

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИБС И ИНФЕКЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI*

Павлов О. Н.

В обзоре научных публикаций рассмотрены патогенетические этапы хронического воспалительного процесса, являющегося фактором развития осложнений атеросклероза и прогрессирования ИБС. Приведены выявленные факторы атерогенного влияния инфекции *Helicobacter pylori* на течение ИБС.

Российский кардиологический журнал 2012, 2 (94): 91–93

Ключевые слова: ИБС, атеросклероз, воспаление, инфекция.

НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «Российские железные дороги», Ярославль, Россия.

Павлов О. Н. – к.м.н., врач-эндоскопист эндоскопического отделения.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): o. n.pavlov@mail.ru

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром, TNF- α – фактор некроза опухоли- α , IL – интерлейкины, MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин, sVCAM-1 – растворимая молекула адгезии сосудистого эндотелия, Th-лимфоциты – лимфоциты хелперы, *H. pylori* – *Helicobacter pylori*, IgG – иммуноглобулины класса G, ICAM-1 – молекулы межклеточной адгезии.

Рукопись получена 16.03.2012

Принята к публикации: 26.03.2012

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), несмотря на принимаемые усилия в области изучения сердечно-сосудистых заболеваний, значительные финансовые затраты на лечение кардиологических больных, остаётся до сих пор основной причиной смертности в мире и является актуальной, далёкой от своего решения проблемой медицины [1]. Начиная с 1992 г., в Российской Федерации происходит стабильное сокращение численности населения на фоне низкой продолжительности жизни населения, основной причиной которой является высокая смертность лиц трудоспособного возраста. При этом в России смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении длительного времени имеет постоянную тенденцию роста [2]. Заболеваемость ишемической болезнью сердца и смертность от ИБС за период с 1995 по 2010 гг. в Российской Федерации постоянно увеличивалась и приняла угрожающий характер – ежегодно из числа умерших от всех причин почти каждый третий умер от ИБС [3].

Высокая летальность кардиологических больных наблюдается при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда, объединяемых термином «острый коронарный синдром» [4]. Морфологической основой внутрисосудистых феноменов, возникающих при остром коронарном синдроме (ОКС), является разрыв атеросклеротической бляшки или нарушение целостности эндотелия с последующим образованием тромбоцитарного тромба [5]. Разрушение атеросклеротической бляшки приводит к дисфункции эндотелия микроциркуляторного русла и диффузному воспалительному процессу в системном кровотоке с повышением уровней реактантов острой фазы, активацией нейтрофилов и моноцитов, выработкой цитокинов с провоспалительными и прокоагулянтными свойствами [6]. Эндотелиально – лейкоцитарное взаимодействие является важнейшим условием воспалительного процесса, который играет

определяющую роль как в формировании атеросклеротической бляшки, так и в повреждении стабильной бляшки с последующей тромботической окклюзией и развитием острого коронарного синдрома [7]. Активированные фагоцитами цитокины и провоспалительные медиаторы – С-реактивный белок, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкины (IL) 1 β , 6, 8, 18, моноцитарный хемоаттрактантный протеин (MCP-1), растворимая молекула адгезии сосудистого эндотелия (sVCAM-1) – являются маркерами активности воспалительного процесса и независимыми предикторами нестабильного течения ИБС и развития острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда (ОИМ) и коронарной смерти [8–11]. Воспалительная реакция сосудистой стенки является патогенетическим фактором развития осложнений атеросклероза и проявлением хронического воспалительного заболевания человека [12].

В патогенезе атеросклеротического процесса наряду с эндотелиальной дисфункцией, артериальной гипертензией, нарушением метаболизма липидов, окислительным стрессом, аутоиммунным воспалением, важную роль отводят хронической инфекции. Инфекция способствует индукции генерализованного воспаления с активацией фагоцитов и клеток эндотелия. Следствием данного процесса является синтез провоспалительных медиаторов, уровень которых достоверно повышается при обострении ИБС и свидетельствует о системном воспалении [13]. У больных ИБС независимо от изменений липидного обмена имеются нарушения иммунной системы [14], которые при прогрессировании и нестабильном течении стенокардии характеризуются увеличением продукции провоспалительных цитокинов мононуклеарами периферической крови, обусловленным активацией Th1-лимфоцитов на фоне снижения функциональной активности Th2-лимфоцитов [15].

