

Особенности внегастроинтестинальных проявлений хеликобактерной инфекции

Мартусевич А. К.¹

д.б.н., руководитель, лаборатория медицинской биофизики Университетской клиники

Шульгина Е. М.²

ассистент, кафедра госпитальной терапии

Симонова Ж. Г.²

д.м.н., доцент, профессор, кафедра госпитальной терапии

1 – ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

2 – ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия

Автор для корреспонденции: Мартусевич Андрей Кимович; **e-mail:** cryst-mart@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Цель обзора: систематизировать современные представления о некоторых внегастроинтестинальных проявлениях хеликобактерной инфекции, имеющих иммунно-метаболическую природу. На основании анализа данных литературы расширено понятие «континну́м хеликобактерной инфекции», ранее включавшее преимущественно гастроинтестинальные проявления хеликобактериоза. Показано многообразие функциональных и органических нарушений, возникающих в результате наличия данной инфекции. Раскрыты доказанные и потенциальные механизмы развития *Helicobacter*-ассоциированной патологии, систематизированной по принципу выделения поражаемых органов и систем. Подчеркнута превалирующая роль иммунных и метаболических нарушений в патогенезе большинства рассматриваемых патологических состояний. Таким образом, *Helicobacter pylori*-инфекция, классический представитель «терапевтических инфекций», традиционно рассматриваемая как причина патологии гастродуоденальной зоны, в последнее время приобретает черты полиморфного заболевания с множественными клиническими масками и гетерогенными механизмами реализации патологических эффектов, подчас образующими порочные круги и обнаруживающими синергетическое действие.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, хеликобактериоз, внегастроинтестинальные проявления, терапевтические инфекции

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-4-67-86

Для цитирования: Мартусевич А. К., Шульгина Е. М., Симонова Ж. Г. Особенности внегастроинтестинальных проявлений хеликобактерной инфекции. *Медицина* 2019; 7(4): 67-86

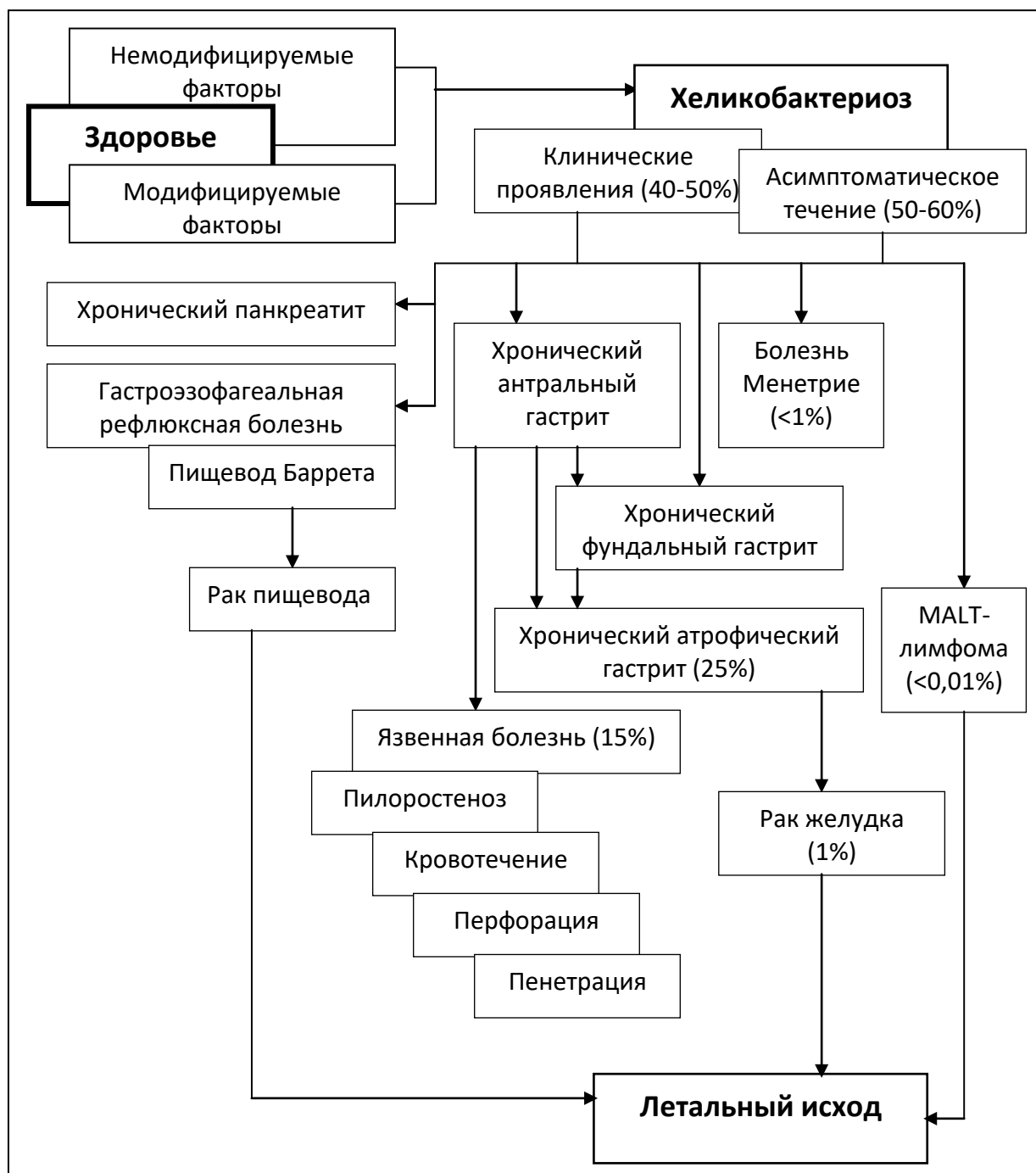
*«...тот, кто ищет простые ответы на вопрос, каким образом *H. pylori* вызывает развитие различных *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, несомненно, будет разочарован: сложность этой проблемы, вероятно, старше даже, чем само человечество»*

Blaser M. J., 1999

В настоящее время наметилась четкая тенденция к изучению внепищеварительных проявлений хеликобактерной инфекции, которые обнаружены у относительно многих систем организма [14,25,26,66]. В условиях, когда, подобно интегративному подходу в

патологии сердечно-сосудистой системы, все изменения, происходящие внутри пищеварительного тракта, объединены в континуум хеликобактерной инфекции (рис. 1), особый интерес вызывает вопрос о включении в него функциональных и морфоструктурных сдвигов, обнаруживаемых вне желудочно-кишечного тракта. В соответствии с данными М.Б. Щербиной (2005), континуум хеликобактерной инфекции образован лишь последовательными гастроинтестинальными патологическими процессами в желудочно-кишечном тракте [30].

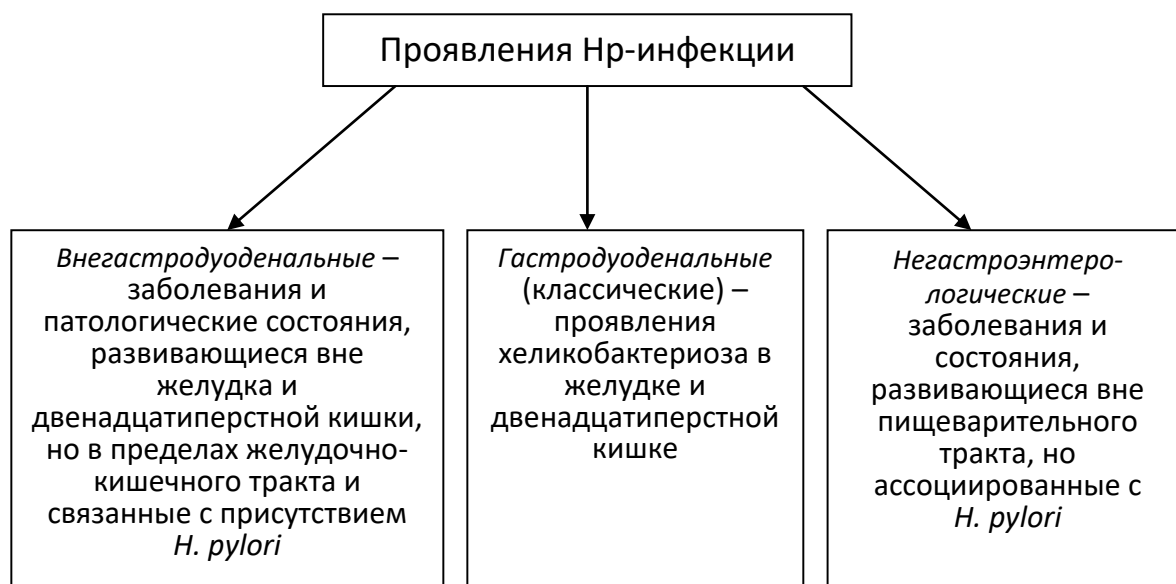
Рис. 1. Схема континуума хеликобактерной инфекции [30]



