

## Корреляции морфологических показателей слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с маркерами дисфункции эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Обоснована роль *Helicobacter pylori*-ассоциированного воспалительного процесса в патогенезе эндотелиальной дисфункции при различных формах ишемической болезни сердца. Проведено сравнительное изучение маркеров дисфункции клеток сосудистого эндотелия в зависимости от морфологических показателей слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у 150 обследованных больных с различным течением ишемической болезни сердца. Исследовали изменение концентрации таких маркеров, как гомоцистеин, секреторная форма молекулы межклеточной адгезии-1, молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа и растворимой формы P-селектина.

Установлено, что уровни иммунологических показателей маркеров сосудистой эндотелиальной дисфункции в крови позволяют судить об интенсивности экспрессии адгезивных молекул, напряжённости механизмов системного хронического воспалительного процесса, обусловленного реактивацией компонентов адаптивного иммунного ответа, которые провоцируют дальнейшее усугубление дисфункции эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца. Выявлено, что наибольшее значение в повышении уровня sP-селектина у больных нестабильной стенокардией имела *H. pylori*-ассоциированная патология двенадцатиперстной кишки и усиление активности воспаления слизистой оболочки во всех отделах желудка и двенадцатиперстной кишки. Уровень гомоцистеина имел прямые корреляции со степенью обсеменения *H. pylori* и стадией атрофии слизистой оболочки фундального отдела желудка. Показано, что прогрессирующее местное воспаление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, этиологическим фактором которого является *Helicobacter pylori*, представляет собой триггерный патогенетический механизм индукции дисфункции эндотелия сосудов системного кровотока.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, гастрит, ишемическая болезнь сердца, дисфункция эндотелия, гомоцистеин, секреторная форма молекулы межклеточной адгезии-1, молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, растворимая форма sP-селектина.

**Введение.** Одним из универсальных механизмов патогенеза таких заболеваний, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь, сахарный диабет, сокращающих продолжительность жизни, является нарушение функционирования эндотелия [1–4]. Дисфункция эндотелия играет определяющую роль в развитии тромбоза, неоангиогенеза, ремоделирования сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов, мобилизации лейкоцитов, стимуляции кислородзависимого метаболизма фагоцитов, характеризуется дисбалансом вазодилатирующих и вазоконстрикторных субстанций, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, повышенной экспрессией молекул межклеточной адгезии и селектинов [5–8].

В патогенезе атеросклероза наряду с эндотелиальной дисфункцией, артериальной гипертензией, нарушением метаболизма липидов, окислительным стрессом и аутоиммунным воспалением важную роль играет хроническая инфекция. Последняя способствует индукции генерализованного воспаления с активацией фагоцитов и клеток эндотелия. Следствием данного процесса является синтез провоспалитель-

ных медиаторов, уровень которых достоверно повышается при обострении ИБС, что свидетельствует о системном воспалении [9, 10]. Хронические инфекции, в том числе носительство *Helicobacter pylori*, являются дополнительной причиной возникновения и развития ИБС путём инициирования воспалительного процесса и атероматозных изменений [11–14]. Атерогенное воздействие хеликобактеров обусловлено выработкой циркулирующих медиаторов воспаления, изменением состава липидов и активированием лимфоцитов, которые в системном кровотоке могут взаимодействовать с эндотелием или атеросклеротическими бляшками [15–18].

Методом оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является выявление маркеров эндотелиальной дисфункции – медиаторов повреждения эндотелия [19–21].

**Цель исследования.** Сравнить уровни маркеров дисфункции клеток эндотелия сосудов в зависимости от морфологических показателей слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у больных с различным течением ИБС.

**Материалы и методы.** В исследование включены 200 больных, проходивших стационарное лечение в Дорожной клинической больнице на станции Ярославль открытое акционерное общество «Российские железные дороги». Из них – 150 больных ИБС и 50 пациентов в качестве контрольной группы (КГ) без клинически и инструментально подтвержденной ИБС. Пациентам с клинически установленным диагнозом в плановом порядке перед выпиской из стационара выполнялась фиброзофагогастродуоденоскопия с биопсиями слизистой оболочки из антрального и фундального отделов желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки. Изучение биоптатов проводилось с использованием цитологических и гистологических методик с оценкой морфологических изменений по визуально-аналоговой шкале согласно требованиям модифицированной Сиднейской системы градации гастрита [22].