Хронические инфекции, в том числе *Helicobacter pylori*, признаны возможной дополнительной причиной, способствующей возникновению и развитию ИБС путём инициирования воспалительного процесса и атероматозных изменений [16,17,18]. Инфекция *H. pylori*, вызывая прогрессирование болезней органов пищеварения, индуцирует нарушение функциональной активности иммунной системы, сопровождаемое повышением содержания сывороточных и тканевых цитокинов с нарушением цитокинового баланса. При этом увеличение сывороточных антител к *H. pylori* отражает степень колонизации *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка [19]. Высокая степень обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка связана с неблагоприятным течением ИБС, обусловленной угнетением антиоксидантной защиты в условиях активации процесса перекисного окисления липидов и роста уровня циркулирующих иммунных комплексов. [20].

Инфицирование *H. pylori* характеризуется повышением титров IgG, являющегося системным гуморальным иммунопатологическим ответом на антигенную стимуляцию и отражает интенсивность воспалительного процесса [21]. *H. pylori* вызывает изменения в иммунном статусе по провоспалительному Th1-типу, при этом в мононуклеарных клетках периферической крови у 40% пациентов обнаружены специфические фрагменты генома *H. pylori* [22]. При инфицировании *H. pylori* более высокие титры антител против *H. pylori* отмечены у больных ИБС [23], причём хроническая инфекция *H. pylori*, приобретённая в юности, увеличивает вероятность коронарной болезни сердца в течение жизни [24], а риск развития осложнений ИБС на фоне инфекции *H. pylori* возрастает в несколько раз независимо от других факторов-триггеров [25].

Атерогенное воздействие *H. pylori* обуславливается длительно существующей выработкой циркулирую-

щих медиаторов воспаления, изменением состава липидов и активированием лимфоцитов, которые в системном кровотоке могут взаимодействовать с эндотелием или атеросклеротическими бляшками [26,27].

Предложено считать IgG-серопозитивность к *H. pylori* проявлением ассоциации инфекции *H. pylori* и острого инфаркта миокарда, независимой от классических коронарных факторов риска [28] и свидетельством этиопатогенетической роли инфекции *H. pylori* в развитии атеротромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний [29,30]. Серопозитивность к *H. pylori* ассоциируется с повышением уровней С-реактивного белка, молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), эндотелиальной дисфункцией [31,32] и более высокой распространённостью ИБС и развитием острого инфаркта миокарда [33]. Цитотоксичные CagA штаммы *H. pylori*, характерные для язвенной болезни, рассматриваются в качестве патогенетического фактора развития атеросклероза [34] и чаще выявляются у больных ИБС [35,36]. Следует отметить, что успешное проведение эрадикационной терапии у больных ИБС понижает повышенные уровни фибриногена [37], уменьшает количество повторных острых коронарных событий [38], улучшает результаты ангиопластики [39] и достоверно снижает показатели артериального давления у пациентов с гипертензией [40]. Подтверждение потенциальной этиологической роли *H. pylori* в патогенезе ИБС способно радикально изменить возможности здравоохранения по профилактике факторов риска ИБС [41].

Таким образом, инфекция *Helicobacter pylori*, активирующая как местный, так и системный воспалительный процесс, который, в свою очередь, способен инициировать и поддерживать повреждение сосудистого эндотелия, может являться дополнительным фактором риска в развитии атеросклероза и ИБС.

