

HELICOBACTER PYLORI И ПАТОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ: ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ЛИ ПУТЬ К СЕРДЦУ ЛЕЖИТ ЧЕРЕЗ ЖЕЛУДОК?

Мартусевич А. К.², Симонова Ж. Г.¹, Тарловская Е. И.¹

В статье приводятся и анализируются данные отечественной и зарубежной литературы о потенциальной связи хеликобактерной инфекции и риска развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии. Рассматриваются имеющиеся статистические доказательства ее существования, эффективность превентивной эрадикационной терапии, а также сведения о вариантах патогенетических механизмов формирования указанной связи. На основании критического анализа данных литературы и некоторых собственных исследований предлагается новая интегральная концепция патогенеза *Helicobacter Pylori*-ассоциированных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95): 91–101

Ключевые слова: *Helicobacter Pylori*, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, атеросклероз, патогенез.

¹ ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия», Киров, Россия; ² ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии», Нижний Новгород, Россия.

Мартусевич А. К.* – к. м. н., проф. РАЕН, с. н. с. отделения экспериментальной медицины ФГУ «ННИИТО»; Симонова Ж. Г. – к. м. н., асс. каф. госпитальной терапии; Тарловская Е. И. – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии, член правления Всероссийского научного общества кардиологов.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cryst-mart@yandex.ru

Hp – *Helicobacter Pylori*, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Рукопись получена 15.03.2012

Принята к публикации 16.04.2012

На протяжении более 15 лет кардиологами и гастроэнтерологами ведется диалог о наличии и патогенетической сущности между хеликобактерной инфекцией и кардиоваскулярной патологией [1–5]. Импульсом этой дискуссии послужили работы нескольких коллективов исследователей, в частности курируемых М. А. Mendall и R. Pellicano, указавших на возможность существования связи между хеликобактериозом и заболеваниями сердечно-сосудистого профиля (ишемическая болезнь сердца [3, 6–9], инфаркт миокарда [9], ишемический инсульт [4, 10, 11] и др.), однако природа этой корреляции до настоящего времени практически не ясна. Следует подчеркнуть, что абсолютное большинство публикаций, посвященных указанной тематике, ориентировано на обнаружение и объективизацию статистических данных о распространенности различной кардиоваскулярной патологии в зависимости от инфицирования пациентов изучаемым агентом [6, 12–14], причем имеют место диаметрально противоположные мнения по данному вопросу [3, 15, 16]. С другой стороны, как в отечественной, так и в зарубежной литературе приводятся лишь единичные гипотезы о патогенетическом механизме выявленного факта [17, 18], тогда как большинство исследователей ограничиваются только суждением о «потенциальной иммунной либо воспалительной» природе явления. Поэтому необходим комплексный анализ проблемы с учетом клинко-эпидемиологических данных, известных сведений о патофизиологических и патохимических сдвигах при сочетании хеликобактерной инфекции и заболеваний кардиологического профиля, а также информации о патогенных свойствах самого *Helicobacter Pylori* (*Hp*).

Краткая характеристика начального этапа исследований

Впервые идея о возможном существовании связи хеликобактериоза и кардиоваскулярной патологии возникла в начале 90 гг. прошлого столетия. Результатом этих изысканий стали публикации М. А. Mendall, R. Pellicano и пред-

ставителями их научных школ серии работ, посвященных анализу распространенности *Hp* в популяции [4, 13], частоте инфицированности данным микроорганизмом пациентов с острым (инсульт, инфаркт миокарда [4, 9, 11]) и хронических (атеросклероз крупных и мелких сосудов, ишемическая болезнь сердца, кардиальный синдром Х и др. [3, 7, 19, 20]) заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также эмпирическому сопоставлению роли хеликобактериоза в патогенезе различной патологии кардиологического профиля [4, 7, 12, 21]. Кроме того, интерес представляет цикл публикаций, в которых приводится оценка сдвигов метаболического статуса пациентов при ишемической болезни сердца и сосудов, в частности, динамика уровня маркеров воспаления (С-реактивного белка [22], фибриногена, сывороточного амилоидного белка А, интерлейкина-6, неоптерина, прокальцитонина [9, 10, 23, 24]). Однако важно отметить, что в большинстве случаев указанные биохимические и иммунологические показатели сопоставлялись с содержанием анти-*Hp*-антител, прежде всего, иммуноглобулинов класса G [14, 25, 26]. Следует подчеркнуть, что использование анти-*Hp*-антител в качестве основных индикаторов хеликобактерной инфекции является преобладающей тенденцией, хотя, в соответствии с современными представлениями, для постановки диагноза «хеликобактериоз» и оценки активности процесса сейчас обязательно в гастроэнтерологической практике применение не менее чем двух методов определения контаминации слизистой оболочки желудка *Hp*, в числе которых особую ценность имеет морфологическое исследование последней, в дальнейшем служащей источником системного хеликобактериоза [2]. Хотя некоторыми авторами производится оценка наличия ДНК искомого микроорганизма (преимущественно – методами полимеразной цепной реакции) [10, 16], но эти материалы единичны и преимущественно касаются выявления бактерии в биоптатах сосудов [16, 27] либо в атеросклеротических бляш-

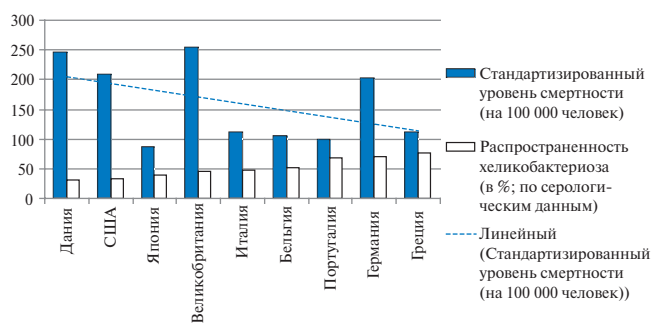


Рис. 1. Соотношение распространенности инфекции *H. pylori* и стандартизированного уровня смертности от ишемической болезни сердца в европейских странах [37].

ках [11, 13]. В то же время учет только анти-*H. pylori*-антител (в том числе — IgG) не позволяет фиксировать активную инфекцию и даже присутствие *H. pylori*, а лишь свидетельствует о перенесенном (или хронизировавшемся?) процессе.

Определенный интерес также представляет анализ роли нескольких микроорганизмов-кандидатов, способных выступать в качестве факторов, провоцирующих развитие хронической патологии сердечно-сосудистой системы, прежде всего — атеросклероза. В эту группу, кроме *H. pylori*, входят *Chlamydia pneumoniae*, цитомегаловирус, вирусы герпеса, Коксаки, возбудители одонтогенной инфекции [24, 28–30]. Указанные микроорганизмы относятся к различным биотопам организма: *H. pylori* — к желудочно-кишечному тракту; хламидия является одним из патогенных агентов, могущих присутствовать в легких; цитомегаловирус преимущественно служит представителем урогенитальной и назо-фарингеальной зоны; наконец, вирус простого герпеса способен персистировать в различных биотопах, в частности, нейроглии. В этом плане абсолютным большинством исследователей признается участие *Chlamydia pneumoniae* в механизме развития атеросклероза и ишемической болезни сердца [15, 29, 30], тогда как отношение к *H. pylori* неоднозначно [3, 6, 31].