Оценку функционирования эндотелиоцитов проводили исследуя сыворотку крови обследуемых с помощью иммуноферментного анализа с использованием диагностических тест-систем фирмы «Axis-Shield» (Норвегия). Определяли уровни гомоцистеина, секреторной формы молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM-1), молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1) и растворимой формы Р-селектина (sP-selectin).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 8,0. Результаты представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение. Сравнение непрерывных величин с нормальным распределением проводилось с помощью парного t-теста. Различия между группами считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для определения взаимосвязи явлений использовали корреляционные анализы Пирсона и Спирмена.

**Результаты и их обсуждение.** Данные исследования маркеров дисфункции эндотелия сосудов у пациентов с различным течением ИБС убедительно подтверждают зависимость тяжести ИБС от выраженности эндотелиальной дисфункции (табл. 1).

Остальные уровни межгрупповых различий в тексте.

Показано, что уровень гомоцистеина в крови больных ИБС достоверно ( $p = 0,000002$ ) превышал показатели контрольной группы ( $10,5 \pm 7,9$  нг/мл и  $4,7 \pm 2,8$

нг/мл соответственно), имея прямую зависимость возрастания гипергомоцистеинемии от тяжести течения ИБС. При ОКС достоверно ( $p = 0,00002$ ) выше, чем при ССН ( $13,7 \pm 10,4$  и  $7,9 \pm 4,7$  нг/мл соответственно), достигая максимальных значений у больных ОИМ ( $15,2 \pm 10,2$  и  $7,9 \pm 4,7$  нг/мл соответственно;  $p = 0,000002$ ). Данная закономерность, отражающая степень иммуноопосредованного повреждения эпителиоцитов свидетельствует о сохраняющейся некомпенсированной эндотелиальной дисфункции и неустранённости вызывающего её фактора.

Следовательно, уровни sICAM-1 позволяют говорить об участии молекул межклеточной адгезии в развитии ИБС и нарушении межклеточного взаимодействия иммунцитов у больных ОИМ. Выявлено, что у больных ИБС по сравнению с КГ уровень sICAM-1 достоверно ( $p = 0,0002$ ) выше ( $278,3 \pm 97,5$  и  $231,5 \pm 49,2$  нг/мл соответственно), при этом у больных ССН он был более высокий, чем у больных ОКС ( $316,5 \pm 95,6$  и  $236,4 \pm 81,7$  нг/мл;  $p = 0,000009$ ), показатели которых сопоставимы с КГ. Однако по уровню sICAM-1 в системном кровотоке больные с ОКС представляют собой две противоположные группы. У больных ИС уровень sICAM-1 в крови достоверно выше по сравнению с КГ ( $289,7 \pm 75,1$  и  $231,5 \pm 49,2$  нг/мл соответственно;  $p = 0,0002$ ) и значительно превосходит уровень sICAM-1 у больных ОИМ ( $289,7 \pm 75,1$  и  $187,1 \pm 51,3$  нг/мл соответственно;  $p = 0,000001$ ), у которых данный показатель достоверно ( $p = 0,0005$ ) ниже, чем у пациентов КГ ( $187,1 \pm 51,3$  и  $231,5 \pm 49,2$  нг/мл соответственно). Уменьшение экспрессии эндотелием sICAM-1 на фоне сохраняющегося системного воспалительного процесса объясняется избыточной хронической индукцией медиаторов воспаления цитокинового каскада и активацией Т-лимфоцитов в области воспаления. Значимое снижение уровня sICAM-1 у больных ОИМ, сопровождаемое гипергомоцистеинемией, свидетельствует о некомпенсированной ишемии миокарда, и следовательно, об угрозе повторных коронарных событий с развитием неблагоприятного исхода.

Уровень VCAM-1, экспрессируемой сосудистым эндотелием при адгезии мононуклеарных клеток и отражающий персистенцию хронического воспалительного процесса, достоверно ( $p = 0,002$ ) выше у больных ИБС по сравнению с КГ ( $735,3 \pm 144,7$  и

Таблица 1

**Сравнительная характеристика уровней маркеров эндотелиальной дисфункции в зависимости от течения ИБС**

Показатель	Группа					
	ИБС, n=150	ССН, n=75	ОКС, n=75	ИС, n=42	ОИМ, n=33	КГ, n=50
Гомоцистеин, мкмоль/л	10,5±7,9	7,9±4,7	13,7±10,4	12,5±10,5	15,2±10,2	4,7±2,8
sICAM-1, нг/мл	278,3±97,5	316,5±95,6	236,4±81,7	289,7±75,1	187,1±51,3	231,5±49,2
VCAM-1, нг/мл	735,3±144,7	715,2±121,1	753,0±161,8	777,5±153,8	730,3±168,6	678,6±133,1
sP-селектин, нг/мл	290,9±277,9	265,0±332,0	313,0±222,9	287,0±149,4	335,0±271,2	114,6±142,4

**Примечание:** ССН – стабильная стенокардия напряжения; ОКС – острый коронарный синдром; ИС – нестабильная стенокардия; ОИМ – острый инфаркт миокарда; КГ – контрольная группа. Различия между контрольной и исследуемыми группами,  $p \leq 0,001$ .

