

https://russjcardiol.elpub.ru  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-169-174

ISSN 1560-4071 (print)  
ISSN 2618-7620 (online)

## Роль *Helicobacter pylori* в механизмах кардио- и вазотоксичности

Авагимян А. А., Мкртчян Л. Г., Навасардян Г. А., Геворкян А. А., Ананян Э. А., Пашинян Н. Э., Абгарян К. Г.

Несмотря на длительное существование инфекционной теории развития сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероза в частности), данная концепция переживает настоящий бум, представляя собой весомый интерес.

В данной статье обсуждается вопрос роли высокоинвазивного бактериального канцерогена *H. pylori*, в механизмах, направленных на дестабилизацию сердечно-сосудистого гомеостаза. Роль данной бактерии в развитии атерогенного поражения артерий эластического и мышечно-эластического типа и/или дестабилизации уже существующей атеромы на сегодняшний день не представляет никаких сомнений. Доказательства в виде клинических исследований подробно описаны в статье.

**Ключевые слова:** кардиотоксичность, вазотоксичность, *H. pylori*, атерогенез.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Ереванский Государственный Медицинский Университет им. Мхитара Гераци, Ереван, Республика Армения.

Авагимян А. А.\* — студент 5-го курса факультета общей медицины, ORCID: 0000-0002-5383-8355, Мкртчян Л. Г. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0001-5357-1518, Навасардян Г. А. — к.м.н., профессор кафедры патофизиологии, ORCID: 0000-0001-9476-4535, Геворкян А. А. — преподаватель кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-6181-1358, Ана-

нян Э. А. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-1407-3855, Пашинян Н. Э. — к.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии, ORCID: 0000-0003-2203-0406, Абгарян К. Г. — к.м.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии, вирусологии, ORCID: 0000-0001-6757-447X.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
avagimyan.cardiology@mail.ru

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, СПОЛ — свободнорадикальное и перекисное окисление липидов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Рукопись получена 25.07.2019

Рецензия получена 24.08.2019

Принята к публикации 18.09.2019



**Для цитирования:** Авагимян А. А., Мкртчян Л. Г., Навасардян Г. А., Геворкян А. А., Ананян Э. А., Пашинян Н. Э., Абгарян К. Г. Роль *Helicobacter pylori* в механизмах кардио- и вазотоксичности. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):169–174

doi:10.15829/1560-4071-2019-12-169-174



## The role of *Helicobacter pylori* in cardiovascular toxicity mechanisms

Avagimyan A. A., Mkrtchyan L. G., Navasardyan G. A., Gevorgyan A. A., Ananyan E. A., Pashinyan N. E., Abgaryan K. G.

Despite the long history of the concept where infection plays a significant role in cardiovascular diseases (atherosclerosis in particular), today it is relevant and represented a significant interest.

This article discusses *H. pylori* role in mechanisms of cardiovascular homeostasis disturbance. *H. pylori* involvement in atherogenic damage of arteries, and/or plaque destabilization is no doubt. This evidence is detailed in this review article.

**Key words:** cardiovascular toxicity, *H. pylori*, atherogenesis.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Yerevan State Medical University, Yerevan, Republic of Armenia.

Avagimyan A. A. ORCID: 0000-0002-5383-8355, Mkrtchyan L. G. ORCID: 0000-0001-5357-1518, Navasardyan G. A. ORCID: 0000-0001-9476-4535, Gevorgyan A. A. ORCID: 0000-0001-6181-1358, Ananyan E. A. ORCID: 0000-0002-1407-3855, Pashinyan N. E. ORCID: 0000-0003-2203-0406, Abgaryan K. G. ORCID: 0000-0001-6757-447X.

**Received:** 25.07.2019 **Revision Received:** 24.08.2019 **Accepted:** 18.09.2019

**For citation:** Avagimyan A. A., Mkrtchyan L. G., Navasardyan G. A., Gevorgyan A. A., Ananyan E. A., Pashinyan N. E., Abgaryan K. G. The role of *Helicobacter pylori* in cardiovascular toxicity mechanisms. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):169–174. (In Russ.)

doi:10.15829/1560-4071-2019-12-169-174

На сегодняшний день, более половины населения земного шара колонизировано *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). При нелеченой форме колонизация обычно сохраняется на протяжении всей жизни и данная бактерия, мигрируя в системный кровоток, может вызывать целый ряд различных экстрагастроуденальных заболеваний. Таким образом, столь массивная колонизация *H. pylori* является открытым вопросом системы здравоохранения.

