

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ REVIEW

УДК 616.12: 616.33-002.2

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-3-10

Камышникова Л.А.¹,
Ефремова О.А.²,
Гусейнли Э.Г.³

СОВРЕМЕННЫЙ ОБЗОР: *HELICOBACTER PYLORI* И РИСК РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

- 1) доцент кафедры факультетской терапии Медицинского института, к.м.н., e-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru
- 2) заведующая кафедрой факультетской терапии Медицинского института, профессор, доктор медицинских наук, e-mail: efremova@bsu.edu.ru
- 3) студент 6 курса Медицинского института, НИУ «БелГУ» 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия e-mail: elmaddin93@mail.ru

Аннотация: В статье анализируются данные зарубежной и российской литературы о связи хеликобактерной инфекции и риска развития сердечно-сосудистой патологии. Анализируются варианты патогенетических механизмов формирования корреляции *Helicobacter pylori* и риска развития ИБС.

Появляется все больше доказательств того, что отдельные микробные агенты могут иметь этиопатогенетическую роль в развитии атеротромбоза. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) – бактерия, которая вызывает язвенную болезнь, была предложена в качестве одного из микробов, участвующих в развитии атеротромбоза. Эта гипотеза основывается на следующих наблюдениях: более высокая распространенность инфекции *H. pylori* у пациентов с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, цереброваскулярными заболеваниями; связь инфекции *H. pylori* и сердечно-сосудистых факторов риска, таких как концентрации триглицеридов и холестерина в сыворотке и фибриногена в плазме; уровень *H. pylori* коррелирует с уровнем острофазовых белков, ассоциированных с повышенным риском коронарных заболеваний, таких как С-реактивный белок; и противоречивые ПЦР исследования, указывающие на присутствие инфекции *H. pylori* в атероматозных бляшках. Анализ научных данных свидетельствует о том, что инфицирование *H. pylori* может косвенно способствовать развитию и осложнить атеротромбозы и сердечно-сосудистые заболевания. По нашему мнению, необходимы очень крупные рандомизированные исследования для того, чтобы доказать достоверность наличия возможной связи между *H. pylori* и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Helicobacter pylori, сердечно-сосудистый риск, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз

Kamyshnikova L.A.¹,
Efremova O. A.²,
Gusejnli E.G.³

MODERN REVIEW: *HELICOBACTER PYLORI* AND RISK OF CORONARY HEART DISEASE

- 1) Associate Professor Department of Faculty Therapy The Institute of Medicine, PhD in Medicine, e-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru
- 2) Head of the Department of Faculty Therapy The Institute of Medicine, Professor, MD, e-mail: efremova@bsu.edu.ru
- 3) Six-year Student, Institute of Medicine, e-mail: elmaddin93@mail.ru

Abstract: The article analyzes the data, foreign and the Russian literature about the relationship of *Helicobacter pylori* infection and the risk of cardiovascular disease. Are analyzed variations of pathogenetic mechanisms of correlation *Helicobacter pylori* and coronary heart disease risk. There is increasing evidence that certain microbial agents may have an etiopathogenic role in the development of atherothrombosis. *Helicobacter pylori*, a bacterium that causes peptic ulcer

disease, has been suggested as one of the microbes involved in the development of atherothrombosis. This hypothesis is based on the following observations: a higher prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with coronary artery disease, myocardial infarction, or cerebrovascular disease; the coincidence of *Helicobacter pylori* infection and cardiovascular risk factors, such as serum cholesterol and triglyceride concentrations and plasma fibrinogen; *Helicobacter pylori* seropositivity correlates with acute-phase proteins associated with higher risk of coronary disease, such as C-reactive protein, and controversial PCR studies indicating the presence of *Helicobacter pylori* in atheromas. Analysis of the scientific evidence suggests that *Helicobacter pylori* infection could indirectly contribute to the development and severity of atherothrombosis and cardiovascular disease. According to our opinion, are required a very large randomized studies to prove the truth of the presence of a possible connection between *H. pylori* and cardiovascular disease.

Keywords: *Helicobacter pylori*; cardiovascular risk factor; coronary heart disease; atherosclerosis.