678,6±133,1 нг/мл соответственно), особенно у больных ОКС (753,0±161,8 и 678,6±133,1 нг/мл соответственно; p=0,001), достигая максимальных значений у больных НС (777,5±153,8 и 678,6±133,1 нг/мл соответственно; p=0,0007). Уровень VCAM-1 в крови больных ОИМ превосходит показатели больных ССН (730,3±168,6 и 715,2±121,1 нг/мл соответственно).

Наиболее информативным показателем кислородзависимой активации эндотелиоцитов при воспалительной реакции и привлечении фагоцитов с индукцией адгезивных механизмов, отражающим степень вовлечения иммунных клеток в процесс системного воспаления, является уровень растворимой формы Р-селектина, который у больных ИБС был достоверно (p=0,00001) выше, чем у пациентов контрольной группы (290,9±277,9 и 114,6±142,4 нг/мл соответственно). Повышение уровня sP-селектина в крови пропорционально тяжести течения ИБС и может служить прогностическим критерием течения заболевания, т.к. у пациентов ССН уровень sP-селектина составлял 265,0±332,0 нг/мл, у больных НС – 287,0±149,4 нг/мл и достигал наибольших значений при ОИМ – 335,0±271,2 нг/мл.

Таким образом, уровни иммунологических показателей маркеров сосудистой эндотелиальной дисфункции в крови позволяют судить об интенсивности экспрессии адгезивных молекул, напряженности механизмов системного хронического воспалительного процесса, обусловленного реактивацией компонентов

адаптивного иммунного ответа, которые провоцируют дальнейшее усугубление дисфункции эндотелия сосудов у больных ИБС.

Активное хроническое воспаление слизистой оболочки во всех отделах желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), этиологическим фактором которого является *H. pylori*, ассоциировано с иммуновоспалительной реакцией в системном кровотоке и атерогенными метаболическими нарушениями липидного обмена [23]. Основываясь на результатах цитологического и гистологического исследований [24], проанализированы корреляционные взаимосвязи уровней маркеров эндотелиальной дисфункции у больных ИБС в зависимости от показателей морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки (табл. 2).

Установлено, что у больных ИБС нет корреляционных связей маркеров эндотелиальной дисфункции и обнаружения *H. pylori* цитологическим методом исследования, что вполне закономерно и объяснимо. Цитологическим исследованием выявляются микроорганизмы, располагающиеся преимущественно под слоем пристеночной слизи и обладающие минимальными адгезивными свойствами, представленные в подавляющем большинстве слабопатогенными, нецитотоксическими CagA/VacA-отрицательными штаммами, или (что наблюдается гораздо реже) в случае прогрессирования хеликобактериоза по степени обсеменения слизистой оболочки желудка *H. pylori* диагностируются на начальном этапе колонизации

Таблица 2

**Корреляционные взаимосвязи маркеров эндотелиальной дисфункции и морфологических показателей у больных ИБС**

Показатель		Маркеры эндотелиальной дисфункции			
		гомоцистеин	sICAM-1	VCAM-1	sP-селектин
Степень обсеменения <i>H.p.</i> (цитология)	Тело	-	-	-	-
	Антр. отдел	-	-	-	-
	ДПК	-	-	-	0,18 p=0,02
Степень обсеменения <i>H.p.</i> (гистология)	Тело	0,27 p=0,0005	-0,18 p=0,02	-	0,17 p=0,03
	Антр. отдел	0,22 p=0,004	-0,17 p=0,03	-	0,16 p=0,04
	ДПК	0,24 p=0,003	-0,22 p=0,004	-	-
Степень инфильтрации нейтрофилов	Тело	-	-0,22 p=0,004	-	-
	Антр. отдел	-	-0,25 p=0,001	-	-
	ДПК	0,17 p=0,03	-0,16 p=0,04	-	-
Степень инфильтрации мононуклеарных клеток	Тело	0,16 p=0,04	-0,18 p=0,02	0,17 p=0,03	-
	Антр. отдел	0,20 p=0,01	-0,32 p=0,0003	-	-
	ДПК	0,22 p=0,006	-0,18 p=0,02	-	-
Стадия атрофии	Тело	0,19 p=0,01	-0,18 p=0,02	0,17 p=0,03	-
	Антр. отдел	-	-	-	-
	ДПК	-	-0,17 p=0,03	-	0,18 p=0,02
Стадия кишечной/желудочной метаплазии	Тело	-	-	-	-
	Антр. отдел	-	-0,20 p=0,01	-	-
	ДПК	0,18 p=0,02	-	-	-
Наличие гиперплазии эпителия	Тело	0,17 p=0,03	-	-	0,24 p=0,002
	Антр. отдел	-	-0,17 p=0,03	-	0,18 p=0,02
	ДПК	-	-	0,20 p=0,01	-

