**Негастроинтестинальные проявления хеликобактерной инфекции**

С. В. Бельмер, доктор медицинских наук, профессор,

Т. В. Гасилина, кандидат медицинских наук, Е. М. Лукьянова

РГМУ, Москва

За два десятилетия, прошедшие с момента открытия австралийскими учеными B. J. Marshall и J. R.Warren (1983) пилорического хеликобактера (НР), накопилось достаточно много данных, позволяющих выдвинуть предположение о существовании негастроинтестинальных проявлений хеликобактерной инфекции (рис.1). Причем эти данные нередко имеют весьма противоречивый характер. В большинстве случаев требуется проведение дополнительных углубленных исследований, а возможные патогенетические механизмы негастроинтестинальных эффектов НР-инфекции остаются практически неизученными. Большинство работ посвящено связи НР и развития ИБС, сахарного диабета, а также ряда заболеваний кожи. Наибольшее число исследований посвящено связи НР-инфекции и ИБС, что, видимо, не случайно, так как заболевания сердца остаются на первом месте среди причин смерти у взрослого населения.

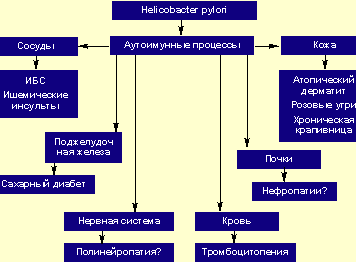


Рисунок 1. Место хеликобактерной инфекции при негастроинтестинальных заболеваниях

НР и ИБС. Действительно, в наибольшем числе работ, посвященных негастроинтестинальным поражениям при хеликобактерной инфекции, рассматривается связь НР с патологией сердечно-сосудистой системы, но единства среди авторов этих исследований нет: часть исследователей убеждена в том, что НР повышает риск ИБС по крайней мере в два раза; есть ученые, которые придерживаются противоположного мнения. Интересно, что и те и другие делают свои выводы на основании обследования значительных групп пациентов и здоровых лиц.

В частности, Murray L. J. и соавт. при обследовании 1182 мужчин и 1198 женщин в возрасте 25-64 лет выявили связь, хотя и недостоверную, между инфицированием и развитием ИБС (odds ratio 1,51 (95% доверительный интервал 0,93-2,45, p = 0,1) [17]. В другом исследовании Pellicano R. и соавт. пришли к выводу, что НР достоверно чаще встречается в группе больных с инфарктом миокарда, чем в популяции в целом (77% по сравнению с 59%, p<0,05; odds ratio 2,36 при 95% доверительном интервале 1,08-5,31) [21]. Показано также, что уровень антихеликобактерных IgG выше у лиц, погибших от заболеваний сердца (151 ng/ml), по сравнению с выжившими после перенесенного инфаркта миокарда (88 ng/ml) (p = 0,034), а у больных с инфарктом миокарда выше по сравнению с уровнем в контрольной группе (58 ng/ml) (p = 0,039) [1]. При этом риск ИБС выше у лиц, инфицированных вирулентными CagA+ штаммами НР [20].

В то же время McDonagh T. A. и соавт. указывают лишь на умеренно повышенную частоту инфицирования среди пациентов с инфарктом миокарда по сравнению с популяцией [14], а Wald N. J. и соавт. в ходе масштабного обследования, в котором приняли участие 21 520 мужчин в возрасте 35-64 лет, не выявили связи между инфицированием НР и риском ИБС [29].

Возможные пути реализации эффекта НР на сердечно-сосудистую систему до конца не установлены. Наиболее распространена точка зрения, что повышенный кардиоваскулярный риск у пациентов, инфицированных НР, определяется возможностью повышения фибриногена, снижения HDL-холестерола, повышения гомоцистеина и возможными перекрестными иммунологическими реакциями на белки человека и бактерий [27]. Некоторые авторы, однако, оспаривают факт влияния НР на уровень фибриногена [17, 19], равно как и на другие классические факторы риска развития ИБС, встречающиеся примерно с одинаковой частотой как у инфицированных, так и неинфицированных лиц [21]: уровень холестерола и глюкозы в крови, повышение АД. От наличия или отсутствия НР не зависят также уровни факторов свертывания крови PAI-1, vWF, фактора VII [19]. В то же время уровень триглицеридов в крови у инфицированных лиц выше, чем у неинфицированных [18].

