

Патогенез синтропии хеликобактериоза и ишемической болезни сердца

О.Н. Павлов

НУЗ Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО “Российские железные дороги”.
Ярославль, Россия

Helicobacteriosis and coronary heart disease: synthropic pathogenesis

O.N. Pavlov

Railway Clinical Hospital, Yaroslavl Railway Station. Yaroslavl, Russia

Цель. Изучить эндоскопические и морфологические особенности слизистой оболочки желудка, состояние кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и антиокислительной защиты у больных в зависимости от течения ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследованы 92 пациента с ИБС и 20 пациентов без инструментально доказанной ИБС в качестве группы контроля. Всем больным выполнены фиброэзофагогастродуоденоскопия, морфологическое исследование гастробиоптатов, определение кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и антиокислительного статуса крови, активности перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Результаты. При нестабильном течении ИБС чаще диагностируется хронический атрофический пангастрит, сопровождающийся нарушениями моторики, микроциркуляции и эрозиями слизистой оболочки желудка. Увеличение степени обсеменения *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка и активности хронического гастрита, вне зависимости от наличия обострения ИБС, сопровождается угнетением антиокислительной защиты на фоне повышения уровня циркулирующих иммунных комплексов и активизации процесса ПОЛ.

Заключение. Рост степени обсеменения *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка у больных с нестабильным течением ИБС ассоциируется с развитием повторных коронарных событий в течение года наблюдения.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, гастрит, антиоксиданты, ишемическая болезнь сердца.

Aim. To study endoscopic and morphological features of gastric mucosa, oxygen-dependent metabolism of leukocytes and antioxidant potential in patients with varying clinical course of coronary heart disease (CHD).

Material and methods. In total, 92 CHD patients and 20 controls without verified CHD diagnosis were examined. All participants underwent fibrogastroesophagoduodenoscopy and the assessment of gastric biopsy morphology, oxygen-dependent leukocyte metabolism, blood antioxidant potential and lipid peroxidation (LPO) activity.

Results. Unstable CHD course was often associated with chronic atrophic pangastritis, motoric and microcirculatory disturbances, as well as gastric mucosa erosions. Heavier gastric mucosa invasion with *Helicobacter pylori* and higher activity of chronic gastritis were linked, regardless of CHD clinical course, to reduced antioxidant potential, activated LPO and increased levels of circulating immune complexes.

Conclusion. Heavier gastric mucosa invasion with *Helicobacter pylori* in patients with unstable CHD clinical course was characterized with higher incidence of repeat coronary events during the next 12 months.

Key words: *Helicobacter pylori*, gastritis, antioxidants, coronary heart disease.

Проблема сочетания патологии пищеварительной и сердечно-сосудистой систем привлекает внимание исследователей в аспекте однородности патогенетических звеньев, вызывающих “окислительный стресс” путем активации фагоцитов, про-

дуцирующих активные формы кислорода. Известно участие лейкоцитов в развитии воспалительной реакции при адгезии на слизистой оболочке желудка *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и в обострении ишемической болезни сердца (ИБС). *H. pylori* включа-

©Павлов О.Н., 2009
Тел.: (4852) 79–96–80
E-mail: fil@yma.ac.ru;
algold2007@rambler.ru

[Павлов О.Н. – врач-эндоскопист эндоскопического отделения].