Введение. В настоящее время ученые все чаще изучают коморбидные болезни. Это особенно актуально по отношению к значительно распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) (большая часть из которых – ишемическая болезнь сердца (ИБС) [5, 7]) или цереброваскулярным заболеваниям с патогенным механизмом атеротромбоза, болезням желудочно-кишечного тракта [1]. Среди сочетанных заболеваний внутренних органов около до 52% приходится именно на сочетание ИБС и язвенной болезни (ЯБ), что приводит к атипичному течению заболеваний и поздней диагностике [6]. Взаимное отягощение и прогрессирование рассматриваемых заболеваний основывается на объединении некоторых патологических звеньев [3, 18]. В возникновении сочетания ИБС и язвенной болезни большую роль играют генетическая предрасположенность и общие факторы риска.

В последние годы теория «ответ на повреждение» была предложена в качестве индуктора механизма атеротромбоза; в основном эта теория утверждает, что воспалительные и иммунологические процессы, вызванные вирусной или бактериальной инфекцией, являются основной причиной атеросклеротического процесса [10, 15, 19].

В ряде исследований выявлена корреляция между сердечно-сосудистыми факторами риска, маркерами воспалительных процессов при атеросклеротическом процессе и *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), приводящая к развитию ишемической болезни сердца (ИБС) [22]. Инфекция *H. pylori* активирует как локальный, так и системный воспалительный процесс и может рассматриваться как возможный дополнительный фактор риска развития и обострения ИБС. Результаты многочисленных

исследований дают основание предполагать о возможной патогенетической или опосредованной роли инфекции *H. pylori* в развитии и/или течении заболеваний, не относящихся к пищеварению. Несмотря на множество исследований, в которых подтверждается роль *H. pylori* в патогенезе ССЗ, в ряде исследований делаются весьма противоречивые выводы [9].

Основная часть

Цель исследования: изучить имеющиеся литературные данные о роли *H. pylori* в патогенезе и прогрессировании ИБС и риске сердечно-сосудистой патологии.

Материалы и методы исследования: обзор отечественных и иностранных литературных источников

Результаты исследования и их обсуждение

H. pylori – это бактерия, которая встречается повсеместно, распространенность которой варьирует в зависимости от социально-экономических условий жизни населения [20]. Она считается этиопатогенетическим агентом как доброкачественных, так и злокачественных гастродуоденальных заболеваний; уничтожение бактерии приводит к рубцеванию пептической язвы, подавлению гастрита, снижению рецидивов язвенной болезни, улучшению симптоматики диспепсии и регрессу роста MALT-лимфомы. Она была классифицирована всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), как тип 1 канцероген [20]. Кроме того, в последние годы было предложено, что *H. pylori* имеет большое значение в атеротромботическом процессе, доказательства этого анализируются ниже.

Изучение связи инфекции *H. pylori* с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической кардиопатии и ишемической

цереброваскулярной болезни) были проведены разными следователями.

Возможными механизмами воздействия *H. pylori* на организм являются: 1) активация воспалительного процесса с продукцией цитокинов, эйкозаноидов и других медиаторов; 2) молекулярная мимикрия между антигенами бактерии и компонентами тканей макроорганизма с дальнейшим их аутоиммунным повреждением; 3) взаимодействие с тучными клетками с последующей секрецией биологически активных веществ, действующих на сосуды, бронхи, другие внутренние органы; 4) развитие аллергических реакций преимущественно немедленного типа; 5) снижение барьерной функции кишечника, приводящее к поступлению токсических продуктов, аллергенов в кровь; 6) поглощение макро- и микроэлементов, в частности железа, для процессов своей жизнедеятельности и, следовательно, обкрадывание макроорганизма [2].

Исследования взаимосвязи между серотипом H.pylori и факторами риска сердечно-сосудистой системы.

Давно изучены факторы, которые повышают риск атеротромбоза, такие как повышение в плазме фибриногена и VII фактора свертывания, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия. В отношении взаимосвязи данных факторов и хеликобактерной инфекции имеются противоречивые результаты. Niemela и соавторы [23] обнаружили значимые различия между триглицеридами и ЛПВП среди испытуемых серопозитивных и серонегативных по *H. pylori*. По мнению Rengström [29] также не было обнаружено существенных различий в плазме уровней фибриногена, холестерина или триглицеридов среди серопозитивных и серонегативных пациентов. В другом крупном исследовании авторы показали значительное увеличение фибриногена у серопозитивных пациентов, но не нашли значительных различий уровня холестерина и триглицеридов в плазме у некоторых серонегативных пациентов [25]. Также в этом исследовании был изучен VII фактор свертывания крови, но никаких существенных различий не было обнаружено среди пациентов, серопозитивных для *H.pylori* по отношению к серонегативным. В исследовании Pellicano R. выявлена способность бактерии усиливать агрегацию тромбоцитов и стимулировать прокоагулянтную активность компонентов крови [27]. В работе Weydig C. указаны возможные механизмы проагрегационных свойств *H.pylori*

посредством молекул адгезии (L- и P-селектины), гликопротеина Ib, фактора Виллебранда [31].

