

ИНФЕКЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI*, АТЕРОСКЛЕРОЗ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Фарбер А.В., Зарубина И.Г., Андропова О.В.

Медицинский центр Центрального Банка РФ, Москва

С середины 80-х годов XX века изучением инфекции *Helicobacter pylori* (Hр) занимались преимущественно гастроэнтерологи. Была доказана этиологическая роль Hр при многих заболеваниях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта — хроническом гастрите, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, раке желудка, MALT лимфоме желудка. Эпидемиологические исследования, проведенные почти во всех странах мира, выявили широкое распространение инфекции Hр.

С середины 90-х годов XX века проблемой инфекции, вызванной Hр, стали интересоваться неврологи, офтальмологи, эндокринологи, гематологи, аллергологи, кардиологи, дерматологи и врачи других специальностей. Их внимание к проблеме инфекции Hр было связано с тем, что общеизвестными факторами риска не представлялось возможным объяснить все случаи возникновения заболеваний [12].

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания — одна из основных причин смертности во многих странах мира [41]. Решение проблем этиологии, патогенеза, диагностики и профилактики атеросклероза и связанных с ним заболеваний — важная задача современной медицины.

Воспалительные изменения, выявленные при атеросклерозе, недавно были ассоциированы с вирусными и бактериальными патогенами, в связи с чем поиск возможных нетрадиционных причин заболеваний заставил исследователей обратить пристальное внимание на Hр — на одну из самых известных и широко распространенных в мире инфекций. Более 60 % населения земного шара инфицировано Hр. При обследовании некоторых детских популяций в России выявлено, что инфицированность Hр составляет 80-90 %, а частота выявления инфекции Hр в некоторых группах взрослого населения достигает 80-100 % [5].

История и эпидемиология *Helicobacter pylori*

В 1893 году в желудке животных впервые выявили спиралевидные бактерии. В 40-х годах XX столетия данные микроорганизмы были впервые идентифицированы в желудке людей, страдающих язвенной болезнью или раком желудка.

Благодаря научному открытию в 1983 году ученых из Австралии — Warren R. и Marshall B., выделивших от больных язвенной болезнью бактерии спиралевидной формы в культуральной среде, была подтвержде-

на патогенетическая связь между данной инфекцией и пептической язвенной болезнью. Изначально данный микроорганизм отнесли к роду *Campylobacter*, однако, более подробно изучив возбудителя, в 1989г. во всем мире его отнесли к новому роду и назвали *Helicobacter pylori*.

Инфицирование Hр происходит в детском возрасте [36, 49], причем частота инфекции с возрастом увеличивается [27].

Распространению инфекции, по данным различных исследователей, способствуют низкий социально-экономический статус [36], нарушение элементарных правил санитарии и гигиены, скученность проживания людей и закрытые коллективы, отсутствие централизованного водоснабжения, низкий уровень образования и т.д. [5].

На распространение инфекции Hр оказывает влияние и профессиональный фактор. В группу повышенного риска входят работники скотобоен, контактирующие с инфицированными животными, врачи-эндоскописты, хирурги, стоматологи, гастроэнтерологи.

Патологические состояния, связь которых с инфекцией Hр установлена, перечислены в документах Согласительных конференций по диагностике и лечению инфекции Hр, состоявшихся в городе Маастрихт, Голландия, в 1996 (Маастрихтский консенсус I) и 2000 годах (Маастрихтский консенсус II). Это — хронический гастрит и дуоденит, вызванные Hр, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, MALT лимфома желудка, рак желудка. К состояниям, связь которых с инфекцией Hр вероятна, отнесены болезнь Менетрие, неязвенная диспепсия, задержка роста у детей и ишемическая болезнь сердца [2].

Международное агентство по изучению рака ВОЗ в 1994 году признало инфекцию Hр канцерогенной для человека. В 1998г. канцерогенность Hр была доказана в эксперименте на моделях животных [1].

Инфекция *Helicobacter pylori* и атеросклероз

Более 100 лет назад считалось, что воспаление и инфекции имеют атерогенные эффекты. Однако, в течение всего XX века эта гипотеза была полностью забыта и вновь реанимирована несколько лет назад, когда вирусные и бактериальные патогены были ассоциированы с воспалительными изменениями, приущими атеросклерозу [33].

Традиционные факторы риска не полностью объ-

ясняют атерогенез [12, 22], ими можно объяснить примерно 50% этиологии атеросклероза [25], и только у 40% пациентов изменение факторов риска снижает прогрессирование атеросклеротического процесса.