слизистой до образования плотных контактов с эпителиоцитами. Наличие корреляции степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки ДПК по данным цитологии, с уровнем sP-селектина ( $r=0,18$ ;  $p=0,02$ ) отражает возрастание транзитного потока *H. pylori* через ДПК и свидетельствует о прогрессировании контаминации *H. pylori* у больных ИБС с распространением *H. pylori* за пределы желудка.

Возрастание степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки во всех отделах желудка и ДПК сопоставимо коррелирует с уровнем гомоцистеина (тело желудка –  $r=0,27$ ;  $p=0,0005$ ; антральный отдел –  $r=0,22$ ;  $p=0,004$ ; ДПК –  $r=0,24$ ;  $p=0,003$ ), имеет обратную зависимость с уровнем sICAM-1 (тело желудка –  $r= -0,18$ ;  $p=0,02$ ; антральный отдел –  $r= -0,17$ ;  $p=0,03$ ; ДПК –  $r= -0,22$ ;  $p=0,004$ ), а также положительные корреляции с уровнем sP-селектина (тело желудка –  $r=0,17$ ;  $p=0,03$ ; антральный отдел –  $r=0,16$ ;  $p=0,04$ ).

Угнетение секреции sICAM-1 обнаружено при усилении активности (степени инфильтрации нейтрофилов слизистой оболочки: тело желудка –  $r= -0,22$ ;  $p=0,004$ ; антральный отдел –  $r= -0,25$ ;  $p=0,001$ ; ДПК –  $r= -0,16$ ;  $p=0,04$ ) хронического воспаления (степени инфильтрации мононуклеарных клеток: тело желудка –  $r= -0,18$ ;  $p=0,02$ ; антральный отдел –  $r= -0,32$ ;  $p=0,0003$ ; ДПК –  $r= -0,18$ ;  $p=0,02$ ) во всех отделах желудка и ДПК и прогрессирования в них атрофических процессов (тело желудка –  $r= -0,18$ ;  $p=0,02$ ; ДПК –  $r= -0,17$ ;  $p=0,03$ ; кишечная метаплазия – антральный отдел –  $r= -0,20$ ;  $p=0,01$ ).

Выявлено также, что уровень гомоцистеина крови коррелирует со степенью инфильтрации нейтрофилов слизистой оболочки ДПК ( $r=0,17$ ;  $p=0,03$ ); степенью инфильтрации мононуклеарных клеток слизистой оболочки (тело желудка –  $r=0,16$ ;  $p=0,04$ ; антральный отдел –  $r=0,20$ ;  $p=0,01$ ; ДПК –  $r=0,22$ ;  $p=0,006$ ); стадией атрофии слизистой оболочки в теле желудка ( $r=0,19$ ;  $p=0,01$ ); стадией желудочной метаплазии слизистой оболочки ДПК ( $r=0,18$ ;  $p=0,02$ ) и наличием гиперплазии эпителия в теле желудка ( $r=0,17$ ;  $p=0,03$ ).

Уровень в крови VCAM-1 у больных ИБС среди всех маркеров эндотелиальной дисфункции имел наименьшее количество корреляций с морфологическими показателями слизистой оболочки: в теле желудка со степенью инфильтрации мононуклеарных клеток и стадией атрофии ( $r=0,17$ ;  $p=0,03$ ), и наличием гиперплазии в ДПК ( $r=0,20$ ;  $p=0,01$ ).

Возрастание уровня sP-селектина кроме корреляций со степенью обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки прямо пропорционально стадии атрофии слизистой оболочки ДПК ( $r=0,18$ ;  $p=0,02$ ) и наличием гиперплазии желудочного эпителия как в антральном ( $r=0,18$ ;  $p=0,02$ ), так и фундальном отделах ( $r=0,24$ ;  $p=0,002$ ).