ются в патологический процесс при хронических гастроуденальных заболеваниях посредством индукции кислородных радикалов в фагоцитах и угнетения системы антиокислительной защиты (АОЗ) [1] с активацией гуморального звена иммунитета [2,3]. У 84,5% *H. pylori*-положительных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) обнаружены антитела против VacA и CagA штаммов [4]. Для иммунологического ответа макроорганизма на инфицирование *Helicobacter pylori* характерно образование провоспалительных цитокинов, вырабатываемых лимфоцитами, инфильтрирующими слизистую оболочку желудка в ответ на микробную адгезию [5,6]. В иммунной системе слизистых оболочек, структурной основой которых является mucosal-associated lymphoid tissue (MALT) – лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками, MALT-лимфоциты постоянно мигрируют, следствием чего является генерализация иммунного ответа во всех слизистых оболочках, вне зависимости от очага антигенного стимула. В индуктивных зонах происходит презентация антигена; антиген-представляющие клетки и антиген-реактивные Т- и В-лимфоциты поступают в лимфоциркуляцию, затем попадают в системный кровоток, а оттуда мигрируют в собственную пластинку слизистой оболочки [7]. Инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами стимулируется как непосредственно *H. pylori*, которые выделяют водорастворимый белок, активирующий нейтрофилы, так и опосредовано, путем стимуляции секреции интерлейкина-8 эпителиоцитами желудка, и запуском всего воспалительного каскада реакции активации компонента через C₃-рецепторы с секрецией различных цитокинов, играющих ключевую роль в развитии “окислительного стресса” при обострении ИБС [8]. *H. pylori* оказывают депрессивное действие на лимфоцитарное звено иммунитета за счет действия липополисахарида наружной мембраны (LPS) и экспрессии на ней антигенов, по структуре близких к человеческим антигенам группы крови, что обуславливает возникновение перекрестной иммуннизации. Поскольку Lewis-антигены экспрессируются неизменной слизистой оболочкой желудка, то в ходе *H. pylori*-инфекционного процесса появляются антитела к слизистой оболочке желудка, т. е. реализуется аутоиммунный компонент в патогенезе *H. pylori*-ассоциированных заболеваний [9]. При *H. pylori*-инфекции пищеварительного тракта персистирующая антигенная агрессия образуют значительное количество циркулирующих иммунных комплексов [10]. Иммуногенными свойствами обладает уреаза, продуцируемая *H. pylori* в большом количестве и являющаяся сильным фактором хемотаксиса для моноцитов и лейкоцитов, которые выделяют цитокины и образуют свободные радикалы. Возникает иммунная реакция, направленная против микроорганизма. Однако *H. pylori* выраба-

тывают супероксиддисмутазу (СОД), препятствующую контакту с лейкоцитами, и каталазу, тормозящую фагоцитозу, которая нейтрализует H₂O₂ в фагоцитарных вакуолях, и таким образом, предохраняет микроорганизм от действия метаболитов реактивного кислорода. Реактивные формы кислорода и миелопероксидаза активированных лейкоцитов повреждают эндотелий мелких сосудов и вызывают нарушения микроциркуляции (МЦ), агрегацию кровяных пластинок [11]. Наличие сахарного диабета (СД) значительно утяжеляет течение ИБС вследствие развития микро- и макроангиопатий. Основные механизмы, определяющие развитие ангиопатий – эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс (ОС) и нарушение реологических свойств крови. Гипергликемия приводит к интенсивному выделению свободных радикалов кислорода и провоцирующих ОС, который способствует развитию микроангиопатий при СД 2 типа (СД-2) [12]. У больных СД часто наблюдается высокая степень обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка, сопровождающаяся образованием антител к париетальным клеткам [13,10].

Таким образом, предполагается, что персистирующая инфекция *H. pylori*, поддерживающая иммунокомплексное воспаление, может явиться причиной нестабильного течения ИБС.

Целью данного исследования было изучение эндоскопических и морфологических особенностей слизистой оболочки желудка, состояния кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и АОЗ у больных в зависимости от течения ИБС.

Материал и методы

В исследование были включены 112 больных, госпитализированных в кардиологическое и терапевтическое отделения Дорожной клинической больницы. Из них 92 (82,1%) пациента с ИБС, среди которых 62 (55,4%) больных были с обострением ИБС – нестабильная стенокардия (НС), инфаркт миокарда без и с зубцом Q (неQ-ИМ и Q-ИМ), 30 (26,8%) – со стабильной стенокардией напряжения (ССН). Среди больных с обострением ИБС или острым коронарным синдромом (ОКС) 30 (26,8%) имели сопутствующий СД-2. Группу контроля (ГК) составили 20 (17,9%) пациентов без ИБС, поступивших в стационар для медицинского обследования работников железнодорожного транспорта. Средний возраст больных ИБС, включенных в исследование составлял 63,3±9,2 года, в ГК 54,2±6,8 года.

Пациентам с клинически установленной ИБС для верификации диагноза и коррекции медикаментозной терапии назначали эндоскопическое обследование, включая фиброэзофагогастроуденоскопию с множественными биопсиями слизистой оболочки желудка из антрального и субкардиального отделов; цитологическое и гистологическое исследования биопсийного материала с оценкой морфологических изменений по визуально-аналоговой шкале согласно требованиям

Таблица 1
Клиническая характеристика больных ИБС (n=92)

Показатели	Всего больных ИБС n (%)
Возраст, годы (m±SD)	63,3±9,2
Количество мужчин	48 (52,1)
ССН:	30 (32,6)
- I ФК	1 (3,3)
- II ФК	18 (60)
- III ФК	11 (36,7)
НС:	40 (43,5)
- I В класс	5 (12,5)
- II В класс	5 (12,5)
- III В класс	30 (75)
ИМ	22 (23,9)
Q-ИМ	15 (16,3)
СД-2:	34 (36,9)
- длительность СД, годы *	10,2 (0; 24)
В анамнезе:	
- ИМ	34 (36,9)
- АГ	71 (77,1)
- аритмия на ЭКГ	25 (27,1)
- ожирение	22 (23,9)
- курение	16 (17,3)
- хронический бронхит	9 (9,7)
- хронический гастрит	47 (51)
- язвенная болезнь	10 (10,8)

Примечание: * – указана медиана, в скобках min и max значение; ФК – функциональный класс согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов.