Основным принципом построения данной схемы является поэтапная эволюция нарушений деятельности системы пищеварения от минимальных к максимальным (от функциональных к морфологическим, от компенсированных к декомпенсированным). Кроме того, формирование континуума хеликобактерной инфекции невозможно без соответствующего фонового состояния организма, обеспечивающего условия для контаминации слизистой гастродуоденальной зоны *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Именно результат данного взаимодействия определяет дальнейшее течение хеликобактериоза и развивающуюся у конкретного пациента клиническую форму патологии пищеварительного тракта либо других систем.

Важно, что участие двух основных параметров, детерминирующих результат рассматриваемого взаимодействия (вирулентности штамма *H. pylori* и резистентности макроорганизма), приводит к формированию либо заболевания, либо асимптомного течения (носительства). Это, в частности, подтверждают данные о присутствии *H. pylori* у более чем половины населения Земли, а в России – у более чем 80% [1], однако распространенность *H. pylori*-ассоциированной патологии на порядок ниже. Сущность этого феномена до конца не изучена и по сей день, но относительно микроорганизма в качестве причины предполагается его штаммовая генетическая неоднородность, в частности, по CagA+, CagE+, VacAs1+, VacAm1+, BabA2+ – генам и культуральным свойствам [1,36,43,62]. В целом, *H. pylori* обладает большим количеством генетически детерминированных факторов патогенности [10,14].

Рис. 2. Классификация проявлений хеликобактерной инфекции



Со стороны организма хозяина развитию определенной патологии гастродуоденальной зоны способствует особый фенотип («язвенный», «раковый» – по P. Sipponen [59,60]), а

также характер секреторной деятельности желудка и генетическая предрасположенность [52].

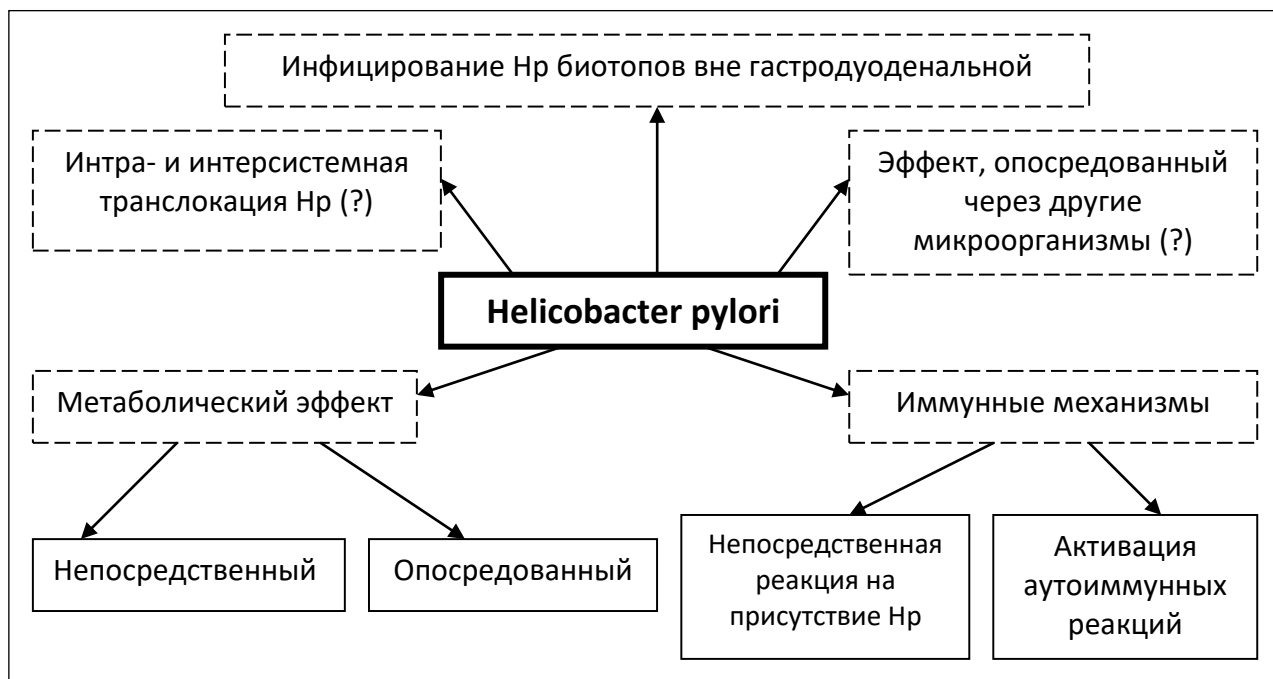
Кроме традиционных представлений о *H. pylori* как одном из наиболее значимых этиологических факторов хронической патологии среднего отдела желудочно-кишечного тракта [1,10,14,66], в последние несколько лет появляются сообщения о роли данного микроорганизма в развитии патогенетически различных заболеваний [9,25,28,34]. В соответствии с этим, можно выделить 3 основных группы *H. pylori*-ассоциированных заболеваний человека (рис. 2).

Установлено, что присутствие *H. pylori* является фактором риска развития многих, патогенетически не связанных между собой заболеваний. Наиболее хорошо изученными являются метаболическое и иммунное действие *H. pylori*. Так, в литературе выделяется непосредственный метаболический эффект, когда патогенез связан с прямым воздействием продуктов обмена веществ бактерии (например, активных форм кислорода) на слизистый барьер желудка и двенадцатиперстной кишки, а также стенку данных органов. Кроме того, возможен также опосредованный метаболический эффект, предположительно осуществляющийся с участием вторичных передатчиков. Он был косвенно показан, в частности, по согласованности сдвигов кристаллогенных свойств биосубстратов желудочно-кишечного тракта и других систем организма при *H. pylori*-ассоциированной патологии [17-19]. Однако показано, что «интенсивность» данного информационно-метаболического сигнала снижается при его передаче из пищеварительной в другие системы.

Значительный патогенетический и диагностический интерес представляет реакция системы иммунитета на присутствие *H. pylori* в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны (рис. 3). В настоящее время в алгоритме верификации хеликобактериоза прочное место заняли методы, основанные на регистрации иммунного ответа организма хозяина на микроорганизм (чаще всего по установлению антител класса IgG) [31,49,54,55]. Это указывает на участие иммунного компонента в патогенезе хеликобактер-ассоциированной патологии как внутри, так и вне пищеварительного тракта. Особое значение в этом плане имеют данные, касающиеся нарушений в функционировании большинства звеньев иммунной системы при контаминации слизистой гастродуоденальной зоны *H. pylori*. Так, изменения иммунитета при клинически манифестировавшей и «немой» *H. pylori*-инфекции отмечаются многими авторами [32,33,39,49]. Кроме того, приводятся сведения о дефектах местного иммунитета у таких пациентов, причем эта реакция связана с инфильтрацией слизистой оболочки желудка иммунокомпетентными клетками с активацией цитокиновой системы [32,42,46,49], что способствует постепенному развитию хронического воспаления. Однако необходимо признать, что в формировании и характере иммунного ответа значительная роль отведена и состоянию самой слизистой желудка [8,27]. Впоследствии достаточно глубокая инвазия в слизистую микроорганизма совместно с результатами активации местного и общего иммунитета предохраняет *H. pylori* от элиминации путем действия внутрижелудочных

защитных механизмов (соляная кислота, пепсин и т. д.), чем предупреждается спонтанное излечение от Нр [27,35,63].

