



О.Н. ПАВЛОВ

УДК 616.36:616.172.1-052

Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД», г. Ярославль

Связь инфекции *Helicobacter pylori* и системного воспаления у больных с нестабильным течением ишемической болезни сердца

Павлов Олег Николаевич

кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист

150030, г. Ярославль, Суздальское шоссе, д. 24а, кв. 65, тел. (4852) 52-48-19, e-mail: o.n.pavlov@mail.ru

*При сравнительном изучении лабораторных показателей биохимического и иммунологического методов исследования венозной крови у больных в зависимости от течения ишемической болезни сердца выявлено наличие признаков системного воспалительного процесса, ассоциированного при развитии острого коронарного синдрома с повышением титра антител к инфекции *Helicobacter pylori*.*

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, воспаление, антитела, *Helicobacter pylori*.

O.N. PAVLOV

Road Clinical Hospital of Yaroslavl station PC «RRR»

Communication of *Helicobacter pylori* infection and the system inflammation at patients with the astable current of ischemic heart disease

*At comparative studying laboratory parameters biochemical and immunological methods of research of venous blood at patients depending on current of ischemic heart disease is revealed presence of attributes of system inflammatory process, associated at development of acute coronary syndrome with increase of credit of antibodies to infection *Helicobacter pylori*.*

Keywords: ischemic heart disease, inflammation, antibodies, *Helicobacter pylori*.

Изучение патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС) не теряет своей актуальности. Хронические инфекции (в том числе *Helicobacter pylori*) признаны возможной дополнительной причиной, способствующей возникновению и развитию ИБС путем инициирования воспалительного процесса и атероматозных изменений [1]. За последние 20 лет проведено большое количество исследований возможной причинной связи *Helicobacter pylori* и ИБС, так и не давших окончательного ответа [2]. Изучались различные патогенетические механизмы, посредством которых хеликобактерная инфекция могла бы увеличивать сердечно-сосудистый риск [3, 4]. Установлено, что хроническая инфекция *Helicobacter pylori*, приобретенная в юности увеличивает риск ИБС в течение жизни [5], а риск развития осложнений ИБС на фоне инфекции *Helicobacter pylori* возрастает в несколько раз независимо от других факторов

триггеров [6]. Однако для признания инфекции одним из факторов риска ИБС до сих пор недостаточно свидетельств [7]. В случае доказанности этиологической роли *Helicobacter pylori* в патогенезе ИБС открываются новые подходы здравоохранения к профилактике факторов риска ИБС [8].

Целью проведенного исследования было выявление распространенности серопозитивности к инфекции *Helicobacter pylori* и сравнительное изучение лабораторных показателей периферической крови у больных ИБС при стабильном и нестабильном течении заболевания.

Материал и методы исследования

Обследованы 200 больных, находившихся на госпитализации в Дорожной клинической больнице. Из них 150 больных

ИБС и 50 пациентов, проходивших профилактическое стационарное обследование работников железнодорожного транспорта по медицинским приказам ОАО «РЖД», без клинически и инструментально подтвержденной ИБС в качестве группы контроля. Средний возраст больных с ИБС, включенных в исследование, составлял $63,2 \pm 9,9$ года (в группе контроля $53,2 \pm 8,1$ года). В исследование не включались пациенты старше 75 лет, больные с острой сердечной недостаточностью, аневризмой аорты, нарушением мозгового кровообращения, онкологической патологией, заболеваниями почек, инсулинзависимым сахарным диабетом, ревматоидными заболеваниями. Критерием включения в группу контроля являлось также отсутствие в анамнезе гастроэнтерологической патологии.

У всех пациентов с клинически установленным диагнозом перед выпиской из стационара в соответствии с правовыми аспектами оказания медицинской помощи на основании статей 30-34 и 61 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан было проведено изучение показателей клинического анализа крови, биохимического исследования крови на автоматическом спектрофототрическом анализаторе «Fulli» производства «Biochemical Systems International S.r.l.» (Италия) и определение титра IgG антител к *Helicobacter pylori* методом твердофазного иммуноферментного анализа набором «ImmunoComb® *Helicobacter pylori* IgG» производства «Orgenics LTD» (Израиль).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета Statistica 8,0 (StatSoft, Inc.). Данные исследований представлены в виде $\text{mean} \pm \text{sd}$ (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение). Сравнение непрерывных величин с нормальным распределением проводилось с помощью парного t -теста. В случае ненормального распределения переменных, их сравнивали в двух группах с помощью теста Манна — Уитни. Различия между группами определяли с 95% доверительным интервалом и считали статистически достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

В зависимости от течения ИБС были сформированы две группы сравнения — 75 (50%) пациентов со стабильной стенокардией напряжения и 75 (50%) больных с острым коронарным синдромом (ОКС), включающим инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию по классификации E. Braunwald [9]. Клиническая характеристика обследованных больных ИБС представлена в таблице 1.

