

Инфекция *Helicobacter pylori* как фактор риска развития острого коронарного синдрома

О.Н. Павлов

НУЗ Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД». Ярославль, Россия

Helicobacter pylori infection as acute coronary syndrome risk factor

O.N. Pavlov

Yaroslavl Station Clinical Hospital. Yaroslavl, Russia

Цель. Изучить в сравнении лабораторные показатели периферической крови и данные морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка, проксимального отдела двенадцатиперстной кишки (ДПК) у больных в зависимости от течения ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследованы 150 больных ИБС — основная группа (ОГ) и 50 пациентов без инструментально доказанной ИБС в качестве группы контроля (ГК). Всем больным выполнены фиброэзофагогастродуоденоскопия, морфологическое исследование гастробиоптатов, изучены показатели клинического анализа крови, биохимического исследования крови и определен титр IgG антител к *Helicobacter pylori*.

Результаты. Развитие ИБС ассоциируется с длительно текущим хеликобактерным хроническим атрофическим пангастритом. Прогрессирование хеликобактериоза, обуславливающее в результате распространения *Helicobacter pylori* на все отделы желудка и ДПК активное хроническое воспаление, сопровождаемое признаками системного воспалительного процесса, является фактором дестабилизации ИБС.

Заключение. Рост титра антител к *Helicobacter pylori* у больных ИБС свидетельствует о прогрессировании хеликобактериоза и является предиктором нестабильного течения ИБС с высоким риском развития острого коронарного синдрома.

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

Aim. To compare laboratory parameters and biopsy morphology of gastric and proximal duodenal mucosa samples in patients with various clinical forms of coronary heart disease (CHD).

Material and methods. In total, 150 CHD patients were included in the main group (MG), and 50 individuals without diagnosed CHD were included in the control group (CG). All participants underwent gastroduodenoscopy, morphological examination of biopsy samples, general and biochemical blood assay, and measurement of *Helicobacter pylori* IgG antibody levels.

Results. CHD was linked to long-term, HP-associated chronic atrophic pangastritis. Progression of HP infection to all gastric and duodenal areas, active chronic inflammation, as well as systemic inflammation, could be risk factors of unstable CHD course.

Conclusion. In CHD patients, elevated levels of *Helicobacter pylori* antibodies point to progressing HP infection and act as a predictor of unstable CHD course, with high risk of acute coronary syndrome.

Key words: *Helicobacter pylori*, antibodies, inflammation, coronary heart disease.

В патогенезе атеросклеротического процесса наряду с эндотелиальной дисфункцией, артериальной гипертензией, нарушением метаболизма липидов, окислительным стрессом, аутоиммунным воспалением важную роль отводят хронической инфекции. Инфекция способствует индукции генерализованного воспаления с активацией фагоцитов и клеток эндотелия. Следствием данного процесса является синтез провоспалительных медиаторов, уровень которых

достоверно повышается при обострении ишемической болезни сердца (ИБС) и свидетельствует о системном воспалении [1, 2]. У больных ИБС независимо от изменений липидного обмена имеются нарушения иммунной системы [3], которые при прогрессировании и нестабильном течении стенокардии характеризуются увеличением продукции провоспалительных цитокинов, мононуклеарами периферической крови, обусловленными активацией Th1-лимфоцитов на фоне сниже-

©Павлов О.Н., 2010
E-mail: algold2007@rambler.ru;
zajcir@yandex.ru
Тел.: (4852) 79-96-80

[Павлов О.Н. — врач-эндоскопист].

ния функциональной активности Th2-лимфоцитов [4].

Хроническая инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), вызывая прогрессирование болезней органов пищеварения, индуцирует нарушение функциональной активности иммунной системы [5], сопровождаемое повышением содержания сывороточных и тканевых цитокинов с нарушением цитокинового баланса [6]. При этом увеличение сывороточных антител к *H. pylori* отражает степень колонизации *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка [7]. Высокая степень обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка связана с неблагоприятным течением ИБС, связанным с угнетением антиокислительной защиты в условиях активации процесса перекисного окисления липидов и роста уровня циркулирующих иммунных комплексов. [8]. Инфицирование *H. pylori* характеризуется повышением титров IgG, являющимся системным гуморальным иммунопатологическим ответом на антигенную стимуляцию и отражает интенсивность воспалительного процесса [9, 10]. *H. pylori* вызывает изменение в иммунном статусе по провоспалительному Th1-типу, при этом в мононуклеарных клетках периферической крови у 40 % пациентов обнаружены специфические фрагменты генома *H. pylori* [11]. При инфицировании *H. pylori* более высокие титры антител против *H. pylori* отмечены у больных ИБС [12], а риск развития осложнений ИБС на фоне инфекции *H. pylori* возрастает в несколько раз независимо от других факторов-триггеров [13].

Хеликобактерный гастрит служит источником медиаторов воспаления и активированных лимфоцитов, которые в системном кровотоке могут взаимодействовать с эндотелием и атеросклеротическими бляшками (АБ) [14]. В ткани АБ, полученных при аортокоронарном шунтировании, фрагменты дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) *H. pylori* были обнаружены у 47,8 % лиц с ИБС. Причем наличие фрагментов ДНК *H. pylori* в АБ коррелировало с наличием инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе и нестабильным течением стенокардии [15]. Успешная эрадикация *H. pylori* улучшает результаты ангиопластики [16] и достоверно снижает показатели артериального давления у пациентов с гипертензией (АГ) [17]. Подтверждение потенциальной этиологической роли *H. pylori* в патогенезе ИБС способно радикально изменить возможности здравоохранения по профилактике факторов риска (ФР) ИБС [18].

Таким образом, инфекция *H. pylori*, активирующая как местный, так и системный воспалительный процесс, который в свою очередь способен инициировать и поддерживать повреждение сосудистого эндотелия, возможно, является дополнительным ФР в развитии атеросклероза и ИБС.

Целью проведенного исследования было сравнительное изучение лабораторных показателей периферической крови и данных морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка, прокси-

мального отдела двенадцатиперстной кишки (ДПК) у больных в зависимости от течения ИБС.

Материал и методы

В исследование были включены 200 больных, госпитализированных в Дорожную клиническую больницу. Из них 150 больных ИБС — основная группа (ОГ) и 50 пациентов, считающихся “практически здоровыми” и направленных на профилактическое стационарное обследование работников железнодорожного транспорта по медицинским приказам ОАО “РЖД”, без клинически и инструментально подтвержденной ИБС в качестве группы контроля (ГК). Средний возраст больных ИБС в ОГ составлял $63,2 \pm 9,9$ года, в ГК $53,2 \pm 8,1$ года. В исследование не включали пациентов > 75 лет, больных с острой сердечной недостаточностью, аневризмой аорты, нарушением мозгового кровообращения, онкологической патологией, заболеваниями почек, инсулин-зависимым сахарным диабетом (СД), ревматоидными заболеваниями и алкоголизмом. Критерием включения в ГК являлось также отсутствие в анамнезе гастроэнтерологической патологии.