Особое значение в решении вопроса о существовании искомой связи между хеликобактерной инфекцией и заболеваниями сердечно-сосудистой системы имеет результативность эмпирического применения эрадикационной терапии у пациентов кардиологического профиля. Подобный аспект проблемы также анализируется на протяжении длительного времени [20, 24, 32, 33], и в этом направлении достигнут определенный прогресс. Так, R. Choussat et al. показана принципиальная эффективность данного направления в общей тактике ведения больных, перенесших острый коронарный эпизод [24].

Несмотря на приведенные выше сведения, краеугольным камнем проблемы является формирование четкого патогенетического обоснования участия *H. pylori* в механизме развития и/или прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. Предпринимаемые в настоящее время попытки создания подобной патогенетической схемы в большинстве случаев ограничиваются либо общими механизмами

(активация аутоиммунного процесса, формирование системного воспаления и т.д. [9, 23, 24], либо касаются только отдельной нозологии (в частности, кардиального синдрома Х [18]. В то же время в литературе описан целый ряд факторов, обеспечивающих патогенность изучаемого микроорганизма, однако они преимущественно ориентированы на уточнение вирулентности бактерий для тканей гастродуоденальной зоны [34–36]. С другой стороны, некоторые механизмы носят универсальный характер и могут принимать участие в патогенезе внежелудочных проявлений хеликобактериоза, в т.ч. связанных с патологией сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, имеющиеся данные относительно участия *H. pylori* в развитии и прогрессировании кардиоваскулярных заболеваний, нуждаясь в дальнейшей верификации и расширении, позволяют сформировать общие представления о реальности искомой взаимосвязи и предложить некоторые новые патогенетические механизмы формирования острой и хронической патологии сердца и сосудов.

Анализ данных сероэпидемиологических исследований

Как указывалось ранее, значительный объем работ по рассматриваемой проблеме касался раскрытия роли *H. pylori* как одного из этиологических факторов развития и/или прогрессирования острой и хронической патологии сердечно-сосудистой системы. Так, P. Patel, M. A. Mendall et al. в одной из первых публикаций на основании обследования 388 жителей Лондона (возраст 50–69 лет) обнаружили выраженные ишемические изменения миокарда либо перенесенный инфаркт у 47 из них (12,1%), причем в 76,6% случаев (36 пациентов) дополнительно выявляли серопозитивность по хеликобактериозу [8]. Эти результаты дали возможность авторам подтвердить наличие связи между искомыми явлениями, механизмом которых они считали дефицит провоспалительного ответа организма больных.

В более крупной по масштабам работе Q. D. Sandifer et al., опубликованной в том же издании, приведено графическое сопоставление стандартизированного уровня смертности от ишемической болезни сердца в 9 европейских странах и частоты выявления у этих пациентов антител к *H. pylori* (рис. 1). Проведенный регрессионный анализ указал на обратную зависимость этих параметров [37].

С другой стороны, в более поздней статье V. Pascari et al. на достаточно большом клиническом материале с высоким уровнем статистической значимости подтверждена изучаемая патогенетическая связь ($p=0,004$), причем она получена преимущественно за счет CagA-позитивных штаммов бактерии ($p=0,0002$) [7]. В случае обнаружения CagA-негативных штаммов была найдена обратная тенденция (рис. 2). В дальнейшем эти данные были частично подтверждены A. Pietroiu et al., в работе которых продемонстрирована статистически значимая связь CagA-серопозитивности и ишемического, но не эмболического инсульта крупных сосудов (рис. 3) [11].

Приоритет доказательности в современной медицине предопределил возможность получения однозначного

ответа на решаемый вопрос путем применения технологий мета-анализа, позволяющих объединять исследования различных авторов для повышения достоверности результата. Недавно S. Zhang et al. был опубликован мета-анализ данных по связи *Hp*-инфекции и ишемизации миокарда с привлечением информации систем Medline, EMBASE, CBMdisc, CNKI и Cochrane Collaboration database, включавший сведения по 26 исследованиям дизайна «случай-контроль» (11 – по ишемическому инсульту и 15 – по ишемической болезни сердца) [5]. Установлено, что относительный риск для вирулентных штаммов *Hp* по ишемическому инсульту и ишемической болезни сердца в популяции китайцев и кавказцев составляет 2,68 (95% ДИ: 2,20–3,27) и 2,11 (95% ДИ: 1,70–2,62), соответственно (рис. 4).

Интересно, что если для изучаемого микроорганизма роль в патогенезе хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы крайне дискуссионна, то данные о том, что хеликобактериоз в большей степени модифицирует течение острых коронарных событий в последние годы приводятся часто и не находят опровержения. В частности, С. В. Логиновым с соавт. постулируется, что наличие *Hp*-инфекции является независимым фактором, повышающим вероятность развития желудочковой экстрасистолы, что, по мнению авторов, проявляется активацией пула провоспалительных цитокинов и сдвигами вегетативной регуляции, в том числе возникающими при гастроэзофагеальных рефлюксах [38]. В то же время еще С. Colizzi et al. показано, что титр антител к *Hp* не коррелирует с частотой возникновения нестабильной стенокардии [28], тогда как Т. Rechciński et al. обнаружил резкое нарастание их титра при развитии подобного состояния, а также появление в сыворотке крови больных специфических и неспецифических антигенов бактерии [25]. При этом, по мнению М. Diomedi et al. и М. Miyazaki et al., участие в указанном патологическом процессе непосредственно связано с присутствием у выделенного штамма CagA-позитивности [39, 40]. F. Franceschi et al. в крупном исследовании, основанном на собственном материале (38 пациентов с нестабильной стенокардией, 25 – со стабильной, 21 – с физиологической проходимость коронарных артерий и 50 здоровых добровольцев) и мета-анализе 4241 случаев (9 обширных триалов) установили, что титр анти-CagA-антител при нестабильной стенокардии статистически значимо выше, чем при стабильном процессе ($p < 0,02$) и при нормальном состоянии сосудов сердца ($p < 0,01$) [13]. По данным мета-анализа, относительный риск острого коронарного инцидента при CagA-серопозитивности составляет 1,34 (95% ДИ: 1,15–1,58; $p = 0,0003$). Аналогичные результаты представлены в описанном ранее мета-анализе, выполненном S. Zhang et al. [5].

Таким образом, данные сероэпидемиологических исследований достаточно противоречивы и не позволяют с уверенностью утверждать о значимой роли *Hp* в патогенезе кардиоваскулярной патологии, хотя указывают на важность учета CagA-статуса бактерии.