Рис. 3. Доказанные и потенциальные механизмы развития экстрагастроуденальных проявлений хеликобактериоза



Представляют интерес также данные о более высоком уровне активации иммунитета при подтвержденной *H. pylori*-инфекции у пациентов-детей с отсутствием клинической манифестации заболевания желудочно-кишечного тракта, чем при его наличии, что может свидетельствовать о формировании аутоиммунных нарушений, становящихся в дальнейшем фоном для развития внегастроинтестинальных заболеваний [33-36]. В то же время большинством исследователей упускается момент запуска *H. pylori* аутоиммунных реакций, что находит проявление в патологии различных органов и систем (поджелудочной железы, прежде всего по ее инкреторной деятельности; кожи; возникновения системных заболеваний соединительной ткани; нарушений состава периферической крови и т.д.). Так, С.В. Бельмером с соавт. (2004) описана цепь патогенетических механизмов, приводящая к параллельному развитию сахарного диабета 1 типа и хронического атрофического гастрита [5]. Кроме того, автором подчеркивается значимость генотипа организма хозяина в развитии аутоиммунного процесса вследствие особенностей цитокинового профиля.

Особый аспект вопроса о формировании экстрагастроуденальной патологии при хеликобактерной инфекции лежит в плоскости взаимодействия изучаемого микроорганизма с естественной микробиотой организма человека в различных биотопах [3,10,19,47,49,55]. Предпосылкой к такому рассмотрению проблемы послужил целый ряд работ последних лет, в которых обращалось внимание на повышенную частоту

встречаемости дисбиотических явлений кишечной микрофлоры при колонизации слизистой оболочки желудка *H. pylori* [4,8,10]. Однако характер, природа и значимость этого феномена на данный момент дискуссионны. Предполагается, что *H. pylori* преобразует естественную микробиоту таким образом, что она приобретает патологические черты (по качественным и количественным параметрам), но этот процесс описан лишь в отношении микроорганизмов, локализующихся в просвете пищеварительного тракта. Данные об особенностях взаимодействия *H. pylori* и микроорганизмов в других биотопах отсутствуют.

В настоящее время широко обсуждается характер взаимоотношений между *H. pylori* и дрожжеподобными грибами. Было обнаружено, что при колонизации слизистой гастродуоденальной зоны изучаемой бактерией имеет место повышенная выявляемость в желудочной слизи грибов [47], но преобладание и причина их совместного присутствия пока не установлены. Так, В.Б. Гриневичем с соавт. (2004) высказывается предположение о существовании общих предрасполагающих факторов к попаданию и дальнейшему освоению *H. pylori* и грибами гастродуоденальной зоны. В то же время Л.Б. Лазебник с соавт. (2005) выдвигают тезис об антагонизме *H. pylori* и дрожжеподобных грибов, обосновывая его наличием у изучаемого микроорганизма фунгицидных свойств (вследствие стимуляции секреции соляной кислоты, активации воспалительной реакции в слизистой оболочке желудка, а также синтеза высокоселективного фунгицидного вещества – рибосомального протеина L1, способствующего нарушению структуры мембран грибковой клетки, заканчивающегося лизисом последней [47]). В отношении других микроорганизмов взаимосвязь может быть дополнительно обусловлена сопровождающими *H. pylori*-инфекцию изменениями секреторно-моторной деятельности желудочно-кишечного тракта, что, в свою очередь, приводит к дисмоторике кишечника, а, следовательно, и к нарушениям качественно-количественного состава его микрофлоры.

Кроме того, в литературе практически отсутствуют упоминания о вторичной патогенетической роли *H. pylori*, реализуемой через воздействие на естественную микробиоту организма, участвующую в регуляции всех видов обменных процессов организма хозяина (метаболизма углеводов, белков, липидов, нуклеиновых кислот, электролитов, печеночно-кишечной рециркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул). Показана возможность кишечной микрофлоры синтезировать биологически активные вещества (летучие жирные кислоты, витамины, гормоны, токсины, антибиотики и т. д.), а также ее роль в обеспечении детоксикации и антимутагенной защите макроорганизма.

Нормальная микрофлора способствует адекватному становлению и развитию иммунной системы и механизмов неспецифической резистентности [5,30]. Все вышеперечисленное обосновывает возможность *H. pylori* косвенно влиять на развитие интра- и экстрагастродуоденальной патологии.

Таблица 1. Основные группы экстрагастроудоденальных заболеваний, механизм развития которых связан с возможным участием *H. pylori* [3]

Сосудистые заболевания	Аутоиммунные болезни и синдромы	Кожные болезни	Другие заболевания
1. Атеросклероз 2. Ишемическая болезнь сердца 3. Синдром (феномен) Рейно	1. <i>Органо-специфические заболевания</i> – аутоиммунный тиреоидит, тиреоидит Хашимото 2. <i>Органо-неспецифические заболевания</i> – тромбоцитопеническая пурпура, коллагеновые болезни (ревматоидный артрит) 3. <i>Аутоиммунные болезни промежуточного типа</i> – синдром Шегрена 4. <i>Цирроз печени</i>	1. Атопический дерматит 2. Кожный зуд 3. Крапивница 4. Розовые угри 5. Псориаз 6. Хроническая и узловатая почесуха 7. Красный плоский лишай 8. Дерматиты 9. Эритродермия	1. Хронический бронхит 2. Болезнь Паркинсона 3. Сахарный диабет 4. Железодефицитная анемия 5. Увеит 6. Глаукома 7. Головная боль, мигрень 8. Целиакия 9. Хроническая почечная недостаточность 10. Аневризма аорты 11. Неукротимая рвота беременных 12. Бесплодие 13. Пищевая аллергия 14. Очаговая аллопеция 15. Задержка роста 16. Позднее менархе 17. Синдром внезапной детской смерти 18. Отсутствие аппетита при старении 19. Печеночная энцефалопатия

Одним из потенциальных механизмов, способствующих возникновению негастроэнтерологических проявлений хеликобактериоза, может явиться феномен транслокации бактерий [10]. Перемещение *H. pylori* через кишечную стенку позволило бы по-иному трактовать некоторые внепищеварительные заболевания, развитие которых связывается с присутствием данного микроорганизма (например, сердечно-сосудистой патологии), однако эта гипотеза требует тщательной проверки на большом экспериментальном и клиническом материале.

Итак, наличие многочисленных механизмов, обеспечивающих плеотропное действие *H. pylori* позволяет рассматриваемому микроорганизму вызывать широкий спектр внегастроудоденальных проявлений. При этом большинство представленных в литературе данных об экстрагастроудоденальной патологии, ассоциированной с хеликобактериозом, посвящено исследованию группы заболеваний или даже отдельной нозологической формы [7,12,13,21,23,24,27,36,44,57]. Попытки классификации связанных с микроорганизмом внепищеварительных нарушений единичны [3,5,56]. Наиболее полной является классификация Бардахчян Э.А. с соавт. (2005) [3], в соответствии с

которой все заболевания подразделяются на сосудистые, аутоиммунные, кожные и прочие (табл. 1).

В целях более подробной систематизации присутствующего в литературе описания внегастроуденальных проявлений *H. pylori*-инфекции был проведен анализ заболеваний по основным системам организма.