Пациентам с клинически установленным диагнозом в плановом порядке для верификации диагноза перед выпиской из стационара после информирования о целях, объеме и возможных осложнениях инвазивного исследования, с согласия пациента, в соответствии с правовыми аспектами оказания медицинской помощи, выполнялась фиброэзофагогастродуоденоскопия с биопсиями слизистой оболочки из антрального и фундального отделов желудка и луковицы ДПК. Проводились цитологическое и гистологическое исследование биопсийного материала с оценкой морфологических изменений по визуально-аналоговой шкале согласно требованиям Модифицированной Сиднейской Системы градации гастрита [19]. У всех пациентов перед выпиской из стационара изучали показатели клинического, биохимического анализов крови, и определяли титр IgG антител к *H. pylori* методом твердофазного иммуноферментного анализа набором “ImmunoComb® *Helicobacter pylori* IgG” производства “Organics LTD” (Израиль).

Статистическую обработку результатов проводили, используя статистический пакет Statistica 8.0 (StatSoft Inc.). Параметры распределения тестировали, применяя критерии Колмогорова-Смирнова, асимметрии и эксцесса. Данные исследований представлены в виде $\text{mean} \pm \text{sd}$ (медиана $\pm$ 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. Для определения взаимосвязи явлений использовался корреляционный анализ Спирмена. Различия между группами определяли с 95 % доверительным интервалом (ДИ) и считали статистически достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование включены 150 пациентов с ИБС, из них 33 (22 %) с ИМ. Обследованы 117 (78 %) пациентов со стенокардией: 42 (28 %) с нестабильной стенокардией (НС) по классификации Braunwald E [20] и 75 (50 %) со стабильной стенокардией напряжения (ССН) с определением функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов. В зависимости от течения ИБС были сформированы

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ИБС

Показатели	Больные ИБС (n=150), n (%)
Возраст, годы (m±SD)	63,2 ± 9,9
Количество мужчин	86 (57,3)
ССН:	75 (50)
- II ФК	55 (73,3)
- III ФК	20 (26,7)
НС:	42 (28)
- I В класс	12 (28,6)
- II В класс	19 (45,2)
- III В класс	11 (26,2)
ИМ	33 (22)
В анамнезе:	
- ИМ	56 (37,3)
- АГ	128 (85,3)
- аритмия на ЭКГ	41 (27,3)
- ожирение	34 (22,6)
- курение	33 (22)
- хронический бронхит	18 (12)
- хронический гастрит	86 (57,3)
- язвенная болезнь ДПК	48 (32)
- СД-2	21 (14)
- хронический панкреатит	8 (5,3)
- хронический холецистит	25 (16,6)

две подгруппы сравнения — 75 (50 %) больных с острым коронарным синдромом (ОКС), включающим ИМ и НС, и группа больных со ССН. Клиническая характеристика обследованных больных ИБС представлена в таблице 1.

Из анамнеза выявлено, что ИБС наиболее часто сочеталась с АГ — у 128 (85,3 %) больных и хроническим гастритом — у 86 (57,3 %). 56 (37,3 %) больных ранее перенесли ИМ. Из общего числа больных ИБС у 48 (32 %) в анамнезе зарегистрирована язвенная болезнь ДПК, у 25 (16,6 %) — хронический холецистит; 33 (22 %) пациента курили и у 21 пациента (14 %) был сопутствующий СД 2 типа (СД-2) со средней продолжительностью 7,3 года.

При сравнительном анализе анамнестических данных в зависимости от течения ИБС (таблица 2), статистически значимые различия между подгруппами больных с ОКС и ССН отсутствовали. В анамнезе больных обеих сравниваемых подгрупп одинаково часто встречались хронический гастрит (56 % и 58,6 %), язвенная болезнь ДПК (30,6 % и 33,3 %) и хронический холецистит (16 % и 17,3 %). Из анамнеза следует отметить, что средняя продолжительность ИБС в подгруппе больных ССН составляла 9,7 лет и 6,0 лет у больных ОКС, а средняя продолжительность патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), присутствующей у 82,7 % пациентов со ССН составляла 32,6 года и 30,5 лет у 81,3 % больных с ОКС.

Таким образом, анализ клинических данных больных обнаружил наличие связи между ИБС и заболеваниями ЖКТ, особенно гастродуоденальной патологией,

которая у 4/5 пациентов являлась фоновой и предшествовала возникновению ИБС.

С целью изучения особенностей иммунологической реакции во всех подгруппах обследованных больных было проведено сравнительное изучение показателей клинического и биохимического анализов крови, титра IgG антител к *H. pylori* (таблица 3). Перед выпиской из стационара у больных ОГ по сравнению с ГК, как при ОКС — $8,4 \pm 3,4 > 5,8 \pm 1,4 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p=0,000005$), так и при ССН — $6,9 \pm 1,7 > 5,8 \pm 1,4 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p=0,0006$) наблюдалось достоверно большее количество лейкоцитов в периферической крови и повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) — $13,7 \pm 10,4 > 5,8 \pm 4,9 \text{ мм/ч}$ ($p=0,000004$) и $10,2 \pm 10,3 > 5,8 \pm 4,9 \text{ мм/ч}$ ($p=0,007$), соответственно. При этом у больных ОКС, по сравнению с другими, в формуле крови были наиболее высокие показатели базофилов и эозинофилов, а также наименьшее количество лимфоцитов и моноцитов.

В липидном спектре пациентов на фоне одинаковых уровней холестерина (ХС) у больных ОГ по сравнению с ГК были достоверно выше уровни триглицеридов (ТГ) — $166,4 \pm 66,0 > 122,4 \pm 44,8 \text{ мг\%}$ ($p=0,0001$) при ССН и $160,4 \pm 61,2 > 122,4 \pm 44,8 \text{ мг\%}$ ($p=0,0004$) при ОКС. При этом у больных с ОКС имели место достоверно более низкие уровни липопротеинов низкой плотности (ЛНП), как по сравнению с пациентами со ССН — $123,6 \pm 27,4 < 145,1 \pm 43,2 \text{ мг\%}$ ($p=0,002$), так и по сравнению с ГК — $123,6 \pm 27,4 < 137,8 \pm 28,8 \text{ мг\%}$ ($p=0,01$).