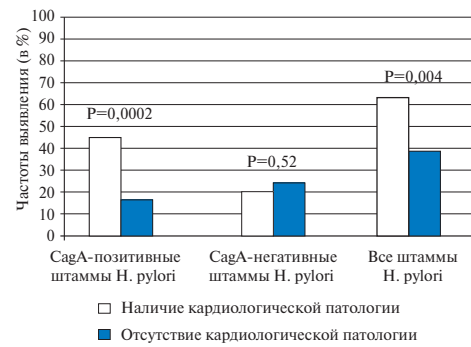


Рис. 2. Распространенность инфекции *Hp* у пациентов кардиологического профиля с учетом наличия CagA-позитивных штаммов бактерии [7].

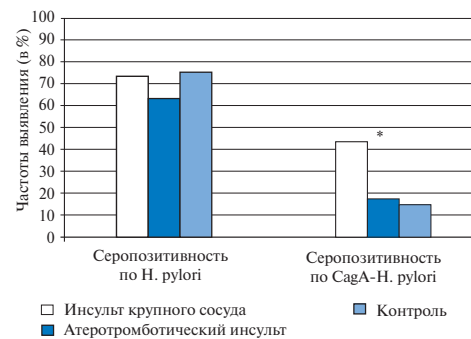


Рис. 3. Частота выявления *Hp*-инфекции у пациентов с ишемическим инсультом различного генеза в зависимости от CagA-статуса бактерии [11].

	Степень значимости в мета-анализе (относительное количество пациентов)	OR (95% CI)
Группа 1. Жители Китая		
Li Y.J., 2001	6,90	3,44 (1,66; 7,11)
Liu X.R., 2003	9,29	1,18 (0,53; 2,63)
Wu X.X., 2003	9,49	2,06 (1,03; 4,11)
Wang Y.M., 2004	6,22	3,09 (1,40; 6,82)
Sun Y.Y., 2006	6,93	3,88 (1,90; 7,93)
Wang Y., 2006	8,11	2,66 (1,32; 5,36)
Li X.H., 2007	4,13	3,29 (1,25; 8,64)
Под итог	51,06	2,65 (2,00; 3,52)
Группа 2. Жители Кавказа		
Majka, 2002	9,67	2,66 (1,40; 5,04)
Pietrojusti, 2002	12,44	3,43 (2,01; 5,86)
Gabrielli, 2004	13,13	2,40 (1,37; 4,22)
Preusch, 2004	13,70	2,40 (1,40; 4,09)
Под итог	48,94	2,71 (2,05; 3,59)
ИТОГ	100	2,68 (2,20; 3,27)

Рис. 4. Результаты мета-анализа относительного риска ишемического инсульта и ИБС с учетом *Hp*-инфицирования [5].

Источник	Антибиотикотерапия	Плацебо	OR (95% ДИ)
Gubta et al.	1/40	1/20	0,49 (0,03; 8,22)
ACADEMIC	5/150	4/152	1,28 (0,34; 4,85)
ROXIS	2/102	5/100	0,38 (0,07; 2,01)
CLARIFY	4/74	1/74	4,17 (0,46; 38,24)
Leowattana et al.	1/43	1/41	0,95 (0,05; 15,75)
STAMINA	5/111	5/107	0,96 (0,27; 3,42)
ANTIBIO	28/431	26/437	1,10 (0,53; 1,91)
AZACS	23/716	29/723	0,79 (0,45; 1,39)
WIZARD	175/3866	186/3856	0,93 (0,75; 1,14)
ACES	142/2004	133/2008	1,08 (0,84; 1,37)
PROVE-IT	64/2075	50/2086	1,30 (0,89; 1,90)
В целом	450/9613	443/9604	1,02 (0,90; 1,16)

Панель А. Эффективность антибиотикотерапии в профилактике коронарогенной летальности (количество случаев/количество наблюдавшихся пациентов).

Источник	Антибиотикотерапия	Плацебо	OR (95% ДИ)
Gubta et al.	4/43	5/41	0,60 (0,16; 2,30)
ACADEMIC	12/150	13/152	0,93 (0,41; 2,11)
ROXIS	5/102	9/100	0,63 (0,22; 1,85)
CLARIFY	10/74	25/74	0,31 (0,14; 0,70)
Leowattana et al.	2/40	4/20	0,21 (0,02; 1,27)
STAMINA	23/111	31/107	0,54 (0,34; 1,19)
ANTIBIO	94/431	82/437	1,21 (0,87; 1,58)
AZACS	250/3866	256/3856	0,97 (0,82; 1,15)
WIZARD	186/2004	195/2008	1,01 (0,81; 1,25)
ACES	230/2076	245/2086	0,93 (0,77; 1,13)
PROVE-IT	817/8907	857/8881	0,91 (0,76; 1,07)
В целом	4/43	5/41	0,60 (0,16; 2,30)

Панель Б. Эффективность антибиотикотерапии в профилактике острых коронарных инцидентов (количество случаев/количество наблюдавшихся пациентов).

Рис. 5. Эффективность эрадикационной терапии в отношении профилактики острых коронарных инцидентов и коронарогенной смерти [32].

Эмпирическая эрадикационная терапия у пациентов кардиологического профиля

Со времен Гиппократов до наших дней оптимальным доказательством правильности разработанных теоретических положений о патогенезе заболевания, методах ее диагностики и стратегии лечения является эффективность последнего (принцип «ex juvantibus»). С этих позиций, лучшим обоснованием участия *Hp* в развитии и/или прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний является результативность эрадикационной терапии, обеспечивающей полноценную деконтаминацию слизистой оболочки желудка по изучаемому микроорганизму. Поэтому логично, что мысль о возможности применения подобного подхода для уточнения наличия связи хеликобактерной инфекции и кардиоваскулярной патологии была высказана почти сразу после постановки М.А. Mendall et al. данной проблемы. Так, уже в работе В.С. Delaney et al. (1996) была показана одна из первых попыток реализации этой идеи, не подтвердившая ценность проведения эрадикационной терапии в снижении кардиоваскулярного риска [6]. В дальнейшем актуальность этих сведений была подчеркнута в проблемной статье R. Pellicano et al., который трактовал подобный аспект как наиболее перспективный в решении центрального вопроса проблемы [14].

В конце XX – начале XXI века в зарубежной литературе появился ряд обзоров, обобщающих результаты применения эрадикационной терапии у больных кардиологического профиля [20, 24, 32, 33], причем их авторы пришли к противоположным заключениям. В частности, Z. Grabczewski и E. Nartowicz, анализируя сведения двух польских работ, посвященных применению антибиотиков (азитромицин, рокситромицин) как фактора вторичной профилактики острых коронарных синдромов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда либо эпизод нестабильной стенокардии, показали значительное снижение частоты рецидивных инцидентов [29]. М. Kowalski et al. в плацебо-контролируемом исследовании подтвердили значимость

удаления микроорганизма из слизистой оболочки желудка в предупреждении повторного развития коронарной недостаточности после выполнения перкутанной коронаропластики (риск его возникновения 22% vs 41%) [41]. Механизмом подобного эффекта авторы считают устранение системного хронического воспаления, а также торможение синтеза и высвобождения провоспалительных цитокинов. Интересно заметить, что в данном исследовании у пациентов, имеющих антитела только к *Chlamydia pneumoniae*, но не к хеликобактеру, указанного выше действия антибиотикотерапии не обнаружено. Для осуществления эрадикации использовали схему, включающую кларитромицин, амоксициллин и омепразол (продолжительность курса лечения – 1 неделя).