С начала XXI века активно изучается роль *H. pylori* в развитии различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности атеросклероза, что является особо актуальным научно-исследовательским направлением, так как атеросклероз представляет собой фактор риска для таких жизнеугрожающих заболеваний, как эссенциальная артериальная гипертензия (АГ), инфаркт миокарда, ишемический инсульт и т.д.

Инфекция *H. pylori* является ведущим этиологическим фактором в этиологии различных желудочно-кишечных заболеваний — от хронического активного гастрита без клинических симптомов до пептической язвы, MALT-лимфомы желудка низкой степени злокачественности и аденокарциномы желудка. Более того, *H. pylori* впервые в 1994г был классифицирован Всемирной организацией здравоохранения как облигатный канцероген, а в 2017г данный микроорганизм был внесён в список бактерий, для борьбы с которыми срочно требуется создание новых антибиотиков, так как проблема устойчивости *H. pylori* по отношению к кларитромицину динамично прогрессирует, занимая тем самым все новые горизонты.

Исход болезни — результат сложного антагонистического взаимодействия между макроорганизмом и бактерией. Полиморфизмы иммунных генов хозяина и секреция соляной кислоты в значительной степени определяют способность бактерии колонизировать конкретный отдел желудка, а именно, антральный. Факторы бактериальной вирулентности, такие как белок CagA, кодируемый островком кодируемого гена патогенности цитотоксинов и вакуолизирующий цитотоксин VacA, способствуют колонизации слизистой оболочки желудка и впоследствии модулируют иммунную систему хозяина.

### *Helicobacter pylori*

*H. pylori* — микроаэрофильная грамотрицательная бактерия, представляющая собой короткие S-образно изогнутые, подвижные палочки (лофотрихи), способная продуцировать многочисленные токсические вещества, такие как уреазу, каталазу, оксидазу, супероксиддисмутазу, щелочную фосфатазу, гемолизин, глюкофосфатазу, протеазу, фосфолипазу и несущая такие факторы агрессии, как CagA, VacA, IcaA. Антигенный профиль *H. pylori* представлен O- и H-антигенами, а также поверхностными белковыми антигенами, определяющими типоспецифичность.

Наиболее патогенным штаммом *H. pylori* является VacA, который продуцирует вакуолизирующий цитотоксин, образующий цитоплазматические вакуоли, приводящие к гибели эпителиальных клеток. Стоит отметить, что данный микроорганизм содержит VacA кодирующий ген, однако коэкспрессировать VacA способны только те штаммы *H. pylori*, которые имеют цитотоксин-ассоциированный ген A, кодирующий CagA белок. VacA также является пассивным транспортёром мочевины и повышает проницаемость своего носителя в различные клетки, в частности, эндотелиальные [1].

Менее патогенным штаммом является CagA позитивный штамм *H. pylori*, кодирующий белок, непосредственно повреждающий слизистую оболочку. Также *H. pylori* способен переносить свой белок CagA к эпителиальным клеткам желудка посредством секреторного аппарата IV типа (T4SS), формирую-

щего шприцеобразные структуры для введения в клетки хозяина собственных цитолитических факторов [2].

### Пути проникновения *H. pylori* в системный кровоток

Оказываясь в кислой среде желудка, *H. pylori* попадает в неблагоприятные для жизнедеятельности условия. Кислая среда индуцирует секрецию уреазы со стороны *H. pylori*, которая расщепляет мочевины, переводя её в аммиак и углекислый газ. Таким образом, уреазы способствует образованию щелочного облака вокруг возбудителя, в котором он способен выжить. *H. pylori* ингибирует синтез и экспрессию соматостатина D-клетками желудка, что сопровождается сокращением плотности распределения этих клеток в антральном отделе, в то время как плотность распределения G-клеток и синтез гастрина значительно увеличивается с последующим развитием гиперэкспрессии соляной кислоты. Гастрин стимулирует активность париетальных клеток и вызывает гиперпродукцию соляной кислоты посредством гистамина. Таким образом, в патогенезе язвенной болезни инфицирование *H. pylori* может являться первичным, а гиперпродукция соляной кислоты — вторичным звеном.