Модифицированной Сиднейской Системы градации гастрита. Для определения синтеза нейтрофилами (НФ) супероксидного анион-радикала использовали спонтанный и стимулированный НСТ-тест. Активность АОЗ оценивали по уровням каталазы и СОД в плазме крови, глутатионредуктазы в нейтрофилах; ПОЛ – по уровню малонового диальдегида (МДА) плазмы. Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли по методу Digean A. и Mayer B. (1977) в модификации В. Гашковой и соавт.

При статистической обработке данных использовали статистический пакет Statistica 6,0 (StatSoft, Inc.). Результаты исследований представлены в виде mean ± sd (медиана ± стандартное отклонение). Сравнение непрерывных величин с нормальным распределением проводилось с помощью парного *t*-теста. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ выживаемости выполнен методом Kaplan-Meier.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика обследованных больных ИБС представлена в таблице 1. Из 92 пациентов с ИБС 22 (23,9%) были с ИМ, в т.ч. Q-ИМ на электрокардиограмме (ЭКГ) – 15 (16,3%) больных. Обследованы 70 (76,1%) пациентов со стенокардией: 30 (32,6%) – со ССН и 40 (43,5%) с НС. Количество мужчин и женщин в обследованных группах было примерно равным. Из анамнеза выяв-

лено, что ИБС часто сочеталась с артериальной гипертензией (АГ) – у 71 (77,1%) больных и хроническим гастритом – у 47 (51%). 34 (36,9%) больных ранее перенесли ИМ. Из общего числа пациентов с ИБС у 34 (36,9%) был сопутствующий СД-2.

При сравнительном анализе результатов эндоскопического исследования (таблица 2), у больных ИБС недостаточность кардиального жома и ослабленная перистальтика достоверно чаще наблюдались при обострении ИБС, особенно при наличии СД. У пациентов без ИБС ослабленная перистальтика диагностирована только в 10%. У больных с ОКС (с и без СД) повышенное слизиобразование в желудке выявлялось достоверно чаще, чем у больных ССН или пациентов без ИБС. У этих же больных достоверно чаще визуально определялись нарушения МЦ слизистой оболочки желудка в виде петехий. Атрофия слизистой оболочки желудка у пациентов без ИБС в 85% определялась в нижних отделах, а во всех отделах только у 10% больных, что меньше, чем при всех формах ИБС. Таким образом, по данным фиброэзофагогастроуденоскопии у больных с ОКС чаще наблюдались атрофические изменения слизистой оболочки всех отделов желудка с нарушением иннервации и МЦ, сопровождавшиеся при наличии СД эрозиями антрального отдела и признаками панкреатопатии.

С целью изучения морфологических особенностей были проанализированы результаты цитологического и гистологического исследований гастро-биоптатов в каждой группе больных. У пациентов без ИБС по данным цитологии преобладала средняя степень обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка (55%), при этом *H. pylori* отсутствовал в антральном отделе в 15%, а в фундальном – в 45% случаев. По данным гистологии в антральном отделе желудка достоверно чаще наблюдалась слабая степень обсеменения слизистой оболочки *H. pylori* (60%), причем сильная степень обсеменения отсутствовала во всех отделах желудка. Важным показателем являлась слабая активность воспаления во всех отделах желудка с достоверным преобладанием отсутствия нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки его у 60% больных в антральном и 65% в фундальном отделах. Атрофические процессы имели преимущественно антральную локализацию. Таким образом, у пациентов без ИБС диагностировали преимущественно антральный гастрит с минимальной активностью и невысокой степенью обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки дистального отдела желудка.