Одним из наиболее крупных (n=325) проспективных исследований, посвященных оценке эффективности антибиотикотерапии при проведении вторичной профилактики острых коронарных событий стал триал «STAMINA» [33]. Дизайн работы включал рандомизацию пациентов с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией на 3 группы, представители первой из которых получали плацебо, второй – схему «амоксициллин (500 мг 2 раза в сутки) + метронидазол (400 мг 2 раза в сутки) + омепразол (20 мг 2 раза в сутки)». Больным третьей группы в приведенной для второй группы схеме амоксициллин был заменен на азитромицин в аналогичной дозировке. Общая продолжительность курса эрадикации также составила 1 неделю. По завершении 1 года наблюдения частота острых коронарных эпизодов и кардиогенная летальность пациентов второй и третьей групп была на 36% ниже по сравнению с больными первой группы (p=0,02). Межгрупповые различия начали наблюдаться уже через 3 месяца после эрадикации. Показано, что замена антибиотика не влияет на результат лечения. Кроме того, представляет интерес тот факт, что уровень антихеликобактерных и антихламидийных антител не коррелировал с эффективностью антибиотикотерапии.

В самом обширном из найденных нами мета-анализе, выполненном R. Andraws et al., на материале 11 из 110 рассмотренных статей (общее количество больных – 19217) были получены диаметрально противоположные приведенные ранее результаты [32]. Данные, извлеченные исследователями из баз MEDLINE и Cochrane Central Register of Controlled Trials (период поиска: 1966 – апрель 2005), отображены на рисунке 5. На основании анализа установлено, что уровень коронарной летальности в группах больных, получавших и не получавших антибиотики, практически одинаков (4,7% vs 4,6%; odds ratio [OR] = 1,02; 95%-й доверительный интервал [ДИ] = 0,89–1,16; $p=0,83$). Аналогичные тенденции обнаружены для острого инфаркта миокарда (5,0% vs 5,4%; OR = 0,92; 95%-й ДИ = 0,81–1,04; $p = 0,19$), а также совокупно для всех коронарных инцидентов (9,2% vs 9,6%; OR = 0,91; 95%-й ДИ = 0,76–1,07; $p = 0,25$). Таким образом, выполненный мета-анализ опровергает значимость антибиотикотерапии в комплексе вторичной профилактики кардиоваскулярных событий.

Наконец, в комплексном обзоре R. Pellicano et al., целью которого являлась интегральная оценка *Hp* как потенциальной «мишени» терапевтической стратегии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), утверждается необходимость эрадикационной терапии как фактора, обеспечивающего снижение частоты коронарных эпизодов у лиц с хеликобактерной инфекцией [14]. В то же время авторами подчеркивается принципиальная важность организации крупных многоцентровых исследований для окончательного решения вопроса о включении данных препаратов в общую концепцию ведения больных кардиологического профиля.

Кажущаяся противоречивость результатов проведенных исследований, по нашему мнению, может быть связана с тем, что в работах, касающихся антибиотикотерапии в лечении пациентов с ИБС, использовались лекарственные средства, не обеспечивающие полноценной эрадикации, и не проводился контроль последней. Так, в соответствии с современными стандартами, эрадикация должна осуществляться с применением как минимум трехкомпонентной схемы [2]. В случае применения рекомендованных комбинаций препаратов (например, в варианте «2 антибиотика+ингибитор протонной помпы» [32, 33]), требуемое снижение частоты развития повторных коронарных инцидентов имеет место, достигая 38% [33].

Рекомендации гастроэнтерологов нашей страны относительно включения эрадикационной терапии в комплекс лечения больных кардиологического профиля осторожны [1], что, по-видимому, связано с отсутствием достаточного опыта ведения подобного контингента пациентов с сочетанной патологией желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы.

В целом, анализ эффективности эмпирической эрадикационной терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях дает обнадеживающие результаты, однако эти сведения нуждаются в дополнительном подтверждении с пози-

ций доказательной медицины. Положительный ответ на рассматриваемый вопрос способен существенно трансформировать тактику ведения больных кардиологического профиля и, прежде всего, имеющих острые нарушения сердечной деятельности.

Основные концепции участия *Helicobacter pylori* в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

Сведения о патогенетических механизмах, потенциально реализующих роль изучаемого микроорганизма в возникновении и/или прогрессировании кардиоваскулярной патологии, скудны и отрывочны [9, 24]. Достаточно подробные данные приводятся лишь в недавних единичных работах [18]. В соответствии с предложенной авторами концепции, основным механизмом эффекта *Hp* в отношении сердечно-сосудистой системы является эндотелиальная дисфункция, обусловленная структурно-функциональными нарушениями эндотелиоцитов в результате воспаления (рис. 6). Наиболее значимыми агентами, непосредственно модулирующими эластические свойства сосудов и определяющими развитие воспаления, являются провоспалительные цитокины, молекулы клеточной адгезии, факторы роста и белки острой фазы. Активация синтеза и выделения под влиянием хеликобактера указанных биологически активных метаболитов, по мнению Y. Rasmi, S. Raeisi способна вызывать воспалительные и пролиферативные изменения стенок сосудов, что является триггерным фактором в патогенезе кардиального синдрома X [18].

С приведенной точкой зрения в целом соглашаются В.А. Исаков и И.В. Домарадский [2], а также С.В. Логинов с соавт. [38], указывающие на роль системных сдвигов уровня провоспалительных цитокинов при инфекции *Hp* в формировании электрической нестабильности миокарда, но они подчеркивают участие других независимых механизмов этих патологических состояний (вегетативная дисфункция, нарушение метаболизма миокарда). Спектр цитокинов, на содержание которых потенциально оказывает влияние изучаемый микроорганизм, известен достаточно давно и представлен TNF-альфа, IL-6 и IL-8 [10, 30, 42]. Высвобождение в системный кровоток данных соединений индуцирует острофазовый ответ [19,22,33], аналогичный развивающемуся при травмах, операциях и других ургентных состояниях, будучи частным проявлением общего адаптационного синдрома. Метаболические сдвиги крови при хеликобактериозе также неспецифичны и включают нарастание уровня С-реактивного белка, сиаловых кислот, лейкоцитоз, а также снижение концентрации холестерина и липопротеинов высокой плотности [10, 22, 25]. Изменение уровня фибриногена при рассматриваемой патологии вариабельно и признается не всеми исследователями. Так, P. Patel et.al. обнаружено повышение данного показателя на 6% в случае наличия *Hp*-инфекции в группах лиц, сопоставимых по возрасту, половой структуре, курению, социально-экономическому статусу и индексу массы тела [8]. Напротив, в публикациях



Рис. 6. Обобщенная патогенетическая схема участия *Hp* в патогенезе кардиального синдрома X [18].