Каталаза *H. pylori* нейтрализует пероксид водорода, обеспечивая защиту *H. pylori* от фагоцитов. Более того, возбудителем высвобождаются и активируются муколитические и протеолитические ферменты, которые разрушают белковые полимеры и муцин слизистой. Вследствие нарушения целостности слизистой ионы водорода и пепсин проникают в подслизистый слой желудочной стенки и адгезируются в ней, преимущественно в антральном отделе. В результате отмеченных изменений слизистая меняет свою структуру, становясь преодолёмой для факторов инвазии — жгутиков *H. pylori*. Проникнув в толщу слизистой, данные микроорганизмы, благодаря своей специфической спиралеобразной форме, реализуют свободную тропность. Процесс адгезии осуществляется многочисленными адгезинами и внешними мембранными белками группы Нор, наиболее важными из которых являются BabA (НорS), OipA (НорS) и SabA (НорP) [3]. Данные белки связываются с рецепторами, расположенными на поверхности эпителиальной выстилки желудка. Действует также и другой механизм: благодаря особым иммуногенным молекулам, *H. pylori* индуцирует проникновение через неизмененную слизистую оболочку, запуская местный иммунный ответ (инфекционный гастрит). Иммунный ответ, направленный против *H. pylori*, реализуется путём продукции специфических антихеликобактерных антител. Последние слабо влияют на *H. pylori*; это объясняется тем, что *H. pylori* на своей мембране экспрессирует структурные аналоги антигенов человека, минуя систему иммунобиологиче-

ского надзора (антигенная мимикрия) [4]. Таким образом, можно полагать что адаптивная иммунная система не только не распознает, не уничтожает и не элиминирует агрессора из организма, но и порождает адекватный иммунный ответ в патологический. Иными словами, данные антитела не только не уничтожают *H. pylori*, но и повреждают собственные эпителиоциты желудка, причём как альтернированные, так и интактные эпителиоциты.

Попадая в толщу слизистой желудка, стимулируя факторы агрессии и подавляя факторы защиты, *H. pylori* вызывает хронический гастрит типа В, который при прогрессировании переходит в атрофический мультифокальный (смешанный) тип гастрита [5]. Прогрессирование последнего сопровождается развитием кишечной метаплазии (точка необратимости), в дальнейшем — дисплазии, которая имеет высокую тенденцию к развитию аденокарциномы желудка (каскад Correa). В подавляющем большинстве случаев *H. pylori* попадает в кровоток при язвенных кровоизлияниях, причём риск попадания данного микроорганизма в системный кровоток в разы усиливается при экстракции зуба, при несоблюдении гигиенических мероприятий, а также при смежных заболеваниях ротовой полости (преимущественно воспалительного характера, таких как гингивит, стоматит и т.д.), при рвоте и гастроэзофагальной рефлюксной болезни.

Проникая в кровоток, *H. pylori* вызывает ряд экстрагастроуденальных, в частности, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и/или осложнений, то есть данный микроорганизм может как усугубить течение ишемической болезни сердца посредством учащения продолжительности и эпизодичности приступов стенокардии, так и стать главным этиологическим фактором, запустившим целый каскад патологических реакций, направленных на дестабилизацию показателей кардиоваскулярного гомеостаза.

Стоит отметить, что роль *H. pylori* при остром коронарном синдроме, кардиомиопатиях и аритмогенных дисплазиях изучается до сих пор и является открытым вопросом [6].

#### Роль иммунных клеток в развитии ССЗ

При попадании *H. pylori* в системный кровоток организм человека мобилизует механизмы саногенеза, воспринимая *H. pylori* как специфический флоген, в ответ на идентификацию которого происходит активация иммунцитов и развитие воспалительного процесса. В период ответа острой фазы происходит выброс компонентов цитокинового профиля *H. pylori*, а именно IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10 и IL-18 [7], с развитием эндотелиальной дисфункции, дестабилизацией гемостаза, а также активацией свободнорадикального [8] и перекисного окисления липидов (СПОЛ) [9].