И все же имеющиеся данные позволяют утверждать, что НР может быть связан с цереброваскулярными заболеваниями и коронарным атеросклерозом. По данным [Markus](http://www.hypernews.ru/search/?from=153&id=44564) H. S. и соавт., цереброваскулярные поражения достоверно ассоциируются с присутствием НР (odds ratio 1,78, 95% доверительный интервал 1,14-2,77). Показано, что среднее значение степени каротидного стеноза выше у инфицированных лиц [соответственно 37,3 (29,7)% по сравнению с неинфицированными — 27,9 (26,2)%, p = 0,01] [12]. Связь степени сужения сосудов сердца с инфицированием НР показана также Ossei-Gerning N. и соавт. [19]. По данным Whincup P. H. и соавт., инфицирование НР наблюдалось не только у 70% больных с инфарктом миокарда (odds ratio 1,77, 95% доверительный интервал 1,06-2,95, p=0,03), но и у 68% больных с инсультом (odds ratio 1,57, 95% доверительный интервал 0,95-2,60, p = 0,07), что указывает на общий сосудистый механизм поражения [30].

Возможно, атерогенный эффект НР обусловлен повышением уровня гомоцистеина в крови, что связано со снижением содержания в организме фолиевой кислоты и кобаламина. Вероятно, речь также может идти о существовании аутоиммунного механизма с агрессией против эндотелиальных клеток [22]. Показано, что компоненты атеросклеротических бляшек реагируют с anti-VacA и anti-CagA антителами и, хотя результаты определения ДНК НР в самих атеросклеротических бляшках весьма противоречивы [5], существуют доказательства, что anti-CagA антитела непосредственно взаимодействуют с некоторыми белками сосудистой стенки [7].

Таким образом, результаты различных исследований, направленных на изучение роли НР в развитии ИБС, чрезвычайно противоречивы. Предстоит еще многое сделать, чтобы окончательно определить значение данного микроорганизма в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы, особенности механизмов возможного воздействия. Скорее всего, имеет место медленно прогрессирующий аутоиммунный процесс, инициируемый НР, способствующий наряду с другими факторами развитию атеросклероза и приводящий к ИБС, а у некоторых больных к нарушению мозгового кровообращения.

В этой связи хотелось бы привести отнюдь не новые результаты исследований Mendall M. A. и соавт., представивших достоверные данные НР в развитии ИБС (odds ratio 2,28, хи2=7,35, p=0,007). Исследователи отметили влияние социально-экономических условий жизни в детстве на возможность развития ИБС, определяемую НР [15]. Следовательно, на сегодняшний день мы не можем исключить, что профилактика инфицирования НР, проводимая в детском возрасте, играет важную роль в профилактике развития ИБС у взрослых.

НР и сахарный диабет. Достаточно большое количество исследований посвящено роли НР в эволюции сахарного диабета 1-го типа у детей (рис. 2). Подавляющее большинство исследователей отмечают более высокую частоту инфицирования НР больных детей с сахарным диабетом по сравнению с уровнем инфицирования в соответствующей по возрасту популяции. При обследовании 88 детей с сахарным диабетом 1-го типа Arslan D. и соавт. выявили антихеликобактерные-IgG антитела у 49 из 88 (55,6%) больных и у 13 из 42 (30,9%) здоровых детей (p<0,01). Следует особо подчеркнуть, что инфицированность определяется давностью диабета: длительность заболевания среди инфицированных детей была достоверно выше, чем у неинфицированных. Begue R. E. и совт. отметили, что инфицированным НР детям требуется большая суточная доза инсулина, а уровень гликозилированного гемоглобина у них достоверно выше [3].

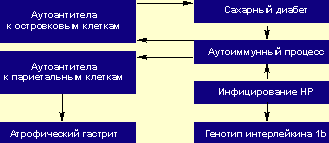


Рисунок 2. Патогенетические механизмы, связанные с НР, при сахарном диабете 1-го типа

По данным Salardi S. и соавт., в первые годы заболевания сахарным диабетом частота инфицирования детей HP не отличается от таковой в популяции (с учетом возраста, пола, этнического и социально-экономических факторов), однако увеличивается с возрастом и достигает максимальных значений у детей старше 12 лет. Авторы предположили, что развитие атрофического гастрита у больных с длительно текущим сахарным диабетом связано с НР-инфекцией [26]. То обстоятельство, что инфицированность НР нарастает с возрастом и зависит от длительности заболевания диабетом, отметили многие авторы. Подтверждено также, что от того, как давно пациент страдает диабетом, также зависит частота выявления антител к париетальным клеткам желудка и островковым клеткам поджелудочной железы [2]. Кроме того, у инфицированных НР детей, больных сахарным диабетом, чаще выявляются антитела к белкам коровьего молока [23].

