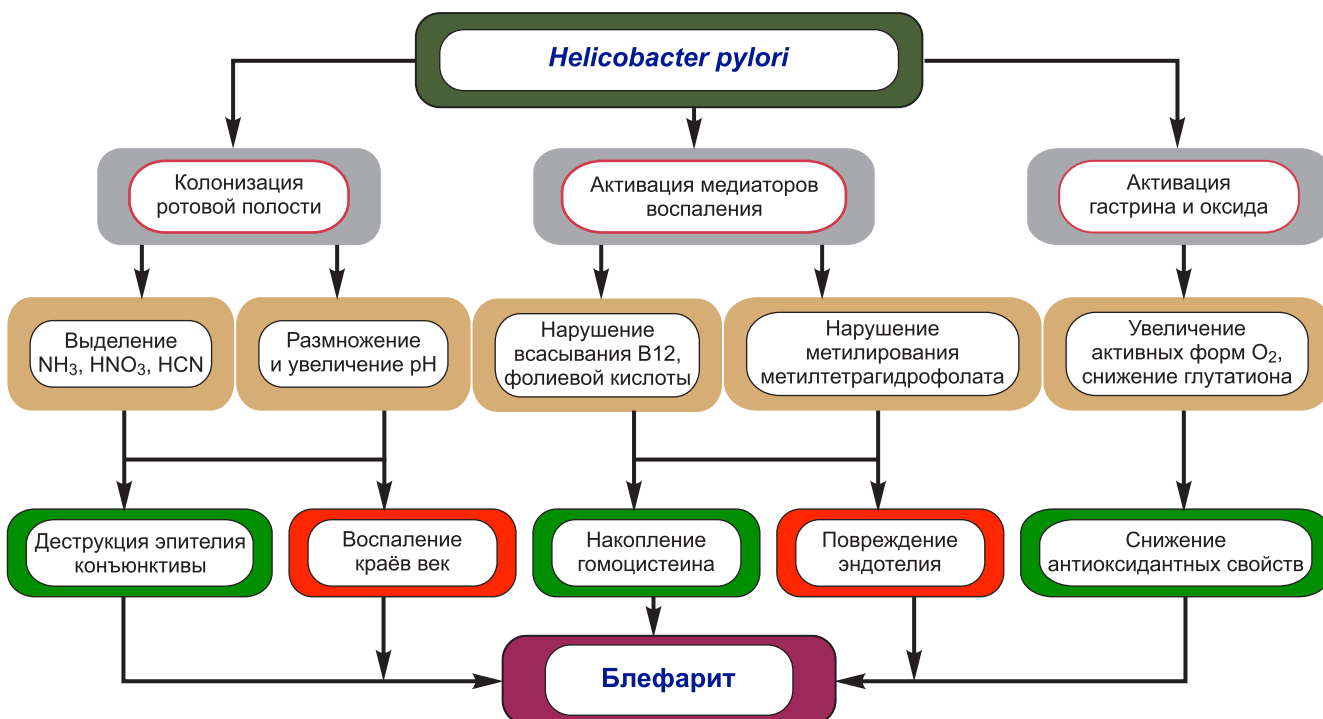


РИС. 1.

Возможные патогенетические аспекты блефарита и инфекции *Helicobacter pylori* [2]

FIG. 1.

Possible pathogenic aspects of blepharitis and *Helicobacter pylori* infection [2]

ства желудка, ещё в 1980 г., когда об этой бактерии заявили миру Робин Уоррен и Барри Маршалл [8, 9]. На сегодня данным микроорганизмом инфицирована примерно половина населения земли, при этом большинство заражены высоковирулентными штаммами бактерии, но только у 20 % развиваются тяжёлые заболевания желудка [10].

Путь передачи *Helicobacter pylori* до конца не изучен. Считается, что основным путём передачи *Helicobacter pylori* является фекально-оральный, однако не исключён и половой [11, 12].

Большую распространённость *Helicobacter pylori* имеет в Африке, где 79,1 % заражённых. Самые низкие показатели распространённости регистрируются в Океании (24,4 %) [13].