Следует отметить наличие у больных ОГ нарушения обмена конечных продуктов белков, о чем свиде-

Таблица 2

Сравнительная характеристика анамнестических данных больных в зависимости от течения ИБС

Показатели	Подгруппа ССН (n=75), n (%)	Подгруппа ОКС (n=75), n (%)	
Возраст, годы (m±SD)	63,7 ± 9,0	62,7 ± 10,8	нд
Количество мужчин	40 (53,3)	46 (61,3)	нд
В анамнезе:			
- ИМ	29 (38,6)	27 (36)	нд
- АГ	68 (90,6)	60 (80)	нд
- нарушения ритма на ЭКГ	18 (24)	23 (30,6)	нд
- ожирение	20 (26,6)	10 (18,8)	нд
- СД-2	14 (18,6)	7 (9,3)	нд
- курение	13 (17,3)	20 (26,6)	нд
- хронический бронхит	7 (9,3)	11 (14,6)	нд
- хронический гастрит	44 (58,6)	42 (56)	нд
- язвенная болезнь ДПК	25 (33,3)	23 (30,6)	нд
- хронический панкреатит	6 (8)	3 (4)	нд
- хронический холецистит	13 (17,3)	12 (16)	нд

Таблица 3

Сравнительная характеристика результатов исследования гуморальных показателей

Показатели	I ОКС (n=75)	II ССН (n=75)	III Отсутствие ИБС (n=50)	p
Лейкоциты, • 10 ⁹ /л	8,4 ± 3,4	6,9 ± 1,7	5,8 ± 1,4	I-II,0,001 I-III,0,000005 II-III,0,0006
Нейтрофилы, %	62,3 ± 9,0	60,3 ± 8,5	58,9 ± 7,6	I-III,0,03
Базофилы, %	0,3 ± 0,6	0,1 ± 0,4	0,1 ± 0,4	I-II,0,02
Эозинофилы, %	2,0 ± 2,1	1,7 ± 1,4	1,7 ± 1,5	
Палочкоядерные, %	1,8 ± 1,9	1,8 ± 1,6	1,3 ± 1,2	
Сегментоядерные, %	60,3 ± 8,6	58,4 ± 8,4	57,5 ± 7,8	
Лимфоциты, %	28,0 ± 8,1	30,4 ± 7,7	30,6 ± 6,5	
Моноциты, %	6,9 ± 2,8	7,2 ± 2,8	7,5 ± 2,9	
Эритроциты, • 10 ¹² /л	4,6 ± 0,4	4,6 ± 0,5	4,6 ± 0,4	
Гемоглобин, г/л	140,4 ± 14,4	142,0 ± 18,0	142,5 ± 15,5	
СОЭ, мм/ч	13,7 ± 10,4	10,2 ± 10,3	5,8 ± 4,9	I-II,0,04 I-III,0,000004 II-III,0,007
Антитела к Н.Р. ед/мл	191,2 ± 85,9	108,2 ± 100,1	106,8 ± 69,0	I-II,0,0001 I-III,0,000001
ТГ, мг%	160,4 ± 61,2	166,4 ± 66,0	122,4 ± 44,8	I-III,0,0004 II-III,0,0001
ХС, мг%	216,3 ± 46,8	228,2 ± 43,4	217,7 ± 40,0	
ЛВП, мг%	50,2 ± 10,7	47,6 ± 8,0	52,2 ± 10,2	II-III,0,02
ЛНП, мг%	123,6 ± 27,4	145,1 ± 43,2	137,8 ± 28,8	I-II,0,002 I-III,0,01
КА	3,3 ± 1,1	3,6 ± 1,5	3,1 ± 1,3	
СРБ, мг/дл	26,9 ± 20,3	18,9 ± 23,7	8,9 ± 11,0	I-III,0,000001 II-III,0,01
МК, ммоль/л	6,1 ± 2,2	5,7 ± 1,4	5,1 ± 1,0	I-III,0,006 II-III,0,02

Примечание: ЛВП — липопротеиды высокой плотности.

тельствуют достоверно более высокие, чем в ГК уровни мочевого кислоты (МК) крови, как при ОКС — 6,1±2,2 > 5,1±1,0 ммоль/л (p=0,006), так и при ССН — 5,7±1,4 > 5,1±1,1 ммоль/л (p=0,02).

У больных ИБС при обострении и при стабильном течении, по сравнению с ГК, достоверно выше уровни СРБ — 26,9±20,3 > 8,9±11,0 мг/дл (p=0,000001)

и 18,9±23,7 > 8,9±11,0 мг/дл (p=0,01), соответственно. Изменения крови наблюдались на фоне достоверно более высоких титров антител к Н. pylori у больных ОКС по сравнению с пациентами как со ССН — 191,2±85,9 > 108,2±100,1 ед/мл (p=0,0001), так и с ГК — 191,2±85,9 > 106,8±69,0 ед/мл (p=0,000001). Серопозитивность к Н. pylori диагностирована у 70

(93,4 %) больных с ОКС, 68 (90,7 %) со ССН и 45 (90 %) пациентов из ГК.

Таким образом, у больных ИБС в крови наблюдаются признаки системного воспалительного процесса, ассоциированного при развитии ОКС с повышением титра антител к инфекции *H. pylori*.

С целью выявления возможных морфологических особенностей слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, характерных для ИБС был выполнен сравнительный анализ результатов морфологического изучения биоптатов слизистой оболочки каждого из отделов у больных ИБС (как ССН, так и ОКС) и пациентов ГК (рисунок 1).