Известно, что инициация атерогенеза ассоциирована с альтерацией эндотелия сосудов, причём альтерация может иметь различные механизмы. Важнейший механизм — повреждение эндотелия за счёт изменённой структуры липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), например, в результате активации СПОЛ в составе ЛПНП; повреждение провоцируется свободными радикалами, образующимися в процессе метаболизма или поступающими извне [10]. В ходе СПОЛ в ЛПНП не только модифицируется структура самих липидов, но и дестабилизируется структура апопротеинов. Окисленные ЛПНП захватываются макрофагами через сквенджер-рецепторы, причём макрофаги фагоцитируют не только окислительно-модифицированные ЛПНП, но и бактериальные эндотоксины, клеточные фрагменты и т.д. [11]. Липиды накапливаются в цитоплазме макрофагов, приводя к образованию “ксантомных” клеток — патогномоничному признаку атеросклероза [12, 13]. При этом данный механизм не регулируется количеством поступившего холестерина, как в случае его поступления в клетки через специфические рецепторы, поэтому макрофаги перегружаются холестерином и трансформируются в ксантомные клетки, которые, оседая на внутренней стенке сосуда, инфильтрируются в субэндотелиальное пространство. В исходе инфильтрации образуются жировые пятна, т.е. участки жёлтого или жёлто-серого цвета, не возвышающиеся над поверхностью интимы и не сопровождающиеся клиническими проявлениями. Стоит отметить, что макрофаги делят на две фенотипические субпопуляции, а именно  $M_1$  и  $M_2$ . Известно, что макрофаги  $M_1$ -субпопуляции выполняют атерома деструктивное воздействие, в то время как макрофаги  $M_2$ -субпопуляции — атерома-протективное воздействие.

В связи с этим целесообразно представить роль иммунных клеток в кардиальной патологии, рассмотренной на модели атеросклероза [14].

— Т-лимфоциты присутствуют в атеросклеротической бляшке практически на всех этапах атерогенеза и играют важную патогенетическую роль в её дестабилизации. Полагают, что процесс развития и ослабления атеромы сопровождается иммуноаллергической реакцией по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа, связанной со значительной активацией субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов, а также Th1 и продуцированием последним  $\gamma$ -интерферона [15]. Известно, что Th1-клетки способны уменьшать пролиферацию эндотелиальных клеток и миофибробластов за счёт прямого воздействия и посредством синтеза интерферона. Более того, прямой рецепторно-опосредованный контакт Т-лимфоцитов с макрофагами способствует активации последних и усилению секреции ими провоспалительных цитокинов и протеолитических фермен-

тов, что ускоряет развитие деструктивных процессов в атероме.

— Дендритные клетки — “профессиональные” антиген-представляющие клетки. Наряду с макрофагами они презентуют антиген к Т-лимфоцитам и контролируют их дальнейшую дифференцировку, тем самым участвуя в инициации воспалительной реакции в атероме.

— Тучные клетки (мастоциты/лаброциты), обладают способностью участвовать в задержке и окислительной модификации ЛПНП в атероме. Они синтезируют протеолитические ферменты (триптаза, химаза) и цитокины (TNF, ИФН- $\gamma$ , MCP-1) [16], участвуют в инициации апоптоза различных клеток, привлекают лейкоциты в стенку сосуда и потенцируют кровоизлияние в толще атеромы, тем самым внося существенный вклад в процесс дестабилизации атеросклеротической бляшки.

— Нейтрофильные гранулоциты, принимают непосредственное участие в развитии окислительного стресса клеток эндотелиальной выстилки сосудов. Данный процесс считается определяющим в механизме развития эрозий на поверхности бляшки. Более того, нейтрофилы напрямую активируют соседние клетки — макрофаги и Т-лимфоциты, тем самым усиливая воспалительную реакцию в атероме.

#### Механизмы кардиотоксичности *H. pylori*

Вазо- и кардиотоксичность *H. pylori* опосредованы следующими механизмами: персистирующей хронической бактериальной дисфункцией, эндотелиальной дисфункцией, стимуляцией перекисного окисления липидов, гипергомоцистеинемией и дислипидемией, а также развитием метаболического синдрома.