Helicobacter pylori ассоциируется с хроническим активным гастритом, а также хорошо изучена в отношении пептической язвы, лимфомы лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой, и аденокарциномы желудка [14]. Также *Helicobacter pylori* связана с рядом других заболеваний желудочно-кишечного тракта: воспалительным заболеванием кишечника, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, неалкогольной жировой болезнью печени, карциномой печени, желчнокаменной болезнью и холециститом [6]. Кроме того, дерматологические, метаболические, сердечно-сосудистые, неврологические и глазные заболевания также связаны с этим микроорганизмом [6, 15]. Боль и дискомфорт в животе, тошнота, отрыжка и потеря аппетита являются общими симптомами. Другие симптомы включают чрезмерную отрыжку, вздутие живота, потерю веса и изжогу. Тяжесть заболевания и резистентность к терапии будет зависеть от вирулентности штамма [15].

Обнаруживается *Helicobacter pylori* с помощью различных методов диагностики. Существуют как инвазивные, так и неинвазивные методы. Инвазивные методы включают эндоскопическое исследование, гистологию, экспресс-уреазный тест и бактериальный посев. Неинвазивные методы включают дыхательный тест на мочевины, тест на антиген кала, серологические и молекулярные диагностические подходы [16]. Также используется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени для диагностики *Helicobacter pylori* и его генов вирулентности.

Лечение *Helicobacter pylori* подразумевает стандартизированные схемы терапии, в которых используются ингибиторы протонной помпы (ИПП) и антибактериальные препараты (амоксциллин или метронидазол/кларитромицин) – такая терапия называется «тройной». Из-за уменьшения эффективности тройной терапии в последнее время чаще используют квадριвалентную терапию, в которую, помимо антибиотиков и ИПП, входят препараты висмута. Курс длится 14 дней [15].

МОРФОЛОГИЯ БАКТЕРИИ *HELICOBACTER PYLORI*

Helicobacter pylori является грамотрицательной, неспорообразующей, спиралевидной (классифицируется

как изогнутая), микроаэрофильной (требует O_2 в более низкой концентрации, чем в атмосфере), жгутиковидной бактерией. Характеризуется возможной персистенцией в организме человека в виде S-образной, C(U)-образной и коккоидной форм [16]. Спиралевидная (S-образная) форма обеспечивает успешную подвижность бактерии, в то время как коккоидная форма обеспечивает лучшую выживаемость в агрессивных условиях среды и способность колонизировать слизистый слой желудка [17]. Палочка неспирохетной бактерии (длина 3 мкм, диаметр около 0,5 мкм) обычно колонизирует слизистую оболочку желудка [8].

H. pylori является лофотрихом; один из полусферических полюсов её клеток снабжён пучком жгутиков, число которых варьирует от 4 до 7. Жгутики обеспечивают подвижность бактерии и, соответственно, её вирулентность [17, 18].

Helicobacter pylori свойственна ультраструктура прокариотических клеток. Цитоплазма этой бактерии характеризуется наличием электронно-плотного рибонуклеопротеидного комплекса, образованного скоплениями рибосом и центрально расположенным нуклеоидом. Снаружи имеется клеточная стенка. В естественных условиях имеет микрокапсулу и способна образовывать биоплёнки, снижающие её восприимчивость к нескольким антибиотикам, что приводит к мутациям устойчивости к антибиотикам и дальнейшим трудностям с уничтожением бактерии [19].

ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ *HELICOBACTER PYLORI*

Для выживания в гиперацидных, неблагоприятных условиях желудка *Helicobacter pylori* синтезирует ряд факторов патогенности, позволяющих ей существовать в кислой среде и оказывать повреждающее действие на слизистую желудка [19]. Можно выделить четыре этапа для успешной колонизации и персистенции инфекции после попадания в желудок: 1) выживание в кислой среде; 2) продвижение к клеткам эпителия посредством подвижности; 3) прикрепление к клеткам хозяев посредством адгезинов; 4) индуцирование повреждения тканей путём высвобождения токсинов [20].

В кислой среде желудка *Helicobacter pylori* выживает с помощью фермента уреазы, которая позволяет модулировать кислую pH окружающей среды [21]. Под действием уреазы мочевины превращается в аммиак и другие полезные соединения, повышающие pH желудочного сока. Таким образом, слизь, выстилающая стенку желудка, становится менее вязкой, что позволяет бактерии легче перемещаться через неё [22].

