

УДК 616.33-002.44-022:579.835.12

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

М.И. Дворкин

Проведен анализ литературы о связи хеликобактерной инфекции с атеросклерозом.

Ключевые слова: Helicobacter Pylori; Cag A-штаммы; атеросклероз; ИБС; мозговой инсульт.

ETHNOPATOGENETICAL RELATIONSHIP OF THE H. PYLORI INFECTION WITH ATHEROSCLEROSIS

M.I. Dvorkin

Literature review on the relationship of Helicobacter pylori with atherosclerosis is conducted in the article.

Key words: Helicobacter Pylori; Cag A-strains; atherosclerosis; ischemic heart disease; cerebral stroke.

В литературе накоплено немало данных о том, что хеликобактерная инфекция, помимо поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, затрагивает многие другие системы организма. Внежелудочные проявления этой инфекции характеризуются сосудистыми, кардио- и цереброваскулярными заболеваниями, болезнями крови и кожи, респираторной и аутоиммунной патологиями [1–4]. Не совсем ясен механизм развития внежелудочной патологии.

В рамках изучаемой проблемы в последние годы все большее внимание привлекает влияние НР на развитие атеросклероза. Проблема атеросклероза так же, как и хеликобактериозная инфекция, затрагивает практически все человечество, но тяжесть и скорость его развития широко варьирует [5].

Известно, что атеросклероз связан с активацией процессов перекисного окисления липидов. Среди этиологических факторов атеросклероза важнейшими являются гиперхолестеринемия и гиперлипидемия. Определенное значение в патогенезе язвенной болезни имеет активация перекисного окисления липидов. Выявлено, что образование перекисных групп в липидах способствует проникновению атерогенных липопротеидов в сосудистую стенку [6].

Известно, что наибольшую опасность в атеросклерозе представляют модифицированные липопротеиды, модификация связана с активацией перекисного окисления липидов, образованием окисленных липопротеидов низкой плотности, их неконтролируемым захватом макрофагами с превращением в пенные клетки – ранний морфоло-

гический субстрат атеросклеротического поражения артерий [5]. По данным А.Н. Климова (1986 г.), в основе образования пенных клеток лежит избыточное поглощение макрофагами иммунных комплексов “антиген – антитело” [7].

Исследования последнего времени, свидетельствуют об участии в механизме развития атеросклероза хронической инфекции [8]. В качестве инфекционного начала в патогенезе этого заболевания рассматриваются хламидии, вирусная инфекция, которые в сочетании с дирофилиозом участвуют в прогрессировании атеросклероза [9]. Воспалительная концепция патогенеза атеросклероза переплетается с липидной теорией патогенеза этого заболевания [10].

Пока нет достаточных данных о роли H. Pylori в развитии атеросклероза, но факты указывают, что эти бактерии (НР), наряду с другими компонентами патогенеза заболевания, могут способствовать развитию данной патологии. Методом ПЦР в коронарных сосудах тяжелых больных ишемической болезнью сердца обнаружен H. Pylori почти у половины обследованных и ни у одного из контрольной группы [1].

У больных атеросклерозом выявлены антитела к H. Pylori и другим инфекциям вирусного происхождения (хламидии, цитомегаловирусы и вирусы Эпштейна – Барра). Предполагается, что эти инфекции способствуют началу развития атеросклеротического процесса (атерогенезу). Есть и другие данные, свидетельствующие об отсутствии патогенетической связи между H. Pylori и заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Так, в Канаде было обследовано 3168 больных ИБС на наличие серологических маркеров *H. Pylori*, но связи с маркерами *H. Pylori* у данных больных не выявлено (Норе-Канада). Таким образом роль *H. Pylori* в развитии острого коронарного синдрома и коронарного тромбоза не доказана.

Гипотеза о ведущей роли *H. Pylori* в развитии острого коронарного синдрома отрабатывалась экспериментально на животных. У *H. Pylori* – инфицированных животных при повреждении кровеносного сосуда образовывалось больше эмболов, которые оказывали негативное влияние на сердечно-сосудистую патологию.

Клинические проявления инфекции зависят от генетических факторов патогенности, сосредоточенных в одном из сегментов хромосомы под названиями “островок патогенности” [11]. Одним из важных маркеров островка является цитотоксически ассоциированный *Cag A*, который кодирует синтез протеина *Cag A*. Образование этого протеина ассоциируется с язвенной болезнью желудка [12] и служит маркером вирулентности [13].

Вопрос об участии *H. Pylori* в формировании атеросклероза дискутируется. Некоторые исследователи считают, что развитие патологических изменений в кровеносных сосудах при хеликобактерной инфекции имеет генетическую природу и связано с *Cag A* – позитивными штаммами *H. Pylori*.

Выявлено влияние *Cag A+* штамма на толщину интима-медиа каротидной зоны артерии при атеросклерозе (Mais и соавт., 2006).