#### Роль *H. pylori* в развитии хронического воспаления.

Хроническое воспаление сосудов, связанное с инфекцией, приводит к эндотелиальной дисфункции. В случае с *H. pylori* повышается концентрация С-реактивного белка и молекул воспалительной адгезии, в частности, выделяют повышение концентрации молекул внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1) [17]. Хроническая инфекция запускает выделение воспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ , которые оказывают вазомоторную активность, направленную на параметры микроциркуляции, приводя тем самым к сужению просвета сосудов и к развитию динамично прогрессирующей эндотелиальной дисфункции. Дополнительным свидетельством роли *H. pylori* является замедление кровотока в основных эпикардиальных коронарных артериях у пациентов с инфекцией *H. pylori*. Возможным механизмом замедленного кровотока является эндотелиальная дисфункция, ассоциированная также с повышением уровня гомоцистеина, так как инфекция *H. pylori* вызывает нарушение всасывания витамина B<sub>12</sub> и фолиевой кислоты и таким образом повышает уро-

вень гомоцистеина в сыворотке [18]. Более того, связь между инфекцией *H. pylori* и функциональными сосудистыми расстройствами, такими как острый коронарный синдром, сердечный синдром-Х, мигрень и т.д., свидетельствует о роли данного микроорганизма в развитии эндотелиальной дисфункции и атеросклероза.

**Роль *H. pylori* в развитии дислипидемии.** Носительство *H. pylori* ассоциировано с более низкими показателями липопротеинов высокой плотности и более высокими показателями ЛПНП и холестерина. Также сообщается о более высоких показателях аполипопротеина-В и более низких уровнях аполипопротеина-А [19]. Более того, изменения в липидном гомеостазе оказались значительными даже после коррективы таких модифицирующих факторов риска, как социально-экономический класс, индекс массы тела, возраст, гликемический статус, адинамия и курение. Стоит отметить, что при успешном проведении эрадикационной терапии липидный профиль пациентов постепенно нормализуется, однако, несмотря на это, пациентам рекомендована коррекция факторов риска, а в отдельных случаях (учитывая различные коморбидности) терапевтически оправданным может являться даже применение минимальных доз статинов.

Активная инфекция *H. pylori* может быть риском развития субклинического атеросклероза у здоровых людей без наличия предшествующих ССЗ. Поскольку серологический тест на *H. pylori* IgG является быстрым, дешёвым и неинвазивным, большинство исследований по инфекции *H. pylori* и ССЗ проводилось с использованием этого теста [20]. Тем не менее существуют противоречивые результаты между серологией и распространённостью ССЗ, причём определённые исследования показывают значительную связь между серопозитивностью *H. pylori* и ССЗ [21], в то время как другие не показывают такой связи [22]. Одной из возможных причин этих противоречивых результатов могут быть определённые ограничения серологического теста касательно детекции *H. pylori* [23]. Главным ограничением является следующее: серологическое тестирование не может различить острую и перенесённую инфекции [24]. Из-за этого ограничения серологический тест в основном использовался, как правило, для изучения связи между распространённостью инфекции *H. pylori* и ССЗ [25].

Некомпетентность исследования титра антихеликобактерных антител в целях проведения верификации кардиотоксического воздействия *H. pylori* доказана в клиническом исследовании “STAMINA” [26], результаты которого продемонстрировали положительный эффект проведения эрадикационной терапии. Среди контрольной группы риск ССЗ был значительно ниже, а реология кардиоваскулярных забо-



леваний была менее выраженной. В то же время представляет интерес тот факт, что в данном исследовании уровень антихеликобактерных антител не коррелировал с эффективностью антибиотикотерапии.

Более информативным является положительный тест CLO, означающий наличие текущей инфекции [26]. Если текущая инфекция *H. pylori* связана с субклиническим атеросклерозом, можно сделать вывод, что эрадикация *H. pylori* может помочь предотвратить прогрессирование атеросклероза. В этом контексте данное исследование обеспечивает теоретическую основу для изучения влияния эрадикации *H. pylori* на предотвращение последующего развития атеросклероза. Тем не менее, тест CLO имеет и свои ограничения. Например, при атрофическом гастрите из-за снижения бактериальной нагрузки, связанной со снижением количества эпителиоцитов, тест CLO может быть отрицательным. Отметим при этом, что результат CLO-теста является более точным и надёжным, чем серологический тест. Специфичность теста CLO составляет 95–100%, тогда как серологический тест имеет переменную специфичность в диапазоне от 76% до 96% [27]. Более того, тест CLO обладает более высокой чувствительностью (80–95%) в сравнении с серологическим тестом (75–85%) [28].