H. pylori и сердечно-сосудистая система. Влиянию *H. pylori* на сердце и сосуды посвящено достаточно большое количество работ, однако в них подчас высказываются диаметрально противоположные мнения. Так, о повышенном риске развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (до 2 раз) свидетельствуют исследования R. Pellicano с соавт. (1999), выполненные на обширном клиническом материале (более 2300 обследуемых в возрасте 25-64 года, соотношение мужчин и женщин примерно 1:1) [56]. При этом другие масштабные работы не позволили обнаружить достоверной связи между инфицированием *H. pylori* и риском ИБС [7,13,26,41,45,54].

Кроме того, в литературе встречаются сведения, косвенно указывающие на влияние рассматриваемого микроорганизма на прогноз больных с ишемией миокарда. Так, приводятся данные о выраженном и достоверном повышении уровня антихеликобактерных IgG у лиц, погибших от заболеваний сердца (151 нг/мл), по сравнению с выжившими после острого коронарного инцидента (88 нг/мл; $p=0,034$), а также у обоих вышеперечисленных клинических групп с уровнем практически здоровых людей (58 нг/мл; $p=0,039$) [31]. При этом повышенный риск развития ИБС также может быть связан с CagA-генотипом *H. pylori* [40,50,51,63].

Конкретный механизм или совокупность механизмов воздействия *H. pylori* на сердечно-сосудистую систему в настоящий момент не установлены, но предполагается, что в этом процессе может играть роль повышение фибриногена, гомоцистеина, триглицеридов, снижения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, сопровождаемое возможными перекрестными иммунологическими реакциями на белки человека и бактерий [49], однако эта точка зрения дискуссионна [56]. Приводятся результаты, указывающие на связь степени сужения коронарных сосудов, каротидного стеноза с инфицированием *H. pylori* [50]. По данным P. Whincup с соавт. (1996), инфицирование пилорическим хеликобактером отмечено не только у 70% больных с инфарктом миокарда, но и у 68% пациентов с инсультом, что свидетельствует о наличии общего сосудистого механизма реализации этого патогенетического эффекта [64]. Существуют также сведения об участии аутоиммунного компонента с агрессией против эндотелиальных клеток [45,51,53,57,63], при этом в качестве лимитирующего фактора предполагается синтез анти-CagA антител, которые могут непосредственно взаимодействовать с белками сосудистой стенки [21,46].

Определенный интерес представляют данные R. Pellicano с соавт. (2000) [56], доказывающие, что в эксперименте на мышах *H. pylori* обладает способностью вызывать внутрисосудистую агрегацию, на основании чего предполагается их участие в развитии острой фазы инфаркта миокарда [3], однако является спорным вопрос о возможности попадания микроорганизма в коронарные артерии.

В целом имеет место многогранный механизм действия *H. pylori* на кардиоваскулярную систему, включающий в себя, прежде всего, метаболическое и иммунное звено, а также потенциально – ряд непосредственных эффектов микроорганизма.

Роль H. pylori в развитии аутоиммунных болезней и синдромов. В зависимости от характера аутоиммунизации Э.А. Бардахчян с соавт. (2005) выделяют четыре типа заболеваний (табл. 1) [3].

Первая группа включает органоспецифические заболевания, возникновение которых ассоциировано с присутствием инфекции и хронического воспаления. На основе этого формируются иммунологические реакции в виде гиперчувствительности замедленного типа. Наиболее часто из данной группы выявляется тиреоидит Хашимото в сочетании с аутоиммунным гастритом, что связывается исследователями с синтезом антител к поверхностным антигенам тиреоцитов и тиреоглобулину, определенную роль играет и перекрестное реагирование антител, вырабатывающихся к CagA-позитивным штаммам *H. pylori*, с фолликулярными клетками щитовидной железы [39].

Вторая группа образована органонеспецифической аутоиммунной патологией, развивающейся при нарушении контроля иммунологического гомеостаза вследствие генетических факторов, вирусной или бактериальной инфекции и др. Морфологические изменения в органах и тканях соответствуют реакциям гиперчувствительности немедленного или замедленного типа. В качестве наиболее часто обнаруживаемых заболеваний второй группы отмечаются сочетанные с *H. pylori*-инфекцией тромбоцитопеническая пурпура и ревматоидный артрит [48,67]. Считается, что одним из наиболее значимых механизмов формирования этих нарушений является молекулярная мимикрия, связанная с наличием CagA. В дальнейшем связь между контаминацией слизистой оболочки желудка *H. pylori* и иммунной тромбоцитопенической пурпурой была убедительно доказана в обзорах M.A. Donald, S. Roberto (2008); R. Sato et al. (2008) и R. Stasi et al. (2009) [37,58,61]. Важность диагностики и лечения хеликобактериоза у данного контингента пациентов подтверждена указанными авторами на основании результатов проведенной адекватной эрадикации микроорганизма. В дальнейшем необходимость данного мероприятия у рассматриваемой категории больных была закреплена в тексте соглашения «Маастрихт-3» [48].

В **третью группу**, представляющую собой аутоиммунные процессы промежуточного типа, включен синдром Шегрена, связанный с хроническим гепатитом В и С [29]. **Четвертая группа** на данный момент образована циррозом печени, который более правильно

следует трактовать не как аутоиммунное заболевание, а как патологию с аутоиммунными нарушениями.

Итак, инфицирование *H. pylori* является существенным фактором, оказывающим иммуномодулирующее действие, а также способным вызывать многообразные иммунологические нарушения.

Кожные болезни и H. pylori. Наличие дерматологических нарушений при хеликобактерной инфекции также обусловлено иммунопатологическими реакциями. В частности, описана роль *H. pylori* в провокации атопического дерматита у детей [5,22] и взрослых [24]. При этом сопоставление *H. pylori*-позитивных и негативных форм заболевания указывает на существенное утяжеление клинического течения патологии при наличии данного микроорганизма [24]. Приводятся сведения относительно значимости изучаемой бактерии в формировании рефрактерного к комплексной традиционной терапии хронического кожного зуда и хронической крапивницы [11,33], однако последнее утверждение в настоящий момент дискуссионно и обсуждается отдельными специалистами [22]. Кроме того, в качестве одного из главных внежелудочных проявлений хронического хеликобактерного гастрита являются розовые угри, возникновение которых ассоциируется с нарастанием в плазме крови ФНО- α и ИЛ-8 [22,23]. Для купирования данного дерматологического синдрома сейчас находит применение семидневная тройная терапия, включающая омепразол, кларитромицин и метронидазол, на основании чего получены благоприятные клинические результаты [24]. Устанавливается связь между *H. pylori*-инфекцией и группой заболеваний кожи, таких как псориаз, хроническая и узловатая чесотка, красный плоский лишай, некоторые дерматиты и эритродермии [5,23].

H. pylori и сахарный диабет. Большинство исследователей разделяет точку зрения, что бактерия играет определенную роль в эволюции сахарного диабета типа 1. Так, при анализе выявляемости антихеликобактерных антител класса IgG они обнаружены у 55,6% больных детей, тогда как в популяции здоровых лиц они встречаются только у 30,9% ($p < 0,01$) [31]. Исходя из имеющихся данных можно сделать вывод о том, что *H. pylori* способен усугублять течение сахарного диабета [6]. Кроме того, наличие у пациента диабета может стать условием для колонизации микроорганизмом слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. С другой стороны, одним из наиболее значимых эффектов микроорганизма является его способность приводить к аутоиммунизации, в том числе и по отношению к поджелудочной железе, чем замыкается порочный круг патогенеза, обеспечивающего взаимное поддержание и усугубление сахарного диабета и *H. pylori*-инфекции.

Потенциальная роль H. pylori в развитии заболеваний почек. Рассмотренное выше взаимодействие микроорганизма и сахарного диабета типа 1, в частности, связано с особенностями интерлейкинового статуса (прежде всего, ИЛ-1b). В то же время указывается на значимость ИЛ-1b в развитии и прогрессировании диабетической

нефропатии [4,44], однако С.В. Бельмером с соавт. (2004) подчеркивается практически полное отсутствие информации, объясняющей причину этого феномена [5].