Литература

- Goldberg R. J., Glatfelter K., Burbank-Schmidt E. et al. Trends in community mortality due to coronary heart disease. Am. Heart J. 2006; (151) 2: 501–07.
- Oshchepkova E. V. Death rate of the population from cardiovascular disease in the Russian Federation in 2001–2006 and ways on its decrease. Cardiology 2009; 2: 67–72. Russian (Ощепкова Е. В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по её снижению. Кардиология 2009; 2: 67–72.)
- Public health services in Russia. 2011 Stat. collection Rosstat. M., 2011; 326. Russian (Здравоохранение в России. 2011 Стат. сб. Росстат. М., 2011; 326.)
- Graziansky N. A. Non-stable stenocardia – a sharp coronary syndrome without liftings of segment ST. Antithrombotic treatment. Cardiology 2000; 12: 12–25. Russian (Грацианский Н. А. Нестабильная стенокардия – острый коронарный синдром без подъёмов сегмента ST. Анти тромботическое лечение. Кардиология 2000; 12: 12–25.)
- Fuster V., Badimon L., Badimon J. J., Chesebro J. H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (First of two parts). N. Engl. J. Med. 1992; 326: 242–50.
- Deanfield J. E., Halcox J. P., Rabelink T. J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. Circulation 2007; 115: 1285–95.
- Libby P., Ridker P. M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002; 105: 1135–43.
- Sumarokov A. B., Naumov V. G., Masenko V. P. C-reactivity protein and cardiovascular pathology. M: Triada 2006; 178. Russian (Сумароков А. Б., Наумов В. Г., Масенко В. П. С-реактивный белок и сердечно-сосудистая патология. М.: Изд-во "Триада" 2006; 178.)
- Amar J., Fauvel J., Drouet L. et al. Interleukin 6 is associated with subclinical atherosclerosis: a link with soluble intercellular adhesion molecular I. J. Hypertens. 2006; (24) 6: 1083–88.
- Dinarello C. A. Interleukin 1 beta and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process. Am. J. Clin. Nutr. 2006; (83) 2: 447S–55S.
- Schomig K., Buch G., Stehlich B. et al. Interleukin-8 is associated with circulating CD133+ progenitor cells in acute myocardial infarction. Eur. Heart J. 2006; 27: 1032–37.
- Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. Physiol. Rev. 2006; 86: 515–81.
- Rebrov A. P., Voskoboj I. V. A role of inflammatory and infectious factors in atherosclerosis development. Therapeutic archive 2004; 1: 78–82. Russian (Ребров А. П., Воскобой И. В. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза. Терапевтический архив 2004; 1: 78–82).
- Truhina N. A., Atamanova T. Y. Effect of dislipoproteinemia on a condition of immune system and a hemostasis at IHD patients. Medical immunology 2004; (6) 3–5: 320. Russian (Трухина Н. А., Атаманова Т. Ю. Влияние дислипотеинемии на состояние