С целью выявления особенностей регулирования иммунологических реакций сформировавшейся патологической системы мукозозендотелиального воспалительного процесса у больных ИБС проведён сравнительный анализ показателей уровней маркеров эндотелиальной дисфункции в зависимости от

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи маркеров эндотелиальной дисфункции и морфологических показателей у больных ССН

Показатель		Маркеры эндотелиальной дисфункции			
		гомоцистеин	sICAM-1	VCAM-1	sP-селектин
Степень обсеменения <i>H.p.</i> (цитология)	Тело	-	-	-	-
	Антр. отдел	-	-	-	0,34 $p=0,001$
	ДПК	-	-	0,35 $p=0,0009$	-
Степень обсеменения <i>H.p.</i> (гистология)	Тело	-	-	-	0,26 $p=0,02$
	Антр. отдел	-	-	-	0,27 $p=0,01$
	ДПК	-	-	-	-
Степень инфильтрации нейтрофилов	Тело	-	-	-	-
	Антр. отдел	-	-	-	-
	ДПК	-	-	-	-
Степень инфильтрации мононуклеарных клеток	Тело	-	-	-	-
	Антр. отдел	-	-	-	-
	ДПК	-	-	-	-
Стадия атрофии	Тело	-	-0,22	0,22	0,23 $p=0,04$
	Антр. отдел	-	-	-	-
	ДПК	-	-	-	0,26 $p=0,02$
Стадия кишечной/желудочной метаплазии	Тело	-	-	0,29 $p=0,01$	-
	Антр. отдел	-	-	-	-
	ДПК	-	-	-	0,26 $p=0,02$
Наличие гиперплазии эпителия	Тело	-	-	-	0,33 $p=0,002$
	Антр. отдел	-	-	-	-
	ДПК	-	-	0,40 $p=0,0002$	-

данных морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка и ДПК при различном течении ИБС.

У больных ССН связей между патологическими изменениями слизистой оболочки проксимального отдела ЖКТ и уровнями в крови гомоцистеина и sICAM-1 не выявлено (табл. 3). Однако уровень VCAM-1 в крови у больных ССН имел достоверные прямые корреляции со степенью обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки ( $r=0,35$ ;  $p=0,0009$ ) и наличием гиперплазии в луковице ДПК ( $r=0,40$ ;  $p=0,0002$ ). Возрастание уровня sP-селектина коррелировало со степенью обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального ( $r=0,27$ ;  $p=0,01$ ) и фундального ( $r=0,26$ ;  $p=0,02$ ) отделов желудка; стадией атрофии ( $r=0,23$ ;  $p=0,04$ ) и наличием гиперплазии эпителия ( $r=0,33$ ;  $p=0,002$ ) фундального отдела желудка; стадией атрофии ( $r=0,26$ ;  $p=0,02$ ) и желудочной метаплазии ( $r=0,26$ ;  $p=0,02$ ) слизистой оболочки луковицы ДПК.

У больных ОКС (табл. 4) достоверная положительная корреляция уровня гомоцистеина обнаружена со степенью обсеменения *H. pylori* ( $r=0,26$ ;  $p=0,02$ ) и стадией атрофии ( $r=0,29$ ;  $p=0,01$ ) слизистой оболочки фундального отдела желудка.

Уровень sICAM-1 крови имел отрицательную корреляцию со степенью мононуклеарной инфильтрации ( $r=-0,23$ ;  $p=0,04$ ) и стадией кишечной метаплазии ( $r=-0,23$ ;  $p=0,04$ ) слизистой оболочки антрального отдела желудка. Увеличение степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки во всех отделах желудка и

ДПК, как и возрастание степени нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки характеризовалось снижением в крови больных ОКС уровня VCAM-1. Из трёх корреляционных связей уровня sP-селектина две приходились на морфологические показатели ДПК.

В свою очередь, у больных НС (табл. 5) уровень sP-селектина имел максимальное количество корреляционных зависимостей с морфологическими показателями.

Наибольшее значение в повышении уровня sP-селектина у больных нестабильной стенокардией имела *H. pylori*-ассоциированная патология ДПК и усиление активности воспаления слизистой оболочки во всех отделах желудка и ДПК. Уровень гомоцистеина имел прямые корреляции со степенью обсеменения *H. pylori* и стадией атрофии слизистой оболочки фундального отдела желудка.

Гиперпластические процессы, обусловленные *H. pylori* в ДПК и мононуклеарной инфильтрацией слизистой оболочки в теле желудка у больных НС коррелируют с повышением в крови уровня sICAM-1. Степень обсеменения *H. pylori*, нейтрофильной инфильтрации и стадии атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка у больных НС имели отрицательные корреляции с уровнем VCAM-1, который был прямо пропорционален степени инфильтрации мононуклеаров и наличию гиперплазии в ДПК с обратной зависимостью от степени инфильтрации нейтрофилов слизистой оболочки ДПК.