Из анамнеза выявлено, что ИБС наиболее часто сочеталась с артериальной гипертензией — у 128 (85,3%) больных и хроническим гастритом — у 86 (57,3%) пациентов. 56 (37,3%) больных ранее перенесли инфаркт миокарда. Из общего числа больных ИБС у 48 (32%) в анамнезе зарегистрирована язвенная болезнь ДПК, у 25 (16,6%) — хронический холецистит, у 33 (22%) — курение и у 21 пациента (16%) сопутствующий сахарный диабет 2-го типа, средняя продолжительность которого составляла 7,3 года.

Таким образом, анализ клинической характеристики обследованных больных выявил частое сочетание ИБС с заболеваниями ЖКТ, особенно гастродуоденальной патологии.

Изучение показателей общего анализа крови обследованных пациентов (табл. 2) выявило, что у больных ИБС, по сравнению с группой контроля, в периферической крови наблюдалось достоверно большее количество лейкоцитов как при ОКС ($8,4 \pm 3,4 > 5,8 \pm 1,4 \cdot 10^9/\text{л}$, $p=0,000005$), так и при стабильной стенокардии напряжения ($6,9 \pm 1,7 > 5,8 \pm 1,4 \cdot 10^9/\text{л}$; $p=0,0006$), и повышение СОЭ ($13,7 \pm 10,4 > 5,8 \pm 4,9$ мм/ч; $p=0,000004$ и $10,2 \pm 10,3 > 5,8 \pm 4,9$ мм/ч; $p=0,007$, соответственно). При этом у больных ОКС, по сравнению с другими группами, в формуле крови были наи-

более высокие показатели базофилов и эозинофилов, а также наименьшее количество лимфоцитов и моноцитов.

Таблица 1.

Клиническая характеристика больных ИБС

Показатели	Всего больных ИБС (n=150)
Возраст, годы (m $\pm$ SD)	63,2 $\pm$ 9,9
Количество мужчин	86 (57,3)
Стабильная стенокардия напряжения:	75 (50)
— II функциональный класс	55 (73,3)
— III функциональный класс	20 (26,7)
Нестабильная стенокардия:	42 (28)
— I В класс	12 (28,6)
— II В класс	19 (45,2)
— III В класс	11 (26,2)
Инфаркт миокарда	33 (22)
В анамнезе:	
— инфаркт миокарда	56 (37,3)
— артериальная гипертензия	128 (85,3)
— ожирение	34 (22,6)
— курение	33 (22)
— хронический бронхит	18 (12)
— хронический гастрит	86 (57,3)
— язвенная болезнь ДПК	48 (32)
— сахарный диабет 2-го типа	21 (14)
— хронический панкреатит	8 (5,3)
— хронический холецистит	25 (16,6)

Примечание: в скобках указаны проценты

В липидном спектре крови обследованных пациентов (табл. 3) на фоне практически одинаковых уровней холестерина у больных ИБС по сравнению с контролем были достоверно выше уровни триглицеридов ($166,4 \pm 66,0 > 122,4 \pm 44,8$ мг%; $p=0,0001$ при стабильной стенокардии и $160,4 \pm 61,2 > 122,4 \pm 44,8$ мг%; $p=0,0004$ при ОКС). При этом у больных с ОКС выявлены достоверно наиболее низкие уровни липопротеинов низкой плотности как по сравнению с пациентами стабильной стенокардией ($123,6 \pm 27,4 < 145,1 \pm 43,2$ мг%; $p=0,002$), так и по сравнению с группой контроля ($123,6 \pm 27,4 < 137,8 \pm 28,8$ мг%; $p=0,01$).