Интерес представляют данные, касающиеся обнаружения *H. pylori* при хронической почечной недостаточности (ХПН) [4]. Так, в терминальной стадии ХПН в желудочном соке регистрируется повышенная концентрация мочевины, что косвенно свидетельствует о присутствии в слизистой оболочке желудка *H. pylori*. При этом имеет место угнетение *H. pylori* при хроническом системном гемодиализе и после трансплантации почки, что демонстрирует достоверно меньшая частота его обнаружения в вышеуказанных случаях по сравнению с лицами с нормальной почечной функцией [44]. Обращает на себя внимание тот факт, что на додиализном периоде частота *H. pylori*-ассоциированных эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта составляет всего 18%, а после любого вида заместительной терапии она достоверно нарастает, достигая 50-58% [4]. Возможно, это связано со снижением иммунологической резистентности организма при гемодиализе.

Прочая патология. Спектр заболеваний, относительно которых дискутируется роль *H. pylori*, достаточно широк, и включает очаговую алопецию, задержку роста, позднее менархе, синдром внезапной детской смерти (синдром ночного апноэ), отсутствие аппетита при старении, печеночную энцефалопатию и так далее (табл. 1). Кроме того, *H. pylori* может оказаться причастным к развитию болезни Паркинсона, а также болезни Бехтерева [65]. В отношении патогенеза рассматриваемых состояний предполагается опосредованное метаболическое действие *H. pylori*. В качестве казуистических наблюдений в литературе описана связь хеликобактериоза с заболеваниями органа зрения. В частности, приводится случай рецидивирующего увеита в ребенка 14 лет, в гастробиоптатах которого была обнаружена бактерия. После проведения адекватной эрадикационной терапии исчезновение *H. pylori* сопровождалось регрессом увеита. Также обсуждается причастность микроорганизма к возникновению глаукомы, прежде всего открытоугольной, в основе развития которой предполагается участие аутоиммунного и метаболического компонента, активации апоптоза [43,62]. Показано, что у инфицированных *H. pylori* девочек в пубертатный период выявляется задержка полового созревания по отношению к неинфицированным (средний рост 163,4 см против 165,2 см; $p=0,023$).

Также имеются веские доказательства участия *H. pylori* в патогенезе железодефицитной анемии [2,48], причем эта зависимость показана как у взрослых пациентов, так и у детей [15] и подростков [16].

В целом, характеризуя современное состояние вопроса, следует отметить, что наиболее значимым из последних принятых согласительных документов по диагностике и лечению хеликобактериоза является «Маастрихт-3» [48]. В нем, в частности, указывается, что в настоящее время только в случаях аутоиммунной тромбоцитопении и эссенциальной железодефицитной анемии (в отсутствие выявленного источника хронической

кровопотери) необходимо тестирование на наличие инфекции *Helicobacter pylori* и при ее обнаружении – проведение эрадикации. Что же касается всех других заболеваний этой группы (в том числе и дерматологической патологии), то, как отметило согласительное совещание, пока нет убедительных данных об их связи с инфекцией *H. pylori*.

Итак, *H. pylori*-инфекция, классический представитель «терапевтических инфекций» (по Е.И. Ткаченко), традиционно рассматривающаяся как причина патологии гастродуоденальной зоны, в последнее время приобретает черты полиморфного заболевания с множественными клиническими проявлениями и гетерогенными механизмами реализации патологических эффектов, подчас образующими порочные круги и обнаруживающими синергетическое действие. Дискуссия об истинной роли *Helicobacter pylori* продолжается до настоящего времени, так как окончательно не установлено, является ли данный микроорганизм инициатором, триггером или просто свидетелем разнообразных патологических изменений в различных органах.

Список литературы

1. Аруин Л.И. *Helicobacter pylori*: каким образом один возбудитель вызывает разные болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2004; (1): 36-41.
2. Бабак О.Я., Зелёная И.И. Хеликобактерная инфекция и железодефицит. Современное состояние проблемы. *Сучасна гастроентерологія* 2005; (6): 82-85.
3. Бардахчян Э.А. с соавт. Роль *Helicobacter pylori* при развитии экстрагастродуоденальных заболеваний. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2005; (3): 20-27.
4. Бевзенко А.Ю., Корнюков Г.В., Евсеев А.Н. Состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. Профилактика и лечение предраковых заболеваний желудочно-кишечного тракта. Хабаровск. 2004: 15-22.
5. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Аль Хатиб М. *Helicobacter pylori* и аллергия. *Лечащий врач* 2004; (4): 21-24.
6. Бурков С.Г., Бурдина Е.Г. Инфекция *Helicobacter pylori* с позиции практического врача. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии* 2003; (5): 16-20.
7. Васильев Ю.В. Кислотозависимые заболевания ЖКТ и ишемическая болезнь сердца. *Лечащий врач* 2006; (1): 50-55.
8. Дудаева Н.Г., Гречушников В.Б., Бугаева И.О., Тарасова Г.Н., Головачева Т.В. Иммунологические и морфологические аспекты диагностики инфекции *Helicobacter pylori* и вирусов семейства Herpesviridae. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2010; 6 (2): 361-364.
9. Исаева Г.Ш. Возможное участие бактерий рода *Helicobacter* в патогенезе гепатобилиарных заболеваний. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии* 2008; 18 (4): 14-22.
10. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. М.: Медпрактика, 2003. 412 с.
11. Карельская И.А., Игнатъев В.К. Инфекция *Helicobacter pylori* у больных с хронической крапивницей и бронхиальной астмой. *Клиническая медицина* 2005; (3): 58-61.

12. Катаев С.С., Лебедев С.П., Голованова О.Ю. с соавт. *Campylobacter pylori* у больных циррозом печени различной этиологии. *Архив патологии* 1990; (10): 45-49.
13. Козич С.В., Колесник П.О., Албок Є.Й. Ішемічна хвороба серця та *helicobacter pylori*. *Сімейна медицина* 2007; (2): 66-69.
14. Кориненко Е.А. Инфекция *Helicobacter pylori* у детей. М.: 2011. 272 с.
15. Корниенко Е.А. Внежелудочные проявления инфекции *Helicobacter pylori* у детей. *Consilium medicum* 2009; (1): 4-7.
16. Куликов А.М. Анемии у подростков. *Terra Medica Nova* 2009; (3): 20-23.
17. Мартусевич А. К., Колеватых Е. П. Внутри- и межсистемные метаболические трансформации кристаллообразования биосубстратов у пациентов с Нр-ассоциированными заболеваниями. *Альманах клинической медицины* 2006; 14: 54-58.
18. Мартусевич А.К., Колеватых Е.П. Кристаллоскопическая картина биожидкостей при язвенной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2006; (6): 35-40.
19. Мартусевич А.К., Зимин Ю.В. Роль физико-химических процессов в системе "микроорганизм – человек". *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова* 2008; (3): 112-115.
20. Павлов О.Н. Носительство *Helicobacter pylori* как скрытый системный фактор риска. *Медицинский альманах* 2011; (4): 125-130.
21. Передерий В.Г., Безюк Н.Н., Чернов А.Ю. Существует ли связь между хронической инфекцией *H. pylori* и вегетососудистыми расстройствами у больных с функциональной диспепсией. *Сучасна гастроентерологія* 2004; (2): 15-18.
22. Ревякина В.А. Атопия и атопические заболевания у детей. *Consilium medicum* 2001; (4): 188-190.
23. Синицин М.В. Атопический дерматит и геликобактерная инфекция. Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. Саратов, 1998. 24 с.
24. Соколова Т.В., Ахметов И.И., Тарарак Т.Я. с соавт. Влияние на течение атопического дерматита у взрослых инфекции *Helicobacter pylori* и схемы ее эрадикации. *Consilium medicum* 2004; (1, Прил.): 3-6.
25. Фадеенко Г.Д. *Helicobacter pylori* и внегастральные проявления. *Український терапевтичний журнал* 2004; (2): 95-99.
26. Фарбер А.В., Зарубина И.Г., Андропова О.В. Инфекция *Helicobacter pylori*, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. *Российский кардиологический журнал* 2003; (3): 69-71.
27. Хардинова С.А., Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В. с соавт. Ультроструктурная характеристика клеточных популяций в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки при псориазе. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2002; (11): 568-573.
28. Циммерман Я.С. *Helicobacter pylori*-инфекция: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ). *Клиническая медицина* 2006; (4): 63-67.
29. Чернецова О.В., Лопаткина Т.Н., Воробьева А.А. с соавт. Клинико-морфологическая характеристика синдрома Шегрена при хроническом гепатите В и С. *Российский гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии* 2004; (2): 40-45.