Механизм участия *Cag A* позитивного штамма в развитии атеросклероза дискутируется. Установлено, что анти-*Cag A* поликлональные антитела перекрестно реагируют с антигенами интактных атеросклеротических сосудов, связывание их с антигенами поврежденных артерий у лиц, инфицированных *H. Pylori*, может способствовать прогрессированию атеросклеротического процесса [1].

Положительный статус *Cag A* при хеликобактерной инфекции особенно важен при развитии церебрального инсульта. Сообщается о высоком, по сравнению с контролем, уровне *Cag A+* в сыворотке крови таких больных. Обнаружена перекрестная корреляционная связь между антителами *H. Pylori* к *Cag A* и антигенам стенок сосудов, что позволяет предполагать наличие патогенетической связи между *H. Pylori* и атеросклерозом [1].

В последнее время привлекает внимание воспалительная концепция патогенеза атеросклероза, которая рассматривает этиопатогенез этого заболевания как системную воспалительную реакцию на фоне дислипидемии [14–16], эта концепция переплетается с липидной теорией патогенеза указанного заболевания.

В современной медицинской литературе имеется немало данных, свидетельствующих о том, что хеликобактерная инфекция обладает, наряду с местным действием, так называемым системным эффектом, затрагивающим церебро- и кардиоваскулярные, аутоиммунные, респираторные, гепатологические и дерматологические заболевания. По этому поводу в литературе имеется немало разрозненных сообщений. Однако в силу относительной молодости и новизны поднимаемой проблемы исследования в этом направлении представляют несомненный научный и практический интерес.

Известно, что некоторые вирулентные штаммы *H. Pylori* выделяют цитотоксин связанный ген *A* (*Cag A*). При этом роль антигена *Cag A* в коронарной нестабильности была неизвестна. E. Franceschi, G. Niccoli, G. Ferrante et al. (2009) [15] провели клинико-патологические исследования у больных стабильной и нестабильной стенокардией и у больных с нормальными коронарными артериями. Титр анти-*Cag A* антител был значительно выше у пациентов с нестабильной стенокардией по сравнению со стабильной стенокардией и контролем ($p < 0,02$) анти-*Cag A* антитела, распознанные антигенами, были обнаружены внутри коронарных атеросклеротических бляшек во всех образцах больных со стабильной и нестабильной стенокардией.

Cag A положительные штаммы НР рассматривают как потенциальные стимуляторы атеросклероза [17]. У 40 больных КБС изучали состояние коронарных артерий. Выявлена связь между *Cag A+* инфекцией и наличием коронарного атеросклероза. Анти-*Cag A* титр антител был значительно выше у пациентов с ИБС по сравнению с нормальными контролем ($P < 0,02$). Достоверная корреляционная связь найдена между анти-*Cag A* титром антител и степенью атеросклероза ($R = 0,35$, $P = 0,03$). В целом *Cag A* позитивные пациенты имели более обширные проявления КБС ($P = 0,029$) по сравнению с *Cag A*-негативными пациентами.

Исследования последнего времени свидетельствуют об участии хронической инфекции в патогенезе атеросклероза. Постулируется положение, что этиологическим фактором этого заболевания является инфекционное начало (хламидии, семейство герпес-вирусов и др.), которое в сочетании с дислипидемией играет важную роль в патогенезе этого заболевания [8]. Недавно была выявлена потенциальная связь между инфекционными агентами и атеросклерозом [18]. Штаммы *H. Pylori* несущие *Cag A+*, провоцировали активацию воспалительного процесса *in vivo*. Все это свидетельствует о том, что *H. Pylori Cag A+* штаммы являются риск-факторами ИБС. По данным L. Khodaii et al. (2011), полученными при исследо-

вании 500 больных ОИМ и 500 практически здоровых доноров, больные ОИМ имели более высокую распространенность *H. Pylori* и Cag A, чем в контрольной группе [19, 20].

В рамках изучаемой проблемы А. Pietroinsti, М. Diomedi, М. Silvestrini et al. (2002) показали, что Cag-положительные штаммы *H. Pylori* связаны с атеросклеротическим инсультом [21].

S. Zhang, V. Guo, V. Ma, V. Feng (2008) изучали соотношение между штаммами Cag A и мозговым инсультом у европейцев, кавказцев и китайцев-хань [22]. Результаты исследований в общей сложности 907 случаев и 966 контролей показали, что Cag A+ несущие штаммы *H. Pylori* в значительной степени предрасполагают к развитию церебрального инсульта. Cag A-отрицательные штаммы на развитие этой патологии не влияют.

В другой работе М. Diomedi et al. (2004) было показано, что *H. Pylori* инфекция с Cag A+ несущими штаммами влияет на атеросклеротический процесс и клинический исход у пациентов, перенесших инсульт [23]. Выявлено, что *H. Pylori* инфекция с Cag A+ у пациентов, перенесших атеросклеротический инсульт, связана с утолщением средней оболочки сосудов по сравнению с Cag A-пациентами.