N. O. Gering et al., а также обширных по объему материала работ L. J. Murray et al. и T. A. McDonagh приводятся сведения об отсутствии значимых различий уровня фибриногена крови в зависимости от контаминации слизистой оболочки желудка *Hp* [14].

В качестве альтернативного пути участия микроорганизма в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца, предлагается дефицит витаминов B₆, B₁₂ и фолата, обусловленный деятельностью бактерии и приводящий к нарастанию уровня гомоцистеинемии, а также формированию перекрестной реактивности к бактериальным и человеческим белкам теплового шока [17, 30].

Отдельным, имеющим принципиальную важность, с наших позиций, аспектом патогенного эффекта *Hp* в отношении сердечно-сосудистой системы является постулируемая R. Pellicano et al. способность микроорганизма вызывать агрегацию тромбоцитов и стимулировать прокоагулянтную активность компонентов крови [42]. С учетом этого, изучаемая бактерия потенциально может являться триггерным агентом в развитии острых и хронических заболеваний сердца и сосудов ишемического генеза, а также атеросклероза. Экспериментальные исследования на мышах позволили подтвердить влияние *Hp* на процесс агрегации тромбоцитов и других клеток крови [14], но, в отличие от *Chlamidia pneumoniae*, данный микроорганизм не был найден в атеросклеротических бляшках, что дополнительно подчеркивает его преобладающее значение в развитии острых коронарных (ОИМ) и цереброваскулярных (инсульт) заболеваний [42]. При этом молекулярные механизмы указанных проагрегационных свойств бактерии могут реализовываться посредством специфических молекул адгезии (L- и P-селектины), фактора Виллебранда и гликопротеина Ib [43].

В пользу *Hp* как нового этиологического агента ИБС свидетельствует совокупность биологических свойств бактерии, позволяющая отнести ее, наряду с *Chlamidia pneumoniae*, цитомегаловирусом и вирусом герпеса, к группе медленных латентных инфекций, общим механизмом пато-

генного эффекта которых служит персистирующее воспаление с развитием синдрома системного воспалительного ответа [3]. Однако проведение эрадикационной терапии далеко не во всех случаях способно устранить данный фактор риска [24, 32], что более подробно раскрыто в соответствующем разделе. Важно лишь подчеркнуть, что осуществление полноценной эрадикации позволяет достигнуть снижения уровня маркеров хронического воспаления и провоспалительных цитокинов [41]. Это косвенно подтверждает участие указанных механизмов в реализации кардиотропных эффектов *Hp*.

Следует отметить, что исследователями практически упускается из внимания характеристика факторов патогенности самого *Hp*, которые достаточно многочисленны и могут быть разделены по функционально-морфологическим признакам на несколько групп (рис. 7). Проведенный анализ данных факторов позволил выявить среди них «кандидатов» для включения в интегральный механизм воздействия бактерий на сердечно-сосудистую систему.

Несомненно, наиболее значимым фактором патогенности, признаваемым абсолютным большинством специалистов, является продукт реализации cytotoxin-associated gene A — белок CagA [11, 34, 36]. На статистическом уровне показана его значимость в развитии многих острых и хронических заболеваний кардиоваскулярной системы [4, 5, 13, 20, 39]. Однако в работах кардиологического профиля практически отсутствуют сведения о путях реализации его патогенных свойств. Бактериологическими исследованиями показано, что молекулярной «мишенью» балка CagA в клетках организма служит цитоскелет, прежде всего — его актиновый компонент (рис. 8) [36, 44, 45]. Установлено, что CagA — ассоциированная модификация актина, влияющая на его сократительную активность (рис. 9), опосредуясь через особый каскадный механизм, включающий специфические белки-транспортёры (в частности, CagF [45]) и медиаторное звено, представленное энзимными и неэнзимными компонентами [36]. Дополнительно обнаружено, что принципиально возможна блокада реализации данного патомедиаторного ансамбля путем ингибирования некоторых клеточных киназ (в частности, Src [45]). Кроме указанного выше основного эффекта, белок CagA способен вызывать индукцию синтеза IL-8 [44], а также воздействовать на содержание и активность ростовых и проапоптотических факторов эукариотической клетки [34]. Все вышеперечисленное позволяет характеризовать CagA-протеин как один из наиболее значимых агентов, обеспечивающих кардиопатогенность *Hp*.

Другим фактором, потенциально обуславливающим провоспалительный эффект микроорганизма, является липополисахарид клеточной стенки бактерии. В то же время роль данного агента неоднозначна. С. Colizzi et al. в исследованиях in vitro обнаружили, что гиперреактивность моноцитов человека по отношению к липополисахариду не коррелирует с уровнем антихеликобактерных антител у данного индивида, а также концентрацией IL-6 в крови [28].



Рис. 7. Совокупность факторов вирулентности *Hp*.

Третий фактор патогенности бактерии — поверхностные белки. Выступая в качестве эпитопа, они во многих случаях способны провоцировать развитие аутоиммунного процесса вследствие перекрестного реагирования бактериальных и человеческих антител, что может приводить к поражению эндотелиоцитов и миоцитов [30]. На реальность возникновения рассмотренной кросс-реакции указывали в своей работе еще D. Birnie et al., установившие наличие подобного механизма для БТШ-65 бактерии и миоцитов [17]. Клиническое подтверждение этому факту приведено M. C. Maug et al. относительно пациентов с инсультом [30].

Кроме рассмотренных факторов, существенную роль в реализации кардиотропного эффекта *Hp* могут играть система экзосекреции микроорганизма, продуцирующая широкий спектр литических ферментов (протеазы, липазы, муциназы и др.), а также уреазная активность изучаемой бактерии, не компенсированная практически нейтральной средой, гомеостазированной в крови, по сравнению с кислым содержимым желудка (pH 1,5–4,0) — естественным биотопом *Hp*.

Интегральная концепция механизмов патогенного действия *Helicobacter pylori* в отношении сердечно-сосудистой системы

Большинство предложенных ранее концепций, в том числе описанных в предыдущем разделе, ориентированы на принятие реакции макроорганизма на хеликобактериоз как основы патогенеза рассматриваемой группы заболеваний. В то же время роль факторов вирулентности самого микроорганизма — патогена практически не учитывается. Хотя сейчас имеются сведения об их многочисленности (рис. 9), но далеко не все из них могут принимать участие в развитии сердечно-сосудистой патологии. С наших позиций, наиболее оптимальным в раскрытии комплексного патогенеза *Hp*-ассоциированных заболеваний сердечно-

сосудистой системы является подход к оценке взаимодействия в системе «бактерия — макроорганизм». Его основой служит исследование результативности запуска факторами вирулентности микроорганизма известных звеньев патогенеза кардиоваскулярной дисфункции. В целом можно выделить несколько основных триггеров формирования *Hp* — зависимых заболеваний сердечно-сосудистой системы:

- основной фактор патогенности — белок CagA;
- физико-химические факторы (результат уреазной активности бактерии);
- транслокация микроорганизма в системный кровоток;
- специфический антителогенез;
- стимуляция *Hp* синтеза цитокинов;
- хеликобактериоз — индуцированные нарушения пищеварения;
- коагулогенная и кристаллогенная активность микроорганизма;
- синтез и выделение, в т.ч. через систему секреции, экзотоксинов и экзоферментов.