Справедливости ради следует отметить наличие немногочисленной группы исследователей, отрицающих какое-либо значение НР-инфекции при сахарном диабете. Так, Dore M. P. и соавт. в ходе исследования, в котором принял участие 891 ребенок, установили, что среди больных сахарным диабетом 1-го типа инфицирование НР встречается достоверно реже, чем у детей без диабета (25% по сравнению с 9% соответственно; p = 0,1), причем эти данные не зависят от возраста детей [6]. Подобные наблюдения требуют отдельного рассмотрения, а их результаты могут быть связаны с какими-то особенностями обследованных групп.

Исходя из имеющихся данных, можно сделать вывод, что НР, конечно же, не является причиной сахарного диабета, но способен усугублять его течение. Наличие сахарного диабета у ребенка на протяжении более или менее длительного периода времени способствует колонизации НР. Можно предположить, что персистенция НР, как это наблюдается и в других ситуациях, инициирует выработку аутоантител, в том числе усиливает выработку антител к ткани поджелудочной железы. Как известно, выработка аутоантител к островковым клеткам лежит в основе сахарного диабета 1-го типа, а инфицирование НР способно усилить этот процесс. Подтверждает данную гипотезу тот факт, что у инфицированных НР больных чаще наблюдаются признаки декомпенсации диабета: повышение уровня гликозилированного гемоглобина, необходимость увеличивать суточную дозу инсулина. Развитие атрофического гастрита у части больных имеет аутоиммунную основу, так как показана повышенная выработка антител к париетальным клеткам желудка, которая, в свою очередь, может определяться аутоиммунной природой сахарного диабета 1-го типа или быть инициирована персистенцией НР. В то же время возможность развития атрофического гастрита у больного с НР-инфекцией определяется особенностями генотипа интерлейкина-1b больного [13]. Роль интерлейкинового статуса показана также при диабетической нефропатии [11]; с одной стороны, это подтверждает возможность реализации этого неспецифического механизма, а с другой стороны, позволяет предположить, что существует связь между НР-инфекцией и поражением почек. Последний аспект, однако, остается совершенно неизученным. Таким образом, мероприятия по определению антихеликобактерных антител можно рекомендовать включать в план обследования детей с сахарным диабетом, а при необходимости — проводить эрадикационную терапию.

НР и заболевания кожи. Многочисленные исследования указывают на то, что воспалительный процесс в желудочно-кишечном тракте, в том числе связанный с НР, может быть причиной хронической крапивницы [9, 24]. Liutu M. и соавт. у 40 из 107 детей с хронической крапивницей выявили антитела класса IgG к НР, причем активный гастрит был подтвержден у 30 из 32 НР-позитивных пациентов, а повышенный уровень IgE определялся у 64% НР-позитивных и у 39% НР-негативных пациентов [10]. При этом эрадикация НР не приводит к полному излечению, однако снижает тяжесть процесса и потребность в антигистаминных препаратах, что, в свою очередь, может быть связано с излечением хеликобактерного гастрита [8]. Эрадикация НР способствует улучшению состояния больных с розовыми угрями, причем особое значение имеет санация полости рта [28].

У пациентов с атопическим дерматитом и пищевой аллергией довольно часто встречаются антихеликобактерные антитела [4]. В ходе исследований также показано повышение эффективности лечения атопического дерматита при одновременной эрадикации НР [16].

Касаясь заболеваний других систем, нельзя исключить патогенетическую роль НР и при наличии некоторых аутоиммунных заболеваний, в том числе болезни Сьегрена, тромбоцитопенической пурпуры, аутоиммунных нефропатии и полинейропатии.

Наконец, было показано, что у инфицированных НР девочек в пубертатный период отмечается задержка полового развития по сравнению с неинфицированными (средний рост — 163,4 см по сравнению с 165,2 см, p = 0,023) [25]. Природа данного феномена остается неустановленной.