Достоверные различия были выявлены лишь по сильной степени (ст.) инфильтрации мононуклеарных клеток, которая достоверно чаще отмечена у пациентов ГК — 32 % > 14,7 % ($p=0,02$). У больных ССН чаще, чем у пациентов ГК, обнаруживали атрофию слизистой оболочки антрального отдела желудка — 81,3 % > 66 % ($p=0,05$), преимущественно за счет ее средней стадии — 53,3 % > 38 %. У пациентов ГК несколько чаще находили *H. pylori*, как цитологическим (70 % > 57,3 %), так и гистологическим (84 % > 73,3 %) методами. Остальные морфологические показатели слизистой оболочки антрального отдела желудка у пациентов со ССН и ГК были практически одинаковыми. У больных с ОКС, по сравнению с пациентами из ГК, в антральном отделе желудка гистологическим методом достоверно чаще находили *H. Pylori* — 96 % > 84 % ($p=0,02$), причем наибольшая достоверность различия выявлена по сильной ст. обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка — 36 % > 10 % ($p=0,001$). При этом у пациентов из ГК достоверно чаще, чем у больных с ОКС, диагностирована слабая ст. обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка — 36 % > 13,3 % ($p=0,002$). Хроническое персистирование инфекции *H. pylori* в антральном отделе желудка стимулировало развитие мононуклеарной инфильтрации слизистой оболочки этого отдела, которая у больных с ОКС была чаще сильной — 52 % > 32 % ($p=0,02$), а у пациентов ГК — слабой ст. — 26 % > 9,3 % ($p=0,01$). Хроническое воспаление слизистой оболочки антрального отдела желудка у больных с ОКС достоверно чаще было активным — 98,7 % > 80 % ($p=0,0003$) с преобладанием сильной ст. нейтрофильной инфильтрации — 52 % > 26 % ($p=0,003$). Для больных с ОКС также характерно наличие атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка — 89,3 % > 66 % ($p=0,001$) с достоверным преобладанием, по сравнению с пациентами ГК, средней ст. атрофии — 61,3 % > 38 % ($p=0,01$). Однако существенным моментом пролиферативных изменений в слизистой оболочке антрального отдела желудка у больных с ОКС является наличие гиперплазии эпителия, достоверно более частое по сравнению с пациентами из ГК — 85,3 % > 62 % ($p=0,002$).

Таким образом, обсеменение *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка с преобладанием

средней и сильной ст., сопровождающееся выраженным активным хроническим воспалением и атрофически-гиперпластическими изменениями слизистой оболочки антрального отдела желудка может рассматриваться в качестве предиктора ОКС.

Сравнительный анализ результатов морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки фундального отдела желудка (рисунок 2) у больных ССН и пациентов ГК не выявил достоверных различий. У больных ССН, по сравнению с пациентами ГК, несколько чаще наблюдалось наличие атрофии слизистой оболочки фундального отдела желудка — 69,3 % > 58 %, которая, как и в антральном отделе желудка, преобладала за счет средней стадии — 34,7 % > 22 %. В фундальном отделе желудка у больных с ОКС, в отличие от пациентов ГК, цитологическим методом достоверно чаще — 77,3 % > 62 % ($p=0,006$) обнаруживали *H. pylori*, не имея различий по ст. обсеменения. По данным гистологического исследования у больных с ОКС, по сравнению с пациентами ГК, *H. pylori* в фундальном отделе желудка выявлялся практически у всех обследуемых — 94,7 % > 74 % ($p=0,001$), причем у пациентов ГК достоверно чаще наблюдалась слабая ст. обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки фундального отдела желудка — 44 % > 14,7 % ($p=0,0003$), а у больных с ОКС средняя — 54,7 % > 24 % ($p=0,0007$) и сильная ст. — 25,3 % > 6 % ($p=0,005$). Обсеменение *H. pylori* слизистой оболочки фундального отдела желудка у больных с ОКС вызвало развитие хронического воспаления — 98,7 % > 88 % ($p=0,01$) более выраженного, чем у пациентов ГК — 36 % > 8 % ($p=0,0004$). При этом у больных с ОКС выявляемая нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки фундального отдела — 93,3 % > 72 % ($p=0,001$) в половине случаев была сильной ст. — 50,7 % > 14 % ($p=0,00001$). По сравнению с пациентами ГК у больных с ОКС достоверно чаще в фундальном отделе желудка диагностирована атрофия слизистой оболочки — 77,3 % > 58 % ($p=0,02$) с преобладанием средней стадии — 42,7 % > 22 % ($p=0,01$), а также чаще обнаруживалась кишечная метаплазия — 45,3 % > 24 % ($p=0,01$) и гиперплазия эпителия — 53,3 % > 40 %.

Таким образом, увеличение ст. обсеменения *H. pylori* и активности воспаления слизистой оболочки желудка при хеликобактерном хроническом атрофическом активном пангастрите является неблагоприятным фактором развития ОКС.

Морфологические изменения в слизистой оболочке луковицы ДПК (рисунок 3) как у больных ССН, так и у пациентов ГК обнаруживали с одинаковой частотой и выраженностью; они не имели достоверных различий. Следовательно, хроническая воспалительная реакция, длительно существующая в слизистой оболочке верхнего отдела пищеварительного тракта, может рассматриваться в качестве фоновой для возникновения ИБС. Морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки луковицы ДПК продемонстрировало достоверные различия по всем изучаемым показателям у больных с ОКС. *H. pylori* достоверно чаще