Интегральная схема многогранного патогенного действия микроорганизма в отношении сердечно-сосудистой системы человека представлена на рисунке 10. Римскими цифрами на ней обозначены отдельные основные патогенетические цепи, достаточно специфично развивающиеся в результате реализации конкретного фактора вирулентности *Hp*. Так, превалирующую роль, по нашему мнению, играют антителогенез, действие цитокинов и модуляторов системного воспаления. Среди запускающих патохимический каскад молекулярных агентов, продуцируемых самим микроорганизмом, основным эффектором является белок CagA — продукт реализации соответствующего гена, рассматриваемого как «островок патогенности» *Hp* [11, 34].

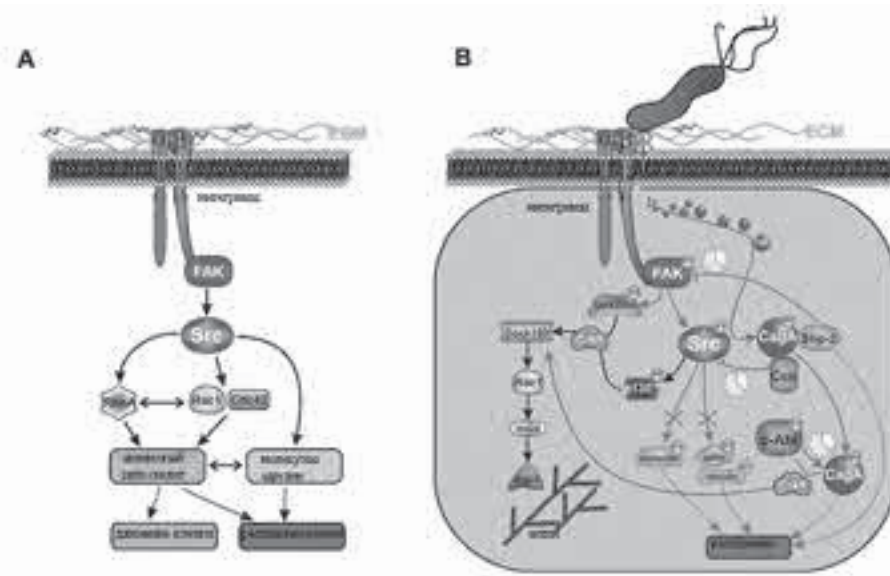


Рис. 8. Схема функционирования комплекса «интегрины – киназы – цитоскелет» в физиологических условиях (А) и при действии *Hr* (В). Обозначения: ECM – экстрацеллюлярный матрикс; FAK – киназа молекул адгезии; FA – молекулы адгезии; Src – протеинкиназа семейства Src-киназ; Shp-2 – тирозинная фосфатаза, гомологичная Src; RhoA – «малый» G-белок, относящийся к семейству Ras и действующий на стрессовые микрофиламенты; Rac1 – внутриклеточный белок суперсемейства ГТФаз, относящийся к «малым» G-белкам и действующий на ламеллоподии; Cdc42 – внутриклеточный белок суперсемейства ГТФаз, относящийся к «малым» G-белкам и действующий на филоподии; WAVE – супрессор цАМФ рецептора; Dock180 – эффекторный белок, преобразующий сигналы от тирозинкиназ; Csk – цитоплазматическая киназа; c-Abl – тирозинная киназа с ДНК-связывающей активностью, продукт соответствующего проонкогена; p130 – белок, продукт гена ретинобластомы pRb; Paxillin – белок паксиллин; Cortactin – кортактин; Ezrin – эзрин; Vinculin – винкулин [45].

Следует подчеркнуть, что имеющиеся теоретические предпосылки позволяют обосновать участие изучаемой бактерии в формировании как острой, так и хронической патологии кардиологического профиля. В частности, хеликобактериоз-индуцированное латентное аутоиммунное поражение тканей сердца и сосудов может привести к формированию эндотелиальной дисфункции, в том числе в коронарных артериях. Это, в свою очередь, способно запустить атеросклеротический процесс с образованием ядра бляшки или пятна за счет аккумуляции из кровотока окисленных липопротеидов [46]. Подобные агрегаты могут служить первоосновой развития ишемической болезни сердца. Напротив, активный аутоиммунный процесс с быстрой гибелью миоцитов и/или пейсмейкерных клеток может привести к развитию острого коронарного либо церебрального инцидента, однако такой вариант, обусловленный перекрестным реагированием антихеликобактерных антител с тканями сердечно-сосудистой системы, реален лишь в условиях первичного появления патогена в желудочно-кишечном тракте пациента. В этом случае поражение обеих систем протекает одновременно.

По нашему мнению, особый теоретический и практический интерес представляют тромбогенная и кристаллогенная активность *Hr*. В связи с тем, что рядом зарубежных работ показана способность бактерии *in vitro* стимулировать агрегацию тромбоцитов и других клеток крови [47, 48], при возможности протекания подобного процесса в сосудистом русле данный механизм может являться основным в генезе хеликобактер-ассоциированных инфаркта миокарда

и инсульта, возникших в результате транслокации *Hr* из гастродуоденальной зоны.

В наших предшествующих исследованиях, посвященных изучению кристаллогенных свойств биологических жидкостей при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, представлены сведения о существенном их нарастании в желудочной слизи при присутствии в них рассматриваемого микроорганизма [48, 49], что косвенно указывает на его выраженную кристаллогенную активность, которая может быть результатом как особенностей поверхности бактерии, так и быть обусловлена выделением последней соединений, обеспечивающих указанный эффект. Реализация данного явления *in vivo* способна стать дополнительным механизмом тромбогенности *Hr*-инфекции, повышающей риск острых сосудистых катастроф.

С наших позиций, раскрывая патогенез сердечно-сосудистых заболеваний как инфекционного процесса, также следует учитывать не только вирулентность самого микроорганизма, но и роль его микроокружения, в частности, участие феномена бактериального антагонизма. Так, установлено, что в условиях желудочно-кишечного тракта показанные ранее проапоптотический и актин-модифицирующий эффекты хеликобактера могут быть блокированы некоторыми штаммами *Pseudomonas aeruginosa* [50], которые отсутствуют в сосудистом русле. Поэтому приведенные механизмы могут в полной мере реализоваться в отношении кардиоваскулярной системы – прежде всего при транслокации микроорганизма – и играть значимую роль в развитии ее хронической дис-



Рис. 9. Влияние *Hr* на сократимость миоцита [45].
Примечание: FA – молекулы адгезии.