Следующим важным фактором патогенности является подвижность бактерии, которая опосредована 4–7 подвижными жгутиками на оболочке бактерии [16]. Жгутики представляют собой сложный орган, состоящий из трёх частей: базального тела, крючка и нити. В них входит несколько типов белковых субъединиц:

FlaA, расположенный во внешней области жгутика, и FlaB, находящийся у основания. Флагеллины – это семейство белков, присутствующих в жгутикообразных бактериях. Они играют решающую роль в подвижности бактерий. Мутация в генах, кодирующих эти белки, может привести бактерию к неспособности колонизировать слизистую желудка. Отмечается, что при мутации в гене, кодирующем FlaA, штамм *Helicobacter pylori* не может продуцировать жгутики, а при мутации штамма с дефицитом FlaB жгутики продуцируются [23]. Было продемонстрировано снижение адгезивной способности штамма *Helicobacter pylori* с дефицитом FlaB [24]. Помимо подвижности, жгутики также способны вызывать воспаление и играть активную роль в формировании биоплёнки [25].

Факторами патогенности, способствующими прикреплению *Helicobacter pylori* к клеткам эпителия желудка, являются адгезины. Самыми изученными на сегодня являются BabA (blood-antigen binding protein A) и SabA (sialic acid-binding adhesin). Также к адгезинам относятся OipA (outer inflammatory protein A), HopQ (*Helicobacter pylori* outer membrane protein), липопротеины A и B, ассоциированные с адгезией (AlpA/AlpB, adherence-associated lipoprotein A/B), белки теплового шока (HSP60), DupA (duodenal ulcer-promoting gene), а также фосфолипиды [26]. Факторы, непосредственно повреждающие клетки эпителия слизистой оболочки желудка, определяют как ключевые факторы патогенности. К ним относятся CagA (cytotoxin-associated gene A), VacA (vacuolating cytotoxin A), γ -глутамилтрансфераза [27]. Ген *CagA* содержится в цитотоксин-ассоциированном острове патогенности гена (*cagPAI*, cytotoxin-associated gene pathogenicity island) у высоковирулентных штаммов *Helicobacter pylori*. *CagPAI* несёт по меньшей мере 6 генов, гомологичных системе секреции IV типа (T4SS), действующей как молекулярный шприц, который вводит бактериальный белок CagA в цитоплазму клетки желудка хозяина. CagA локализуется на внутренней поверхности плазматической мембраны посредством фосфатидилсерина и вызывает изменение передачи сигналов в клетку-хозяина, что влияет на пролиферацию клеток хозяина [20]. Выяснено, что *Helicobacter pylori*-опосредованная доставка CagA к эпителиальным клеткам желудка запускает онкогенный путь YAP (yes-associated protein), что способствует канцерогенезу желудка [28].

Вакуолизирующий цитотоксин (VacA) играет решающую роль в патогенности *Helicobacter pylori* [26]. VacA является многофункциональным токсином и способен воздействовать на клетки хозяина, вызывая вакуолизацию, некроз и апоптоз. VacA может быть встроен в мембрану клетки и представлять собой канал анионной селекции. За счёт этого VacA работает как колониестимулирующий патоген, помогая оттоку бикарбоната и органических анионов от *Helicobacter pylori* в цитоплазму хозяина. Было обнаружено, что VacA запускает реакцию эндоплазматического ретикулума, активируя аутофагию и индуцируя апоптоз [20].

ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА ИНВАЗИЮ *HELICOBACTER PYLORI*

Трансляция *Helicobacter pylori* в организм человека всегда контролируется иммунной системой. Хорошо известно, что воспалительная реакция является маркером иммунного ответа. При персистенции *Helicobacter pylori* очаг воспаления затрагивает в основном эпителиальные клетки желудка. В этом случае в воспалительном ответе участвуют нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки (DC, dendritic cells), которые мигрируют к очагу инфекции через системный кровоток [19, 29].

При контакте DC с антигенными детерминантами *Helicobacter pylori* происходит аутокринная активация пула незрелых CD4⁺ T-клеток, которые дифференцируются в T-хелперы (Th, T helpers) 1 за счёт продукции IL-12 [19]. Th1-лимфоциты являются основными эффекторными клетками воспаления, направленного против инвазии *Helicobacter pylori* [28]. Помимо этого, в иммунном ответе участвуют следующие воспалительные цитокины: IL-1, IL-6, IL8, фактор некроза опухоли (TNF, tumor necrosis factor) α и интерферон (IFN) γ [19, 30].