**Роль *H. pylori* в развитии метаболического синдрома.** *H. pylori* — положительные субъекты — имели более высокие гомеостатические модели оценки уровней инсулинорезистентности (НОМА-IR) ( $2,56 \pm 1,54$  vs  $1,73 \pm 1,1$ ,  $p < 0,05$ ), суррогат инсулинорезистентности, по сравнению с *H. pylori* отрицательным контролем. Также стоит отметить, что параоксоназа, маркер окислительного стресса, хорошо коррелирует с уровнями НОМА-IR и значительно повышена у пациентов с *H. Pylori* [29]. Что касается роли эрадикационной терапии *H. pylori* в коррекции толерантности к глюкозе, то было зарегистрировано, что уровень НОМА-IR значительно снизился после успешной терапии. Однако отдельные исследования не показали какого-либо значительного снижения, что указывает на запуск необратимых изменений со стороны *H. pylori*. Более того, при проведении систематического обзора учёные пришли к выводу, что существует потенциальная связь между носительством *H. pylori* и резистентностью к инсулину [30].

**Роль *H. pylori* в развитии АГ.** По последним данным, *H. pylori*, играет важную роль в регуляции показателей артериального давления (АД). При проведении суточного мониторинга АД у пациентов с *H. pylori* ассоциированным гастритом, с нормальными показателями АД, и у здоровых людей, было выявлено повышение показателей АД с повышенной вариабельностью в ночное время. Данное явление, вероятнее всего, ассоциировано с протеканием циркадианных ритмов, а именно с преобладанием парасимпатического звена вегетативной нервной системы

в ночное время, что понижает реактивность иммуноритмов и повышает степень воспаления [31]. Более того, АГ напрямую связана с динамично прогрессирующей эндотелиальной дисфункцией.

Доказательством роли *H. pylori* в развитии АГ является тот факт, что после проведения эрадикационной терапии возможна нормализация показателей АД.

Таким образом, учитывая известные механизмы кардио- и вазотоксичности *H. pylori*, можно утверждать, что роль бактерионосительства последней в развитии сердечно-сосудистых осложнений неоспорима. Запуская целый каскад патологических реакций, *H. pylori* напрямую и/или опосредованно проявляет ряд патологических реакций, исходом чего могут стать такие тяжёлые состояния, как атерогенное поражение сосудов, ишемическая болезнь сердца во всех её проявлениях, инсульт и/или транзиторная ишемическая атака и т.д. Стоит отметить, что развитие данных нозологических единиц связано с дестабилизацией атеросклеротической бляшки, которую вызывают как активированные иммунные клетки, так и белки ответа острой фазы воспаления со свойственными им медиаторами. Первоначальная же активация данного порочного круга исходит со стороны *H. pylori*. Подтверждением этого служит исследование, во время которого у пациентов с острым коронарным синдромом и с повышенным титром антихеликобактерных иммуноглобулинов исход был менее благоприятным [28]. Встречаемость осложнений инфаркта миокарда как раннего, так и позднего периода является более выраженной [32]. Иногда такие пациенты имеют слабовыраженный ответ на рекомендованную дозировку того или иного антиангинального средства [33].

**Роль микробиоты в кардиоваскулярной защите от *H. pylori* ассоциированных осложнений.** На сегодняшний день исследование микробиоты толстой кишки является актуальным направлением. Доказана взаимосвязь между колонизацией определённых бактерий в развитии различных заболеваний. Так, например, выявлено, что продукты жизнедеятельности *Pseudomonas aeruginosa* могут в значительной степени нейтрализовать апоптоз-стимулирующий и актин-дестабилизирующий сигналинг *H. pylori* [33, 34]. Исходя из данного исследования, можно предположить, что нормальная микрофлора кишечника способна проявить некий кардиопротективный эффект. Однако для верификации данного утверждения следует проводить более подробное изучение влияния данного микроорганизма как на жизнедеятельность *H. pylori*, так и на сердечно-сосудистый гемостаз.

### Заключение

Исходя из вышеизложенного, следует признать, что проблема кардиотоксичности *H. pylori* ассоци-

ированной инфекции остаётся нерешённой. Необходимо дальнейшие исследования, чтобы выяснить, может ли положительный результат СЛО-теста или серологическое тестирование стать маркером оценки вероятного риска развития ишемической болезни сердца.