Исследования взаимосвязи между серотипом H.pylori и маркерами воспалительного процесса.

Существует все больше доказательств того, что воспаление играет этиопатогенетическую роль в развитии атеросклероза и что некоторые маркеры воспаления связаны с большим риском развития ИБС. Ухудшают прогноз ИБС такие маркеры, как С реактивный белок (СРБ), уровень лейкоцитов в крови, фибриногена в плазме или наличие белков теплового шока (БТШ) [8, 21]. При сравнении серопозитивных пациентов, по отношению к *H.pylori*, с серонегативными, Patel и соавторы [25] выявили увеличение уровня лейкоцитов в крови и фибриногена. Birnie и др. обнаружили увеличение БТШ бактерий для миоцитов, в частности БТШ-60 и БТШ-65 [11], при этом повышение С реактивного белка было связано с ухудшением прогноза у больных с нестабильной стенокардией или недавно перенесенным инфарктом миокарда. Также была исследована связь коронарной кардиопатии с ФНО-α, также маркером воспаления, но статистически значимых различий при этом не было выявлено.

Присутствие H. pylori в атероматозных бляшках.

Исследования проводились с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) для обнаружения ДНК *H. pylori* в исследуемых тканях. Эти исследования, помимо того, что малочисленны (только 2 группы исследователей представили результаты), но и противоречивы. Cunningham и соавторы обнаружили наличие *H. pylori* в атероматозных бляшках (Первый Европейский конгресс по химиотерапии), в то время как Blasі и соавторы [12], в ходе исследования, проведенной на хирургических образцах аневризмы аорты, не обнаружили наличие *H.pylori* ни в одном из 51 образцов, несмотря на то, что 47 пациентов были серопозитивными.

С другой стороны, известно, что бактерии, которые противостоят сыворотке, или литической активности сывороточного комплемента, выживают дольше в кровотоке, что позволяет ему колонизировать другие области организма. В этом отношении *H. pylori* восприимчива к бактерицидной активности сыворотки крови человека (в основном за счет активации альтернативного пути комплемента), и существуют определенные отличия в соединении разных штаммов к комплементу C3, что делает

выживание этой бактерии в потоке крови маловероятным [16]. Тем не менее, в более позднем исследовании, проведенном коллективом под руководством Oshima T., выявлены были бактерии в биоптатах сосудов [24]. Багдадские ученые в 2015г. также обнаружили хеликобактерную специфическую ДНК в атеросклеротической бляшке из материала коронарных артерий. Кроме того, они оценивали роль фактора вирулентности *H. pylori* (цитотоксин ассоциированный ген (CagA)), липидный профиль, изучили уровень провоспалительных маркеров (С-реактивный белок) в качестве факторов риска ИБС у 70 пациентов с ИБС и наличием *H. pylori*. В результате получили существенные различия в среднем значении CagA, СРБ и обнаружением хеликобактерной специфической ДНК в атеросклеротической бляшке из материала коронарных артерий. Его ассоциация к позитивности антихеликобактерной терапии и клинических симптомов истолкованы авторами, как свидетельство участия хеликобактерной инфекции в прогрессировании ИБС [21].

В крупном метаанализе, в котором приняли участие более 1000 больных, изучалась возможность корреляции между факторами риска ИБС и *H. pylori*. Авторы предполагают, что корреляцию между обнаружением *H. pylori* и выявлением факторов риска сердечно-сосудистой системы (ССС), можно объяснить преимущественной публикацией только положительных результатов, или случайными совпадениями, или обоими факторами одновременно [4]. В этом плане следует отметить крупное исследование HOPE, которое не подтвердило достоверную ассоциацию между инфекцией *H. pylori* и риском возникновения патологии сердца и сосудов.

Основываясь на научных данных, мы предлагаем различные механизмы для объяснения ассоциации инфекции *H. pylori* с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Воспалительная реакция.

Субфебрильная хроническая воспалительная реакция вырабатывается, провоцируя атерогенный процесс через изменения некоторых сердечно-сосудистых факторов риска, таких как свертывающие и липидные факторы, с выделением фибриногена, СРБ, фактора некроза опухоли (ФНО- α) и интерлейкина 6 (ИЛ-6), в дополнение к увеличению количества лейкоцитов в крови, которое может вызвать протромботическое состояние. У взрослых

H. pylori индуцирует активный хронический воспалительный процесс с наличием нейтрофилов, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и плазматических клеток [14]. Специфический клеточный ответ характеризуется образованием Т-хелперных лимфоцитов, приводящих к увеличению цитокинов, особенно ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и интерферона- γ .