Таким образом, при многих заболеваниях инфицирование НР вносит определенный вклад в течение патологического процесса. В большинстве случаев прослеживается аутоиммунный механизм повреждения, инициируемый НР, хотя многие детали реализации этого механизма остаются неизученными. Дальнейшая разработка проблемы позволит выявить и другие пути воздействия НР на макроорганизм, однако уже сейчас очевидна необходимость учета хеликобактерной инфекции при определении тактики ведения пациентов, страдающих негастроинтестинальными заболеваниями, как взрослых, так и детей.

**Литература**

1. Alkout A. M., Ramsay E. J., Mackenzie D. A., Weir D. M., Bentley A. J., Elton R. A., Sutherland S., Busuttil A., Blackwell C. C. Quantitative assessment of IgG antibodies to Helicobacter pylori and outcome of ischaemic heart disease// FEMS Immunol Med Microbiol. 2000 Dec; 29 (4):271-4.

2. Barrio R., Roldan M. B., Alonso M., Canton R., Camarero C. Helicobacter pylori infection with parietal cell antibodies in children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus// J Pediatr Endocrinol Metab. 1997 Sep-Oct; 10(5):511-6.

3. Begue R. E., Mirza A., Compton T., Gomez R., Vargas A. Helicobacter pylori infection and insulin requirement among children with type 1 diabetes mellitus// Pediatrics. 1999 Jun; 103(6):e83.

4. Corrado G., Luzzi I., Pacchiarotti C., Lucarelli S., Frediani T., Cavaliere M., Rea P., Cardi E. Helicobacter pylori seropositivity in children with atopic dermatitis as sole manifestation of food allergy// Pediatr Allergy Immunol. 2000 May; 11(2):101-5.

5. Dore M. P., Sepulveda A. R., Cherchi G. B., Marras L., Bacciu P. P., Piccolo D., Manca M., Graham D. Y., Realdi G. Helicobacter pylori DNA is not detected in atherosclerotic plaques of dyspeptic patients// European Helicobacter Study Group. Abstracts from Strasbourg Workshop. 2001. A13/01.

6. Dore M. P., Bilotta M., Malaty H. M., Pacifico A., Maioli M., Graham D. Y., Realdi G. Diabetes mellitus and Helicobacter pylori infection// Nutrition. 2000 Jun; 16(6):407-10.

7. Franceschi F., Sepulveda A. R., Gasbarrini A., Gasbarrini G., Graham D. Y., Genta R. M.Cross-reactivity between anti-CagA antibodies and vascular antigens// European Helicobacter Study Group. Abstracts from Strasbourg Workshop. 2001. A13/05.

8. Kalas D., Pronai L., Ferenczi K., Palos G., Daroczy J. Connection between Helicobacter pylori infection and chronic gastrointestinal urticaria// Orv Hetil. 1996 Sep 8; 137(36):1969-72.

9. Kranke B., Mayr-Kanhauser S., Aberer W. Helicobacter pylori in acquired cold urticaria // Contact Dermatitis. 2001 Jan; 44(1):57-8.

10. Liutu M., Kalimo K., Uksila J., Kalimo H. Etiologic aspects of chronic urticaria// Int J Dermatol. 1998 Jul; 37(7):515-9.

11. Loughrey B. V., Maxwell A. P., Fogarty D. G., Middleton D., Harron J. C., Patterson C. C., Darke C., Savage D. A. An interluekin 1B allele, which correlates with a high secretor phenotype, is associated with diabetic nephropathy// Cytokine. 1998 Dec; 10(12):984-8.

12. Markus H. S., Mendall M. A. Helicobacter pylori infection: a risk factor for ischaemic cerebrovascular disease and carotid atheroma// J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998 Jan; 64(1):104-7.

13. McColl K. E. L., El-Omar E. Mechanisms involved in the development of hypochlorhydria and pangastritis in Helicobacter pylori infection// Helicobacter pylori. Basic mechanisns to clinical cure. 2000. Ed. R. H. Hunt and G. N. J. Tytgat. Kluwer Academic Publishers. 2000. P. 373-384.

14. McDonagh T. A., Woodward M., Morrison C. E., McMurray J. J., Tunstall-Pedoe H., Lowe G. D., McColl K. E., Dargie H. J. Helicobacter pylori infection and coronary heart disease in the North Glasgow MONICA population// Eur Heart J. 1997 Aug; 18(8): 1257-60.