Рис. 10. Патогенетические механизмы развития и прогрессирования *Hr*-ассоциированных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

функции, в том числе в плане формирования эндотелиальных нарушений (активации апоптоза [34]) и недостаточности сократительной деятельности миокарда (инактивация актина [45]).

В целом, потенциальные механизмы кардиопатогенного действия *Hp* многогранны и включают варианты, способные реализовываться как параллельно, так и самостоятельно, приводя к формированию острых и хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Заключение

Следует признать, что на сегодня проблема участия *Hp* в патогенезе кардиоваскулярной патологии далека от своего решения. Данные сероэпидемиологических исследований, а также попытка эмпирического ответа на рассматриваемый вопрос не дают возможности составить однозначное мнение, однако изучение биологических свойств бактерии и характера взаимодействия в системе «микроорганизм — макроорганизм» позволяют сформировать еди-

ную гипотетическую схему комплексного патогенеза *Hp*-ассоциированной дисфункции сердца и сосудов, которая нуждается в дальнейшей проверке, обосновании и уточнении. Следует отметить, что позиция R. Pellicano et al. относительно направлений дальнейших исследований, опубликованная еще в 2003 году [14], сохраняет свою актуальность и по сей день. Авторы в качестве перспектив выделяют:

1. Необходимость организации крупных проспективных исследований по уточнению корреляции *Hp*-статуса индивида и риска возникновения острых и хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы.

2. Значимость триалов по оценке эффективности эрадикационной терапии в первичной и вторичной профилактике кардиоваскулярных заболеваний с учетом CagA-позитивности штамма бактерии.

3. Подробное изучение патофизиологии *Hp*-ассоциированных заболеваний кардиологического профиля с привлечением как экспериментальных моделей, так и материала, полученного от здоровых добровольцев и пациентов.

Литература

- Vasil'ev Ju. V. Acid-associated diseases of gastrointestinal tract and coronary artery disease. *Lechawij vrach* 2006; 1: 50–55. Russian (Васильев Ю. В. Кислотозависимые заболевания ЖКТ и ишемическая болезнь сердца. *Лечащий врач* 2006; 1: 50–55).
- Isakov V.A., Domaradskij I.V. *Helicobacteriosis*. Moscow: Medpraktika; 2003. Russian (Исаков В. А., Домарадский И. В. *Хеликобактериоз*. М.: Медпрактика; 2003).
- Camarrota G. et al. *Helicobacter Pylori* is an aetiological factor for ischaemic heart disease: the case against. *Dig. Liver Dis.* 2000; 32 (1): 65–68.
- Mayr M. et al. Increased risk of atherosclerosis is confined to CagA-positive *Helicobacter Pylori* strains: prospective results from the Bruneck study. *Stroke* 2003; 34 (3): 610–615.
- Zhang S. et al. Cytotoxin-associated gene A-seropositive virulent strains of *Helicobacter Pylori* and atherosclerotic diseases: a systematic review. *Chin. Med. J.* 2008; 121 (10): 946–951.
- Delaney B.C., Hobbs F.D., Holder R. Association of *Helicobacter Pylori* infection with coronary heart disease. Eradication of the infection on grounds of cardiovascular risk is not supported by current evidence. *Br. Med. J.* 1996; 312: 251–252.
- Pasceri V. et al. Association of virulent *Helicobacter Pylori* strains with ischemic heart disease. *Circulation* 1998; 97: 1675–1679.
- Patel P. et al. Association of *Helicobacter Pylori* and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *Br. Med. J.* 1995; 311: 711–714.
- Wald N.J. et al. *Helicobacter Pylori* infection and mortality from ischaemic heart disease: negative result from a large, prospective study//*Br. Med. J.* – 1997. – Vol. 315. – P. 1199–1201.
- Monaco C. et al. Persistent systemic inflammation in unstable angina is largely unrelated to the atherothrombotic burden. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45 (2): 238–243.
- Pietrojusti A. et al. Cytotoxin-associated Gene A-positive *Helicobacter Pylori* strains are associated with atherosclerotic stroke. *Circulation* 2002; 106: 580–584.
- Aceti A., Are R., Sabino G. et al. *Helicobacter Pylori*-active infection in patients with acute coronary heart disease. *J. Infect.* 2004; 49: 8–12.
- Franceschi F. et al. CagA antigen of *Helicobacter Pylori* and coronary instability: insight from a clinico-pathological study and a meta-analysis of 4241 cases. *Atherosclerosis* 2009; 202 (2): 535–542.
- Pellicano R. et al. *Helicobacter Pylori* and coronary heart disease: which directions for future studies? *Crit. Rev. Microbiol.* 2003; 29 (4): 351–359.
- Andri R. et al. Prevalence of intimal pathogen burden in acute coronary syndromes. *Z. Kardiol.* 2003; 92 (8): 641–649.
- Conway D.S., Lip G.Y. *Helicobacter Pylori* as the cause of coronary artery restenosis following angioplasty – is the way to a man's heart disease through his stomach? *Dig. Liver Dis.* 2001; 33 (3): 214–216.
- Birnie D. et al. Association between antibodies to mycobacterial heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis: possible mechanism of action of *Helicobacter Pylori* in increasing cardiovascular risk. *Heart* 1996; 75 (Suppl. 1): 49.
- Rasmi Y., Raeisi S. Possible role of *Helicobacter Pylori* infection via microvascular dysfunction in cardiac syndrome X. *Cardiol. J.* 2009; 16 (6): 585–587.
- Lanza G.A. et al. Assessment of systemic inflammation and infective pathogen burden in patients with cardiac syndrome X. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94 (1): 40–44.
- Nocente R. et al. Resolution of syndrome X after eradication of virulent CagA-positive *Helicobacter Pylori*. *South Med. J.* 2000; 93 (10): 1022–1023.
- Kratnov A.E., Pavlov O.N. *Helicobacter Pylori* infection and antioxidant protection state at patients with unstable coronary disease. *Jekspierimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija* 2004; 5: 4–9. Russian (Кратнов А. Е., Павлов О. Н. Инфекция *Helicobacter Pylori* и состояние антиоксидантной защиты у пациентов с нестабильным течением ишемической болезни сердца. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2004; 5: 4–9).
- Biasucci L.M. et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99 (7): 855–860.
- Altanavch Ts. et al. Serological markers of Chl. pneumoniae, cytomegalovirus and H. pylori infection in diabetic and non-diabetic patients with unstable angina pectoris. *Cent. Eur. J. Public Health* 2003; 11 (2): 102–106.
- Choussat R. et al. Effect of prior exposure to Chlamydia pneumoniae, *Helicobacter Pylori*, or cytomegalovirus on the degree of inflammation and one-year prognosis of patients with unstable angina pectoris or non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86 (4): 379–384.
- Rechciński T. et al. A comparison of titers of immunoglobulins A and G reacting with *Helicobacter Pylori* antigens in patients with unstable angina and symptomless blood donors. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1999; 102 (5): 973–978.
- Wierzbicki W.B., Hagmeyer K.O. *Helicobacter Pylori*, Chlamydia pneumoniae, and cytomegalovirus: chronic infections and coronary heart disease. *Pharmacotherapy* 2000; 20 (1): 52–63.
- Oshima T. et al. Association of *Helicobacter Pylori* infection with systemic inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects. *J. Am. Coll. Card.* 2005; 45: 1219–1222.
- Colizzi C. et al. In vitro hyperreactivity to lipopolysaccharide in patients with history of unstable angina is not associated with seropositivity for Cytomegalovirus, *Helicobacter Pylori* and Chlamydia pneumonia. *Cardiologia* 1999; 44 (4): 377–380.
- Grabczewska Z., Nartowicz E. Infections with Chlamydia pneumoniae, *Helicobacter Pylori* or cytomegalovirus and atherosclerosis. *Przegl. Lek.* 1999; 56 (9): 584–587.
- Mayr M. et al. Infections, immunity, and atherosclerosis: associations of antibodies to Chlamydia pneumoniae, *Helicobacter Pylori*, and cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102 (8): 833–839.
- Koenig W. et al. Infection with *Helicobacter Pylori* is not a major independent risk factor for stable coronary heart disease: lack of a role of cytotoxin-associated protein A-positive strains and absence of a systemic inflammatory response. *Circulation* 1999; 100 (23): 2326–2331.
- Andrass R., Berger J.S., Brown D.L. Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293 (21): 2641–2647.
- Stone A.F.M. et al. Effect of treatment for Chlamydia pneumoniae and *Helicobacter Pylori* on markers of inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes: South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina (STAMINA). *Circulation* 2002; 106: 1219–1223.