Способность индуцировать цитокины отличается среди различных штаммов *H. pylori* в частности, по CagA+, CagE+, VacAs1+, VacAm1+, BabA2+ – генам и культуральным свойствам [30]. С CagA+ штаммами наблюдалось продуцирование наиболее интенсивно высвобождающихся цитокинов с большим разнообразием [15]. Ряд исследователей предполагает, что именно вирулентные цитотоксические штаммы *H. pylori*, в частности с CagA, способны вызывать патологические изменения в сосудах.

Выявлено, что CagA – ассоциированная модификация актина влияет на его сократительную активность и находит свое выражение через каскадный механизм, включающий специфические белки-транспортеры (в частности, CagF) и медиаторное звено, представленное энзимными и неэнзимными компонентами [26]. Анти-CagA антитела обнаруживали в цитоплазме гладкомышечных клеток и они перекрестно реагировали с антигенами интактных и атеросклеротических сосудов; связывание их с антигенами поврежденных артерий, что может способствовать прогрессированию атеросклероза у лиц, инфицированных *H. pylori* [9]. Видимо CagA является одним из наиболее значимых агентов, обеспечивающих кардиопатогенность *H. pylori*.

Однако, ни в одном из исследований, отрицающих роль *H. pylori* в патогенезе ИБС, не оценивали распространенность вирулентных CagA-позитивных штаммов *H. pylori* среди обследованных пациентов [9]. С другой стороны, было также замечено, что растворимые выделения *H. pylori* способствуют агрегации бляшек в микроциркуляции слизистой желудка [17].

Симонова Ж.Г с соавторами разработала интегральную схему многогранного патогенного действия микроорганизма в отношении сердечно-сосудистой системы, которую мы представляем на рис. [8]. На ней обозначены основные патогенетические цепи, развивающиеся в результате реализации конкретного фактора

вирулентности *H. pylori*. По ее мнению, превалирующую роль играют антителогенез, действие цитокинов и модуляторов системного воспаления, а запускает патохимический каскад

молекулярных агентов, продуцируемых самим микроорганизмом, белок CagA [8].