С целью изучения особенностей иммунологического реагирования было проведено определение уровня С-реактивного белка и титра IgG антител к *Helicobacter pylori*. У больных ИБС, как при обострении, так и при стабильном течении, по сравнению с контрольной группой достоверно выше уровни С-реактивного белка ($26,9 \pm 20,3 > 8,9 \pm 11,0$ мг/дл; $p=0,000001$ и $18,9 \pm 23,7 > 8,9 \pm 11,0$ мг/дл; $p=0,01$, соответственно). Выявленные изменения крови наблюдались на фоне достоверно более высоких титров антител к *Helicobacter pylori* у больных ОКС по сравнению с пациентами как со стабильной стенокардией напряжения ($191,2 \pm 85,9 > 108,2 \pm 100,1$ ед/мл; $p=0,0001$), так и с группой контроля ($191,2 \pm 85,9 > 106,8 \pm 69,0$ ед/мл; $p=0,000001$). Серопозитивность к *Helicobacter pylori* (наличие антител) диа-



Таблица 2.

Результаты исследования общего анализа крови обследованных больных

Показатели	I Острый коронарный синдром (n=75)	II Стабильная стенокардия напряжения (n=75)	III Отсутствие ИБС (n=50)	p
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	8,4 $\pm$ 3,4	6,9 $\pm$ 1,7	5,8 $\pm$ 1,4	^{I-II} 0,001 ^{I-III} 0,000005 ^{II-III} 0,0006
Нейтрофилы, %	62,3 $\pm$ 9,0	60,3 $\pm$ 8,5	58,9 $\pm$ 7,6	^{I-II} 0,03
Палочкоядерные, %	1,8 $\pm$ 1,9	1,8 $\pm$ 1,6	1,3 $\pm$ 1,2	нд
Сегментоядерные, %	60,3 $\pm$ 8,6	58,4 $\pm$ 8,4	57,5 $\pm$ 7,8	нд
Базофилы, %	0,3 $\pm$ 0,6	0,1 $\pm$ 0,4	0,1 $\pm$ 0,4	^{I-II} 0,02
Эозинофилы, %	2,0 $\pm$ 2,1	1,7 $\pm$ 1,4	1,7 $\pm$ 1,5	нд
Лимфоциты, %	28,0 $\pm$ 8,1	30,4 $\pm$ 7,7	30,6 $\pm$ 6,5	нд
Моноциты, %	6,9 $\pm$ 2,8	7,2 $\pm$ 2,8	7,5 $\pm$ 2,9	нд
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	4,6 $\pm$ 0,4	4,6 $\pm$ 0,5	4,6 $\pm$ 0,4	нд
Гемоглобин, г/л	140,4 $\pm$ 14,4	142,0 $\pm$ 18,0	142,5 $\pm$ 15,5	нд
СОЭ, мм/ч	13,7 $\pm$ 10,4	10,2 $\pm$ 10,3	5,8 $\pm$ 4,9	^{I-II} 0,04 ^{I-III} 0,000004 ^{II-III} 0,007

Таблица 3.

Результаты исследования липидного спектра крови обследованных больных

Показатели	I Острый коронарный синдром (n=75)	II Стабильная стенокардия напряжения (n=75)	III Отсутствие ИБС (n=50)	p
Триглицериды, мг%	160,4 $\pm$ 61,2	166,4 $\pm$ 66,0	122,4 $\pm$ 44,8	^{I-III} 0,0004 ^{II-III} 0,0001
Холестерин, мг%	216,3 $\pm$ 46,8	228,2 $\pm$ 43,4	217,7 $\pm$ 40,0	нд
ЛПВП, мг%	50,2 $\pm$ 10,7	47,6 $\pm$ 8,0	52,2 $\pm$ 10,2	^{II-III} 0,02
ЛПНП, мг%	123,6 $\pm$ 27,4	145,1 $\pm$ 43,2	137,8 $\pm$ 28,8	^{I-II} 0,002 ^{I-III} 0,01
Коэффициент атерогенности	3,3 $\pm$ 1,1	3,6 $\pm$ 1,5	3,1 $\pm$ 1,3	нд

гностирована у 70 (93,4%) больных с ОКС, 68 (90,7%) пациентов стабильной стенокардией напряжения и 45 (90%) пациентов контрольной группы.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования выявили наличие связи между развитием обострения ИБС и гастродуоденальной патологией, которую необходимо считать неблагоприятным фактором развития и течения ИБС [10, 11]. В других исследованиях сочетание язвенной болезни и ИБС отмечалось у 49-85% больных и в 65% случаев совпадало с обострением ИБС [12, 13], что позволяет напомнить слова Потэна: «Если больной жалуется на сердце, исследуйте ему желудок» [14].