34. Umreda M. et al. *Helicobacter Pylori* CagA causes mitotic impairment and induces chromosomal instability. J. Biol. Chem. 2009; 284 (33): 22166–22172.
35. Waidner B. et al. A novel system of cytoskeletal elements in the human pathogen *Helicobacter Pylori*. PLoS Pathog. 2007; 5 (11): e1000669.
36. Zealter Z. et al. Analysis of detergent-resistant membranes of *Helicobacter Pylori* infected gastric adenocarcinoma cells reveals a role for MARK2/Par1b in CagA-mediated disruption of cellular polarity. Cel. Microbiol. 2008; 10 (3): 781–794.
37. Sandifer Q.D. et al. Association may not be causal. Br. Med. J. 1996; 312: 251.
38. Loginov S.V., Kozlova I.V., Shvarc Ju.G. Myocardium repolarization parameters, cardiac rhythm disorders at patients with association of coronary artery disease and gastroesophageal reflux disease in connection of *Helicobacter Pylori* presence. Vestnik aritmologii 2005; 42: 57–60. Russain (Логинов С.В., Козлова И.В., Шварц Ю.Г. Показатели реполяризации миокарда, нарушения сердечного ритма у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от наличия и степени выраженности хеликобактериоза. Вестник аритмологии 2005; 42: 57–60).
39. Diomed M. et al. CagA-positive *Helicobacter Pylori* strains may influence the natural history of atherosclerotic stroke. Neurology 2004; 63 (5): 800–804.
40. Miyazaki M. et al. Is *Helicobacter Pylori* infection a risk factor for acute coronary syndromes? J. Infect. 2006; 52 (2): 86–91.
41. Kowalski M. et al. Prevalence of *Helicobacter Pylori* infection in coronary artery disease and effect of its eradication on coronary lumen reduction after percutaneous coronary angioplasty. Dig. Liver Dis. 2001; 33 (3): 222–229.
42. Pellicano R. et al. *Helicobacter Pylori*: from the stomach to the heart. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1999; 11 (11): 1335–1337.
43. Weydig C. et al. CagA-independent disruption of adherence junction complexes involves E-cadherin shedding and implies multiple steps in *Helicobacter Pylori* pathogenicity. Exp. Cell Res. 2007; 313 (16): 3459–3471.
44. Brandt S. et al. Use of a novel coinfection system reveals a role for Rac1, H-Ras, and CrkII phosphorylation in *Helicobacter Pylori*-induced host cell actin cytoskeletal rearrangements. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2007; 50: 190–205.
45. Pattis I. et al. The *Helicobacter Pylori* CagF protein is a type IV secretion chaperone-like molecule that binds close to the C-terminal secretion signal of the CagA effector protein. Microbiology 2007; 153: 2896–2909.
46. Kayo S. et al. Oxidized low-density lipoprotein levels circulating in plasma and deposited in the tissues: comparison between *Helicobacter Pylori*-associated gastritis and acute myocardial infarction. Am. Heart J. 2004; 148 (5): 818–825.
47. Martusevich A.K., Zimin Ju.V. Role of physical and chemical processes in «microorganism – human» system. Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii im. I.I. Mechnikova 2008; 3: 112–115. Russain (Мартусевич А.К., Зимин Ю.В. Роль физико-химических процессов в системе «микроорганизм – человек». Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова 2008; 3: 112–115).
48. Martusevich A.K., Kolevatyh E.P. To the question about microorganism-associated crystallogenesis. Vjatskij medicinskij vestnik 2007; 2–3: 8–22. Russain (Мартусевич А.К., Колеватых Е.П. К вопросу о микробной инициации кристаллогенеза. Вятский медицинский вестник 2007; 2–3: 8–22).
49. Martusevich A.K. Potential role of crystallogenic bacterial symbiosis in pathogenesis of complicated peptic ulcer. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta 2011; 4: 140–141. Russian (Мартусевич А.К. Потенциальная роль кристаллогенного бактериального симбиоза в патогенезе осложненных форм язвенной болезни//Вестник Оренбургского государственного университета. – 2011. – № 4. – С. 140–141).
50. Allen L.-A.H. et al. Phosphoinositide3-kinase mregulates actin polymerization during delayed phagocytosis of *Helicobacter Pylori*. J. Leukoc. Biol. 2005; 78 (1): 220–230.

***Helicobacter pylori* and cardiovascular disease: the road to the heart is through the stomach?**

Martusevich A.K.², Simonova Zh. G.¹, Tarlovskaya E. I.¹

The paper analyses the Russian and international evidence on the potential role of *Helicobacter pylori* infection in the development and progression of cardiovascular disease. The authors discuss the existing statistical evidence of this association, its pathogenetic mechanisms, and the effectiveness of preventive eradication treatment. Based on the literature data and the original research findings, the authors propose a new complex concept of the pathogenesis of *Helicobacter pylori*-associated cardiovascular disease.

Key words: *Helicobacter pylori*, coronary heart disease, myocardial infarction, atherosclerosis, pathogenesis.

Russ J Cardiol 2012, 3 (95): 91–101

¹Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia; ²Nizhny Novgorod Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Nizhny Novgorod, Russia.