

# С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК И АНТИТЕЛА К *HELICOBACTER PYLORI* У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Кратнов А.Е., Павлов О.Н.

Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль

**Резюме.** Изучался уровень С-реактивного белка и титр антител IgG к *H. pylori* в крови у больных ишемической болезни сердца в зависимости от течения заболевания. Выявлено, что более выраженные острофазовые изменения в крови (лейкоцитоз, рост содержания С-реактивного белка) у больных с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда, по сравнению с показателями пациентов со стабильной стенокардией напряжения, наблюдались на фоне увеличения титра IgG антител к *H. pylori*.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, С-реактивный белок, *Helicobacter pylori*.

*Kratnov A. Ye., Pavlov O. N.*

## C-REACTIVE PROTEIN AND ANTIBODIES TO *HELICOBACTER PYLORI* IN THE PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

**Abstract.** Levels of C-reactive protein and immunoglobulin G antibody titers to *H. pylori* in blood at patients of ischemic heart disease were measured, dependent on clinical course of disease. It was revealed that more expressed acute-phase changes in blood (leukocytosis, increased C-reactive protein contents) in the patients with unstable angina and acute myocardial infarction, as compared with appropriate parameters in stable stenocardia, were accompanied by increased titers of IgG antibodies against *H. pylori*. (*Med. Immunol.*, 2007, vol. 9, N 4-5, pp 523-526)

Полагается, что развитие атеросклероза и его осложнения – ишемической болезни сердца (ИБС) связано с воспалением, которое может быть обусловлено наличием инфекции [11]. Важная роль в модуляции воспалительных реакций при атеросклерозе и ИБС придается С-реактивному белку (СРБ), рост концентрации которого коррелирует с риском дестабилизации заболевания и увеличением смертности [6, 12]. Наличие воспалительного процесса в сосудистой стенке у больных с атеросклерозом и ИБС подтверждает обнаружение в составе бляшек иммунных комплексов, компонентов комплемента, а также IgG [1]. В то же время считается, что увеличение содержания в сыворотке крови антител IgG к комплексу антигенов *H. pylori* отражает не только наличие колонизации и интенсивность инфильтрации слизистой оболочки желудка лейкоцитами, но и системную реакцию иммунной системы на локальное повреждение в гастродуоденальной системе [4]. Не исключается, что рост антител IgG к *H. pylori* у больных ИБС, имеющих сопутствующую гастродуоденальную патологию, может сопровождаться

системной воспалительной реакцией, влияющей на течение и исход заболевания.

Целью настоящего исследования было изучение изменения уровня СРБ и титра антител IgG к *H. pylori* в крови у больных ИБС в зависимости от течения заболевания.

## Материалы и методы

Всего в исследование было включено 125 пациентов, из них 89 больных ИБС, средний возраст которых составлял  $63,2 \pm 9,7$  года. Среди пациентов с ИБС 43 (48,3%) были со стабильной стенокардией напряжения и 46 (51,7%) – с нестабильным течением заболевания (нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда). В качестве группы контроля обследовано 36 доноров без клинически и инструментально подтвержденной ИБС (средний возраст  $53,6 \pm 8,9$  года).

Концентрацию СРБ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа по J. Highton и P. Hessian [10]. На полистироловые планшеты наносили по 50 мкл антител к СРБ (ДАКО, Code A 073), в разведении 1:800 натрий-карбонатным буфером (pH 9,6). Планшеты инкубировали при 4°C в течение ночи и затем троекратно отмывали по 150 мкл 0,15 м фосфатно-солевым буфером (pH 7,4), содержащим 0,05% Твин-20

**Адрес для переписки:**

150040, г. Ярославль, пр. Октября, 28 «А», кв. 28.

Тел.: (485) 79-29-05.

E-mail: kratnov@mail.ru

(ФСБ-Твин-20). Образцы сывороток разводили 1:10 000 на 10% фетальной сыворотке, содержащей ФСБ-Твин-20, вносили по 50 мкл в лунки планшета в дублях и инкубировали в течение 2 часов при 37°C. Построение калибровочной кривой осуществляли по стандартной калибровочной сыворотке (ДАКО, Code X 0923). Для улучшения воспроизводимости результатов в каждый планшет наряду со стандартной сывороткой и исследуемыми образцами включали высокий и низкий положительные контроли (ДАКО, Code X 0925, X 0926). После инкубации планшеты трижды отмывали ФСБ-Твин-20 и вносили по 50 мкл антител к СРБ, меченных пероксидазой (ДАКО, Code P 0227). Планшет инкубировали в течение 1,5 часов при 37°C. После этого процедуру отмывания плашки повторяли. Затем вносили в нее по 50 мкл субстратной смеси. Реакцию останавливали 50 мкл 5% серной кислоты и производили ее учет на автоматическом анализаторе фирмы Labsystems (Финляндия) при длине волны 492 нм. Результаты рассчитывали по калибровочной кривой и выражали в мг/л.