В патогенезе обострения ИБС роль ключевого звена отводят воспалительным реакциям, имеющим системный характер с повышением уровней в крови маркеров и медиаторов воспаления [15, 16]. Данные литературы свидетельствуют, что количество лейкоцитов [17] и уровень С-реактивного белка [18, 19, 20] в крови являются независимыми прогностическими факторами развития инфаркта миокарда.

Наличие лабораторных показателей системного воспалительного процесса у обследованных пациентов сопряжено с изменениями липидного спектра у больных с ОКС и свидетельствует об активации процесса перекисного окисления липидов. Наблюдаемое при этом снижение уровня ЛПНП является неблагоприятным признаком увеличения циркулирующих иммунных комплексов, состоящих из иммуноглобулинов (вырабатываемых на антигенные структуры липополисахаридов бактериальной стенки) и адсорбированных с ними ЛПНП [21, 22].

Инфекция *Helicobacter pylori* признана этиологическим фактором ряда внежелудочных заболеваний [23-25]. Антигенная стимуляция *Helicobacter pylori* сопровождается повышенным синтезом циркулирующих антихеликобактерных антител, служащих отражением системной реакции иммунной системы на локальное повреждение в желудке, ассоциированное с *Helicobacter pylori*. Повышение содержания антихеликобактерных антител является диагностическим критерием хеликобактериоза, а увеличение уровня IgG антител к *Helicobacter pylori* отражает интенсивность воспалительных процессов



[26, 27]. Предложено считать IgG-серопозитивность к *Helicobacter pylori* проявлением ассоциации инфекции *Helicobacter pylori* и острого инфаркта миокарда, независимой от классических коронарных факторов риска [28] и свидетельством этиопатогенетической роли инфекции *Helicobacter pylori* в развитии атеротромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний [29, 30, 31]. Серопозитивность к *Helicobacter pylori* ассоциируется с повышением уровней С-реактивного белка, молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), эндотелиальной дисфункцией [32, 33] и более высокой распространенностью ИБС и развитием острого инфаркта миокарда [34]. Цитотоксичные *SagA* штаммы *Helicobacter pylori*, характерные для язвенной болезни, рассматриваются в качестве патогенетического фактора развития атеросклероза [35] и чаще выявляются у больных ИБС [36]. Более того, проведение эрадикационной терапии у больных ИБС снижает повышенные уровни фибриногена [37] и уменьшает количество повторных острых коронарных событий [38-40].

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующее

Заключение

Наличие в анамнезе у больных ИБС *Helicobacter pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии увеличивает вероятность развития неблагоприятных исходов. Выявляемые у больных ИБС признаки системного воспалительного процесса при повышении титра антител к инфекции *Helicobacter pylori* ассоциируются с нестабильным течением ишемической болезни сердца. Возрастание титра антител к *Helicobacter pylori* у больных ИБС свидетельствует о прогрессировании хеликобактериоза и является предиктором нестабильного течения ИБС. Следовательно, назначение курса эрадикационной терапии данным больным может рассматриваться в качестве фактора, способствующего стабилизации течения ИБС и профилактики возникновения неблагоприятных исходов.