В последние годы большое число эпидемиологических исследований было посвящено изучению возможной связи между атеросклерозом и некоторыми возбудителями инфекционных заболеваний — такими, как цитомегаловирус, *Chlamydia pneumoniae*, вирус простого герпеса, вирус Коксаки, Нр и др. [12, 29, 37].

В настоящее время установлено, что хронические инфекции могут играть роль в инициации атеросклероза, прогрессировании и дестабилизации атеросклеротических бляшек [35]. Наличие Нр и *Chlamydia pneumoniae* выявлено на участке атеросклеротических повреждений у взрослых.

Присутствие ДНК Нр в значительном количестве атеросклеротических бляшек и их отсутствие в здоровой сосудистой стенке поддерживает предположение о том, что данный микроорганизм может принимать участие в развитии атеросклероза, особенно в случаях, когда общеизвестные факторы риска слабо объясняют высокую распространенность атеросклеротических сосудистых заболеваний [17]. У 50% Нр-серопозитивных пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование по поводу тяжелой ИБС, с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в атеросклеротических бляшках была выявлена ДНК (rDNA) Нр [30]. Нр выявляют в атеросклеротических бляшках каждого десятого больного, умершего от острого инфаркта миокарда [8].

Установлено, что НР инфекция может изменять профиль липидов сыворотки крови, в связи с чем повышается риск развития атеросклероза. Концентрации триглицеридов и общего холестерина сыворотки крови значительно выше у Нр-позитивных пациентов, по сравнению с не имеющими признаков инфекции [32].

Не выявлено ассоциации Нр-серопозитивности с толщиной слоя интима-медиа в сонных артериях, маркером субклинического атеросклероза, и числом стенозированных коронарных артерий [18].

Инфекция *Helicobacter pylori* и стабильная ИБС

Ассоциация между Нр и ИБС может быть рассмотрена для “остаточных” случаев, которые не объяснимы “классическими” факторами риска [16, 22].

В исследованиях 1994-1995 гг. Mendall M.A. et al. [3, 9] выявили связь между инфекцией Нр и ИБС, опосредованную через хроническую низкоактивную острофазовую реакцию с повышением концентраций С-реактивного протеина и фибриногена крови. Согласно этой гипотезе, колонизация желудка Нр мо-

жет быть фактором риска ИБС. Выявлено, что уровень С-реактивного протеина у пациентов со стабильной ИБС повышается более, чем в 2 раза [11].

До настоящего времени по проблеме инфекции Нр и ИБС проведено значительное количество исследований, однако, окончательного вывода о наличии связи между ними не сделано. В одних исследованиях не отмечают увеличения риска ИБС при инфицировании Нр, в других — двух-трехкратное увеличение [3].

Среди пациентов с низким социально-экономическим статусом и уровнем медицинской помощи ассоциация ИБС и Нр инфекции может быть более тесной, так как известно, что пациенты данной социальной группы более подвержены инфицированию Нр, а также более склонны к заболеваниям коронарных артерий [14].

Показано, что Нр инфекция является независимым фактором риска ИБС, особенно среди пациентов, никогда не куривших и не страдающих сахарным диабетом [38].

Распространенность Нр инфекции значительно выше у пациентов с ИБС по сравнению с пациентами, не имеющими патологии коронарных артерий [31, 38, 40, 42]. Наличие Нр инфекции у пациентов с ИБС не является предиктором более тяжелого течения заболевания коронарных артерий [28] и не влияет на показатель смертности от ИБС [48].

Ассоциация между Нр инфекцией и ИБС может быть обусловлена высоким распространением более вирулентных штаммов Нр [13, 16, 40, 42]. Вместе с тем, распространенность вирулентных цитотоксических штаммов Нр (CagA) у пациентов с острой и хронической стадиями ИБС различается незначительно [13].

Инфекция *Helicobacter pylori*, острый коронарный синдром и инфаркт миокарда

Выявлено, что пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, имеют более высокую распространенность Нр инфекции, по сравнению с общей популяцией [9]. Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда и имеющие ангиографически неизменные коронарные артерии, также имеют более высокую распространенность Нр инфекции, по сравнению с пациентами без ИБС [10]. Наиболее высокая распространенность Нр инфекции среди пациентов с ИБС выявлена в группе пациентов моложе 50 лет, перенесших инфаркт миокарда [34].