Начальный иммунный ответ Th1-клеток направлен на полную элиминацию инфекционных агентов. Однако было экспериментально показано, что вакуолизирующий цитотоксин (VacA) оказывает иммуносупрессивное действие на клетки иммунной системы, подавляя выработку IL-23 DC. Кроме того, в белках теплового шока (HspB) *Helicobacter pylori* подавляет пролиферацию T-клеток, потенцируя ингибирующую роль регуляторных T-клеток (Treg) как во врождённом, так и в адаптивном иммунном ответе [19].

Существует несколько стадий гуморального иммунного ответа при инфекции *Helicobacter pylori*. При инвазии *Helicobacter pylori* в слизистую оболочку желудка первичный иммунный ответ включает синтез IgM. Вторым этапом является выработка IgA плазматическими клетками в собственной пластинке слизистой оболочки желудка. Нарушение сборки полимера sIgA при дисплазии эпителиальных клеток приводит к персистенции *Helicobacter pylori*. После этого плазматические клетки переключаются на синтез IgG [28, 31]. Третья стадия наступает при неэффективности первых двух стадий после того, как антиген *Helicobacter pylori* попадает в кровь и связывается с антителами, образуя циркулирующие иммунные комплексы. На четвёртом этапе присоединяется комплемент-зависимая реакция. Дальнейшая персистенция *Helicobacter pylori* приводит к усилению синтеза цитокинов, содержание которых зависит от их поступления в кровь и участия системного иммунного ответа в воспалительной реакции. На последней, пятой, стадии может произойти аутоиммунная деструкция собственной оболочки желудка [28].

Иммуногенность антигенов *Helicobacter pylori* невысока, поэтому достаточное количество антител против *Helicobacter pylori* не образуется. Также важна способность внеклеточной уреазы, адсорбированной на поверхности бактерий, связывать антитела и удаляться

с поверхности в составе иммунного комплекса, защищающего *Helicobacter pylori* от лизиса [32].

Взаимодействие между *Helicobacter pylori* и Th2-лимфоцитами остаётся неясным. Существует предположение, что путь дифференцировки Th2-клеток незрелых лимфоцитов не занимает важную роль в иммунном ответе, поскольку активируется Th1-клеточный компонент иммунной системы. В то же время было показано, что уровень IgG является надёжным индикатором персистенции *Helicobacter pylori*. У инфицированных людей Th2-ответ индуцирует выработку IgG1, в то время как Th1-ответ способствует значительному повышению общего уровня IgG2 за счёт выработки IL-2 и IFN-γ. Титры IgG2 у инфицированных *Helicobacter pylori*, особенно у пациентов с язвенной болезнью, выше, чем титры IgG1 [19].

Таким образом, персистенция *Helicobacter pylori* в организме человека сопровождается выраженным иммунным ответом на бактериальную инвазию, который впоследствии сменяется иммунной толерантностью. Данный факт может свидетельствовать о симбиотических отношениях между *Helicobacter pylori* и хозяином.

ВЛИЯНИЕ *HELICOBACTER PYLORI* НА ГЛАЗНУЮ ПОВЕРХНОСТЬ

Инфекция *Helicobacter pylori* чрезвычайно распространена и, как считается, поражает более 50 % населения мира. *Helicobacter pylori* может быть вовлечена в развитие аутоиммунных, дерматологических, офтальмологических и кардиологических заболеваний в дополнение к неврологическим, респираторным и эндокринным заболеваниям, тем самым являясь предметом активного изучения для учёных [2, 11, 12].

J.S. Mindel и E.W. Rosenberg в 1997 г. впервые описали *Helicobacter pylori* и глазную патологию. Авторы указывали, что бактерия может провоцировать появление таких офтальмологических проблем, как блефарит, конъюнктивит, эписклерит и кератит с краевыми инфильтратами [14].

На сегодня список глазных заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* инфекцией, существенно расширился. Изучаются общие патогенетические аспекты *Helicobacter pylori* и глаукомы, увеита, синдрома сухого глаза у пациентов с синдромом Шёгрена, центральной серозной хориоретинопатией, MALT-лимфомой конъюнктивы.