В целом проведенные исследования свидетельствуют, что хеликобактерная инфекция является предиктором развития атеросклеротического процесса. Прослеживается потенциальная этиопатологическая связь хеликобактерной инфекции с атеросклерозом. Все это, в конечном итоге, позволяет утверждать, что эта инфекция обладает системными эффектами, затрагивающими сосуды.

Литература

1. *Фадеев Г.Д.* Внежелудочковые эффекты инфекции *Helicobacter Pylori* / Г.Д. Фадеев // Здоровье Украины. 2006. № 21/1.
2. *Tredmark S. et al.* Human cytomegalovirus inhibits cytokine – induced macrophage differentiation // *Y. Virol.* 2004. V. 78. P. 10378–10389.
3. *Gunn M. et al.* Significant association of cap A positive *Helicobacter Pylori* strains with risk of premature myocardial infarction // *Heart.* 2000. Sep.; 84 (3); 267–71.
4. *Mackness B., Durrington P.N., Mackness M.Y.* Jack of protection against oxidative modification of LDL by avian HGL // *Biochemical and biophysical research communication.* 1998. № 247. P. 443–446.
5. *Китаев М.И.* Горная гипоксия и иммунитет / М.И. Китаев. Бишкек, 2014. 200 с.
6. *Ланкин В.З.* Перекисное окисление липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза / В.З. Ланкин, А.М. Вихерт // *Арх. патологии.* 1989. Вып. 1. С. 80–85.
7. *Климов А.Н.* Иммунореактивность и атеросклероз / А.Н. Климов. Л.: Медицина, 1986. 192 с.
8. *Mendell M.A. et al.* Chlamydia pneumonia: risk factors for seropositivity and association with coronary heart disease (abstract) // *Y. Infect Dis.* 1995. № 30. С. 121–128.
9. *Вагунин Н.Т.* Инфекция, как фактор риска развития атеросклероза и его осложнений / Н.Т. Вагунин, В.А. Чупина // *Кардиология.* 2000. № 2. С. 67–71.
10. *Айтбаев К.А.* Атеросклероз: современный взгляд на патогенез и возможности терапии / К.А. Айтбаев. Бишкек: Гулчинар, 2009. 184 с.
11. *Макаренко Е.В.* Генетические факторы патогенности *Helicobacter Pylori* / Е.В. Макаренко // *Имунопатология, аллергология и инфектология.* 2004. № 3. С. 78–83.
12. *Шкитин В.А.* Роль *Helicobacter Pylori* в патологии / В.А. Шкитин, А.И. Шпирна, Г.Н. Старовойтов // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2002. Т. 4. № 2. С. 128–145.
13. *Циммерман Я.С.* Проблема этиологии и патогенеза язвенной болезни: перечитывая В.Х. Василенко / Я.С. Циммерман // *Клиническая медицина.* 2011. № 1. С. 14–19.
14. *Хуцишвили М.Б.* Свободнорадикальные процессы и их роль в патогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения / М.Б. Хуцишвили, С.И. Рапопорт // *Клиническая медицина.* 2002. № 10. С. 10–16.
15. *Franceschi E., Niccoli Q., Ferrante G et al.* Cag A-антиген *Helicobacter Pylori* и коронарная нестабильность: взгляд на клинико-патологические исследования и мета-анализ 4241 случаев // *Атеросклероз.* Фев. 2009. 202 (2): 535–42.
16. *Титов В.Н.* Обычность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса / В.Н. Титов // *Российский кардиологический журнал.* 1999. № 48. С. 56.
17. *Niccoli F., Francheschi E., Cosentino N. et al.* Коронарное атеросклеротическое бремя у пациентов с инфекцией Cag A-положительными штаммами *Helicobacter Pylori* // *Coronary Artery Disease.* 2010. June; 21 (4): 217–21.
18. *El-Marshad N. et al.* Relation of Cag A-positive *Helicobacter Pylori* strain and some inflammatory markers in patients with ischemic heart diseases // *Egypti immunol.* 2000; 16 (1): 39–46.
19. *Khodaii Z. et al.* Association of *Helicobacter Pylori* infection with acute myocardial infarction // *Coronary Artery Disease.* 2011. Jan. 22 (1): 6–11.
20. *Davidson M. et al.* A Confirmed previous infection with *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) and its presence in

- early coronary atherosclerosis // *Circulation*. 1948. № 98. P. 628–633.
21. *Pietrojusti A., Diomedì M., Silvestrini M. et al.* Cag-положительные штаммы *Helicobacter Pylori* связаны с атеросклеротическим инсультом // *Circulation*. 2002. Jul 30; 106 (5): 580–4.
22. *Zhang S et al.* Соотношение между штаммами Cag A и мозговым инсультом у европейских казцев и китайцев-хань: мета-анализ // *Worldy Gastroenterol*. 2008. Feb 28; 14 (8):1286-92.
23. *Diomedì M. et.al.* Cag A-positive *Helicobacter Pylori* strains may influence the natural history of atherosclerotic stroke // *Neurology*. 2004. Sep 14; 63 (5):8.