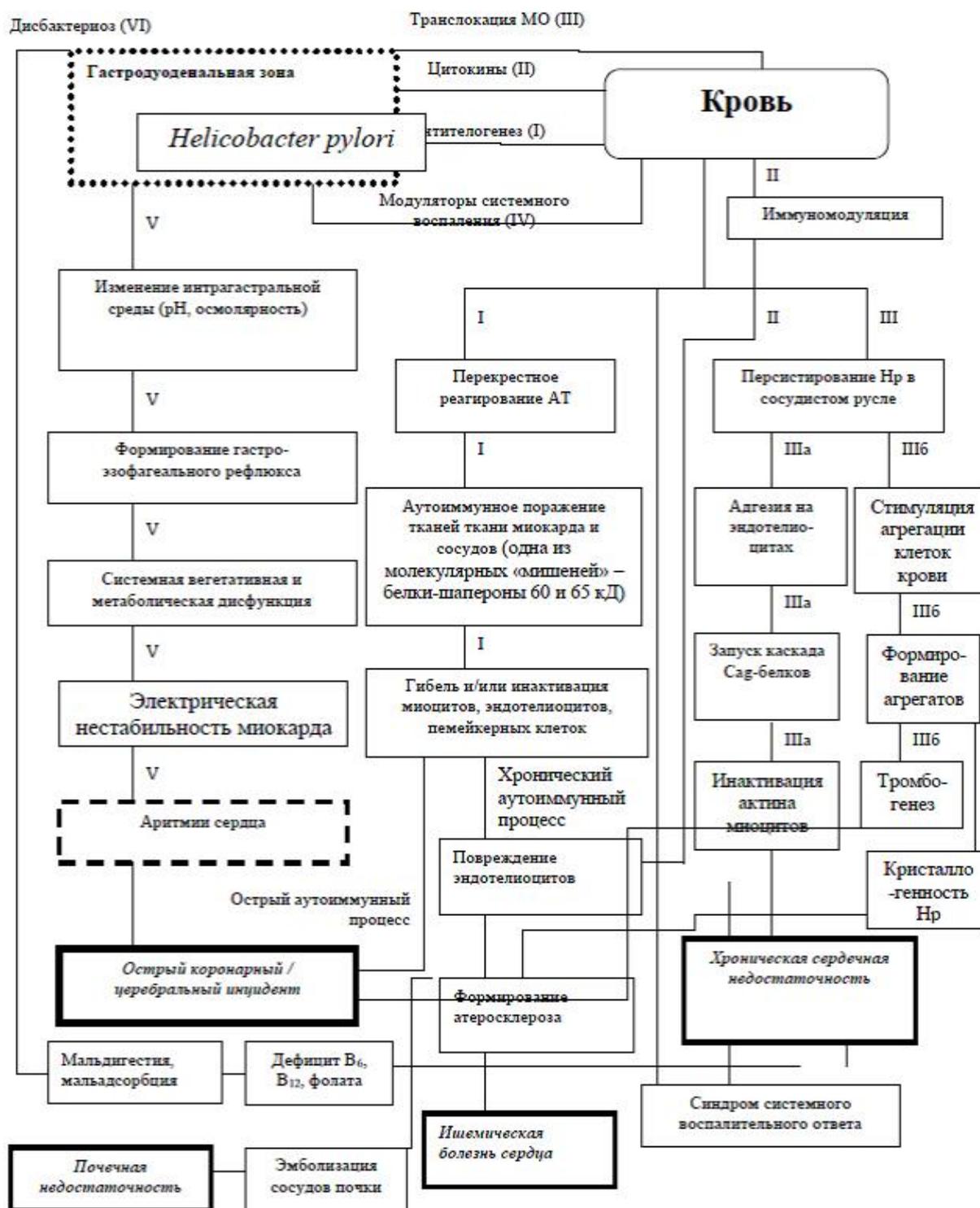


Рис. Патогенетические механизмы развития и прогрессирования *H. pylori*-ассоциированных заболеваний сердечно-сосудистой системы
Fig. The pathogenetic mechanisms of development and progression of *H. pylori*-associated cardiovascular diseases

Результаты исследования и их обсуждение.

Изменение липидов крови

Инфицирование *H. pylori* вызывает повышение уровня холестерина и триглицеридов со снижением уровня ЛПВП, способствуя развитию дислипидемии – известный сердечно-сосудистый фактор риска.

Образование окислителей

Ряд авторов предполагают, что формирование окислителей также важно. Было замечено снижение антиоксидантов у пациентов с *H. pylori*, что может привести к активации перекисного окисления липидов и, следовательно, к развитию атерогенеза, так как окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) является первым из основных шагов в атерогенном процессе.

Перекрестная реактивность с антителами белков теплового шока (БТШ)

Другая теория заключается в анти-БТШ антителах с перекрестной реактивностью. Выявлено, что *H. pylori* вырабатывает БТШ-60 с высокой степенью гомологичной последовательностью с БТШ-60 человека, находящимися в эндотелии.

Гипергомоцистеинемия

Гипергомоцистеинемия достаточно новый сердечно-сосудистый фактор риска, поскольку было замечено, что повышение уровня гомоцистеина связано с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. В этом отношении у пациентов с хроническим гастритом, как правило вызванным хеликобактерной инфекцией, наблюдается уменьшение абсорбции витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, вызывая тем самым вторичную гипергомоцистеинемия [13].

Эндотелиальная дисфункция

В исследованиях Rasmi Y., Raeisi S. изучался механизм эндотелиальной дисфункции в патогенезе кардиального синдрома Х, обусловленный структурно-функциональными нарушениями эндотелиоцитов в результате воспаления и пролиферативных изменений от *H. pylori*, приводящих к изменению эластических свойств сосудов через провоспалительные цитокины, молекулы клеточной адгезии, факторы роста и белки острой фазы [28].

Заключение

Таким образом, механизмы патогенного действия *H. pylori* на ССС многогранны и способны приводить к формированию острых и хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы. Тем не менее, роль *H. pylori* в

этиопатогенезе ССЗ остается до конца не уточненной. В литературе появляются новые сообщения о возможной связи *H. pylori* и ИБС. Некоторые исследователи считают, что даже если связь существует и претерпевает обратное развитие после эррадикации хронической инфекции, необходимы очень крупные рандомизированные исследования для того, чтобы доказать достоверность наличия возможной связи между *H. pylori* и ССЗ.