30. Щербинина М.Б. Континуум хеликобактерной инфекции как научное обоснование принятия клинических решений. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2005; (4): 20-26.
31. Altannavch Ts. et al. Serological markers of Chl. pneumoniae, cytomegalovirus and H. pylori infection in diabetic and non-diabetic patients with unstable angina pectoris. *Cent. Eur. J. Public Health* 2003; 11 (2): 102-106.
32. Andrié R.P. et al. Impact of intimal pathogen burden in acute coronary syndromes--correlation with inflammation, thrombosis, and autoimmunity. *Cardiovasc. Pathol.* 2010; 19 (6): e205-e210.
33. Bakos N., Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int. J. Dermatol.* 2003; 42 (8): 613-615.
34. Blaser M.J. Allelic variation in Helicobacter pylori. Progress but no panacea. *Gut* 1999; 45: 477-479.
35. Brandt S. et al. Use of a novel coinfection system reveals a role for Rac1, H-Ras, and CrkII phosphorylation in Helicobacter pylori-induced host cell actin cytoskeletal rearrangements. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2007; 50: 190-205.
36. Diomedi M. et al. CagA-positive Helicobacter pylori strains may influence the natural history of atherosclerotic stroke. *Neurology* 2004; 63 (5): 800-804.
37. Donald M.A., Roberto S. Does Helicobacter pylori Eradication Therapy Result in a Platelet Count Improvement in Adults with Immune Thrombocytopenic Purpura Regardless of H pylori Infection? ASH Evidence-based Review 2008. *Hematology* 2008; 1: 31.
38. Fagoonee S. et al. Potential link between Helicobacter pylori and ischemic heart disease: does the bacterium elicit thrombosis? *Minerva Med.* 2010; 101 (2): 121-125.
39. Figura N. et al. The infection by Helicobacter pylori strains expressing CagA is highly prevalent in women with autoimmune thyroid disorders. *J. Physiol. Pharmacol.* 1999; 50 (5): 817-826.
40. Franceschi F. 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 (2): 535-542.
41. Franceschi F. et al. Helicobacter pylori and atherosclerosis. A review of the literature. *Recenti Prog. Med.* 2009; 100 (2): 91-96.
42. Huang X.-W. et al. Helicobacter pylori induces mitochondrial DNA mutation and reactive oxygen species level in AGS cells. *Int. J. Med. Sci.* 2011; 8 (1): 56-67.
43. Jones N.L. et al. Helicobacter pylori induces gastric epithelial cell apoptosis in association with increased Fas receptor expression. *Infect. Immun.* 1999; 67 (8): 4237-4242.
44. Korzonek M. et al. Is it necessary to treat Helicobacter pylori infection in patients with end-stage renal failure and in renal transplant recipients? *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2004; 111 (3): 297-304.
45. Lanza G.A. et al. Assessment of systemic inflammation and infective pathogen burden in patients with cardiac syndrome X. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94 (1): 40-44.
46. Leach S.T. et al. S100 calgranulin proteins S100A8, S100A9 and S100A12 are expressed in the inflamed gastric mucosa of Helicobacter pylori-infected children. *Can. J. Gastroenterol.* 2008; 22 (5): 461-464.
47. Lee D.G. et al. HP (2-20) derived from the amino terminal region of helicobacter pylori ribosomal protein L1 exerts its antifungal effects by damaging the plasma membranes of Candida albicans. *J. Pept. Sci.* 2002; 8 (8): 453-460.

48. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-781.
49. Mayr M. et al. Infections, immunity, and atherosclerosis: associations of antibodies to *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, and cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102 (8): 833-839.
50. Mendall M.A. et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br. Heart J.* 1994; 71 (5): 437-439.
51. Miyazaki M. et al. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for acute coronary syndromes? *J. Infect.* 2006; 52 (2): 86-91.
52. Nogueira C. et al. *Helicobacter pylori* genotypes may determine gastric histopathology. *Am. J. Pathol.* 2001; 158 (2): 647-654.
53. Oshima T. et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with systemic inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects. *J. Am. Coll. Card.* 2005; 45: 1219-1222.
54. Ozdogru I. et al. The relationship between *Helicobacter pylori* IgG titre and coronary atherosclerosis. *Acta Cardiol.* 2007; 62 (5): 501-505.
55. Patel P. et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *Br. Med. J.* 1995; 311: 711-714.
56. Pellicano R. et al. *Helicobacter pylori*: from the stomach to the heart. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999; 11 (11): 1335-1337.
57. Rasmi Y., Raeisi S. Possible role of *Helicobacter pylori* infection via microvascular dysfunction in cardiac syndrome X. *Cardiol. J.* 2009; 16 (6): 585-587.
58. Sato R. et al. Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on Platelet Recovery in Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Arch. Intern. Med.* 2008; 164: 1904-1907.
59. Sipponen P. Gastric cancer: pathogenesis, risks, and prevention. *J. Gastroenterol.* 2002; 37 (Suppl. 13): 39-44.
60. Sipponen P., Price A.B. The Sydney System for classification of gastritis 20 years ago. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 26 (Suppl. 1): 31-34.
61. Stasi R. et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009; 113 (6): 1231-1240.
62. Umreda M. et al. *Helicobacter pylori* CagA causes mitotic impairment and induces chromosomal instability. *J. Biol. Chem.* 2009; 284 (33): 22166-22172.
63. 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; 313 (16): 3459-3471.
64. Whincup P.H. et al. Prospective relations between *Helicobacter pylori* infection, coronary heart disease, and stroke in middle aged men. *Heart* 1996; 75 (6): 568-572.
65. Wlodarek D. et al. *Helicobacter pylori* infection and its influence on Parkinson disease. *Pol. Merkur. Lekarski* 2003; 15 (89): 428-431.
66. Yakovenko E. et al. The state of gastro-esophageal mucous and *Helicobacter pylori* infection in patients with cholelithiasis. *Helicobacter* 2006; 11: 415.

67. Zentilin P. et al. Can Helicobacter pylori infection be a risk factor for the severity of rheumatoid arthritis? *Recenti Prog. Med.* 2000; 91 (4): 175-180.

Features of Extragastrintestinal Signs of Helicobacter Pylori Infection

Martusevich A. K.¹

Doctor of Biology, Head, Laboratory of Medical Biophysics, University Hospital

Shulgina E. M.²

Assistant, Chair for Hospital Therapy

Simonova Zh. G.²

Doctor of Medicine, Professor, Chair for Hospital Therapy

1 – Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

2 – Kirov State Medical University, Kirov, Russia

Corresponding Author: Martusevich Andrew; **e-mail:** cryst-mart@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The purpose of the review was to systematize modern views on some extra-gastrointestinal manifestations of Helicobacter pylori infection, having the immune-metabolic nature. Based on the analysis of the literature data, the concept of "continuum of Helicobacter pylori infection", previously including mainly gastrointestinal manifestations of Helicobacter pylori, was expanded. The variety of functional and organic disorders resulting from the presence of this infection is shown. Proven and potential mechanisms of Helicobacter-associated pathology development, systematized according to the principle of the affected organs and systems isolation, are revealed. The predominant role of immune and metabolic disorders in the pathogenesis of most of the considered pathological conditions is emphasized. Thus, Helicobacter pylori-infection, a classic example of "therapeutic infections", traditionally considered as the cause of the pathology of the gastroduodenal zone, has recently acquired features of a polymorphic disease with multiple clinical masks and heterogeneous mechanisms for the implementation of pathological effects, sometimes forming vicious circles and revealing a synergistic effect.