- иммунной системы и гемостаз у больных ИБС. Медицинская иммунология 2004; (6) 3–5: 320.)
15. Lutaj M. I., Gavrilenko T. I., Kornilina E. M., et al. Cytokine-producing activity of mononuclear of peripheral blood at patients with a stable and unstable stenocardia. The congress of cardiologists of the CIS countries. Materials; St.-Petersburg, 2003: 174. Russian (Лутай М.И., Гавриленко Т.И., Корнилина Е.М. и др. Цитокинпродуцирующая активность мононуклеаров периферической крови у больных со стабильной и нестабильной стенокардией. Конгресс кардиологов стран СНГ. Материалы; Санкт-Петербург, 2003: 174.)
 16. Park M.J., Choi S. H., Kim D. et al. Association between *Helicobacter pylori* Seropositivity and the Coronary Artery Calcium Score in a Screening Population. Gut Liver 2011; 5 (3): 321–27.
 17. Jafarzadeh A., Esmaeeli-Nadimi A., Nemat M. et al. Serum concentrations of *Helicobacter pylori* IgG and the virulence factor CagA in patients with ischemic heart disease. East Mediterr Health J. 2010; 16: 1039–44.
 18. 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: 217–21.
 19. Lazebnik L. B., Tsaregorodtseva T. M., Parfyonov A. I. Immune system and illnesses of digestive organs. Therapeutic archive 2004; 12: 5–8. Russian (Лазебник Л.Б., Царегорощева Т.М., Парфенов А.И. Иммунная система и болезни органов пищеварения. Терапевтический архив 2004; 12: 5–8.)
 20. Pavlov O. N. Helicobacteriosis and coronary heart disease: sinthropic pathogenesis. Cardiovascular therapy and prevention 2009; 3: 54–61. Russian (Павлов О.Н. Патогенез синтропии хеликобактериоза и ишемической болезни сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 3: 54–61.)
 21. Lazebnik L. B., Tsaregorodtseva T. M., Serova T. I. et al. Antibody to *Helicobacter pylori* at illnesses of a stomach. Therapeutic archive 2006; 2: 15–19. Russian (Лазебник Л.Б., Царегорощева Т.М., Серова Т.И. и др. Антитела к *Helicobacter pylori* при болезнях желудка. Терапевтический архив 2006; 2: 15–19.)
 22. Neljubin V. N., Mudrov V. P. Immunopathological aspects of chronic inflammatory diseases of GI. Medical immunology 2004; (6) 3–5: 320. Russian (Нелюбин В.Н., Мудров В.П. Иммунопатологические аспекты хронических воспалительных заболеваний ЖКТ. Медицинская иммунология 2004; (6) 3–5: 320.)
 23. Chmiela M., Wisniewska M., Miszczak A. et al. Enhanced humoral response to *H.pylori* or/and *Chlamydia* spp. as a distinctive trait of patients with coronary heart disease (CHD). Gut 2002; 51 (Suppl.2): A77.
 24. Strandberg T. E., Tilvis R. S., Vuoristo M. et al. Prospective study of *Helicobacter pylori* seropositivity and cardiovascular diseases in a general elderly population. Br. Med. J. 1997; 314: 1317–18.
 25. Patel P., Menall M. A. et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. Br. Med. J. 1995; 311: 711–14.
 26. Pasceri V., Cammarota G., Patti G. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. Circulation 1998; (97) 17: 1675–79.
 27. Laurila A., Bloigu A., Nayha S. Association of *Helicobacter pylori* infection with elevated serum lipids. Atherosclerosis 1999; (142) 1: 207–10.
 28. Kinjo K., Sato H., Shiotani I., Kurotobi T. et al. Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its link to coronary risk factors in Japanese patients with acute myocardial infarction. Circ. J. 2002; (66) 9: 805–10.
 29. Martines Torres A., Martines Gaensly M. *Helicobacter pylori*: a new cardiovascular risk factor? Rev. Esp. Cardiol. 2002; (55) 6: 652–56.
 30. Fraser A. G., Scragg R. K., Cox B., Jackson R. T. *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* and myocardial infarction. Intern. Med. J. 2003; (33) 7: 267–72.
 31. Oshima T., Ozono R., Yano Y., Teragawa H. et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with systemic inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects. J. Am. Coll. Cardiol. 2005; (45) 8: 1219–22.
 32. Cai X. J., Cai H. B., Lu D. Study on the correlation of between infection, inflammation and coronary artery disease. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2003; (24) 6: 503–507.
 33. Zhu J., Quyyumi A. A., Muhlestein J. B., Nieto F. J. et al. Lack of association of *Helicobacter pylori* infection with coronary artery disease and frequency of acute myocardial infarction or death. Am. J. Cardiol. 2002; (89) 2: 155–58.
 34. Mayr M., Kiechl S., Mendall M. A., Willeit J. et al. Increased risk of atherosclerosis is confined to CagA-positive *Helicobacter pylori* strains: prospective results from the Bruneck study. Stroke 2003; (34) 3: 610–15.
 35. Jafarzadeh A., Esmaeeli-Nadimi A., Nemat M. et al. Serum concentrations of *Helicobacter pylori* IgG and the virulence factor CagA in patients with ischemic heart disease. East Mediterr Health J. 2010; (16) 10:1039–44.
 36. Pellicano R., Parravicini P. P., Bigi R., Gandolfo N. et al. Infection by *Helicobacter pylori* and acute myocardial infarction. Do cytotoxic strains make a difference? New Microbiol. 2002; (25) 3: 315–21.
 37. Yusuf S. W., Mishra R. M. Effect of *Helicobacter pylori* infection on fibrinogen level in elderly patients with ischemic heart disease. Acta Cardiol. 2002; (57) 5: 317–22.
 38. Pellicano R., Oliaro E., Fagoonee S. et al. Clinical and biochemical parameters related to cardiovascular disease after *Helicobacter pylori* eradication. Int. Angiol. 2009; (28) 6: 469–73.
 39. 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 (1 Suppl. 1): 3–31.
 40. 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: 585–89.
 41. Pellicano R., Peyre S., Astegiano M., Oliaro E. et al. Updated review (2006) on *Helicobacter pylori* as a potential target for the therapy of ischemic heart disease. Panminerva Med. 2006; 48 (4): 241–46.

Pathogenetic factors of coronary heart disease and *Helicobacter pylori* infection

Pavlov O. N.

This literature review describes pathogenetic stages of chronic inflammation, as a factor associated with the development of atherosclerosis complications and coronary heart disease (CHD) progression. The author presents the evidence confirming atherogenic effects of *Helicobacter pylori* infection on the clinical course of CHD.

Russ J Cardiol 2012, 2(94): 91–93

Key words: Coronary heart disease, atherosclerosis, inflammation, infection.

Yaroslavl Station Clinical Hospital, Russian Railways, Yaroslavl, Russia.