Выявленная ассоциация Нр инфекции с риском инфаркта миокарда связана с распространением более вирулентных штаммов Нр. У пациентов моложе 65 лет Нр CagA-серопозитивность ассоциируется с увеличением риска инфаркта миокарда в 1,8 раз, а у пациентов моложе 55 лет — в 2,25 раза [24].

Среди предикторов риска инфаркта миокарда

рассматривают С-реактивный протеин. Выявлено, что у пациентов с инфарктом миокарда уровень С-реактивного протеина может повышаться более, чем в 4 раза. Инфекции могут рассматриваться в качестве стимулятора экспрессии С-реактивного протеина. При этом повышенная серологическая распространенность антител к Hр и *Chlamydia pneumoniae* ассоциируется с более высокими уровнями С-реактивного протеина, что, соответственно, может быть предиктором повышенного риска инфаркта миокарда [11].

При изучении взаимоотношений между различными системными воспалительными маркерами (С-реактивный протеин, сывороточный амилоидный белок, фибриноген, интерлейкин-6, неоптерин и прокальцитонин), серопозитивностью к Hр инфекции и прогнозом в течение 1 года у пациентов с нестабильной стенокардией или с не-Q-инфарктом миокарда выявлено, что уровень вышеперечисленных воспалительных реактантов нарастал в течение первых дней острого периода, а серологический статус Hр не изменялся в течение 1 года, по сравнению с изначальным [15, 21].

Получены данные, подтверждающие роль Hр в индуцировании лейкоцитарного ответа, развивающегося при инфаркте миокарда. У инфицированных Hр пациентов выявлена значительно более высокая экспрессия молекул адгезии LFA-1 к нейтрофилам, по сравнению с неинфицированными пациентами [20].

Возможные механизмы влияния инфекции *Helicobacter pylori* на течение атеросклероза и ИБС

Как и любой другой инфекционный агент, Hр может вызывать в организме человека и животных местную локальную и системную реакцию.

В развитии атеросклеротического сосудистого поражения важную роль играет повреждение эндотелия. Среди факторов, способствующих повреждению эндотелиальных клеток, рассматриваются инфекции [6]. Помимо дестабилизации эндотелия, инфекционные организмы могут влиять на гладкомышечные клетки сосудов и на макрофаги в зоне атеросклеротических изменений [44]. Механизмы влияния Hр инфекции на атеросклероз предполагают повреждение эндотелия, трансформацию макрофагов, хроническое воспаление и тромбоз [12].

Рассматривая возможные механизмы влияния Hр инфекции на атеросклероз и ИБС, большинство ученых смещает акцент на системное воздействие Hр инфекции и повышенный воспалительный ответ инфицированного Hр макроорганизма на общеизвестные “стандартные” факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Воспалительные и иммунные реакции в ответ на

инфекции могут усиливаться и действовать синергично с имеющимися факторами риска атеросклероза (нарушение обмена липидов, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и др.), внося свой вклад в процесс повреждения эндотелия и образования атеросклеротических бляшек оксидными липидами, оксидантами, диабетическими гликированными молекулами и другими вазотоксическими компонентами [30, 47].

Системное действие инфекций связано с индукцией цитокинов, вызывающих состояние гиперкоагуляции, и активизацией моноцитов, принимающих участие в возможной трансмиссии инфекционного материала в зону атеросклеротических повреждений. Множество медиаторов, привлекаемых макрофагами, могут затем дестабилизировать бляшку, способствуя ее разрыву и прогрессированию атеросклероза [44].

Повышение продукции цитокинов, обладающих провоспалительными и прокоагулянтными свойствами, при Hр инфекции может приводить к изменению уровней острофазовых реактантов и других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (С-реактивный протеин, фибриноген, антиген тканевого активатора плазминогена, ингибитор активатора плазминогена типа I, антиген фактора von Willebrand, липиды, гомоцистеин и др.) [9, 13, 42, 46]. С повышенной продукцией цитокинов и острофазовых реактантов связано большинство острых коронарных синдромов [9]. Запускаемый Hр инфекцией персистирующий низкой степени активности воспалительный ответ, посредством активации острофазовых реактантов и прокоагулянтных гемостатических факторов, может изменять гемостатический баланс в сторону протромбогенного, атеросклеротического состояния [13].