Следует подчеркнуть, что имеющиеся теоретические предпосылки позволяют обосновать участие изучаемой бактерии в формировании как острой, так и хронической патологии кардиоваскулярного профиля. Введение рекомендаций, основанных на результатах доказательной медицины и направленных на тестирование и проведение эрадикации *H. pylori* на ранних этапах у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, как с указаниями в анамнезе на заболевание гастродуоденальной сис-

темы, так и при их отсутствии, является весьма обоснованным. Однако авторами подчеркивается принципиальная важность организации крупных многоцентровых исследований для окончательного решения вопроса о включении данных мер в общую концепцию ведения больных кардиологического профиля.

Возможно, учёт подобных рекомендаций со временем окажет положительное воздействие на предупреждение прогрессирования целого ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы и существенно снизит уровень смертности от них.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Navasardyan G. Textbook of fundamental pathophysiology. Yerevan State Medical University PRESS. Yerevan, RA. 2018. (In Armenian). ISBN 978-9939-65-127-9.
- Yuan X, Wang Y, Wang M. The type IV secretion system in *Helicobacter pylori*. Future Microbiol. 2018;13(2):1041-54. doi:10.2217/fmb-2018-0038.
- Itani H, McMaster W, Saleh M, et al. Activation of human T cells in hypertension: studies of humanized mice and hypertensive humans. Hypertension. 2016;68(1):123-32. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07237.
- Pavlov ON. Inflammation and increasing *H. pylori* antibody titers in acute coronary syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2011;(6):43-6. (In Russ.) Павлов О.Н. Связь воспаления с ростом титра антител к *H. pylori* при остром коронарном синдроме. Российский кардиологический журнал. 2011;(6):43-6. doi:10.15829/1560-4071-2011-6-78-82.
- Mejias R, Lozano P, Wanisch A, et al. Increased LIGT expression and activation of non-canonical NF- $\kappa$ B are observed in gastric lesions of MyD88-deficient mice upon *Helicobacter felis* infection. Sci Rep. 2019;9(1):70-4. doi:10.1038/s41598-019-43417-x.
- Pasparakis M. Role of NF- $\kappa$ B in epithelial biology. Immunol Rev. 2012;246(1):346-58. doi:10.1111/j.1600-065X.2012.01109.x.
- Park K, Byun H, Won M, et al. Sustained activation of protein kinase C downregulates nuclear factor- $\kappa$ B signaling by dissociation of IKK- $\gamma$  and Hsp90 complex in human colonic epithelial cells. Carcinogenesis. 2007 Jan;28(1):71-80. doi:10.1093/carcin/bgl094.
- Nina V, Ute A, Julia B, et al. *Helicobacter pylori* Seropositivity: Prevalence, Associations, and the Impact on Incident Metabolic Diseases/Risk Factors in the Population-Based KORA Study. Front Public Health. 2019;24(7):96-104. doi:10.3389/fpubh.2019.00096.eCollection 2019.
- Chen L, Xu W, Lee A, et al. The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: An open-label, randomized clinical trial. EBioMedicine. 2018;35(1):87-96. doi:10.1016/j.ebiom.2018.08.028.
- Avagimyan A. The novel visibility of myocarditis. From pathology to treatment. Aristotle Biomed J. 2019;1(1):32-47.
- Masahiro K, Junya Tanaka, Nobuhiro A, et al. *Helicobacter pylori* Promotes the Production of Thymic Stromal Lymphopoietin by Gastric Epithelial Cells and Induces Dendritic Cell-Mediated Inflammatory Th2 Responses. Infect Immun. 2010;78(1):108-14. doi:10.1128/IAI.00762-09.
- Xu Y, Huang D, Lü S, et al. Mechanical features of endothelium regulate cell adhesive molecule-induced calcium response in neutrophils. APL Bioeng. 2019;28(1):104-22. doi:10.1063/1.5045115.
- Zaph C, Troy E, Taylor, et al. Epithelial-cell-intrinsic IKK- $\beta$  expression regulates intestinal immune homeostasis. Nature 2007;446(4):552-6.
- Francisco V, Ruiz-Fernández C, Pino J et al. Adipokines: linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. Biochem Pharmacol. 2019;52(9):16-9. doi:10.1016/j.bcp.2019.03.030.