У больных со ССН по данным цитологии достоверно чаще имела место сильная степень обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка, чем средняя – 50% > 16,6% ($p = 0,006$) и слабая степень – 50% > 6,6% ($p = 0,0002$), с такой же тенденцией в фундальном отделе – 36,6% > 30% > 6,6%. Отмечена обратная пропорциональность степени

Таблица 2

Сравнительная характеристика результатов фиброэзофагогастродуоденоскопии обследованных больных

Показатели	I Отсутствие ИБС (n=20)	II ССН (n=30)	III ОКС без СД (n=32)	IV ОКС с СД (n=30)
Недостаточность кардиального жома	11 (55)	7 (23,3)	21 (66,6)**	29 (96,6)^^ ^^ ^^^ ***
Желчь (наличие)	8 (40)	15 (50)	7 (21,8)	7 (23,3)
Слизь (наличие)	8 (40)	13 (43,3)	27 (84,3)^**	29 (96,6)^^ ^^ ^^^
Перистальтика:				
- нормальная	17 (85)	24 (80)	14 (43,7)^**	2 (6,6)^^ ^^ ^^^ ***
- ослабленная	2 (10)	5 (16,6)	17 (53,1)^**	28 (93,3)^^ ^^ ^^^ ***
Атрофия СОЖ:				
- нижние отделы	17 (85)	19 (63,3)	22 (68,7)	14 (46,6)^^
- все отделы	2 (10)	11 (36,6)	10 (31,2)	16 (53,3)^^
Гиперемия СОЖ:				
- очаговая	4 (20)	5 (16,6)	11 (34,3)	7 (23,3)
- складок	0 (0)	0 (0)	1 (3,1)	2 (6,6)
- диффузная	0 (0)	2 (6,6)	1 (3,1)	0 (0)
Эрозии СОЖ:				
- единичные	3 (15)	5 (16,6)	6 (18,7)	15 (50) ^^ ^^^ ***
- множественные	0 (0)	2 (6,6)	2 (6,2)	8 (26,6)
- антральные	3 (15)	5 (16,6)	7 (21,8)	23 (76,6)^^ ^^ ^^^ ***
- фундальные	0 (0)	2 (6,6)	1 (3,1)	1 (3,3)
Гиперплазия СОЖ:				
- антральный отдел	1 (5)	4 (13,3)	5 (15,6)	11 (36,6)
- фундальный отдел	0 (0)	2 (6,6)	0 (0)	0 (0)
Петехии СОЖ	0 (0)	3 (10)	12 (37,5)^	12 (40)^^ ^^ ^^^
Патология двенадцатиперстной кишки:				
- расширена	1 (5)	2 (6,6)	1 (3,1)	7 (23,3)
- панкреатопатия	0 (0)	1 (3,3)	6 (18,7)	20 (66,6)^^ ^^ ^^^ ***
- бульбит	2 (10)	4 (13,3)	5 (15,6)	1 (3,3)
- рубцы	0 (0)	2 (6,6)	0 (0)	5 (16,6)
- дуоденит	1 (5)	4 (13,3)	3 (9,3)	1 (3,3)
- язва ДПК	0 (0)	3 (10)	1 (3,1)	1 (3,3)
Язва желудка	1 (5)	2 (6,6)	1 (3,1)	2 (6,6)
Эзофагит	1 (5)	4 (13,3)	0 (0)	2 (6,6)

Примечание: в скобках указаны проценты; достоверность различия при $p < 0,01$ между группами:

* – I и II; ** – II и III; *** – III и IV; ^ – I и III; ^^ – I и IV; ^^ ^ – II и IV; СОЖ – слизистая оболочка желудка.

Таблица 3

Кислород-зависимый метаболизм нейтрофилов и АОЗ у больных, включенных в исследование

Показатели	(n=20)	ИБС (n=92)	p
Спонтанный НСТ-тест, нмоль восст. НСТ	116,6±11,1	104,1±19,4	нд
Стимулированный НСТ-тест (FcR), нмоль восст. НСТ	129,6±21,0	111,7±28,0	нд
Стимулированный НСТ-тест (C3R), нмоль восст. НСТ	119,0±8,8	118,0±26,1	нд
МПО нейтрофилов, SED	23,1±8,7	14,7±8,7	0,04
Глутатионредуктаза нейтрофилов, нмоль • л ⁻¹ • сек ⁻¹	118,6±141,0	37,7±37,3	0,003
Каталаза плазмы, мкат/л	402,2±143,5	470,4±240,7	нд
СОД плазмы, SED	2,1±1,4	2,0±1,3	нд
Циркулирующие иммунные комплексы, у.е.	71,2±11,9	86,7±79,0	нд
МДА, мкмоль/л	43,6±9,3	62,0±19,5	0,04

Таблица 4

Сравнительная характеристика результатов исследования кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и АОЗ обследованных больных в зависимости от степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка

Показатели	Степень обсеменения <i>H. pylori</i> слизистой оболочки			
	I Отсутствует (n=25)	II Слабая (n=33)	III Средняя (n=24)	IV Сильная (n=30)
Спонтанный НСТ-тест, нмоль восст. НСТ	113,1±19,7	105,2±21,5	105,7±17,8	100,3±16,6**
Стимулированный НСТ-тест (FcR), нмоль восст. НСТ	117,7±15,3	114,6±37,3	107,3±30,0	113,1±18,7
Стимулированный НСТ-тест (C3R), нмоль восст. НСТ	130,3±30,9	110,4±22,0	108,8±23,5	124,5±24,8
МПО нейтрофилов, SED	19,6±10,5	16,8±8,4	14,4±6,0*	12,4±9,6**
Глутатионредуктаза нейтрофилов, нмоль • л ⁻¹ • сек ⁻¹	59,5±55,8	45,1±47,6	63,8±123,4	34,1±30,2**
Каталаза плазмы, мкат/л	543,6±283,6	473,3±253,8	511,0±194,2	377,9±190,8**
СОД плазмы, SED	2,1±1,3	2,0±1,1	2,1±1,2	2,0±1,7
ЦИК, у.е.	73,1±75,5	75,6±56,4	93,4±81,7	100,0±94,5
МДА, мкмоль/л	53,3±11,5	51,5±13,1	66,1±23,5	70,8±22,0**^
СРБ, мкг/дл	1,8±4,0	21,9±37,0	20,1±48,9	31,8±38,5**

Примечание: достоверность различия при $p < 0,05$ между группами: * – I и III; ** – I и IV; ^ – II и IV.

обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки желудка активности гастрита, которая отсутствовала в 33,3% и 43,3%, соответственно, в антральном и фундальном отделах, с достоверным преобладанием слабой степени инфильтрации полиморфноядерных лейкоцитов. У 90% больных этой группы в антральном и 83,3% в фундальном отделах желудка наблюдали атрофию слизистой оболочки. Таким образом, у больных стабильной ИБС хроническое воспаление слизистой оболочки всех отделов желудка с нарастанием атрофических изменений протекает на фоне увеличения степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки желудка с преобладанием слабой активности воспалительного ответа.

В группе пациентов с ОКС без сопутствующего СД *H. pylori* диагностировали цитологическим методом в 81,3%, гистологическим – в 78,2%. По данным цитологии, чаще встречалась сильная степень обсеменения слизистой оболочки антрального отдела (40,6% > 25% > 15,6%), с преобладанием слабой (43,7%) и средней (21,8%) степени активности гастрита на фоне достоверной мононуклеарной инфильтрации средней степени в антральном отделе у 62,5% больных. Атрофия слизистой оболочки в антральном и фундальном отделах желудка обнаружена в 71,9% с преобладанием слабой – 34,3% и 31,2% и средней – 31,2% и 37,5% степеней, соответственно. Из анализа данных морфологического исследования следует, что для больных с ОКС без СД характерен атрофический пангастрит с преобладанием средней и сильной степеней обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки преимущественно антрального отдела желудка, сопровождающийся слабой степенью ее инфильтрации нейтрофилами и постепенным нарастанием инфильтрации мононуклеарными клетками.

Морфологическое исследование у больных с ОКС и сопутствующим СД выявило наличие *H.*

pylori в зависимости от отделов и методов диагностики в 93,4–100% с достоверным преобладанием сильной степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки всех отделов желудка. Увеличение степени обсеменения слизистой оболочки желудка *H. pylori* сопровождалось нарастанием активности – нейтрофильная инфильтрация у 96,7% в антральном и у 66,7% в фундальном отделах, и выраженности хронического воспаления – мононуклеарная инфильтрация слизистой оболочки у 100% в антральном и у 96,7% в фундальном отделах желудка. Перечисленные воспалительные изменения происходили на фоне атрофии слизистой оболочки желудка, с достоверным преимуществом средней степени атрофии в антральном и слабой в фундальном отделах желудка. Таким образом, у большинства больных с ОКС и СД-2 значительно чаще, чем у других обследованных пациентов наблюдается сильная степень обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки всех отделов желудка на фоне ее атрофии и активности хронического воспаления.

Результаты сравнения обследованных групп позволяют сделать вывод, что развитие и дестабилизация ИБС ассоциированы с прогрессированием хеликобактерного гастрита, имеющего длительное течение, характеризующегося увеличением площади и степени обсеменения слизистой оболочки желудка *H. pylori* и сопровождающегося усилением активности хронического воспалительного процесса в желудке.