При инкубации эндотелиальных клеток с Hр происходит значительное повышение экспрессии молекул адгезии ICAM-1 (межклеточная молекула адгезии) и VCAM (адгезивная молекула сосудистых клеток), индукции высвобождения IL-6, IL-8 и TNFα (фактор некроза опухоли) из моноцитов человека. Наиболее выраженная индукция цитокинов связана с вирулентными штаммами Hр (CagA) [29].

Инфекция Hр может выступать в качестве триггера активации свертывающей системы крови, стимулируя агрегацию тромбоцитов и индуцируя прокоагулянтную активность, что может служить возможным объяснением патогенетической связи между Hр инфекцией и ИБС [42]. У экспериментально инфицированных Hр мышей происходит агрегация тромбоцитов и индукция прокоагулянтной активности, что может играть особо важную роль в острой фазе инфаркта миокарда [41].

Предполагается, что ассоциация между ИБС и

Нр инфекцией связана с более высоким распространением вирулентных штаммов Нр у пациентов с ИБС [40, 42]. Более вирулентные штаммы Нр, продуцирующие цитотоксин-ассоциированный ген А (CagA), могут повышать экспрессию цитокинов и прокоагулянтных субстанций, индуцировать более выраженное воспаление, чем CagA-негативные штаммы Нр, и тем самым повышать риск ИБС [43].

Установлено, что инфекционные агенты могут стимулировать местные аутоиммунные процессы в сосудистой стенке. Предполагается, что микроорганизмы могут содержать молекулы, идентичные клеточным компонентам макроорганизма. При внедрении микроорганизма в организм хозяина, иммунная реакция последнего на патоген перекрестно вызывает реакцию в клеточных структурах сосудов. Эта иммунная реакция, потенцированная инфекцией, может приводить к высоким уровням перекрестно-реагирующих ауто-антител или аутоагрессивных Т-клеток [47]. Идентифицированы перекрестно-реагирующие антитела к HSP (heat shock protein — белок теплового шока) 60/65 Нр и HSP 60/65 эндотелия человека [46]. Показано, что в процессе перекрестной мимикрии между бактериальными антигенами и антигенами сосудистой стенки, образующиеся к более вирулентным штаммам Нр CagA-антитела специфически перекрестно реагируют с двумя высокомолекулярными (170 и 80 К) сосудистыми антигенами. Предполагается, что комплекс CagA-антител Нр с этими сосудистыми антигенами в поврежденных артериях может способствовать прогрессированию атеросклероза у CagA-позитивных Нр-инфицированных пациентов [19].

Таким образом, возможными механизмами влияния Нр инфекции на атеросклероз и ИБС, являются: местное локальное воздействие и системные эффекты, связанные с активацией свертывающей системы, агрегацией тромбоцитов, более высоким распространением вирулентных штаммов Нр и активацией “традиционных” факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в результате хронического воспалительного и иммуно-опосредованного ответов.

Влияние эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* на течение атеросклероза и ИБС

Активная разработка воспалительной теории атеросклероза способствует появлению исследований, в которых изучается влияние антибактериальной терапии на течение атеросклеротического процесса и ИБС.

В настоящее время окончательно не сформулирован ответ на вопрос о рациональности антибактериальной терапии при атеросклеротических сосудистых заболеваниях, хотя некоторые исследователи предполагают, что эрадикация Нр сможет в будущем

выполнять роль профилактики ИБС [49].

Отмечено положительное влияние лечения антибиотиками на прогноз пациентов, страдающих ИБС [22]. Выявлено менее “агрессивное” течение ИБС у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда, после проведения антибактериальной терапии [16].

Статистически достоверное снижение распространенности острых коронарных синдромов в течение продолжительного периода времени отмечено у пациентов после инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии при использовании азитромицина и рокситромицина [23]. Лечение антибиотиками привело к 15% снижению частоты приступов стенокардии у пациентов с острым коронарным синдромом [45].

После эрадикации Нр значительно уменьшается сужение просвета коронарной артерии при атеросклерозе [31].

Установлено положительное влияние эрадикации Нр инфекции на “традиционные” факторы риска ИБС и атеросклероза. В частности, эрадикация Нр может благотворно влиять на обмен холестерина [26].

Обнаружено значительное снижение уровней С-реактивного протеина и фибриногена крови при эрадикации Нр [45]. В случае персистирования Нр инфекции уровень фибриногена сохраняется повышенным [36]. Кроме того, после эрадикации Нр наблюдается значительное снижение уровней маркеров воспаления TNFα и F1+2 (протромбиновый фрагмент 1+2) [39].

