

УЧАСТИЕ МИКРООРГАНИЗМА HELICOBACTER PYLORI В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Представлен обзор литературы по актуальным вопросам факторов формирования поражения сердечно-сосудистой системы у лиц, инфицированных микроорганизмом *Helicobacter pylori*. Проведена оценка влияния инфицирования на различные клинические проявления атеросклероза, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, сердечно-сосудистая патология, атеросклероз.

V.A. AKHMEDOV, MD, professor, O.V. GAUS, Assistant of the Department
Omsk State Medical University

PARTICIPATION OF THE MICROORGANISM HELICOBACTER PYLORI IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE

A review of the literature dedicated to topical issues of the factors forming the defeat of the cardiovascular system in individuals infected with the microorganism *Helicobacter pylori*. The evaluation of the impact of infection on the various clinical manifestations of atherosclerosis, hypertension, atrial fibrillation, myocardial infarction were made.

Keywords: *Helicobacter pylori*, cardiovascular disease, atherosclerosis.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема инфицирования микроорганизмом *Helicobacter pylori* вышла за рамки желудочно-кишечного тракта. В последние годы появляется целая серия научных исследований, показывающих участие микроорганизма в формировании патологии опорно-двигательного аппарата, железодефицитной анемии, аллергозов, тромбоцитопенической пурпury, халитоза, и даже обсуждается возможное влияние *Helicobacter pylori* на состояние репродуктивной функции мужчин. Безусловно, не обошла проблема инфицирования *Helicobacter pylori* и состояние сердечно-сосудистой системы. В представленной обзорной статье на основе анализа современной литературы рассматривается участие *Helicobacter pylori* в механизмах формирования, прогрессирования заболеваний сердца и сосудов.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Связь инфицирования микроорганизмом *Helicobacter pylori* (Hр) с развитием внежелудочных проявлений основывается на теории персистенции возбудителя в слизистой оболочке желудка и, как следствие, формирования системного иммунного ответа инфицированного организма на Hр [1]. В проведенном метаанализе влияния инфицирования Hр на развитие ишемической болезни сердца (ИБС) было показано, что присутствие CagA-положительных штаммов по данным 15 исследований было связано с повышением на 2,11 отношения шансов формирования ИБС [2].

Одним из возможных механизмов данного явления служит влияние Hр на липидный спектр крови. Так,

по результатам крупного эпидемиологического исследования, проведенного с участием 6289 мужчин в Японии, было показано, что у инфицированных Hр пациентов уровень липопротеидов низкой плотности был статистически значимо повышенным в сравнении с неинфицированными лицами, однако данное исследование охватывало только лиц мужского пола [3]. В другом проведенном исследовании было также выявлено повышение у лиц, инфицированных Hр, липопротеидов низкой плотности и общего холестерина и, более того, выявлялись положительные корреляционные связи между уровнем Hр липопротеидов низкой плотности и общего холестерина и степенью воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка [4]. Проведение успешной эрадикационной терапии приводило к положительному изменению в липидном спектре крови в виде снижения концентрации липопротеидов низкой плотности и повышению содержания в крови липопротеидов высокой плотности [5].

По результатам проведенного исследования было отмечено, что инфицирование CagA-положительным штаммом Hр сопровождается более выраженными сосудистыми изменениями, что может приводить к статистически значимому увеличению риска развития инсульта

Другим механизмом связи инфицирования Hр и формирования атеросклероза является аутоиммунный процесс. В частности, одним из компонентов аутоиммунного механизма являются белки теплового шока, выработка которых осуществляется в ответ на инфекцию, воспали-

ние и гипоксию [6]. При инфицировании *Нр* происходит выработка белка теплового шока с молекулярной массой 60 килодальтон [7]. Как показали результаты исследования *случай – контроль*, у пациентов, инфицированных *Нр*, отмечалось увеличение концентрации IgG антител к белку теплового шока с данной молекулярной массой 60 при наличии у пациентов проявлений ИБС в ответ на инфицирование *СagA*-позитивным штаммом *Нр* в сравнении с группой без *СagA*-антигена [7].