Таблица 4

**Корреляционные взаимосвязи маркеров эндотелиальной дисфункции и морфологических показателей у больных ОКС**

Показатель		Маркеры эндотелиальной дисфункции			
		гомоцистеин	sICAM-1	VCAM-1	sP-селектин
Степень обсеменения <i>H.p.</i> (цитология)	Тело	-	-	-0,23 $p=0,04$	0,26 $p=0,02$
	Антр. отдел	-	-	-	-
	ДПК	-	-	-0,23 $p=0,04$	-
Степень обсеменения <i>H.p.</i> (гистология)	Тело	0,26 $p=0,02$	-0,20	-0,24 $p=0,03$	-
	Антр. отдел	-	-	-0,32 $p=0,002$	-
	ДПК	-	-	-	-
Степень инфильтрации нейтрофилов	Тело	-	-	-0,26 $p=0,02$	-
	Антр. отдел	-	-	-0,24 $p=0,03$	-
	ДПК	-	-	-0,28 $p=0,01$	-
Степень инфильтрации мононуклеарных клеток	Тело	-	-	-	-
	Антр. отдел	-	-0,23 $p=0,04$	-	-
	ДПК	-	-	-	0,24 $p=0,03$
Стадия атрофии	Тело	0,29 $p=0,01$	-	0,20	-
	Антр. отдел	-	-	-	-
	ДПК	-	-	-	-
Стадия кишечной/желудочной метаплазии	Тело	-	-	-	-
	Антр. отдел	-	-0,23 $p=0,04$	-	-
	ДПК	-	-	-	0,26 $p=0,02$
Наличие гиперплазии эпителия	Тело	-	-	-	-
	Антр. отдел	-	-	-	0,21
	ДПК	-	-	-	-

Таблица 5

**Корреляционные взаимосвязи маркеров эндотелиальной дисфункции и морфологических показателей у больных ИС**

Показатель		Уровни маркеров эндотелиальной дисфункции			
		гомоцистеин	sICAM-1	VCAM-1	sP-селектин
Степень обсеменения <i>H.p.</i> (цитология)	Тело	–	–	–	0,29
	Антр. отдел	–	–	–	–
	ДПК	–	–	–	–
Степень обсеменения <i>H.p.</i> (гистология)	Тело	0,21	–	–	0,23
	Антр. отдел	–	–	–0,38 p=0,007	–
	ДПК	–	0,23	–	0,37 p=0,009
Степень инфильтрации нейтрофилов	Тело	–	–	–	0,30 p=0,04
	Антр. отдел	–	–	–0,36 p=0,01	0,30 p=0,04
	ДПК	–	–	–0,38 p=0,007	0,33 p=0,03
Степень инфильтрации мононуклеарных клеток	Тело	–	0,24	–	0,24
	Антр. отдел	–	–	–	–
	ДПК	–	–	0,25	–
Стадия атрофии	Тело	0,34 p=0,02	–	–	0,24
	Антр. отдел	–	–	–0,31 p=0,04	–
	ДПК	–	–0,33 p=0,03	–	–
Стадия кишечной/желудочной метаплазии	Тело	–	–	–	0,34 p=0,02
	Антр. отдел	–	–	–	–
	ДПК	–	–	–	0,40 p=0,004
Наличие гиперплазии эпителия	Тело	–	0,25	–	–
	Антр. отдел	–	–	–	0,34 p=0,02
	ДПК	–	0,37 p=0,009	0,28	0,21

Возрастание степени обсеменения *H. pylori* с усилением мононуклеарной инфильтрации и атрофии слизистой оболочки фундального отдела желудка, как и степени обсеменения *H. pylori* с нейтрофильной инфильтрацией и наличием гиперплазии слизистой оболочки ДПК, а также увеличение активности воспаления с наличием гиперплазии эпителия в антральном отделе желудка оказывали прямое корреляционное влияние на уровень гомоцистеина в крови у больных ОИМ (табл. 6).

Столь же многофакторное прямое воздействие морфологических показателей слизистой оболочки у больных ОИМ отмечено ростом в крови уровня sICAM-1. Хронический *H. pylori*-ассоциированный воспалительный процесс (инфильтрация мононуклеарных клеток) слизистой оболочки во всех отделах желудка и ДПК с активностью в антральном отделе желудка, гиперпластическими изменениями в теле желудка и атрофическими процессами в слизистой оболочке ДПК имеет положительные корреляции с уровнем sICAM-1 у больных ОИМ.

В отличие от больных ИС при ОИМ увеличение степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка и стадии атрофии в теле желудка наблюдается повышение в крови уровня VCAM-1 и прямо противоположная картина по сравнению с нестабильной стенокардией – отрицательной корреляцией уровня VCAM-1 от степени мононукле-

арной инфильтрации слизистой оболочки и наличия гиперплазии в ДПК. Уровень sP-селектина у больных ОИМ имел наименьшее количество (всего четыре) корреляций с морфологическими показателями слизистой оболочки.