Из препаратов, использующихся в схемах лечения Нр-ассоциированных заболеваний ЖКТ, для оценки клинической эффективности антибактериальной терапии при атеросклерозе и ИБС могут рассматриваться некоторые антибиотики групп полусинтетических пенициллинов и макролидов.

Выявлено значительное снижение уровня фибриногена при использовании амоксициллина [45].

До настоящего времени механизмы противовоспалительного действия макролидов окончательно не изучены. Известно, что дисфункция и повреждение эндотелия коронарных сосудов лежат в основе формирования атеросклероза и ИБС. Показано, что в легких эритромицин может способствовать уменьшению повреждения клеток эндотелия, вызванное нейтрофилами, влияя не только на функции нейтрофилов, но и на высвобождение оксида азота из эндотелиальных клеток. В легочных артериях под действием эритромицина уменьшается повреждение эндотелиальных клеток активированными нейтрофилами частично через ингибирование свободных радикалов супероксида [49]. Снижение активности воспаления обусловлено воздействием макролидов (эритромицина) на нейтрофилы и их продукты — цитокины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), TNFα.

В эксперименте показана способность эритромицина угнетать секрецию межклеточных молекул адгезии (ICAM-1) клетками бронхов и снижать адгезию полиморфно-ядерных нейтрофилов на стимулированном эпителии [7].

Выявлено снижение частоты приступов стенокардии на 15% у пациентов с острым коронарным синдромом, леченных антибиотиками группы макролидов — азитромицином или амоксициллином [45].

Азитромицин (сумамед) — представитель группы макролидов (азалидов) — кажется наиболее перспективным в схемах антихеликобактерной терапии у инфицированных пациентов с ИБС. Длительный период полувыведения позволяет использовать антибиотик 1 раз в сутки в течение трех дней [4].

В исследовании ROXIS пациенты с нестабильной стенокардией или с не-Q-инфарктом миокарда были пролечены рокситромицином — антибиотиком группы макролидов. Через 1 месяц после завершения антибактериальной терапии было выявлено значитель-

ное снижение клинических проявлений ИБС [49].

Заключение

К настоящему времени не сложилось единого отношения исследователей к возможной роли инфекции *Нр* в процессе инициации и прогрессирования атеросклероза. Рассмотрение ассоциации между *Нр* инфекцией и ИБС наиболее вероятно для случаев, которые не объяснимы “классическими” факторами риска.

Лечение *Нр* инфекции у инфицированных пациентов может снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний, а эрадикация *Нр* у пациентов, страдающих ИБС, может значительно улучшать прогноз и оказывать положительное влияние на течение заболевания.

Имеющиеся к настоящему времени данные ряда исследований не позволяют рекомендовать назначение антибактериальной терапии пациентам с коронарным атеросклерозом с профилактической це-