В настоящее время литературные данные о взаимосвязи *H. pylori* с ИБС, носят разрозненный и противоречивый характер, все же они позволяют дополнить фундаментальные представления о патогенезе заболеваний, которые развиваются в рамках воспалительных и иммунных реакций на уровне различных органов и систем вне пищеварительного тракта, в частности в ССС. Хотя нет точных данных, подтверждающих роль *H. pylori* в развитии атеросклероза, накопившиеся факты указывают, что наряду с другими факторами патогенеза эти бактерии могут способствовать развитию данного заболевания. Противоречия о неоднозначности роли *H. pylori* в формировании атеросклероза и ИБС могут быть связаны с их генетической гетерогенностью.

В целом, приведенные выше противоречивые данные, дают основание для дальнейшего изучения этой проблемы с целью выявления достоверных сведений.

Список литературы

1. Алексеева О.П., Пикулев Д.В., Долбин И.В. Ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: синдром взаимного отягощения (Клиническая иллюстрация) // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2012. № 3. С.31-34.
2. Аркайкина Л.С., Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Внегастральные проявления хеликобактериоза // Успехи современного естествознания. 2011. №8. С.87-88.
3. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности // Монография, Изд. 9-е. Иркутск: РИО ИГИУВа, 2013. 296 с
4. Дворкин М.И. Этиопатогенетическая связь хеликобактерной инфекции с атеросклерозом // Вестник КРСУ. 2014. Том 14. № 10. С. 101-104
5. Диагностика ишемической болезни сердца интеллектуальной системой «АРМ-кардиолог» / Ефремова О.А., Камышникова Л.А., Никитин В.М., Железнова Е.А., Липунова Е.А., Анохин Д.А. // Журнал «Человек и его здоровье». 2014. №1. С.69-75.
6. Звенигородская Л.А., Бондаренко Е.Ю., Морозов И.А., Чикунова Б.З. Язвенная болезнь у пожилых: клинические особенности и значение *H. pylori* // Клиническая геронтология. 2007. №1. С.9-14.

7. Камышникова Л.А., Макарян Б.С. Оценка соблюдения принципов здорового образа жизни в молодом возрасте и оценка риска сердечно-сосудистой патологии на примере студентов Медицинского института // Научный результат. Серия "Медицина, фармация". 2015. №2. С. 62-68.

8. Симонова Ж.Г., Мартусевич А.К., Тарловская Е.И. Сочетанная сердечно-сосудистая и гастродуоденальная патология // Киров, 2013. 132 с.

9. Фадеенко Г.Д. Внежелудочные эффекты инфекции *Helicobacter pylori* Здоров'ям України. 2006. №5. С. 1-5.

10. Ayada K., Yokota K., Kobayashi K. et al. Chronic infections and atherosclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009. 37: 44-48.

11. Birnie D., Holme R., McKay I., Hood S., McColl K., Hillis W. Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis: possible mechanism of action of *Helicobacter pylori* and other bacterial infections in increasing cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 1998. 319: 387-94.

12. Blasi F., Denti F., Erba M., Cosentini R., Raccanelli R., Rinaldi A., et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* but not *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms. *J Clin Microbiol* 1996. 34: 2766-2775.

13. Clarke R., Daly L., Robinson K., et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991. 324: 1149-1155.

14. El-Marshad N. et al. Relation of Cag A-positive *Helicobacter Pylori* strain and some inflammatory markers in patients with ischemic heart diseases // *Egypty immunol*. 2009. 16 (1): 39-46.

15. Franceschi F., Niccoli G., Ferrante G. et al. CagA antigen of *Helicobacter pylori* and coronary instability: insight from a clinico-pathological study and a meta-analysis of 4241 cases. *Atherosclerosis* 2009. 202: 535-542.

16. González-Valencia G., Pérez-Pérez G., Washburn R., Blaser M. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to the bactericidal activity of human serum. *Helicobacter* 1996. 1: 28-33.

17. Kalia N., Jacob S., Brown N., Reed M., Morton D., Bardhan K. Studies on the gastric mucosal microcirculation. *Helicobacter pylori* water soluble extracts induce platelet aggregation in the gastric mucosal microcirculation in vivo. *Gut* 1997. 41: 748-52.

18. Khodaii Z. et al. Association of *Helicobacter Pylori* infection with acute myocardial infarction // *Coron Artery Duc*. 2011. Jan. 22 (1): 6-11.

19. Longo-Mbenza B. *Helicobacter pylori* and atherosclerosis: can current data be useful for clinical practice? *Int J Cardio* 2009. 135: 76-77.

20. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T.R., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert J.P., Graham D.Y., Rokkas T., El-Omar E.M., Kuipers E.J., The European *Helicobacter* Study Group (EHS). Management of *Helicobacter pylori* infection –

the Maastricht-IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012. 61: 646-664.

21. May K. Ismael, Mahmood R. Al-Haleem, Rawaa S. Salman Evaluation of Anti-*Helicobacter pylori* Antibodies in A group of Iraqi Patients with Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. *Iraqi Journal of Science*. 2015. Vol 56, N.1A: 81-88.

22. Monaco C. et al. Persistent systemic inflammation in unstable angina is largely unrelated to the atherothrombotic burden // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2005. Vol. 45 (2): 238-243.

23. Niemelä S., Karttunen T., Korhonen T., Läärä E., Karttunen R., Ikäheino M., et al. Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? *Heart* 1996. 75: 573-578.

24. Oshima T. et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with systemic inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects // *J. Am. Coll. Card*. 2005. Vol. 45: 1219-1222.

25. Patel P., Carrington D., Strachan D., Leatham E., Goggin P., Northfield T., et al. Fibrinogen: a link between chronic infection and coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1634-5.

26. Patis I. et al. The *Helicobacter pylori* CagF protein is a type IV secretion chaperone-like molecule that binds close to the C-terminal secretion signal of the CagA effector protein // *Microbiology*. 2007. Vol. 153: 2896-2909.

27. Pellicano R. et al. *Helicobacter pylori* and coronary heart disease: which directions for future studies? // *Crit. Rev. Microbiol*. 2003. Vol. 29 (4): 351-359.

28. Rasmi Y., Raeisi S. Possible role of *Helicobacter pylori* infection via microvascular dysfunction in cardiac syndrome X // *Cardiol. J*. 2009. Vol. 16, N 6: 585-587.

29. Regnström J., Jovinge S., Bavenholm P., Ericson C., De Faire U., Hamsten A., et al. *Helicobacter pylori* seropositivity is not associated with inflammatory parameters, lipid concentrations and degree of coronary artery disease. *J Int Med* 1998. 243:109-1022.

30. Umreda M. et al. *Helicobacter pylori* CagA causes mitotic impairment and induces chromosomal instability // *J. Biol. Chem*. 2009. Vol. 284, N 33: 22166-22172.

31. Weydig C. et al. CagA-independent disruption of adherence junction complexes involves E-cadherin shedding and implies multiple steps in *Helicobacter pylori* pathogenicity // *Exp. Cell. Res*. 2007. Vol. 313, N 16: 3459-3471.

References

1. Alekseeva O.P., Pikulev D.V., Dolbin I.V. Coronary heart disease and gastroesophageal reflux disease: mutual burdening syndrome (Clinical illustration). *Clinical prospects of gastroenterology, hepatology*. 2012. № 3: 31-34

2. Arkaykina L.C., Matveeva L.V., Mosina L.M. Out stomach manifestations *helikobakterioz* // *Successes of modern science*. 2011. №8: 87-88.