Другим возможным аутоиммунным механизмом влияния *Нр* на прогрессирование атеросклероза является реакция мимикрии между *СagA*-антигеном *Нр* и белками сосудистой стенки, приводящая к воспалительному ответу сосудистой стенки, что создает благоприятные условия для прогрессии атеросклеротического процесса у инфицированных больных [8].

Определенное значение в механизмах формирования ИБС у больных, инфицированных *Нр*, отводится атрофическому гастриту, возникающему в ответ на инфицирование и связанному с ним нарушению всасывания витамина В12 [9]. Как известно, нарушение всасывания витамина В12 приводит к повышению в сыворотке крови гомоцистеина, который является важным фактором риска формирования системного атеросклероза и ИБС [10, 11].

Важное значение в механизмах развития атеросклеротического процесса у больных, инфицированных *Нр*, отводится сопутствующему нарушению углеводного обмена. Так, было отмечено статистически значимая ассоциация между серопозитивностью к *Нр* и формированием атеросклероза у мужчин с сахарным диабетом [12]. Аналогичные результаты были получены и в другом исследовании, при этом у *Нр* инфицированных пациентов с сахарным диабетом более часто выявлялись признаки атеросклеротического поражения церебральных сосудов [13]. Проведение успешной эрадикационной терапии сопровождалось улучшением состояния углеводного обмена в виде уменьшения индекса инсулинорезистентности НОМА, а следовательно, и уменьшением прогрессирования атеросклероза [14]. Аналогичные результаты были получены и в недавно проведенном исследовании, показавшем, что успешная эрадикационная терапия приводит к увеличению содержания в крови адипонектина, что сопровождается уменьшением риска прогрессирования метаболического синдрома и связанного с ним риска развития сердечно-сосудистой патологии [15].

Определенное значение в современной литературе отводится возможному влиянию инфицирования *Нр* на формирование и прогрессирование артериальной гипертензии. Так, в проведенном исследовании было показано, что у инфицированных лиц отмечалось повышение ригидности сосудистой стенки сонных артерий и других сосудов, что может быть связано с повышением артериального давления [16]. При этом результаты другого исследования показали, что проведение успешной эрадикационной терапии ассоциировалось со значительным статистически значимым снижением показателей артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью,

что лишний раз подтверждает возможную связь инфицирования с формированием гипертензии [17].

Как известно, в ответ на инфицирование *Нр* возникает системная воспалительная реакция организма, что может сопровождаться процессом дестабилизации атеросклеротической бляшки, а также агрегацией тромбоцитов, и, как следствие, инфицирование может сопровождаться более высоким риском развития инфаркта миокарда у лиц молодого возраста [18]. При анализе причин смертности от острого инфаркта миокарда было отмечено, что у умерших отмечался статистически значимый повышенный титр антител IgG к *Нр*, что лишний раз подтверждает возможную связь инфицирования с риском развития инфаркта миокарда [19]. Неблагоприятной особенностью является тот факт, что повышенная частота развития инфаркта миокарда на фоне инфицирования микроорганизмом *Helicobacter pylori* отмечалась в наиболее трудоспособном возрасте – моложе 55 лет (отношение шансов = 2,7) по сравнению с лицами в возрасте старше 55 лет [20].

Имеются единичные исследования, обнаруживающие присутствие ДНК *Helicobacter pylori* непосредственно в атеросклеротических бляшках, что может указывать на возможность непосредственного участия *Нр* в процессе атерогенеза

По результатам проведенного исследования было отмечено, что инфицирование *СagA*-позитивным штаммом *Нр* сопровождается более выраженными сосудистыми изменениями, что может приводить к статистически значимому увеличению риска развития инсульта (отношение шансов = 2,99) и дестабилизации бляшек в сонных артериях (отношение шансов = 8,42) [21]. Аналогичные результаты были получены и в другом исследовании, показавшем повышенную частоту формирования ишемического инсульта у пациентов, инфицированных *СagA*-позитивным штаммом *Нр* [22]. В проведенном исследовании было отмечено, что у лиц, инфицированных *СagA*-позитивным штаммом, отмечалось наличие статистически значимого сужения просвета коронарных артерий и формирование рестенозов после проведенного стентирования коронарных артерий, а проведение успешной эрадикационной терапии сопровождалось замедлением прогрессии сужения коронарных артерий [23].