Под термином «блефарит» объединяется большая группа разнообразных заболеваний глаз, сопровождающихся воспалением краёв век [33]. Основные причины блефарита до конца не изучены; он может быть связан с бактериальной инфекцией глаз, симптомами сухости глаз и некоторыми типами кожных заболеваний, такими как розовые угри. В работе Z. Daković и соавт. 7 пациентов с глазной розацеа имели клинические и серологические признаки присутствия *Helicobacter pylori*. После эрадикации данной бактериальной инфекции улучшение симптомов розацеа произошло у всех испытуемых. Было также отмечено, что лица с окулярным типом ро-

зацеа ответили на лечение лучше, чем больные с кожной формой [34]. Глазные проявления розацеа чаще являются двусторонними. Обычно поражаются веки, конъюнктива и роговица. Офтальморозацеа проявляется в виде блефарита, дисфункции мейбомиевых желез, гордеолума и халазиона, телеангиэктазии края век, жжения, зуда, сухости глаз, слезотечения, ощущения «инородного тела», слезотечения [34, 35].

С дерматологической точки зрения, диагноз блефарита ставится, если на краю века наблюдается одно или несколько поражений в сочетании с негранулематозной воспалительной реакцией. Себорейный блефарит диагностируют при наличии следующих признаков: жирные чешуйки и/или корочки; усиление покраснения и изменчивость цвета кожи; клинические признаки на туловище, волосистой части головы и лице (включая веки). Смешанный тип дерматита или блефарита диагностируется, если наблюдается одно или несколько поражений, соответствующих критериям обеих систем классификации, описанных ранее [33, 36].

Было проведено несколько исследований, предполагающих возможную этиологическую роль *Helicobacter pylori* в развитии розацеа. Связь между себореей и *Helicobacter pylori* представляется более неопределённой, хотя о ней сообщают и другие авторы [34, 37, 38]. Кроме того, себорейный дерматит может наблюдаться в сочетании с другими кожными заболеваниями, такими как блефарит и розацеа глаз, розацеа, а также с вульгарными угрями [7, 36]. Следовательно, можно утверждать, хотя и с некоторой неопределённостью, что проблемы с желудочно-кишечным трактом взаимосвязаны с наличием блефарита.

О наличии *Helicobacter pylori* в слезе и носовых выделениях человека известно с 2016 г. Турецкие учёные A. Batioglu-Karaaltin и соавт. [39] проводили исследование, которое включало 80 пациентов с жалобами на диспепсические расстройства с эндоскопией и биопсией антрального отдела желудка. Всего у каждого пациента в исследовании было взято 5 образцов: 2 образца слёзной секреции, 2 образца мазка слизистой оболочки носа и 1 биопсия антрального отдела желудка, – которые были исследованы методами ПЦР, состоящими из гена, кодирующего фермент уреазы *glmM* (*ureC*), и специфичного для *Helicobacter pylori* гена, кодирующего 16S рРНК. Также были зарегистрированы индекс симптомов рефлюкса и офтальмологические жалобы пациентов. Выявленные показатели положительности гена, кодирующего 16S рРНК *Helicobacter pylori*, в биопсиях желудка составили 55 %, в биопсиях слизистой носа – 11,2 %, в слезе – 20 %. Пациенты были сгруппированы как отрицательные при биопсии антрального отдела желудка (группа I ($n = 36$)) и положительные (группа II ($n = 44$)). В группе II положительная активность *Helicobacter pylori* в слёзных и слизистых выделениях носа составила 36,3 и 18 % соответственно. Сравнение между группами по наличию *Helicobacter pylori* в слизистых носа и в слёзных выделениях дало статистически значимые различия ($p = 0,0001$ и $p = 0,003$ соответственно). Одновременное присутствие *Helicobacter pylori* в слизистой носа и слёзных выделениях

ях составило 13,6 % в группе II. Положительная активность *Helicobacter pylori* в слизистых носа и слёзных выделениях имела положительную умеренную корреляцию ($r = 0,40$; $p = 0,0003$). Настоящее исследование является первым отчётом о присутствии *Helicobacter pylori* в слёзной жидкости с помощью ПЦР, которая предполагает наличие ряда патогенетических механизмов.

Исследования С. Saccà и соавт. подтверждают связь между хроническим блефаритом и *Helicobacter pylori*, но не указывают на истинную причинную связь. Блефарит примерно у 50 % пациентов стабилизировался после комплексного лечения, направленного на полное уничтожение *Helicobacter pylori* [3].