**Заключение.** Анализ уровней маркеров дисфункции эндотелия в зависимости от показателей морфологического исследования биоптатов позволяет утверждать о наличии у больных ИБС иммунопатогенетической зависимости выраженности эндотелиальной дисфункции системного сосудистого русла от прогрессирующего хеликобактерного воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка и ДПК.

Следовательно, прогрессирование данного воспаления слизистой оболочки желудка и ДПК у больных ИБС может служить патогенетическим фактором иммуновоспалительного процесса дисфункции эндотелия системного кровотока, оказывающим повреждающее и активирующее действие на эндотелиоциты. Одновременно происходит нарушение механизмов межклеточного взаимодействия. Прогрессирующее воспаление слизистой оболочки желудка и ДПК, связанное с *H. pylori*, представляет собой триггерный патогенетический механизм индукции хронической иммунозависимой дисфункции эндотелия сосудов системного кровотока.

Корреляционные взаимосвязи маркеров эндотелиальной дисфункции и морфологических показателей у больных ОИМ

Показатель		Маркеры эндотелиальной дисфункции			
		гомоцистеин	sICAM-1	VCAM-1	sP-селектин
Степень обсеменения <i>H.p.</i> (цитология)	Тело	–	0,21	–0,25	0,25
	Антр. отдел	–	–	–	–
	ДПК	–	–	–0,28	–
Степень обсеменения <i>H.p.</i> (гистология)	Тело	0,30	–	–	–
	Антр. отдел	–	0,27	0,25	–
	ДПК	0,21	–	–	–
Степень инфильтрации нейтрофилов	Тело	–	–	–0,32 $p=0,04$	–
	Антр. отдел	0,25	0,26	–	–
	ДПК	0,21	–	–	–
Степень инфильтрации мононуклеарных клеток	Тело	0,26	0,29	–	–
	Антр. отдел	–	0,22	–	–
	ДПК	–	0,23	–0,22	0,23
Стадия атрофии	Тело	0,20	–	0,44 $p=0,003$	–
	Антр. отдел	–	–	–	–
	ДПК	–	0,23	–	–
Стадия кишечной/желудочной метаплазии	Тело	–	–	–	–
	Антр. отдел	–	–	–	0,30
	ДПК	–	0,27	–	–
Наличие гиперплазии эпителия	Тело	–	0,22	–	0,30
	Антр. отдел	0,39 $p=0,01$	–	–0,23	–
	ДПК	0,21	–	–0,21	–

**Литература**

- Бахтияров, Р.З. Современные методы исследования функции эндотелия / Р.З. Бахтияров // Росс. кардиол. журн. – 2004. – № 2. – С. 76–79.
- Волков, В.И. Провоспалительные цитокины и растворимая молекула адгезии-1 при ИБС / В.И. Волков, С.А. Серик // Кардиология. – 2003. – № 9. – С. 12–16.
- Павлов, О.Н. Результаты морфологического исследования слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ИБС / О.Н. Павлов // Практическая медицина. – 2011. – № 4 (52) – С. 156–162.
- Павлов, О.Н. Связь инфекции *Helicobacter pylori* и системного воспаления у больных с нестабильным течением ишемической болезни сердца / О.Н. Павлов // Практическая медицина. – 2012. – № 3 (58) – С. 49–52.
- Ребров, А.П. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза / А.П. Ребров, И.В. Воскобой // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76, – № 1. – С. 78–82.
- Солов, С.В. Цитокиновая активность у больных ИБС отражает иммуновоспалительный компонент заболевания / С.В. Солов, В.И. Мазуров, Н.Э. Линецкая // Конгресс кардиологов стран СНГ. Материалы. – СПб, 2003. – С. 271.
- Arbustini, E. From plaque biology to clinical setting / E. Arbustini, P. Morbini, B. Bello // Am. heart j. – 1999. – Vol. 138 (2 Pt). – P. 55–60.
- Blann, A.D. A reliable marker of endothelial cell dysfunction: does it exist? / A.D. Blann, D.A. Tarberner // Brit. j. haematol. – 1995. – № 90. – P. 244–248.
- Davignon, J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // Circulation. – 2004. – Vol. 109, № 23 (Suppl 1). – P. 1127–1132.
- Dixon, M.F. Classification and grading of gastritis. The Updated Sydney System / M.F. Dixon [et al.] // Am. j. surg. pathol. – 1996. – Vol. 20, № 10. – P. 1161–1181.
- Gupta, A.K. Endothelial dysfunction: an early cardiovascular risk marker in asymptomatic obese individuals with prediabetes / A.K. Gupta, E. Ravussin, D.L. Johannsen // Br. j. med. med. res. – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 413–423.
- Harrison, D.G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction / D.G. Harrison // J. Clin. Invest. – 1997. – № 100. – P. 2153–2157.
- Herrera, M.D. Endothelial dysfunction and aging: an update / M.D. Herrera [et al.] // Ageing res. rev. – 2010. – Vol. 9, № 2. – P. 142–152.
- Jafarzadeh, A. Serum concentrations of *Helicobacter pylori* IgG and the virulence factor CagA in patients with ischemic heart disease / A. Jafarzadeh [et al.] // East mediterr health j. – 2010. – Vol. 16, № 10. – P. 1039–1044.
- Kolluru, G.K. Endothelial dysfunction and diabetes: effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing / G.K. Kolluru, S.C. Bir, C.G. Kevil // Int. j. vasc. med. – 2012. – № 12. – P. 47–15.
- Laurila, A. Association of *Helicobacter pylori* infection with elevated serum lipids / A. Laurila, A. Bloigu, S. Nayha // Atherosclerosis. – 1999. – Vol. 142, № 1. – P. 207–210.
- Niccoli, G. Coronary atherosclerotic burden in patients with infection by CagA-positive strains of *Helicobacter pylori* / G. Niccoli [et al.] // Coron. artery dis. – 2010. – № 21. – P. 217–221.
- Nishikawa, J. Seroprevalence of immunoglobulin G antibodies against *Helicobacter pylori* among endoscopy personnel in Japan / J. Nishikawa [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. – 1998. – Vol. 48, № 3. – P. 237–243.