В литературе имеются единичные сведения о неблагоприятном влиянии инфицирования микроорганизмом *Нр* на состояние периферических артерий. В исследовании *случай – контроль* было отмечено, что инфицирование *Нр* сопровождалось повышенной частотой поражения периферических артерий у молодых женщин при наличии повышенного уровня С реактивного белка в крови [24]. Аналогичные результаты в виде негативного влияния инфекции *Нр* на формирование поражения периферических артерий были получены и в другом исследовании, по результатам которого было выявлено, что у инфицирован-

ных лиц частота поражения достигала 79,7% по сравнению с 44,8% у группы контроля ($p < 0,01$) [25].

Определенное значение отводится связи инфицирования Нр и развитием у пациентов фибрилляции предсердий (ФП). В недавно проведенном исследовании было показано, что у пациентов с персистирующей формой ФП, особенно с длительным анамнезом нарушения ритма, отмечалась наиболее выраженная степень инфицированности Нр [26]. Одним из механизмов, объясняющим высокую частоту формирования ФП у пациентов, инфицированных Нр, является повышенный синтез в ответ на инфицирование микроорганизмом С-реактивного белка [27]. Как известно, С-реактивный белок выступает одним из маркеров системного воспаления в организме, являясь при этом одним из независимых предикторов развития фибрилляции предсердий [28]. Вместе с тем наиболее неблагоприятным в плане формирования фибрилляции предсердий является инфицирование CagA-позитивным штаммом Нр, которое приводит к усилению синтеза провоспалительного цитокина – интерлейкин-8, хемотаксису нейтрофилов и выраженной системной воспалительной реакции, с повышенным риском поражения кардиомиоцитов предсердий и развитием приступов ФП [29].