С точки зрения цитологии, блефарит ассоциируется как с положительным, так и с отрицательным уреазным тестом. Тем не менее, корреляции с его субъективными симптомами нет [3]. Образцы пациентов с положительным уреазным тестом показали меньшее количество клеток и худшую морфологию, чем образцы от неинфицированных пациентов. У этих пациентов результаты цитологического исследования также ухудшались с возрастом. Улучшение цитологии наблюдалось примерно в 50 % случаев после эрадикации *Helicobacter pylori*.

В систематическом обзоре С. Saccà и соавт. оценивают возможность сравнения различных исследований и связь между *Helicobacter pylori* и заболеваниями глаз (общие патогенетические аспекты). В частности, обзор сосредоточен на окислительном повреждении как возможной связи между этими патологиями. В обзор было включено 152 исследования. Все изученные заболевания (блефариты, глаукома, центральная серозная хориоретинопатия, передний увеит) следуют общей схеме, которая подразумевает клеточный ответ, коррелируемый с сублетальной дозой окислительного стресса. И во время инфекции *Helicobacter pylori*, и во время глазных заболеваний происходит следующее: функция митохондрий снижается; скорость производства активных видов кислорода увеличивается; митохондриальная ДНК накапливает мутации; уровень окислительного повреждения ДНК, белков и липидов повышается; наблюдается снижение способности к деградации окисленных белков и других макромолекул. Этот порочный круг событий повторяется при различных заболеваниях независимо от идентичности поражённой ткани. Трабекулярная сеть, конъюнктивальный век и глазных яблок и сетчатка показывают, что окислительный стресс может действовать как общий эффектор заболевания по мере распространения инфекции *Helicobacter pylori*, поддерживаемой повышенным окислительным повреждением и другим воспалением [1, 3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Helicobacter pylori инфекция может влиять на патофизиологию блефаритов (рис. 1), высвобождая различные провоспалительные и вазоактивные вещества, а также влияя на процесс воспаления опосредованно. Возможно, связующим элементом является окислительное по-

вреждение, которое повторяется при нарушениях кровообращения, воспалении и блефаритах. У инфицированных *Helicobacter pylori* происходит усиление окислительного повреждения, и данное явление не только возникает локально, в слизистой оболочке желудка, но и может распространяться на системный уровень, тем самым поражая различные органы и ткани, включая глаз. Системный окислительный стресс, вызванный *Helicobacter pylori*, может быть механизмом, который связывает данные патологии.

Недостаточная антиоксидантная защита, избыточное производство активных форм кислорода создают условия окислительного стресса, который также играет важную роль в старении глаз. Мультифакториальность *Helicobacter pylori* инфекции делает сложной задачу продемонстрировать причинно-следственную связь, поскольку этиология большинства заболеваний, в которые может быть вовлечён этот микроорганизм, многофакторна и обширна, но исследования в данном направлении позволяют открыть новые патогенетические аспекты развития блефаритов на фоне инфицирования пациентов *Helicobacter pylori*.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Baim AD, Movahedan A, Farooq AV, Skondra D. The microbiome and ophthalmic disease. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2019; 244(6): 419-429. doi: 10.1177/1535370218813616
2. Izzotti A, Saccà SC, Bagnis A, Recupero SM. Glaucoma and *Helicobacter pylori* infection: Correlations and controversies. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93(11): 1420-1427. doi: 10.1136/bjo.2008.150409
3. Saccà SC, Pascotto A, Venturino GM, Prigione G, Mastro-marino A, Baldi F, et al. Prevalence and treatment of *Helicobacter pylori* in patients with blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(2): 501-508. doi: 10.1167/iovs.05-0323
4. Gasbarrini A, Serricchio M, Tondi P, Gasbarrini G, Pola P. Association of *Helicobacter pylori* infection with primary Raynaud phenomenon. *Lancet*. 1996; 348(9032): 966-967. doi: 10.1016/S0140-6736(05)65386-X
5. Amedei A, Bergman MP, Appelmelk BJ, Azzurri A, Benagiano M, Tamburini C, et al. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and H⁺, K⁺-adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. *J Exp Med*. 2003; 198(8): 1147-1156. doi: 10.1084/jem.20030530
6. Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(29): 3204-3221. doi: 10.3748/wjg.v24.i29.3204
7. Güreş MA, Erel A, Erbaş D, Çağlar K, Atahan C. The seroprevalence of *Helicobacter pylori* and nitric oxide in acne rosa-

cea. *Int J Dermatol*. 2002; 41(11): 768-770. doi: 10.1046/j.1365-4362.2002.01452.x

8. Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(18): 5191-5204. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5191

9. Tirado-Hurtado I, Carlos C, Lanchi L, Alfaro A, Ponce R, Schwarz LJ, et al. *Helicobacter pylori*: History and facts in Peru. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019; 134: 22-30. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.12.005

10. Costa L, Corre S, Michel V, Le Luel K, Fernandes J, Ziveri J, et al. USF1 defect drives p53 degradation during *Helicobacter pylori* infection and accelerates gastric carcinogenesis. *Gut*. 2020; 69(9): 1582-1591. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318640

11. Sjomina O, Pavlova J, Niv Y, Leja M. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2018; 23(Suppl 1): e12514. doi: 10.1111/hel.12514

12. Sgambato D, Viscioli G, Ferrante E, Miranda A, Romano L, Tuccillo C, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in sexual partners of *H. pylori*-infected subjects: Role of gastroesophageal reflux. *United European Gastroenterol J*. 2018; 6(10): 1470-1476. doi: 10.1177/2050640618800628

13. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2014; 19(Suppl 1): 1-5. doi: 10.1111/hel.12165

14. Leja M, Grinberga-Derica I, Bilgiler C, Steininger C. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2019; 24(Suppl 1): e12635. doi: 10.1111/hel.12635

15. Santos MLC, de Brito BB, da Silva FAF, Sampaio MM, Marques HS, Oliveira E, et al. *Helicobacter pylori* infection: Beyond gastric manifestations. *World J Gastroenterol*. 2020; 26(28): 4076-4093. doi: 10.3748/wjg.v26.i28.4076

16. Sharndama HC, Mba IE. *Helicobacter pylori*: An up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Braz J Microbiol*. 2022; 53(1): 33-50. doi: 10.1007/s42770-021-00675-0

17. Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2019; 380(12): 1158-1165. doi: 10.1056/NEJMc1710945

18. Elbehiry A, Marzouk E, Aldubaib M, Abalkhail A, Anagreyah S, Anajirih N, et al. *Helicobacter pylori* infection: Current status and future prospects on diagnostic, therapeutic and control challenges. *Antibiotics (Basel)*. 2023; 12(2): 191. doi: 10.3390/antibiotics12020191

19. Reshetnyak VI, Burmistrov AI, Maev IV. *Helicobacter pylori*: Commensal, symbiont or pathogen? *World J Gastroenterol*. 2021; 27(7): 545-560. doi: 10.3748/wjg.v27.i7.545

20. Salvatori S, Marafini I, Laudisi F, Monteleone G, Stolfi C. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: Pathogenetic mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(3): 2895. doi: 10.3390/ijms24032895

21. Mobley HL, Garner RM, Bauerfeind P. *Helicobacter pylori* nickel-transport gene nixA: Synthesis of catalytically active urease in *Escherichia coli* independent of growth conditions. *Mol Microbiol*. 1995; 16(1): 97-109. doi: 10.1111/j.1365-2958.1995.tb02395.x

22. Idowu S, Bertrand PP, Walduck AK. Gastric organoids: Advancing the study of *H. pylori* pathogenesis and inflammation. *Helicobacter*. 2022; 27(3): e12891. doi: 10.1111/hel.12891

23. de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM, et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(37): 5578-5589. doi: 10.3748/wjg.v25.i37.5578

24. Huang Y, Wang QL, Cheng DD, Xu WT, Lu NH. Adhesion and invasion of gastric mucosa epithelial cells by *Helicobacter pylori*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016; 6: 159. doi: 10.3389/fcimb.2016.00159

25. Hathroubi S, Hu S, Ottemann KM. Genetic requirements and transcriptomics of *Helicobacter pylori* biofilm formation on abiotic and biotic surfaces. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2020; 6(1): 56. doi: 10.1038/s41522-020-00167-3

26. Ansari S, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity. *Toxins (Basel)*. 2019; 11(11): 677. doi: 10.3390/toxins11110677