3. Belyalov F.I. Treatment of internal diseases in comorbidity. Monograph, Ed. 9th. Irkutsk: RIO IGIUVa, 2013. 296 p.
4. Dworkin M.I. Etiopathogenesis relationship of *Helicobacter pylori* infection with atherosclerosis. Herald KRSU. 2014. Vol 14. № 10: 101-104
5. Efremova O.A., Kamyshnikova L.A., Nikitin V.M., Zheleznova E.A., Lipunova E.A., Anokhin D.A. Diagnosis of coronary heart disease intellectual system "ARM cardiologist. Journal" People & Health". 2014. 1: 69-75.
6. Zvenigorodskaya L.A., Bondarenko E.U., Morozov I.A., Chikunov B.Z. Peptic ulcer disease in the elderly: clinical features and the value of *H. pylori*. Clinical Gerontology. 2007. №1: 9-14.
7. Kamyshnikova L.A., Makaryan B.S. Assessment of Compliance with the Principles of a Healthy lifestyle at a Young Age and Cardiovascular Risk Assessment on the Example of Students of the Institute of Medicine. Research results. Medicine and pharmacy series. 2015. №2: 62-68.
8. Simonova Zh.G., Martusevich A.K., Tarlovskaya E.I. Combined cardiovascular and gastroduodenal pathology. Kirov, 2013. 132 p.
9. Fadeenko G.D. Out stomach effects of *Helicobacter pylori* infection Healthy Ukrain. 2006. №5: 1-5
10. Ayada K., Yokota K., Kobayashi K. et al. Chronic infections and atherosclerosis. Clin Rev Allergy Immunol. 2009. 37: 44–48.
11. Birnie D., Holme R., McKay I., Hood S., McColl K., Hillis W. Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis: possible mechanism of action of *Helicobacter pylori* and other bacterial infections in increasing cardiovascular risk. Eur Heart J. 1998. 319: 387-94.
12. Blasi F., Denti F., Erba M., Cosentini R., Raccanelli R., Rinaldi A., et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* but not *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms. J Clin Microbiol 1996. 34: 2766-2775.
13. Clarke R., Daly L., Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. N Engl J Me 1991. 324: 1149-1155.
14. El-Marshad N. et al. Relation of Cag A-positive *Helicobacter Pylori* strain and some inflammatory markers in patients with ischemic heart diseases // Egypty immunol. 2009. 16 (1): 39–46.
15. Franceschi F., Niccoli G., Ferrante G. et al. CagA antigen of *Helicobacter pylori* and coronary instability: insight from a clinico-pathological study and a meta-analysis of 4241 cases. Atherosclerosis 2009. 202: 535-542.
16. González-Valencia G., Pérez-Pérez G., Washburn R., Blaser M. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to the bactericidal activity of human serum. *Helicobacter* 1996. 1: 28-33.
17. Kalia N., Jacob S., Brown N., Reed M., Morton D., Bardhan K. Studies on the gastric mucosal microcirculation. *Helicobacter pylori* water soluble extracts induce platelet aggregation in the gastric mucosal microcirculation in vivo. Gut 1997. 41: 748-52.
18. Khodaii Z. et al. Association of *Helicobacter Pylori* infection with acute myocardial infarction // Coron Artery Duc. 2011. Jan. 22 (1): 6–11.
19. Longo-Mbenza B. *Helicobacter pylori* and atherosclerosis: can current data be useful for clinical practice? Int J Cardio 2009. 135: 76-77.
20. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T.R., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert J.P., Graham D.Y., Rokkas T., El-Omar E.M., Kuipers E.J., The European *Helicobacter* Study Group (EHSg). Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht–IV/Florence Consensus Report. Gut 2012. 61: 646-664.
21. May K. Ismael, Mahmood R. Al-Haleem, Rawaa S. Salman Evaluation of Anti-*Helicobacter pylori* Antibodies in A group of Iraqi Patients with Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. Iraqi Journal of Science. 2015. Vol 56, N.1A: 81-88.
22. Monaco C. et al. Persistent systemic inflammation in unstable angina is largely unrelated to the atherothrombotic burden // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 45 (2): 238-243.
23. Niemelä S., Karttunen T., Korhonen T., Läärä E., Karttunen R., Ikäheino M., et al. Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? Heart 1996. 75: 573-578.
24. Oshima T. et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with systemic inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects // J.Am. Coll. Card. 2005. Vol. 45: 1219-1222.
25. Patel P., Carrington D., Strachan D., Leatham E., Goggin P., Northfield T., et al. Fibrinogen: a link between chronic infection and coronary heart disease. Lancet 1994;343:1634-5.
26. Patis I. et al. The *Helicobacter pylori* CagF protein is a type IV secretion chaperone-like molecule that binds close to the C-terminal secretion signal of the CagA effector protein // Microbiology. 2007. Vol. 153: 2896-2909.
27. Pellicano R. et al. *Helicobacter pylori* and coronary heart disease: which directions for future studies? // Crit. Rev. Microbiol. 2003. Vol. 29 (4): 351-359.
28. Rasmi Y., Raeisi S. Possible role of *Helicobacter pylori* infection via microvascular dysfunction in cardiac syndrome X // Cardiol. J. 2009. Vol. 16, N 6: 585-587.
29. Regnström J., Jovinge S., Bavenholm P., Ericson C., De Faire U., Hamsten A., et al. *Helicobacter pylori* seropositivity is not associated with inflammatory parameters, lipid concentrations and degree of coronary artery disease. J Int Med 1998. 243:109-1022.
30. Umreda M. et al. *Helicobacter pylori* CagA causes mitotic impairment and induces chromosomal instability // J. Biol. Chem. 2009. Vol. 284, N 33: 22166–22172.
31. Weydig C. et al. CagA-independent disruption of adherence junction complexes involves E-cadherin shedding and implies multiple steps in *Helicobacter pylori* pathogenicity // Exp. Cell. Res. 2007. Vol. 313, N 16: 3459-3471.