Помимо влияния инфицирования Нр на формирование и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии через системную воспалительную реакцию организма, имеются единичные исследования, обнаруживающие присутствие ДНК *Helicobacter pylori* непосредственно в атеросклеротических бляшках, что может указывать на возможность непосредственного участия Нр в процессе атерогенеза [30, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные современной литературы показывают наличие определенной связи инфицирования микроорганизмом *Helicobacter pylori* с поражением сердца и сосудов. Безусловно, множество из проведенных исследований констатируют лишь факт ассоциации инфицирования и сердечно-сосудистой патологии. Именно поэтому требуется проведение в будущем более масштабных работ по изучению непосредственных патогенетических факторов, лежащих в основе данной ассоциации, что позволит найти доказательную базу и в последующем проводить своевременные профилактические мероприятия у инфицированных пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Cook PJ, Lip G.Y. Infectious agents and atherosclerotic vascular disease. *QJM* 1996; 89: 727-735.
2. Zhang S., Guo Y., Ma Y., Teng Y. Cytotoxin-associated gene-A-seropositive virulent strains of *Helicobacter pylori* and atherosclerotic diseases: a systematic review. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121: 946-951.
3. Saton H., Saijo Y., Yoshioka E., Tsutsui H. *Helicobacter Pylori* infection is a significant risk for modified lipid profile in Japanese male subjects. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 1041-1048.
4. Kucukazman M., Yavuz B., Sacikara M. et al. The relationship between updated Sydney System score and LDL cholesterol levels in patients infected with *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 604-607.
5. Pellicano R., Oliaro E., Fagoonee S. et al. Clinical and biochemical parameters related to cardiovascular disease after *Helicobacter pylori* eradication. *Int Angiol* 2009; 28: 469-473.
6. Lindquist S., Craig E.A. The heat-shock proteins. *Annu Rev Genet* 1988; 22: 631-677.
7. Lenzi C., Palazzuola A., Giorrdanol N. et al. H. pylori infection and systemic antibodies to CagA and heat shock protein 60 in patients with coronary heart disease. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 7815-7820.
8. Niccoli G., Franceschi F., Cosentino N. et al. Coronary atherosclerotic burden in patients with infection by CagA-positive strains of *Helicobacter pylori*. *Coron Artery Dis* 2010; 21: 217-221.
9. Antobiades C., Antonopoulos A.S., Tousoulis D. et al. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials. *Eur Heart J* 2009; 30: 6-15.
10. Torisu T., Takata Y., Ansai T. et al. Possible association of atrophic gastritis and arterial stiffness in healthy middle-aged Japanese. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16: 691-697.
11. Senmaru T., Fukui M., Tanaka M. et al. Atrophic gastritis is associated with coronary artery disease. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 51: 39-41.
12. Yoshikawa H., Aida K., Mori A. et al. Involvement of *Helicobacter pylori* infection and impaired glucose metabolism in the increase of brachial-ankle pulse wave velocity. *Helicobacter* 2007; 12: 559-566.
13. de Luis D.A., Lahera M., Cantón R. et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with cardiovascular and cerebrovascular disease in diabetic patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 1129-1132.
14. Gen R., Demir M., Ataseven H. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance, serum lipids and low-grade inflammation. *South Med J.* 2010; 103: 190-196.
15. Naja F., Nasreddine L., Hwalla N. et al. Association of H. pylori infection with insulin resistance and metabolic syndrome among Lebanese adults. *Helicobacter* 2012; 17: 444-451.
16. Adachi K., Arima N., Takashima T. et al. Pulse-wave velocity and cardiovascular risk factors in subjects with *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 771-777.
17. Migneco A., Ojetti V., Specchia L. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improves blood pressure values in patients affected by hypertension. *Helicobacter* 2003; 8: 585-589.
18. Danesh J., Youngman L., Clark S. et al. *Helicobacter pylori* infection and early onset myocardial infarction: case-control and sibling pairs study. *BMJ* 1999; 319: 1157-1162.
19. Alkout A.M., Ramsay E.J., Mackenzie D.A. et al. Quantitative assessment of IgG antibodies to *Helicobacter pylori* and outcome of ischaemic heart disease. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 29: 271-274.
20. Kinjo K., Sato H., Sato H. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its link to coronary risk factors in Japanese patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2002; 66: 805-810.
21. Gabrielli M., Santoliquido A., Cremonini F. et al. CagA-positive cytotoxic H. pylori strains as a link between plaque instability and atherosclerotic stroke. *Eur Heart J* 2004; 25: 64-68.
22. De Bastiani R., Gabrielli M., Ubaldi E. et al. High prevalence of Cag-A positive H. pylori strains in ischemic stroke: a primary care multicenter study. *Helicobacter* 2008; 13: 274-277.
23. Kowalski M. *Helicobacter pylori* (H. pylori) infection in coronary artery disease: influence of H. pylori eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of H. pylori specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque. *J Physiol Pharmacol* 2001; 52: 3-31.
24. Bloemenkamp D.G., Mali W.P., Tanis B.C. et al. Chlamydia pneumoniae, *Helicobacter pylori* and cytomegalovirus infections and the risk of peripheral arterial disease in young women. *Atherosclerosis* 2002; 163: 149-156.
25. Sawayama Y., Hamada M., Otaguro S. et al. Chronic *Helicobacter pylori* infection is associated with peripheral arterial disease. *J Infect Chemother* 2008; 14: 250-254.
26. Wang D., Chen W., Yang S. et al. *Helicobacter pylori* infection in Chinese patients with atrial fibrillation. *Clinical Interventions in Aging* 2015; 10: 813-819.
27. Pirat B., Atar I., Ertan C. et al. Comparison of C-reactive protein levels in patients who do and do not develop atrial fibrillation during electrophysiologic study. *Am J Cardiol.* 2007; 100: 1552-1555.
28. Sharma D., Li G., Xu G. et al. Atrial remodeling in atrial fibrillation and some related microRNAs. *Cardiology.* 2011; 120: 111-121.
29. Ki M.R., Shin D.G., Park J.S. et al. Frequency of vacuolating cytotoxin A (VacA)-positive *Helicobacter pylori* seropositivity and TGF-β1 decrease in atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2010; 145: 345-346.
30. Ameriso S.F., Fridman E.A., Leiguarda R.C. et al. Detection of *Helicobacter pylori* in human carotid atherosclerotic plaques. *Stroke* 2001; 32: 385-391.
31. Izadi M., Fazel M., Sharubandi S.H. et al. *Helicobacter species* in the atherosclerotic plaques of patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Pathol* 2012; 21: 307-311.