27. Baj J, Forma A, Sitarz M, Portincasa P, Garruti G, Krasowska D, et al. *Helicobacter pylori* virulence factors – Mechanisms of bacterial pathogenicity in the gastric microenvironment. *Cells*. 2020; 10(1): 27. doi: 10.3390/cells10010027

28. Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2017; 22(Suppl 1). doi: 10.1111/hel.12405

29. Niu Q, Zhu J, Yu X, Feng T, Ji H, Li Y, et al. Immune response in *H. pylori*-associated gastritis and gastric cancer. *Gastroenterol Res Pract*. 2020; 2020: 9342563. doi: 10.1155/2020/9342563

30. Hamzah DN, Aljanaby AAJ. Immune response in patients infected with *Helicobacter pylori* in Al-Najaf City, Iraq. *Int J Pharmaceut Res*. 2020; 12(3): 901-911. doi: 10.31838/ijpr/2020.12.03.139

31. Moyat M, Velin D. Immune responses to *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(19): 5583-5593. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5583

32. Matsuo Y, Kido Y, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* outer membrane protein-related pathogenesis. *Toxins (Basel)*. 2017; 9(3): 101. doi: 10.3390/toxins9030101

33. Eberhardt M, Rammohan G. *Blepharitis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

34. Daković Z, Vesić S, Vuković J, Milenković S, Janković-Terzić K, Dukić S, et al. Ocular rosacea and treatment of symptomatic *Helicobacter pylori* infection: A case series. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2007; 16(2): 83-86.

35. van Zuuren EJ, Arents BWM, van der Linden MMD, Vermeulen S, Fedorowicz Z, Tan J. Rosacea: New concepts in classification and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021; 22(4): 457-465. doi: 10.1007/s40257-021-00595-7

36. Bernardes TF, Bonfili AA. Blepharitis. *Semin Ophthalmol*. 2010; 25(3): 79-83. doi: 10.3109/08820538.2010.488562

37. Zhu W, Hamblin MR, Wen X. Role of the skin microbiota and intestinal microbiome in rosacea. *Front Microbiol*. 2023; 14: 1108661. doi: 10.3389/fmicb.2023.1108661

38. Farshchian M, Daveluy S. *Rosacea*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

39. Batioglu-Karaaltin A, Saatci O, Akpınar M, Celik MO, Develioglu O, et al. *Helicobacter pylori* in lacrimal secretions. *Ear Nose Throat J*. 2016; 95(3): E8-E11. doi: 10.1177/014556131609500303

Сведения об авторах

Казанцева Эльвира Павловна – аспирант кафедры «Глазных болезней» Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», e-mail: eli_fadeeva@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9752-3494>

Фролов Александр Михайлович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Глазных болезней» Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», e-mail: frolov_sasha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0988-1361>

Фролов Михаил Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой «Глазных болезней» Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», e-mail: frolov_ma@rudn.university, <https://orcid.org/0000-0002-9833-6236>

Новикова Евгения Александровна – студентка, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: novikova.evgen2000@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-2426-7326>

Мугулов Курбан Шалбузович – студент, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: kmugulov777@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-2983-4891>

Козлова Ксения Станиславовна – студентка, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: kozlovask@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2422-0183>

Волчанский Кирилл Игоревич – студент, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: volrich@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-8304-6878>

Максимова Софья Андреевна – студентка, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: soshamax@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-4725-5783>

Пилипенко Мирослава Олеговна – студентка, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: mr.kota2004@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-7862-8366>

Information about the authors

Elvira P. Kazantseva – Postgraduate at the Department of Eye Diseases, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, e-mail: eli_fadeeva@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9752-3494>

Aleksandr M. Frolov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Eye Diseases, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, e-mail: frolov_sasha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0988-1361>

Mikhail A. Frolov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Eye Diseases, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, e-mail: frolov_ma@rudn.university, <https://orcid.org/0000-0002-9833-6236>

Evgeniya A. Novikova – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: novikova.evgen2000@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-2426-7326>

Kurban Sh. Mugulov – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: kmugulov777@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-2983-4891>

Ksenia S. Kozlova – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: kozlovask@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2422-0183>

Kirill I. Volchanskiy – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: volrich@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-8304-6878>

Sofya A. Maximova – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: soshamax@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-4725-5783>

Miroslava O. Pilipenko – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: mr.kota2004@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-7862-8366>