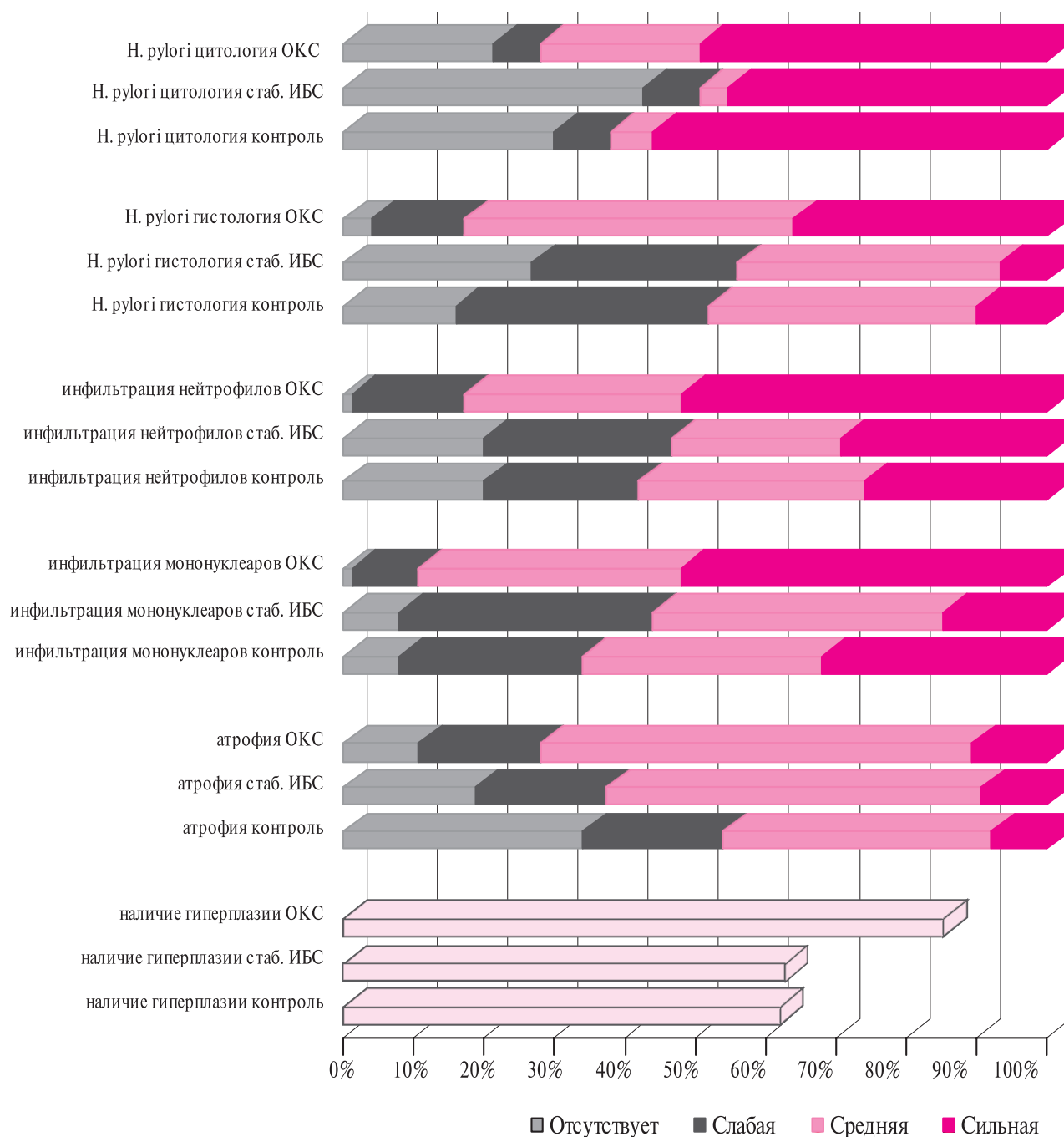


Рис. 1 Сравнительная характеристика результатов морфологического исследования у больных биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка.

обнаруживали в луковице ДПК у больных с ОКС как при цитологическом исследовании — 23,3 % > 2 % ($p=0,02$), что свидетельствует о транзитном распространении инфекции при ее избыточном размножении в желудке; так и результатам гистологии — 89,3 % > 46 % ($p=0,00001$) с достоверным преобладанием средней ст. обсеменения Н. pylori слизистой оболочки луковицы ДПК — 41,3 % > 12 % ($p=0,0004$). Гистологическое обнаружение Н. pylori в проксимальном отделе ДПК является важным свидетельством прогрессирующего хронического хеликобактериоза и повышенной адгезивности этих микроорганизмов. Подтверждением экспансии Н. pylori на ДПК у боль-

ных с ОКС служит наличие в слизистой оболочке луковицы хронического (мононуклеарная инфильтрация слизистой оболочки диагностирована у 100 % больных) активного (нейтрофильная инфильтрация — у 92 %) активного воспаления, ст. которого достоверно выше, чем у пациентов без ИБС. Все это закономерно приводит к достоверно более частому и более выраженному развитию у больных с ОКС атрофии и желудочной метаплазии слизистой оболочки луковицы ДПК и провоцирует развитие гиперплазии кишечного эпителия.

Таким образом, хеликобактерный хронический атрофический активный дуоденит с желудочной метаплазией и гиперплазией кишечного эпителия, свиде-



Рис. 2 Сравнительная характеристика результатов морфологического исследования у больных биоптатов слизистой оболочки фундального отдела желудка.

тельствующий об агрессивном прогрессировании хеликобактериоза, патогномоничен для ОКС.

Результаты выполненного морфологического исследования биоптатов и сравнительного анализа показателей обследованных больных позволяют сделать вывод о наличии связи между прогрессированием инфекции *H. pylori* и развитием ИБС и зависимости течения ИБС от выраженности *H. pylori*-ассоциированного воспаления, увеличение которого является неблагоприятным фактором развития ОКС.

Изучение результатов лабораторного исследования периферической крови пациентов ГК в зависимости от показателей морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки показало, что прогрессирующая инфекция *H. pylori* и обусловленное ей активное воспаление в слизистой оболочке желудка и ДПК является системным воспалительным фактором, усиливающим иммуновоспалительную реакцию в системном кровотоке. Учитывая, что у больных ИБС как морфологические, так и иммунологические показатели

Таблица 4

Коэффициенты корреляции гуморальных и морфологических показателей больных ИБС

Морфологические показатели		Гуморальные показатели									
		Антитела IgG к H.p.	СРБ	ЛНП	КА	ТГ	МК	Креатинин	Лейкоциты	Моноциты	СОЭ
Степень обсеменения Н.р. (цитология)	Тело	0,29 p=0,01							0,16 p=0,04		
	Антрум	0,44 p=0,000001							0,16 p=0,03		
	ДПК		0,18 p=0,02			0,29 p=0,0008					
Степень обсеменения Н.р. (гистология)	Тело	0,29 p=0,001	0,17 p=0,03					0,20 p=0,04	0,16 p=0,04	0,17 p=0,03	0,21 p=0,009
	Антрум	0,38 p=0,00003	0,20 p=0,01		0,22 p=0,02			0,20 p=0,04	0,21 p=0,007		0,18 p=0,02
	ДПК	0,32 p=0,0007						0,31 p=0,001	0,19 p=0,01		0,22 p=0,005
Степень инфильтрации нейтрофилов	Тело	0,39 p=0,00002						0,23 p=0,01		0,16 p=0,04	
	Антрум	0,40 p=0,00001							0,17 p=0,03		
	ДПК	0,20 p=0,03			0,21 p=0,03				0,19 p=0,01		
Степень инфильтрации мононуклеарных клеток	Тело	0,32 p=0,0006					0,17 p=0,03		0,17 p=0,03		
	Антрум	0,39 p=0,00002							0,27 p=0,0008		0,18 p=0,02
	ДПК	0,35 p=0,0001							0,19 p=0,01		0,19 p=0,01
Стадия атрофии	Тело			-0,20 p=0,03	-0,24 p=0,01						0,20 p=0,01
	Антрум	0,19 p=0,03									
	ДПК	0,26 p=0,005	0,19 p=0,01						0,17 p=0,03		
Стадия кишечной/желудочной метаплазии	Тело										
	Антрум										
	ДПК					0,18 p=0,03			0,18 p=0,02		
Наличие Гиперплазии эпителия	Тело		0,28 p=0,006								
	Антрум	0,23 p=0,01	0,22 p=0,03					0,17 p=0,03			
	ДПК	0,18 p=0,02						0,20 p=0,03			

хеликобактериоза наиболее выражены, следует ожидать более сильных корреляционных зависимостей между гуморальными и морфологическими показателями у больных ИБС, что подтвердили результаты корреляционного анализа, представленные в таблице 4.