19. Oliveira, G.H. Novel serologic markers of cardiovascular risk / G.H. Oliveira // Curr. atheroscler. rep. – 2005. – № 7. – P. 148–154.
20. Park, M.J. Association between Helicobacter pylori seropositivity and the coronary artery calcium score in a screening population / M.J. Park [et al.] // Gut liver. – 2011. – Vol. 5, № 3. – P. 321–327.
21. Pasceri, V. Association of virulent Helicobacter pylori strains with ischemic heart disease / V. Pasceri [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 97, № 17. – P. 1675–1679.
22. Teerlink, J.R. Endothelins: pathophysiology and treatment implication in chronic heart failure / J.R. Teerlink // Current heart failure reports. – 2005. – № 2. – P. 191–197.
23. Vanhoutte, P.M. Endothelial control of vasomotor function: from health to coronary disease / P.M. Vanhoutte // Circ. j. – 2003. – № 67. – P. 572–575.
24. Wyrobiec, G. Ischemic heart disease and chronic Helicobacter pylori infection – present views / G. Wyrobiec, K. Helewski, M. Stepień // Wiacl lek. – 2001. – Vol. 54, № 11–12. – P. 684–692.

A.V. Moskalyov, O.N. Pavlov, V.B. Sboychakov, V.Ya. Apchel

### **Correlations of morphological indicators of mucous membrane of stomach and duodenum with markers of vascular endothelium dysfunction in ischemic heart disease patients**

**Abstract.** It was proved that role of Helicobacter pylori associate inflammatory process in pathogenesis endothelium dysfunctions is important at various forms of coronary heart disease. Comparative studying of markers of dysfunction of cages vascular endothelium dysfunction in systemic blood flow at 150 surveyed patients was done with following markers – homocystein, intercellular adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule, sP-selectin.

It was found that levels of immunological markers of vascular endothelial dysfunction in the blood let assess the intensity of the expression of adhesion molecules, the system tensions of the mechanisms of chronic inflammation caused by the reactivation of the components of the adaptive immune response, which provoke further aggravation of endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease. It was revealed that the greatest value in enhancing sP-selectin in patients with unstable angina had H. pylori-associated pathology of the duodenum and the increased activity of mucosal inflammation in all parts of the stomach and duodenum. Homocysteine levels had direct correlation with the degree of contamination of H. pylori and the stage of mucosal atrophy of the gastric fundus. It was shown that the progressing local inflammation of mucous membrane of a stomach and duodenal ulcer, etiological factor of which is Helicobacter pylori is a trigger mechanism for the induction of vascular endothelium dysfunction in systemic blood flow.

**Key words:** Helicobacter pylori, gastritis, ischemic heart disease, endothelial dysfunction, homocystein, intercellular adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule, sP-selectin.

Контактный телефон: 8-921-989-17-42; e-mail: sofiafarm@yandex.ru