При исследовании кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и АОЗ (таблица 3) у больных ИБС, по сравнению с пациентами без ИБС, обнаружено недостоверное снижение как спонтанного, так и стимулированного НСТ-теста на фоне достоверного уменьшения содержания миелопероксидазы (МПО) и активности глутатионредуктазы в нейтрофилах, повышения в плазме крови уровней ЦИК

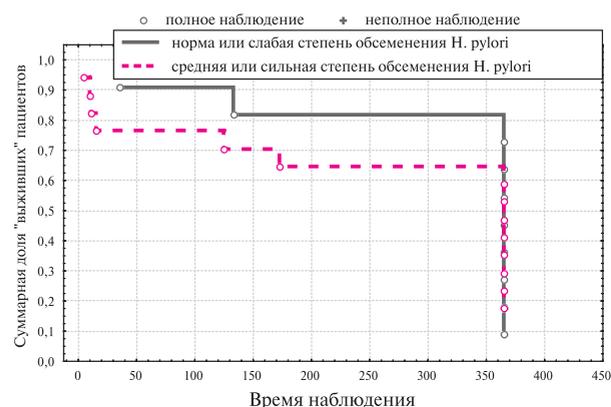


Рис. 1 Анализ «выживаемости» больных с ОКС в зависимости от степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка (Kaplan-Meier).

и МДА. У больных со стабильным течением ИБС в отличие от пациентов с ОКС достоверно уменьшился резерв образования суперокислительного анион-радикала нейтрофилами при стимуляции через FcR – $94,0 \pm 21,2 < 129,6 \pm 21,0$ нмоль восст. НСТ ($p=0,02$) и уменьшение содержания МПО в клетках – $7,1 \pm 3,8 < 23,1 \pm 8,7$ SED ($p=0,01$) на фоне значительного увеличения в крови уровня ЦИК – $169,6 \pm 63,1 > 71,2 \pm 11,9$ у.е. ($p=0,01$) по сравнению с контролем. У больных с ОКС независимо от наличия или отсутствия СД при поступлении в стационар наблюдалось достоверное увеличение ЦИК, МДА и снижение активности глутатионредуктазы по отношению к ГК. Уровень МПО также был снижен. Таким образом, по мере утяжеления течения ИБС наблюдается нарастание активности процесса ПОЛ и содержания ЦИК в крови, сопровождающееся увеличением дефицита глутатионредуктазы в нейтрофилах.

Изучение кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и АОЗ в зависимости от наличия и степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка (таблица 4) выявило связь увеличения степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка с нарастанием дефицита АОЗ, как в нейтрофилах, так и в плазме крови (гипоантиоксидантемия), на фоне активации процесса свободнорадикального окисления липидов (гиперлипипероксидемия) и роста ЦИК. Нарастание степени обсеменения *H. pylori* у всей группы больных характеризовалось достоверным снижением содержания в нейтрофилах МПО пропорционального степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки желудка. При сильной степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки наблюдалось максимальное угнетение активности глутатионредуктазы в нейтрофилах и каталазы в плазме крови, сопровождающееся снижением образования в нейтрофилах суперокислительного анион-радикала по данным спонтанного НСТ-теста. Прямая зависимость наблюдалась между уве-

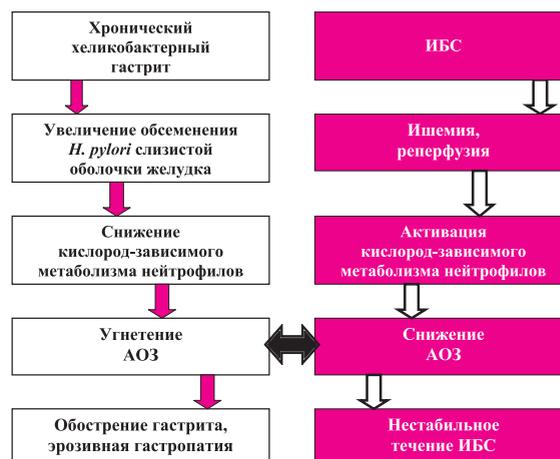


Рис. 2 Патогенез синтропии гастроудоденальной патологии и ИБС.

личением степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка и ростом уровней ЦИК, МДА и С-реактивного белка (СРБ). При этом имело место достоверное выраженное угнетение активности антиокислительных ферментов в нейтрофилах и плазме крови с возрастанием содержания ЦИК, МДА и СРБ у больных с нейтрофильной инфильтрацией слизистой оболочки желудка на фоне большей активации нейтрофилов через СЗР.

В течение года наблюдения после выписки из стационара у 29 (46,8%) пациентов с ОКС были зарегистрированы неблагоприятные исходы, в т.ч. 20 (32,2%) случаев повторной стенокардии покоя, 6 (9,6%) – развития ИМ и 2 (3,2%) случая наступления коронарной смерти. Количество развившихся повторных коронарных событий у больных с сопутствующим СД-2 было достоверно больше, чем у пациентов без СД – $63,3\% > 31,2\%$ ($p=0,01$). Оба случая коронарной смерти в течение года наблюдения были зарегистрированы у больных с ОКС без СД.