Из гуморальных показателей наибольшее количество корреляционных связей с морфологическими параметрами у больных ИБС получено по титру антител IgG к *H. pylori*, что является доказательством этиологической роли *H. pylori* в развитии воспалительного процесса и вызываемого им системного иммунологического ответа. Во всех отделах желудка и ДПК наблюдалась корреляционная зависимость между титром антител IgG к *H. pylori* и ст. обсемене-

ния *H. pylori*, ст. инфильтрации нейтрофилов и инфильтрации мононуклеарных клеток слизистой оболочки. Титр антител IgG к *H. pylori* имел корреляцию со стадией атрофии ($r=0,19$; $p=0,03$) и наличием гиперплазии ($r=0,23$; $p=0,01$) слизистой оболочки как антрального отдела желудка, так и луковицы ДПК ($r=0,26$; $p=0,005$ и $r=0,18$; $p=0,02$), соответственно. Наличие прямых корреляционных связей между ст. обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки во всех отделах желудка и ДПК и уровнями лейкоцитов и СОЭ периферической крови, а так же корреляция уровня СРБ и степенью обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки служит доказательством роли *H. pylori* в развитии системного воспалительного про-

Таблица 5

Коэффициенты корреляции гуморальных и морфологических показателей больных с ОКС

Морфологические показатели		Гуморальные показатели								
		Антитела IgG к Н.р.	СРБ	ЛНП	КА	ТГ	МК	АлАТ	Лейкоциты	Моноциты СОЭ
Степень обсеменения Н.р. (цитология)	Тело									
	Анtrum	0,32 p=0,005							0,24 p=0,03	
	ДПК					0,32 p=0,005				
Степень обсеменения Н.р. (гистология)	Тело									0,22 p=0,04
	Анtrum	0,22 p=0,04			0,30 p=0,01			0,30 p=0,01		
	ДПК			0,21 p=0,04		0,21 p=0,04		0,25 p=0,03	0,21 p=0,04	
Степень инфильтрации нейтрофилов	Тело				0,21 p=0,04					0,28 p=0,01
	Анtrum	0,20 p=0,04			0,33 p=0,003					
	ДПК				0,31 p=0,006				0,25 p=0,02	
Степень инфильтрации мононуклеарных клеток	Тело					0,27 p=0,02		0,23 p=0,03		
	Анtrum	0,22 p=0,04						0,34 p=0,0009	0,22 p=0,04	-0,24 p=0,03
	ДПК			0,20 p=0,04				0,23 p=0,03		
Стадия атрофии	Тело				-0,23 p=0,03					0,31 p=0,005
	Анtrum	0,38 p=0,0004								
	ДПК									
Стадия кишечной/желудочной метаплазии	Тело							-0,24 p=0,03		
	Анtrum									
	ДПК			0,28 p=0,01						
Наличие Гиперплазии эпителия	Тело									
	Анtrum		0,27 p=0,02							
	ДПК			0,26 p=0,02	0,20 p=0,04					

цесса. Корреляционная зависимость между лейкоцитами крови и ст. инфильтрации нейтрофилов и мононуклеаров слизистой оболочки во всех отделах желудка и ДПК подтверждают взаимообусловленность местного и системного воспаления. Корреляционные зависимости между количеством моноцитов крови и ст. обсеменения *H. pylori* ($r=0,17$; $p=0,03$) и ст. инфильтрации нейтрофилов ($r=0,16$; $p=0,04$) слизистой оболочки фундального отдела желудка, как и корреляционные зависимости между количеством лейкоцитов крови и стадией атрофии ($r=0,17$; $p=0,03$) и желудочной метаплазии ($r=0,18$; $p=0,02$) слизистой оболочки ДПК являются дополнительным подтверждением участия хеликобактериоза в системном воспалении. Иммуноопосредованная

системная воспалительная реакция у больных ИБС сопряжена с гиперпластическими изменениями в слизистой оболочке желудка, свидетельством чего является корреляционная связь между уровнем СРБ и наличием гиперплазии эпителия как антрального ($r=0,22$; $p=0,03$), так и фундального ($r=0,28$; $p=0,006$) отделов желудка. Влияние прогрессирующего хеликобактериоза на атерогенные изменения липидного обмена подтверждается корреляциями между уровнем ТГ крови и ст. обсеменения *H. pylori* ($r=0,29$; $p=0,0008$) и стадией желудочной метаплазии ($r=0,18$; $p=0,03$) слизистой оболочки луковицы ДПК. Об этом же свидетельствуют корреляционные связи между коэффициентом атерогенности липидов и ст. обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального

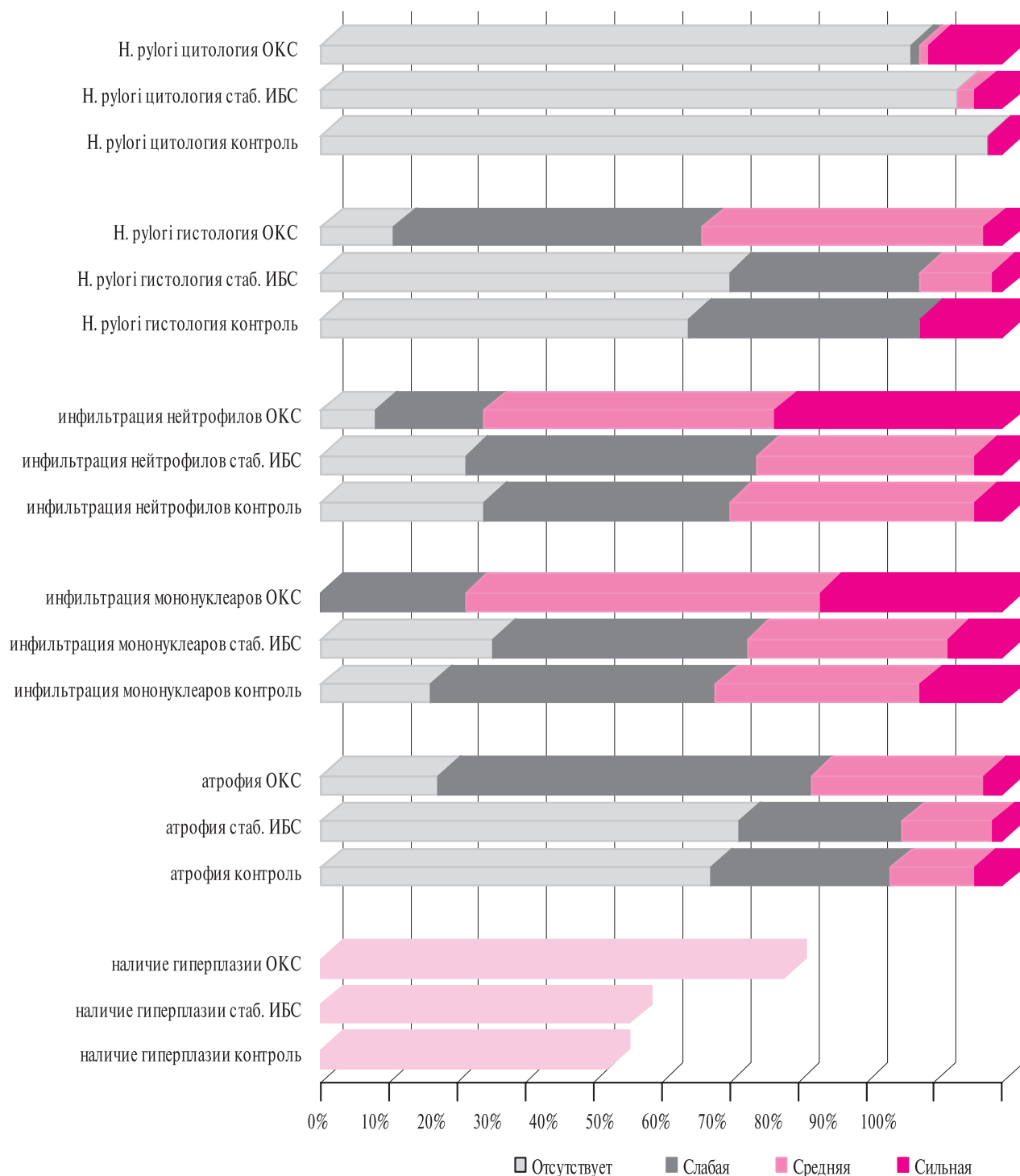


Рис. 3 Сравнительная характеристика результатов морфологического исследования у больных биоптатов слизистой оболочки луковицы ДПК.

отдела желудка ($r=0,22$; $p=0,02$) и ст. инфильтрации нейтрофилов слизистой оболочки луковицы ДПК ($r=0,21$; $p=0,03$).

Таким образом, прогрессирующая инфекция *H. pylori* у больных ИБС служит фактором хронического системного атерогенного воспаления.

Для выявления особенностей влияния морфологических изменений слизистой оболочки желудка и ДПК на гуморальные показатели в зависимости

от течения ИБС сравнивались результаты корреляционного анализа данных морфологического изучения биоптатов слизистой оболочки и лабораторного исследования периферической крови у больных с ОКС (таблица 5) и ССН (таблица 6).

У больных с ОКС увеличение ст. обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка при цитологическом исследовании коррелировало с повышением количества лейкоцитов периферической

Таблица 6

Коэффициенты корреляции гуморальных и морфологических показателей больных ССН

Морфологические показатели		Гуморальные показатели								
		Антитела IgG к Н.р.	СРБ	ЛНП	КА	ТГ	МК	АлАТ	Лейкоциты	Моноциты
Степень обсеменения Н.р. (цитология)	Тело	0,30 p=0,007								
	Анtrum	0,43 p=0,00008								-0,23 p=0,03
	ДПК					0,25 p=0,02				
Степень обсеменения Н.р. (гистология)	Тело		0,21 p=0,04							
	Анtrum		0,20 p=0,04		0,26 p=0,02	0,22 p=0,04				
	ДПК									
Степень инфильтрации нейтрофилов	Тело	0,30 p=0,007							0,21 p=0,04	
	Анtrum	0,30 p=0,007								
	ДПК									
Степень инфильтрации мононуклеарных клеток	Тело									
	Анtrum	0,28 p=0,01								
	ДПК	0,26 p=0,02			0,28 p=0,01					
Стадия атрофии	Тело				-0,28 p=0,01			0,44 p=0,00008		
	Анtrum									
	ДПК		0,25 p=0,02		0,26 p=0,02	0,31 p=0,005	-0,24 p=0,03			
Стадия кишечной/желудочной метаплазии	Тело									
	Анtrum									
	ДПК		0,23 p=0,03		0,28 p=0,01	0,33 p=0,003	-0,27 p=0,02			
Наличие Гиперплазии эпителия	Тело		0,32 p=0,005							
	Анtrum				0,20 p=0,04	0,29 p=0,009				
	ДПК									

крови ($r=0,24$; $p=0,03$), а у пациентов со ССН ст. обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки фундального отдела желудка коррелировала с уровнем титра антител к *H. pylori* ($r=0,30$; $p=0,007$). У больных с ОКС определяемая гистологическим методом ст. обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка коррелировала с уровнем титра антител к *H. pylori* ($r=0,22$; $p=0,04$) и уровнем АлАТ ($r=0,30$; $p=0,01$); ст. обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки ДПК коррелировала с уровнями ЛНП ($r=0,21$; $p=0,04$), ТГ ($r=0,21$; $p=0,04$), АлАТ ($r=0,25$; $p=0,03$) и количеством моноцитов крови ($r=0,21$; $p=0,04$); ст. обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки фундального отдела желудка также коррелировала с количеством моноцитов крови ($r=0,22$; $p=0,04$). В свою очередь, у пациентов со ССН гистологически определяемая ст. обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки ант-

рального отдела желудка коррелировала с уровнями СРБ ($r=0,20$; $p=0,04$) и ТГ ($r=0,22$; $p=0,04$), а ст.обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки фундального отдела желудка коррелировала с уровнем СРБ ($r=0,21$; $p=0,04$).

В отличие от пациентов со ССН у больных с ОКС нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки во всех отделах желудка и ДПК ассоциируется с увеличением коэффициента атерогенности (КА) липидов, а в фундальном отделе желудка и ДПК имеет прямую корреляцию с количеством моноцитов крови. У пациентов со ССН ст. инфильтрации нейтрофилов слизистой оболочки фундального отдела желудка связана с количеством лейкоцитов крови ($r=0,21$; $p=0,04$) и уровнем титра антител к *H. pylori* ($r=0,30$; $p=0,007$). Особенностью пациентов со ССН явилось наличие корреляции ст. инфильтрации мононуклеарных клеток слизистой обо-

лочки ДПК с уровнем титра антител к *H. pylori* ($r=0,26$; $p=0,02$) и КА липидов крови ($r=0,28$; $p=0,01$). У больных с ОКС ст. инфильтрации мононуклеарных клеток слизистой оболочки антрального отдела желудка коррелировала с уровнем аланинаминотрансферазы (АлАТ) ($r=0,34$; $p=0,0009$), количеством лейкоцитов ($r=0,22$; $p=0,04$) и моноцитов крови ($r=-0,24$; $p=0,03$); ст. инфильтрации мононуклеарных клеток слизистой оболочки фундального отдела желудка коррелировала с уровнями МК ($r=0,27$; $p=0,02$) и АлАТ ($r=0,23$; $p=0,03$); ст. инфильтрации мононуклеарных клеток слизистой оболочки ДПК ассоциировалась с уровнями ЛНП ($r=0,20$; $p=0,04$) и АлАТ ($r=0,23$; $p=0,03$).