Литература

1. Аруин Л.И. *Helicobacter pylori* и предраковые изменения желудка. /Материалы II Международного симпозиума “Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*”. - Москва, 1999.-с. 33. /
2. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: современные представления. (Доклад Второй конференции по принятию консенсуса в Маастрихте 21-22 сентября 2000г.). /Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2000.-№6.-с. 86-88/.
3. Елагин Р. Инфекция *Helicobacter pylori* и смертность от ишемической болезни сердца: отрицательные результаты крупного проспективного исследования. /РМЖ, 1999, Т.7.-№3/.
4. Исаков В.А., Кудрявцева Л.В. Азитромицин (Сумамед) — новый компонент антихеликобактерной терапии. /Клиническая фармакология и терапия-2000.-т.9 (1).-с. 22-24/.
5. Лапина Т.Л. Эпидемиология инфекции *Н. pylori*: фокусируя внимание на российских исследованиях. /Материалы II Международного симпозиума “Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*”. - Москва, 1999.-с. 5. /
6. Панченко Е.П. Механизмы развития острого коронарного синдрома. /Русский медицинский журнал, 2000.- Т.8.-№ 8/.
7. Попонина Т.М., Кавешников В.С., Марков В.А., Карпов Р.С. *Chlamydia pneumoniae*: связь с атеросклерозом и ишемической болезнью сердца. /Кардиология, 2001, № 9.- с. 65-69/.
8. Рудык Ю.С., Смелянская М.В., Перемот С.Д., Опарин А.Л. Связь *Helicobacter pylori* с ишемической болезнью сердца. /Украинский химиотерапевтический журнал, 2000.-№3.-с.43-48/.
9. Aceti A., Mazzacurati G., Pennica A., et al. *H. pylori* and *C. pneumoniae* infections may account for most acute coronary syndromes. /BMJ 1996 Aug; 313: 428-9/.
10. Ammann P., Marschall S., Kraus M., et al. Characteristics and prognosis of myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. /Chest 2000 Feb; 117 (2): 333-8/.
11. Anderson J.L., Carlquist J.F., Muhlestein J.B., et al. Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker, and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction. /J Am Coll Cardiol 1998 Jul; 32 (1): 35-41/.
12. Benitez R.M. Atherosclerosis: an infectious disease? /Hosp Pract (Off Ed) 1999 Sep 1; 34 (9): 79-82, 85-6, 89-90/.
13. Cammarota G., Cuoco L., Tursi A., et al. Association of cytotoxin-associated gene-A positive *Helicobacter pylori* strains with coronary heart disease. /Xth International Workshop on Gastrointestinal Pathology and *Helicobacter pylori*. September 12-14, 1997, Lisbon, Portugal. Abstr. 13/462/.
14. Cammarota G., Pascari V., Gasbarrini A., Gasbarrini G. *Helicobacter pylori* is an aetiological factor for ischaemic heart disease: the case against. /Dig Liver Dis 2000 Jan-Feb; 32 (1): 65-8/.
15. Choussat R., Montalescot G., Collet J., 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 Aug 15;86(4):379-84/.
16. Famularo G., Trinchieri V., Santini G., De Simone C. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. /Ann Ital Med Int 2000 Apr-Jun; 15 (2): 144-55/.
17. Farsak B., Yildirim A., Akyon Y., et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* DNA in human atherosclerotic plaques by PCR. /J Clin Microbiol 2000 Dec; 38 (12): 4408-11/.
18. Folsom A.R., Nieto F.J., Sorlie P., et al. *Helicobacter pylori* seropositivity and coronary heart disease incidence. Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study Investigators. /Circulation 1998 Sep 1; 98 (9): 845-50/.
19. Franceschi F., Sepulveda A.R., Gasbarrini A., et al. Cross-reactivity between anti-CagA antibodies and vascular antigens. /XIVth International Workshop on Gastrointestinal Pathology and *Helicobacter pylori*. Strasbourg, 6-8 September, 2001: A 13/05/.
20. Galante A., Pietroiusti A., Carta S., et al. Infection with *Helicobacter pylori* and leukocyte response in patients with myocardial infarction. /Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000 Apr; 19 (4): 298-300/.
21. Garsia B.J., Martinez M.P., Rodriguez F.M.J., et al. Inflammation and infection in stable coronary disease and the acute coronary syndrome. /Rev Esp Cardiol 2001; 54 (4): 453-459/.
22. Gasbarrini A., Cremonini F., Armuzzi A., et al. The role of *Helicobacter pylori* in cardiovascular and cerebrovascular diseases. /J Physiol Pharmacol 1999 Dec; 50 (5): 735-42/.
23. Grabczewska Z., Nartowicz E. Infections with *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* or cytomegalovirus and atherosclerosis. /Przegl Lek 1999; 56 (9): 584-7/.
24. Gunn M., Stephens J.C., Thompson J.R., et al. Significant association of CagA positive *Helicobacter pylori* strains with risk of premature myocardial infarction. /Heart 2000 Sep; 84 (3): 267-71/.
25. Gupta S., Camm A.J. Is there an infective aetiology to atherosclerosis?