По данным фиброэзофагогастроудоденоскопии у больных с развившимися повторными коронарными событиями достоверно чаще находили недостаточность кардиального жома, ослабление перистальтики, множественные эрозии антрального отдела желудка на фоне гиперплазии слизистой оболочки и признаки панкреатопатии. Эти больные также чаще имели атрофию слизистой оболочки во всех отделах желудка и петехии его слизистой оболочки. У больных с неблагоприятными исходами чаще находили сильную степень обсеменения слизистой оболочки *H. pylori* во всех отделах желудка, особенно антральном, как по данным цитологии – $69\% > 51,5\%$, так и гистологии – $48,3\% > 24,2\%$ ($p=0,04$). При этом у больных с неблагоприятными исходами *H. pylori* обнаруживали чаще – по данным цитологии *H. pylori* отсутствовал в антральном отделе только в 10,3%, по данным гистологии в 3,5% случаев. У пациентов с повторными коронарными событиями также чаще наблю-

Таблица 5

Сравнительная характеристика динамики результатов исследования кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и АОЗ у больных с ОКС за время наблюдения в зависимости от степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка по данным гистологии

Показатели	<i>H. pylori</i> отсутствует (n=7)			Сильная степень обсеменения <i>H. pylori</i> (n=22)		
	При поступлении	При выписке	На момент исхода	При поступлении	При выписке	На момент исхода
Спонтанный НСТ-тест, нмоль восст. НСТ	109,8± 19,7	89,9± 2,2	87,4± 12,5	100,3± 16,6	113,3± 34,7	97,8± 12,3
Стимулированный НСТ-тест (FcR), нмоль восст. НСТ	117,6± 18,9	102,3± 26,0	111,1± 25,5	113,1± 18,7	110,7± 17,4	113,1± 18,0
Стимулированный НСТ-тест (C3R), нмоль восст. НСТ	123,3± 30,8	121,3± 29,5	116,7± 27,1	124,5± 24,8	128,2± 24,7	118,3± 25,8
МПО нейтрофилов, SED	22,5± 6,5	13,4± 4,3	10,3± 2,4	12,4± 9,6*	15,5± 9,1	12,2± 7,6
Глутатионредуктаза нейтрофилов, нмоль · л ⁻¹ · сек ⁻¹	39,0± 18,1	22,6± 21,7	34,2± 22,1	34,1± 30,2	66,4± 95,9	18,8± 17,6*
Каталаза плазмы, мкат/л	553,1± 356,9	218,7± 49,8	444,9± 211,3	377,9± 190,8	606,3± 186,7*	427,8± 193,7
СОД плазмы, SED	2,3± 1,3	2,0± 1,5	2,2± 1,0	2,0± 1,7	2,1± 1,2	2,6± 1,0
ЦИК, у.е.	30,0± 31,1	75,7± 46,4	72,3± 37,8	100,0± 94,5*	119,3± 92,2	125,0± 31,5*
МДА, мкмоль/л	53,8± 13,4	49,1± 9,7	42,3± 11,9	70,8± 22,0*	64,2± 18,1*	78± 25,4*

Примечание: * – при $p < 0,05$ между одинаковыми группами.

дали атрофию слизистой оболочки с преобладанием слабой степени в теле желудка – 58,6% > 33,3% ($p=0,04$). Результаты морфологического исследования гастробиоптатов у больных с неблагоприятными исходами сравнивали между собой для выяснения особенностей в зависимости от наличия у больных с ОКС СД-2. Такие пациенты чаще по результатам цитологии имели сильную степень обсеменения слизистой оболочки *H. Pylori*, преимущественно в антральном отделе желудка. По остальным показателям сравниваемые группы были однородны. Таким образом, эндоскопические и морфологические особенности позволяют сделать вывод о наличии связи между прогрессированием хеликобактерного атрофического пангастрита с сильной степенью обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки желудка, активностью хронического воспаления, сопровождающегося изменениями моторики, МЦ, эрозивной гастропатией и обострением ИБС. Такая зависимость наиболее выражена у больных ИМ с сопутствующим СД-2 и больных с развившимися неблагоприятными исходами.