- Tay M, Lim S, Leong Y, et al. Halted Lymphocyte Egress via Efferent Lymph Contributes to Lymph Node Hypertrophy During Hypercholesterolemia. Front Immunol. 2019;27(10):570-5. doi:10.3389/fimmu.2019.00575.
- Ilze B, Guo S, Petri T. Mast cells as effectors in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;35(2):265-71. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303570.
- Hamed S, Amine N, Galal G, et al. Vascular risks and complications in diabetes mellitus: the role of *helicobacter pylori* infection. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2008;17(2):86-94. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2007.10.006.
- Paul G, Sreyoshi F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. Nutr J. 2015;14:6. doi:10.1186/1475-2891-14-6.
- Mędrek M, Chojnacki J, Smigielski J et al. Changes in the lipid profile of patients with asymptomatic and symptomatic *helicobacter pylori* infection. Wiad Lek. 2018;71(8):1467-73.
- Choi J, Lim S, Han Y, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and arterial stiffness: Results from a large cross-sectional study. PLoS One. 2019;14(8):16-23. doi:10.1371/journal.pone.0221643.
- Gomez L, Garcia L, Patino M, et al. Association of metabolic syndrome and its components with arterial stiffness in Caucasian subjects of the MARK study: a cross-sectional trial. Cardiovasc Diabetol. 2016;15(1):148. doi:10.1186/s12933-016-0465-7.
- Yang S, Xia Y, Luo X, et al. Exosomal CagA derived from *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells induces macrophage foam cell formation and promotes atherosclerosis. J Mol Cell Cardiol. 2019;135(3):40-51. doi:10.1016/j.yjmcc.2019.07.011.
- 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):3-31.
- Shan J, Bai X, Han L, et al. Association between atherosclerosis and gastric biomarkers concerning *Helicobacter pylori* infection in a Chinese healthy population. Exp Gerontol. 2018;112(2):97-102. doi:10.1016/j.exger.2018.09.009.
- Pantea M, Negovan A, Voidăzan S, et al. Statins and gastroduodenal endoscopic lesions: A case-control study. Medicine (Baltimore). 2018;97(50):13-25. doi:10.1097/MD.00000000000013579.
- Stone A, Mendall M, Kaski J. 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(10):1219-23.
- Feng L, Deng C, Li Y. Assessment of the Relationship between Carotid Intima-Media Thickening and Early-Stage Diabetic Kidney Disease Coupled with *Helicobacter pylori* Infection. Dis Markers. 2018;201(1):37-93. doi:10.1155/2018/3793768.
- Lee M, Baek H, Park J, et al. Current *Helicobacter pylori* infection is significantly associated with subclinical coronary atherosclerosis in healthy subjects: A cross-sectional study. PLoS One. 2018 Mar 2;13(3):e0193646. doi:10.1371/journal.pone.0193646.
- He C, Yang Z, Lu N. *Helicobacter pylori*-an infectious risk factor for atherosclerosis? J Atheroscler Thromb. 2014;21(12):1229-42. Epub 2014 Oct 24.
- Karadag Z, Sehitoglu T, Cure M, et al. *Helicobacter pylori* can be related to carotid intima-media thickness, epicardial adipose tissue thickness and serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels. Bratisl Lek Listy. 2018;119(5):302-7. doi:10.4149/BLL\_2018\_057.
- Avagimyan A, Ananyan E, Djindoyan Z, Navasardyan G. The modern visibility of atherosclerosis development. Med News Armenia J. 2019;78(1):3-29. (In Russ.) Авагимян А, Ананян Э, Джиндоян З, Навасардьян Г. Современные представления о патогенных развитиях атерогенеза. Медицинская Наука Армении. 2019;78(1):3-29.
- Xu Z, Li J, Wang H, et al. *Helicobacter pylori* infection and atherosclerosis: is there a causal relationship? Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017;36(12):2293-301. doi:10.1007/s10096-017-3054-0.
- Mkrtchyan L. A textbook of atherosclerosis. Yerevan State Medical University PRESS. Yerevan, RA. 2019. (In Armenian). ISBN 978-9939-65-140-8.
- Johansen H, Norgaard A, Andersen L, et al. Cross-reactive antigens shared by *Pseudomonas aeruginosa*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, and *Haemophilus influenzae* may cause false-positive titers of antibody to *H. pylori*. Clin Diagn Lab Immunol. 1995;2(2):149-55.