Keywords: Helicobacter pylori, extragastrintestinal signs, therapeutic infections

References

1. Aruin L.I. Helicobacter pylori: kakim obrazom odin vozbuditel' vyzivaet raznye bolezni. [Helicobacter pylori: how one pathogen causes different diseases]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and clinical gastroenterology]* 2004; (1): 36-41. (In Russ.)
2. Babak O.Ya., Zelyonaya I.I. Helikobakter'naya infekciya i zhelezodeficit. Sovremennoe sostoyanie problemy [Helicobacter infection and iron deficiency. Current state of the problem]. *Suchasna gastroenterologi [The modern gastroenterology]* 2005; (6): 82-85.
3. Bardahch'yan E.A. et al. Rol' Helicobacter pylori pri razvitii ekstragastroduodenal'nyh zabolevanij [The role of Helicobacter pylori in the development of extra-gastroduodenal diseases]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and clinical gastroenterology]* 2005; (3): 20-27. (In Russ.)
4. Bevzenko A.Yu., Korniyukov G.V., Evseev A.N. Sostoyanie slizistoj obolochki zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki u bol'nyh s terminal'noj hronicheskoy pochechnoj nedostatochnost'yu [Condition of gastric and duodenal mucosa

in patients with terminal chronic renal failure]. Profilaktika i lechenie predrakovykh zabolevanij zheludочно-kishechnogo trakta [Prevention and treatment of precancerous diseases of the gastrointestinal tract]. Khabarovsk. 2004: 15-22. (In Russ.)

5. Bel'mer S.V., Gasilina T.V., Al' Hatib M. Helicobacter pylori i allergiya [Helicobacter pylori and Allergy]. *Lechashchij vrach [Practitioner]* 2004; (4): 21-24. (In Russ.)

6. Burkov S.G., Burdina E.G. Infekciya Helicobacter pylori s pozicii prakticheskogo vracha [Helicobacter pylori infection from the position of a practical doctor]. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii [Clinical perspectives in gastroenterology and hepatology]* 2003; (5): 16-20. (In Russ.)

7. Vasil'ev Yu.V. Kislotozavisimye zabolevaniya ZHKI i ishemicheskaya bolezni' serdca [Acid-dependent gastrointestinal diseases and coronary heart disease]. *Lechashchij vrach [Practitioner]* 2006; (1): 50-55. (In Russ.)

8. Dudaeva N.G., Grechushnikov V.B., Bugaeva I.O., Tarasova G.N., Golovacheva T.V. Immunologicheskie i morfologicheskie aspekty diagnostiki infekcii Helicobacter pylori i virusov semeystva Herpesviridae [Immunological and morphological aspects of diagnosis of Helicobacter pylori infection and Herpesviridae family viruses]. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal [Saratov scientific medical journal]* 2010; 6 (2): 361-364. (In Russ.)

9. Isaeva G.SH. Vozmozhnoe uchastie bakterij roda Helicobacter v patogeneze gepatobiliarnykh zabolevanij [Possible participation of bacteria of the genus Helicobacter in the pathogenesis of hepatobiliary diseases]. *Rossiyskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii [Russian journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology]* 2008; 18 (4): 14-22. (In Russ.)

10. Isakov V.A., Domaradskij I.V. Helikobakterioz [Helicobacteriosis]. Moscow, 2003. 412 p. (In Russ.)

11. Karel'skaya I.A., Ignat'ev V.K. Infekciya Helicobacter pylori u bol'nykh s hronicheskoy krapivnicej i bronhial'noj astmoy [Helicobacter pylori infection in patients with chronic urticaria and bronchial asthma]. *Klinicheskaya medicina [Clinical medicine]* 2005; (3): 58-61. (In Russ.)

12. Kataev S.S., Lebedev S.P., Golovanova O.Yu. et al. Campylobacter pylori u bol'nykh cirrozom pecheni razlichnoj etiologii [Campylobacter pylori in patients with liver cirrhosis of different etiology]. *Arhiv patologii [Pathology archiv]* 1990; (10): 45-49. (In Russ.)

13. Kozich S.V., Kolesnik P.O., Albok E.J. Ishemichna hvoroba serdca ta helikobakter pylori [Coronary heart disease and helicobacter pylori]. *Simejna medicina [Family medicine]* 2007; (2): 66-69. (In Russ.)

14. Korinenko E.A. Infekciya Helicobacter pylori u detej [Helicobacter pylori infection in children]. Moscow, 2011. (In Russ.)

15. Kornienko E.A. Vnezheludochnye proyavleniya infekcii Helicobacter pylori u detej [Extragastic manifestations of Helicobacter pylori infection in children]. *Consilium medicum* 2009; (1): 4-7. (In Russ.)

16. Klikov A.M. Anemii u podrostkov [Anemia in adolescents]. *Terra Medica Nova* 2009; (3): 20-23. (In Russ.)

17. Martusevich A. K., Kolevatykh E. P. Vnutri- i mezhsistemnye metabolicheskie transformacii kristalloobrazovaniya biosubstratov u pacientov s Hp-associirovannyimi zabolevaniyami [Intra- and inter-system metabolic transformation of crystal formation of biological substrates took place in patients with Hp-associated diseases]. *Al'manah klinicheskoy mediciny [Almanac of clinical medicine]* 2006; 14: 54-58. (In Russ.)

18. Martusevich A.K., Kolevatykh E.P. Kristalloskopicheskaya kartina biozhidkostej pri yazvennoj bolezni [Crystalloscopic picture of biological fluids in peptic ulcer disease]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and clinical gastroenterology]* 2006; (6): 35-40. (In Russ.)

19. Martusevich A.K., Zimin Yu.V. Rol' fiziko-himicheskikh processov v sisteme "mikroorganizm – chelovek" [The role of physical and chemical processes in the "microorganism – human being" system]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoj*

gosudarstvennoj medicinskoj akademii im. I. I. Mechnikova [Bulletin of the St. Petersburg state medical Academy named after I.I. Mechnikov] 2008; (3): 112-115. (In Russ.)

20. Pavlov O.N. Nositel'stvo *Helicobacter pylori* kak skrytyj sistemnyj faktor riska [Carriage of *Helicobacter pylori* as a latent systemic risk factor]. *Medicinskij al'manah [Medical almanac] 2011; (4): 125-130. (In Russ.)*

21. Perederij V.G., Bezyuk N.N., Chernov A.Yu. Sushchestvuet li svyaz' mezhdru hronicheskoy infekciej *N. pylori* i vegetosudistymi rasstrojstvami u bol'nyh s funkcional'noj dispepsiej [Is there a link between chronic h infection? *pylori* and vascular disorders in patients with functional dyspepsia]. *Suchasna gastroenterologi [The modern gastroenterology] 2004; (2): 15-18. (In Russ.)*

22. Revyakina V.A. Atopiya i atopicheskie zabolevaniya u detej [Atopy and atopic diseases in children]. *Consilium medicum 2001; (4): 188-190. (In Russ.)*

23. Sinicin M.V. Atopicheskij dermatit i gelikobakter'naya infekciya [Atopic dermatitis and *H. pylori* infection]. Author's abstract, PhD Thesis. Saratov, 1998. 24 p. (In Russ.)