При изучении иммунологических показателей у больных с неблагоприятными исходами отмечены достоверно более высокие показатели активации кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов по данным НСТ-теста при стимуляции особенно через СЗР и содержания МПО в нейтрофилах. Крайне важным является достоверное уменьшение у этих больных активности антиокислительных ферментов – глутатионредуктазы в нейтрофилах и каталазы в плазме крови на фоне роста содержания МДА и ЦИК на момент развития неблагоприятных исходов. Изучение в динамике результатов исследования кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и АОЗ у пациентов с ОКС и неблаго-

приятными исходами в зависимости от степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка (таблица 5) не обнаружило достоверных различий в активации кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов. Наличие сильной степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки желудка сопровождалось прямо пропорциональным ростом ЦИК и вторичных продуктов ПОЛ в крови, достоверно более высоких, чем при отсутствии *H. pylori*. Более низкий уровень глутатионредуктазы в нейтрофилах при поступлении у больных с сильной степенью обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка – $34,1 \pm 30,2 < 39,0 \pm 18,1$ нмоль · л⁻¹ · сек⁻¹ достоверно снижался на момент исхода – $18,8 \pm 17,6 < 34,2 \pm 22,1$ нмоль · л⁻¹ · сек⁻¹ ($p=0,006$).

Отдельно проанализирована выживаемость пациентов с ОКС в течение года наблюдения после выписки из стационара в зависимости от степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки желудка. При оценке вероятности развития неблагоприятных событий методом Kaplan-Meier (рисунок 1) выявлено, что у пациентов со средней и сильной степенями обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка по данным гистологии вне зависимости от наличия СД меньше суммарная доля “выживших”, т. е. высокий риск развития рецидива ИМ и коронарной смерти.

Таким образом, активация свободно-радикальных процессов и дефицит АОЗ у больных с ОКС связаны с развитием в последующем повторных коронарных событий. Наличие сильной степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка у больных с ОКС сопровождается снижением активности ферментов АОЗ, контролирующих образование липидных гидропероксидов. Результаты настоящего исследования позволяют схе-

матично отразить роль хеликобактериоза в обострении ИБС, индуцирующего коллапс АОЗ, который является связующим звеном патогенеза гастродуоденальной и коронарной патологии (рисунок 2).

Выводы

При нестабильном течении ИБС, в отличие от стабильного, чаще диагностируют хронический атрофический пангастрит, сопровождающийся нарушениями моторики, МЦ и эрозиями слизистой оболочки желудка.

Литература

1. Ивашкин В.Т. Гастродуоденальная патология и *Helicobacter pylori*. РМЖ 1995; 2(1): 18–9.
2. Ашкинази В.И., Маянская И.В., Толкачева Н.И. и др. Лейкоцит-модулирующая активность сыворотки крови у детей с гастроэнтерологическими заболеваниями. Эксперим клин гастроэнтер 2003; 1: 81.
3. Вахрушев Я.М., Никишина Е.В. К характеристике показателей лейкоцитарной активности у больных эрозивным гастродуоденитом, инфицированных пилорическим Хеликобактером. Росс гастроэнтерол ж 1999; 2: 85.
4. Rudi J, Kolb C, Maiwald M, et al. Антитела сыворотки против белков *Helicobacter pylori* VacA и CagA ассоциированы с повышенным риском развития аденокарциномы желудка. Gastroenterology & Hepatology 1998; 1: 5.
5. Щербак В.А., Колесниченко Л.Р. Динамика интерлейкинов при лечении детей, больных хроническим гастродуоденитом. Эксперим клин гастроэнтер 2003; 1: 120–1.
6. Дубцова Е.А., Соколова Г.Н., Царегородцева Т.М. Содержание и прогностическое значение цитокинов при язвенной болезни. Эксперим клин гастроэнтер 2003; 1: 90.
7. Беляков И.М. Иммунная система слизистых. Иммунология 1997; 4: 7–12.
8. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000; 7: 48–61.
9. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. Москва “Триада-Х” 1998.
10. Кононов А.В. Местный иммунный ответ на инфекцию *Helicobacter pylori*. Материалы 7-ой сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori* 27–28 мая 1998. Нижний Новгород 1998; 14–8.
11. Аруин Л.И. *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе язвенной болезни. Материалы 7-ой сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori* 27–28 мая 1998. Нижний Новгород 1998; 6–11.
12. Мычка В.Б., Горностаев В.В., Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2-го типа. Кардиология 2002; 4: 73–7.
13. Римарчук Г.В., Домникова О.С., Миронова О.С., Ивушкин С.А. Роль *Helicobacter pylori* в развитии гастродуоденальной патологии у детей, больных сахарным диабетом. Материалы 7-ой сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori* 27–28 мая 1998. Нижний Новгород 1998; 49.

Поступила 28/10–2009