- rosis? /Drugs Aging 1998; 13: 1-7/.
26. Hishiki S., Shiwa T., Yokoyama T., et al. Change of cardiovascular risk factors after eradication therapy of *Helicobacter pylori*. /Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi 2001 Jul; 98 (7): 814-21/.
 27. Hveem K., Kruger O., Asberg A. The prevalence of *Helicobacter pylori* infections in general population, its relationship to global health and to cardiovascular risk factors. /GUT-Vol.45, Suppl. 111, September 1999, page: A47/.
 28. Khurshid A., Fenske T., Bajwa T., et al. A prospective, controlled study of *Helicobacter pylori* seroprevalence in coronary artery disease. /Am J Gastroenterol 1998 May; 93 (5): 717-20/.
 29. Konig B., Wolle K., Ambrosch A., et al. Induction of adhesion molecules and proinflammatory cytokines by *Helicobacter pylori* — potential role in atherosclerosis. /XIIth International Workshop on Gastrointestinal Pathology and *Helicobacter pylori*. September 1-4, 1999, Helsinki, Finland; A: 01/11/.
 30. Konturek P.C., Kowalsky M., Nasser R., et al. Detection of *Helicobacter pylori* (Hp) specific DNA in human coronary artery atherosclerotic plaques. /XIVth International Workshop on Gastrointestinal Pathology and *Helicobacter pylori*. Strasbourg, 6-8 September, 2001: A 13/02/.
 31. Kowalski M., Konturek P.C., Pieniazek P., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in coronary lumen reduction after percutaneous coronary angioplasty. /Dig Liver Dis 2001 Apr; 33 (3): 222-9/.
 32. Laurila A., Bloigu A., Nayha S., et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with elevated serum lipids. /Atherosclerosis 1999 Jan; 142 (1): 207-10/.
 33. Leinonen M., Saikku P. Infections and atherosclerosis. /Scand Cardiovasc. J. 2000; 34 (1): 12-20/.
 34. Malnick S.D.H., Adlan K., Golland S., et al. High incidence of H Pylori seropositivity in young patients with coronary artery disease. /5th United European Gastroenterology Week 2-6 November 1996, Amsterdam; A: P. 14 0378/.
 35. Muhlestein J.B. Chronic infection and coronary artery disease. /Med. Clin.North. Am. 2000 Jan; 84 (1): 123-48/.
 36. Oderda G., Chiorboli E., Haitink O., et al. Plasma fibrinogen decreases after eradication in children with *Helicobacter pylori* gastritis. /Xth International Workshop on Gastrointestinal Pathology and *Helicobacter pylori*. September 12-14, 1997, Lisbon, Portugal. A. 07/236/.
 37. O'Donnell C.J., Levy D. Weighing the evidence for infection as a risk factor for coronary heart disease. /Curr. Cardiol. Rep. 2000 Jul; 2(4):280-7/.
 38. Osawa H., Kawakami M., Fujii M., et al. *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease in Japanese patients. /Cardiology 2001; 95 (1): 14-9/.
 39. Paoluzi P., Consolazio A., Borgia M., et al. Increased thrombin generation in patients with chronic gastritis and *Helicobacter pylori* infection. /8th United European Gastroenterology Week 25-30 November 2000, Brussels, Belgium; A: P.422/.
 40. Pasceri V., Cammarota G., Patti G., et al. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. /Circulation 1998; 97: 1675-9/.
 41. Pellicano R., Oliaro E., Gandolfo N., et al. Ischaemic cardiovascular disease and *Helicobacter pylori*. Where is the link? /J. Cardiovasc. Surg. (Torino) 2000 Dec; 41 (6): 829-33/.
 42. Pieniazek P., Karczewska E., Duda A., et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with coronary heart disease. /J. Physiol. Pharmacol. 1999 Dec; 50 (5): 743-51/.
 43. Saruc M., Yuceur H. The role of virulent *Helicobacter pylori* strains in the etiopathogenesis of coronary artery disease. /8th United European Gastroenterology Week 25-30 November 2000, Brussels, Belgium; A: P.383/.
 44. Schussheim A.E., Fuster V. Antibiotics for myocardial infarction? A possible role of infection in atherogenesis and acute coronary syndromes. /Drugs 1999 Mar; 57 (3): 283-91/.
 45. Stone A. Does *Helicobacter pylori* cause heart disease. /8th United European Gastroenterology Week 25-30 November 2000, Brussels, Belgium; A: 56/03/.
 46. Strachan D.P. Non-gastrointestinal consequences of *Helicobacter pylori* infection. /Br Med Bull 1998; 54 (1): 87-93/.
 47. Vercellotti G.M. Microbes, inflammation and atherosclerosis: will old pathology lessons guide new therapies? /Trans Am Clin Climatol Assoc 2001; 112:215-22; discussion 222-3/.
 48. Wald N.J., Law M.R., Morris J.K., Bagnall A.M. *Helicobacter pylori* infection and mortality from ischaemic heart disease: negative result from a large, prospective study. /British Medical Journal 1997; 315 (7117): 1199-1201/.
 49. Zellner C., Chou T.M. Antibiotic prophylaxis and treatment of car-

Поступила 5/04-2002