ЛИТЕРАТУРА

- Wyrobiec G., Helewski K., Stepień M. Ischemic heart disease and chronic *Helicobacter pylori* infection — present views. *Wiad Lek* 2001; 54 (11-12): 684-692.
- Pellicano R., Fagoonee S., Rizzetto M., Ponzetto A. *Helicobacter pylori* and coronary heart disease: which directions for future studies? *Crit Rev Microbiol* 2003; 29 (4): 351-359.
- Strachan D.P. Non-gastrointestinal consequences of *Helicobacter pylori* infection. *Br Med Bull* 1998; 54 (1): 87-93.
- Schoecksnadel K., Frick B., Wirleitner C., Winkler C. et al. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation. *Curr Pharm Biotechnol* 2004; 5 (1): 107-118.
- Strandberg T.E., Tilvis R.S., Vuoristo M. et al. Проспективное исследование сероположительности *Helicobacter pylori* и сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых. *Gastroenterology Hepatology (update)* 1997; 3: 2.
- Patel P., Menall M.A. et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *Br Med J* 1995; 311: 711-714.
- O'Donnell C.J., Levy D. Weighing the evidence for infection as a risk factor for coronary heart disease. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2 (4): 280-287.
- Pellicano R., Peyre S., Astegiano M., Oliaro E. et al. Updated review (2006) on *Helicobacter pylori* as a potential target for the therapy of ischemic heart disease. *Panminerva Med* 2006; 48 (4): 241-246.
- Braunwald E., Jones R.H., Mark D.B. Diagnosing and Managing Unstable Angina. *Circulation* 1994; 89: 1449-1468.
- Игнатъева Т.П., Тувалева Л.С., Курамшина О.А. Заболевания желудочно-кишечного тракта как фактор риска развития ишемической болезни сердца. — *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2004; 1: 122.
- Куимов А.Д., Кривошеев А.Б., Хван Л.А. Клинические особенности язвенной болезни, ассоциированной с ИБС. — *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2004; 1: 124.
- Медведев В.Н., Ивкова И.А., Медведева В.Н., Овечкина Л.В., Инберг Л.М. Диагностика и лечение больных язвенной болезнью желудка в сочетании с ИБС и артериальной гипертонией. — *Российский гастроэнтерологический журнал* 2001; 2: 136.
- Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Горюновская И.Г., Чикунова Б.З., Морозов И.А. Язвенная болезнь у пожилых. — *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2004; 1: 125.
- Крылов А.А. Язвенная болезнь в сочетании с другой патологией. Клинические проявления, течение, терапия. — *Терапевтический архив* 1992; 2: 121-124.
- Rader D.I. Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med* 2000; 326, 343: 1179-1182.
- Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E. et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 323, 432: 836-843.
- Кремнева Л.В. Лейкоцитоз как показатель риска ИБС и ее обострений (обзор). — *Терапевтический архив* 2004; 11: 30-35.
- Насонов Е.Л. Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного белка. — *Кардиология*, 1999; 2: 81-85.
- Mash F., Lovis C., Gaspoz J.M. et al. C-reactive protein as a marker for acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 1997; 18, 9: 1897-1902.
- Карпов Ю.А., Сорокин Е.В., Фомичева О.А. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы. — «Сердце»: журнал для практикующих врачей 2003; 4: 190-192.
- Кульберг А.Я. Молекулярная иммунология. — М.: Высшая школа, 1985; 423.
- Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Власенко В.К. Микрофлора кишечника у больных хронической сердечной недостаточностью как возможный фактор возникновения и генерализации системного воспаления. — *Журнал «Сердечная недостаточность»*, 2003; 5: 256-260.
- Franceschi F., Roccarina D., Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Minerva Med* 2006; 97 (1): 39-45.
- Franceschi F., Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007; 21 (2): 325-34.
- Suzuki H., Marshall B.J., Hibi T. Overview: *Helicobacter pylori* and extragastric disease. *Int J Hematol* 2006; 84 (4): 291-300.
- Царегородцева Т.М., Серова Т.И., Трубицына И.Е., Клишина М.В., Дубцова Е.А., Лазебник Л.Б. Специфические антитела к *Helicobacter pylori* при болезнях органов пищеварения. — *Медицинская иммунология* 2004; 3-5: 346.
- Лазебник Л.Б., Царегородцева Т.М., Серова Т.И., Соколова Г.Н., Клишина М.В., Губина А.В. Антитела к *Helicobacter pylori* при болезнях желудка. — *Терапевтический архив*, 2006; 2: 15-19.
- Kinjo K., Sato H., Shiotani I., Kurotobi T. et al. Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its link to coronary risk factors in Japanese patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2002; 66 (9): 805-810.
- Martines Torres A., Martines Gaensly M. *Helicobacter pylori*: a new cardiovascular risk factor? *Rev Esp Cardiol* 2002; 55 (6): 652-656.
- Fraser A.G., Scragg R.K., Cox B., Jackson R.T. *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* and myocardial infarction. *Intern Med J* 2003; 33 (7): 267-272.

Полный список литературы на сайтах
www.mfvt.ru, www.pmarchive.ru