24. Sokolova T.V., Ahmetov I.I., Tararak T.Ya. et al. Vliyanie na techenie atopicheskogo dermatita u vzroslyh infekcii *Helicobacter pylori* i skhemy ee eradikacii [Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication scheme on the course of atopic dermatitis in adults]. *Consilium medicum 2004; (1, Suppl.): 3-6. (In Russ.)*

25. Fadeenko G.D. *Helicobacter pylori* i vnegastral'nye proyavleniya [Helicobacter pylori and extra-gastral manifestations]. *Ukrains'kij terapevtichnij zhurnal [Ukrainian therapeutic journal] 2004; (2): 95-99. (In Russ.)*

26. Farber A.V., Zarubina I.G., Andropova O.V. Infekciya *Helicobacter pylori*, ateroskleroz i ishemicheskaya bolezni serdca [Helicobacter pylori infection, atherosclerosis and coronary heart disease]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal [Russian journal of cardiology] 2003; (3): 69-71. (In Russ.)*

27. Hardikova S.A., Nepomnyashchih G.I., Ajdagulova S.V. et al. Ul'trastrukturnaya harakteristika kletochnyh populyacij v slizistoj obolochke zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki pri psoriaze [Ultrastructural characteristics of cell populations in gastric and duodenal mucosa in psoriasis]. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny [Bulletin of experimental biology and medicine]. 2002; (11): 568-573. (In Russ.)*

28. Cimmerman Ya.S. *Helicobacter pylori*-infekciya: vnezheludochnye efekty i zabolevaniya (kriticheskij analiz) [Helicobacter pylori-infection: extracellular effects and diseases (critical analysis)]. *Klinicheskaya medicina [Clinical medicine] 2006; (4): 63-67. (In Russ.)*

29. Chernecova O.V., Lopatkina T.N., Vorob'eva A.A. et al. Kliniko-morfologicheskaya harakteristika sindroma Shegrena pri hronicheskim gepatite B i C [Chernetsova O. V., Lopatkina T. N., Vorobyova A. with et al. Clinical and morphological characteristics of Sjogren's syndrome in chronic hepatitis B and C]. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii [Russian journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology] 2004; (2): 40-45. (In Russ.)*

30. Shcherbinina M.B. Kontinuum helikobakternoj infekcii kak nauchnoe obosnovanie prinyatiya klinicheskikh reshenij [Continuum of *Helicobacter pylori* infection as a scientific basis for clinical decision-making]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and clinical gastroenterology] 2005; (4): 20-26. (In Russ.)*

31. Altannavch Ts. et al. Serological markers of *Chl. pneumoniae*, cytomegalovirus and *H. pylori* infection in diabetic and non-diabetic patients with unstable angina pectoris. *Cent. Eur. J. Public Health 2003; 11 (2): 102-106.*

32. Andrié R.P. et al. Impact of intimal pathogen burden in acute coronary syndromes--correlation with inflammation, thrombosis, and autoimmunity. *Cardiovasc. Pathol. 2010; 19 (6): e205-e210.*

33. Bakos N., Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int. J. Dermatol. 2003; 42 (8): 613-615.*

34. Blaser M.J. Allelic variation in *Helicobacter pylori*. Progress but no panacea. *Gut* 1999; 45: 477-479.
35. Brandt S. et al. Use of a novel coinfection system reveals a role for Rac1, H-Ras, and CrkII phosphorylation in *Helicobacter pylori*-induced host cell actin cytoskeletal rearrangements. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2007; 50: 190-205.
36. Diomedei M. et al. CagA-positive *Helicobacter pylori* strains may influence the natural history of atherosclerotic stroke. *Neurology* 2004; 63 (5): 800-804.
37. Donald M.A., Roberto S. Does *Helicobacter pylori* Eradication Therapy Result in a Platelet Count Improvement in Adults with Immune Thrombocytopenic Purpura Regardless of H pylori Infection? ASH Evidence-based Review 2008. *Hematology* 2008; 1: 31.
38. Fagoonee S. et al. Potential link between *Helicobacter pylori* and ischemic heart disease: does the bacterium elicit thrombosis? *Minerva Med.* 2010; 101 (2): 121-125.
39. Figura N. et al. The infection by *Helicobacter pylori* strains expressing CagA is highly prevalent in women with autoimmune thyroid disorders. *J. Physiol. Pharmacol.* 1999; 50 (5): 817-826.
40. Franceschi F. 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 (2): 535-542.
41. Franceschi F. et al. *Helicobacter pylori* and atherosclerosis. A review of the literature. *Recenti Prog. Med.* 2009; 100 (2): 91-96.
42. Huang X.-W. et al. *Helicobacter pylori* induces mitochondrial DNA mutation and reactive oxygen species level in AGS cells. *Int. J. Med. Sci.* 2011; 8 (1): 56-67.
43. Jones N.L. et al. *Helicobacter pylori* induces gastric epithelial cell apoptosis in association with increased Fas receptor expression. *Infect. Immun.* 1999; 67 (8): 4237-4242.
44. Korzonek M. et al. Is it necessary to treat *Helicobacter pylori* infection in patients with end-stage renal failure and in renal transplant recipients? *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2004; 111 (3): 297-304.
45. Lanza G.A. et al. Assessment of systemic inflammation and infective pathogen burden in patients with cardiac syndrome X. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94 (1): 40-44.
46. Leach S.T. et al. S100 calgranulin proteins S100A8, S100A9 and S100A12 are expressed in the inflamed gastric mucosa of *Helicobacter pylori*-infected children. *Can. J. Gastroenterol.* 2008; 22 (5): 461-464.
47. Lee D.G. et al. HP (2-20) derived from the amino terminal region of *helicobacter pylori* ribosomal protein L1 exerts its antifungal effects by damaging the plasma membranes of *Candida albicans*. *J. Pept. Sci.* 2002; 8 (8): 453-460.
48. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-781.
49. Mayr M. et al. Infections, immunity, and atherosclerosis: associations of antibodies to *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, and cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102 (8): 833-839.
50. Mendall M.A. et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br. Heart J.* 1994; 71 (5): 437-439.
51. Miyazaki M. et al. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for acute coronary syndromes? *J. Infect.* 2006; 52 (2): 86-91.

53. Nogueira C. et al. Helicobacter pylori genotypes may determine gastric histopathology. *Am. J. Pathol.* 2001; 158 (2): 647-654.
54. Oshima T. et al. Association of Helicobacter pylori infection with systemic inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects. *J. Am. Coll. Card.* 2005; 45: 1219-1222.
55. Ozdogru I. et al. The relationship between Helicobacter pylori IgG titre and coronary atherosclerosis. *Acta Cardiol.* 2007; 62 (5): 501-505.
56. Patel P. et al. Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *Br. Med. J.* 1995; 311: 711-714.
57. Pellicano R. et al. Helicobacter pylori: from the stomach to the heart. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999; 11 (11): 1335-1337.
58. Rasmi Y., Raeisi S. Possible role of Helicobacter pylori infection via microvascular dysfunction in cardiac syndrome X. *Cardiol. J.* 2009; 16 (6): 585-587.
59. Sato R. et al. Effect of Helicobacter pylori Eradication on Platelet Recovery in Patients With Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Arch. Intern. Med.* 2008; 164: 1904-1907.
60. Sipponen P. Gastric cancer: pathogenesis, risks, and prevention. *J. Gastroenterol.* 2002; 37 (Suppl. 13): 39-44.
61. Sipponen P., Price A.B. The Sydney System for classification of gastritis 20 years ago. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 26 (Suppl. 1): 31-34.
62. Stasi R. et al. Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009; 113 (6): 1231-1240.
63. Umreda M. et al. Helicobacter pylori CagA causes mitotic impairment and induces chromosomal instability. *J. Biol. Chem.* 2009; 284 (33): 22166-22172.
64. 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; 313 (16): 3459-3471.
65. Whincup P.H. et al. Prospective relations between Helicobacter pylori infection, coronary heart disease, and stroke in middle aged men. *Heart* 1996; 75 (6): 568-572.
66. Wlodarek D. et al. Helicobacter pylori infection and its influence on Parkinson disease. *Pol. Merkur. Lekarski* 2003; 15 (89): 428-431.
67. Yakovenko E. et al. The state of gastro-esophageal mucous and Helicobacter pylori infection in patients with cholelithiasis. *Helicobacter* 2006; 11: 415.
68. Zentilin P. et al. Can Helicobacter pylori infection be a risk factor for the severity of rheumatoid arthritis? *Recenti Prog. Med.* 2000; 91 (4): 175-180.