15. Mendall M. A., Goggin P. M., Molineaux N., Levy J., Toosy T., Strachan D., Camm A. J., Northfield T. C. Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease// Br Heart J. 1994 May; 71(5):437-9.

16. Murakami K., Fujioka T., Nishizono A., Nagai J., Tokieda M., Kodama R., Kubota T., Nasu M. Atopic dermatitis successfully treated by eradication of Helicobacter pylori// J Gastroenterol. 1996 Nov; 31 Suppl 9:77-82.

17. Murray L. J., Bamford K. B., O'Reilly D. P., McCrum E. E., Evans A. E. Helicobacter pylori infection: relation with cardiovascular risk factors, ischaemic heart disease, and social class// Br Heart J. 1995 Nov; 74(5):497-501.

18. Niemela S., Karttunen T., Korhonen T., Laara E., Karttunen R., Ikaheimo M., Kesaniemi Y. A. Could Helicobacter pylori infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations?// Heart. 1996 Jun; 75(6):573-5.

19. Ossei-Gerning N., Moayyedi P., Smith S., Braunholtz D., Wilson JI, Axon A. T., Grant P. J. Helicobacter pylori infection is related to atheroma in patients undergoing coronary angiography// Cardiovasc Res. 1997 Jul; 35(1):120-4.

20. Pasceri V., Cammarota G., Patti G., Cuoco L., Gasbarrini A., Grillo R. L., Fedeli G., Gasbarrini G., Maseri A. Association of virulent Helicobacter pylori strains with ischemic heart disease// Circulation. 1998 May 5; 97(17):1675-9.

21. Pellicano R., Mazzarello M. G., Morelloni S., Allegri M., Arena V., Ferrari M., Rizzetto M., Ponzetto A. Acute myocardial infarction and Helicobacter pylori seropositivity// Int J Clin Lab Res. 1999; 29(4):141-4.

22. Pellicano R., Oliaro E., Gandolfo N., Aruta E., Mangiardi L., Orzan F., Bergerone S., Rizzetto M., Ponzetto A. Ischemic cardiovascular disease and Helicobacter pylori. Where is the link?// J Cardiovasc Surg (Torino). 2000 Dec; 41(6):829-33.

23. Pocecco M., Buratti E., Tommasini A., Torre G., Not T. High risk of Helicobacter pylori infection associated with cow's milk antibodies in young diabetics// Acta Paediatr. 1997 Jul; 86(7):700-3.

24. Radenhausen M., Schulzke J. D., Geilen C. C., Mansmann U., Treudler R., Bojarski C., Orfanos C. E., Tebbe B. Frequent presence of Helicobacter pylori infection in chronic urticaria// Acta Derm Venereol. 2000 Jan-Feb; 80(1):48-9.

25. Reshetnikov O. V., Kurilovich S. A., Denisova D. V., Zavyalova L. G., Granberg C., Haiva V. M. Helicobacter pylori infection is Associated with Growth retardation, but not with Serum Lipid Levels in Adolescents in a Community-Based Study// European Helicobacter Study Group. Abstracts from Strasbourg Workshop. 2001. A13/06

26. Salardi S., Cacciari E., Menegatti M., Landi F., Mazzanti L., Stella F. A., Pirazzoli P., Vaira D. Helicobacter pylori and type 1 diabetes mellitus in children// J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999 Mar; 28(3):307-9.

27. Strachan D. P. Non-gastrointestinal consequences of Helicobacter pylori infection// Br Med Bull. 1998; 54(1):87-93.

28. Szlachcic A., Pytko-Polonczyk J., Sliwowski Z., Karczewska E., Bielanski W., Konturek S. J. Is Helicobacter pylori (Hp) connected with Rosacea?// European Helicobacter Study Group. Abstracts from Strasbourg Workshop. 2001. A13/08.

29. Wald N. J., Law M. R., Morris J. K., Bagnall A. M. Helicobacter pylori infection and mortality from ischaemic heart disease: negative result from a large, prospective study// BMJ. 1997 Nov 8; 315(7117):1199-201.

30. Whincup P. H., Mendall M. A., Perry I. J., Strachan D. P., Walker M. Prospective relations between Helicobacter pylori infection, coronary heart disease, and stroke in middle aged men// Heart. 1996 Jun; 75(6):568-72.

Для подготовки данной работы были использованы материалы с сайта <http://www.medlinks.ru/>