Атрофия слизистой оболочки фундального отдела желудка у пациентов со ССН была связана с уровнем АлАТ ($r=0,44$; $p=0,00008$), а у больных с ОКС с повышением СОЭ ($r=0,31$; $p=0,005$). У больных с ОКС стадия атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка коррелировала с уровнем титра антител к *H. pylori* ($r=0,38$; $p=0,0004$). У пациентов со ССН стадия атрофии слизистой оболочки ДПК (как и ее метаплазия) была связана с уровнями СРБ ($r=0,25$; $p=0,02$), ТГ ($r=0,31$; $p=0,005$), МК крови ($r=-0,24$; $p=0,03$) и КА липидов ($r=0,26$; $p=0,02$).

У больных ССН наличие гиперплазии эпителия в фундальном отделе желудка коррелировало с уровнем

СРБ ($r=0,32$; $p=0,005$), а в антральном отделе — с КА липидов ($r=0,20$; $p=0,04$) и уровнем ТГ ($r=0,29$; $p=0,009$). У больных с ОКС наличие гиперплазии эпителия в антральном отделе желудка было связано с уровнем СРБ ($r=0,27$; $p=0,02$), а в ДПК — с уровнем ЛНП ($r=0,26$; $p=0,02$) и КА липидов ($r=0,20$; $p=0,04$).

Таким образом, у больных с ОКС в системном кровотоке наблюдается генерализованная *H. pylori*-ассоциированная атерогенная воспалительная реакция с несостоятельностью иммуногуморальной противомикробной защиты.

Заключение

Развитие ИБС ассоциируется с длительно текущим хеликобактерным хроническим атрофическим пангастритом.

Прогрессирование хеликобактериоза, обуславливающее в результате распространения *Helicobacter pylori* на все отделы желудка и ДПК активное хроническое воспаление, сопровождаемое признаками системного воспалительного процесса, является неблагоприятным фактором дестабилизации ИБС.

Рост титра антител к *Helicobacter pylori* у больных ИБС свидетельствует о прогрессировании хеликобактериоза и является предиктором нестабильного течения ИБС с высоким риском развития ОКС.

Литература

1. Ребров А.П., Воскобой И.В. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза. Тер архив 2004; 1: 78–82.
2. Столов С.В., Мазуров В.И., Линецкая Н.Э. Цитокиновая активность у больных ИБС отражает иммуновоспалительный компонент заболевания. Конгресс кардиологов стран СНГ. Материалы; Санкт-Петербург 2003; 271.
3. Трухина Н.А., Атаманова Т.Ю. Влияние дислипотеинемии на состояние иммунной системы и гемостаз у больных ИБС. Мед иммунол 2004; (6)3–5: 320.
4. Лутай М.И., Гавриленко Т.И., Корнилина Е.М. и др. Цитокинпродуцирующая активность мононуклеаров периферической крови у больных со стабильной и нестабильной стенокардией. Конгресс кардиологов стран СНГ. Материалы; Санкт-Петербург 2003; 174.
5. Лазебник Л.Б., Царегородцева Т.М., Парфенов А.И. Иммунная система и болезни органов пищеварения. Тер архив 2004; 12: 5–8.
6. Царегородцева Т.М., Серова Т.И., Ильченко Л.Ю. и др. Цитокины и цитокиноterapia при заболеваниях органов пищеварения. Тер архив 2004; 4: 69–72.
7. Царегородцева Т.М., Серова Т.И., Трубицына И.Е. и др. Специфические антитела к *Helicobacter pylori* при болезнях органов пищеварения. Мед иммунол 2004; (6)3–5: 346.
8. Павлов О.Н. Патогенез синдрома хеликобактериоза и ишемической болезни сердца. Кардиоваск тер профил 2009; 3: 54–61.
9. Прокопенко В.Д., Нелюбин В.Н., Мудров В.П. и соавт. Клеточно-опосредованный иммунный ответ на *Helicobacter pylori*. Рос ж гастроэнтер гепат колопрокт 2001; (11)5: 25–30.
10. Лазебник Л.Б., Царегородцева Т.М., Серова Т.И. и др. Антитела к *Helicobacter pylori* при болезнях желудка. Тер архив 2006; 2: 15–9.
11. Нелюбин В.Н., Мудров В.П. Иммунопатологические аспекты хронических воспалительных заболеваний ЖКТ. Мед иммунол 2004; (6)3–5: 320.
12. Chmiela M, Wisniewska M, Miszczak A, et al. Enhanced humoral response to *H.pylori* or/and *Chlamydia* spp. as a distinctive trait of patients with coronary heart disease (CHD). Gut 2002; 51(Suppl.2): A77.
13. Patel P, Menall MA. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. Br Med J 1995; 311: 711–4.
14. Arbustini E, Morbini P, Bello BD, et al. From plaque biology to clinical setting. Am Heart J 1999; 138(2 Pt 2): 55–60.
15. Kowalski M, Rees W, Konturek PC, et al. Detection of *Helicobacter pylori* specific DNA in human atheromatous coronary arteries and its association to prior myocardial infarction and unstable angina. Dig Liver Dis 2002; 34(6): 398–402.
16. 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 Suppl 1): 3–31.
17. Migneco A, Ojetti V, Specchia L, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improves blood pressure values in patients affected by hypertension. Helicobacter 2003; 8: 585–9.
18. Pellicano R, Peyre S, Astegiano M, et al. Updated review (2006) on *Helicobacter pylori* as a potential target for the therapy of ischemic heart disease. Panminerva Med 2006; 48(4): 241–6.
19. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The Updated Sydney System. Am J Surg Pathol 1996; 20 (10): 1161–81.
20. Braunwald E, Jones RH, Mark DB. Diagnosing and Managing Unstable Angina. Circulation 1994; 89: 1449–68.

Поступила 02/06-2009