Определение титра антител IgG к комплексу антигенов *H. pylori* было проведено количественным методом твердофазного иммуоферментного анализа набором «ImmunoComb® II Helicobacter pylori IgG» производства «ORGENICS LTD» (Израиль).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ STATISTICA 5.5. Для сравнения средних непрерывных величин с нормальным распределением применялся групповой t-тест, с неправильным распределением – непараметрический критерий Манна-Уитни. Данные исследований представлены в виде их средних значений и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Различия между группами считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

У 53 (59,5%) обследованных больных ИБС в анамнезе имелся хронический гастрит, у 27 (30,3%) – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. При изучении показателей клинического анализа крови у пациентов с ИБС (рис. 1) было выявлено, что при поступлении в стационар, как при стабильной стенокардии напряжения ( $6,8 \pm 1,5 > 5,5 \pm 1,1 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p = 0,0002$ ), так и нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда ( $8,6 \pm 4 > 5,5 \pm 1,1 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p = 0,00004$ ), по сравнению с группой контроля, наблюдалось достоверно большее количество лейкоцитов в периферической крови. Рост количества лейкоцитов у больных ИБС, как при стабильном, так и нестабильном течении заболевания сопровождался достоверно более высоким уровнем СРБ (рис. 2) по сравнению с контрольной группой ( $19,3 \pm 28,0 > 7,2 \pm 10,1$  мг/л;  $p = 0,02$  и  $29,5 \pm 20,3 > 7,2 \pm 10,1$

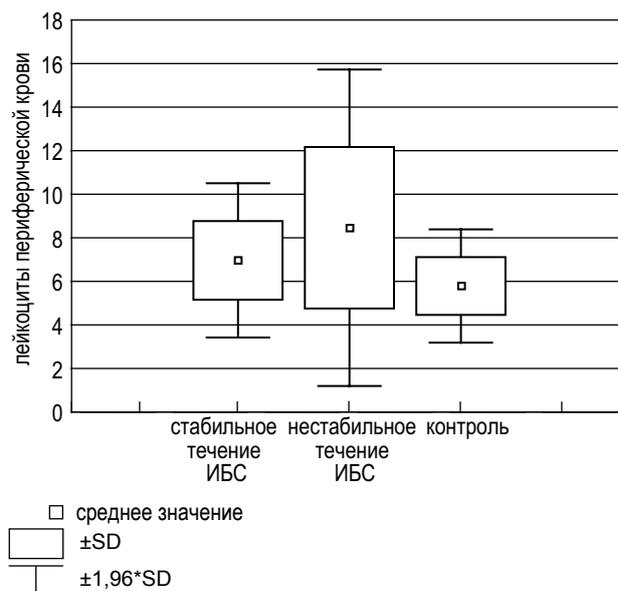


Рисунок 1. Количество лейкоцитов в периферической крови у обследованных пациентов

мг/л;  $p = 0,000001$ ). Выявленные острофазовые изменения в крови у больных с нестабильным течением ИБС наблюдались на фоне достоверного повышения титра IgG антител к *H. pylori* (рис. 3) по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией напряжения ( $186,3 \pm 89,6 > 109,3 \pm 104,1$  ед/мл;  $p = 0,00003$ ) и с группой контроля ( $186,3 \pm 89,6 > 105,8 \pm 67,6$  ед/мл;  $p = 0,00002$ ). Была обнаружена достоверная прямая корреляция роста титра антихеликобактерных антител с повышением количества лейкоцитов в периферической крови ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,003$ ) и уровня СРБ ( $r = 0,21$ ;  $p = 0,03$ ). Следовательно

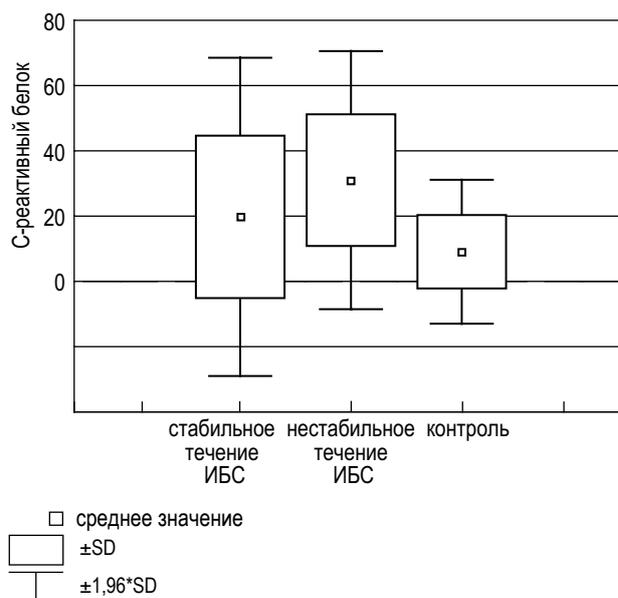


Рисунок 2. Содержание С-реактивного белка у обследованных пациентов

но, более выраженные острофазовые изменения в крови у больных с нестабильным течением ИБС ассоциировались с ростом титра IgG антител к *H. pylori*.

Считается, что воспалительный процесс в сосудистой стенке при атеросклерозе имеет черты иммунного воспаления, поскольку в инфильтратах интимы преобладают иммунокомпетентные клетки (моноциты/макрофаги и лимфоциты) [5]. G. Millonig и соавт. [14] рассматривают клеточную реакцию в интима артерий как проявление местного иммунитета и полагают, что данная ткань (vascular-associated lymphoid tissue), образование которой может быть связано с наличием инфекции, имеет сходство с подобной тканью, которая обнаруживается в слизистой оболочке желудка.

В последние годы определению количества лейкоцитов в периферической крови при ИБС вновь стали придавать большое значение, поскольку его рост является независимым фактором риска не только развития ИБС и инфаркта миокарда, но и наступления коронарной смерти [3]. Повышение уровня СРБ также коррелирует с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда [9, 15]. Не исключено, что увеличение количества лейкоцитов и СРБ может быть связано в том числе с инфекционным процессом. Известно, что СРБ осуществляет антимикробное действие, связываясь с микроорганизмами и активируя систему комплемента по классическому пути, и участвует в регуляции иммунокомпетентных клеток, приводя к увеличению трансэндотелиальной миграции лейкоцитов [7]. По данным A. Mignoso и соавт., связь между сердечно-сосудистой патологией и инфекцией *H. pylori* является очевидной только у CagA-позитивных пациентов (cytotoxin-associated gene A), продукт которого является высокоиммуногенным [13]. Известно, что CagA-протеин инициирует сывороточные IgG-антитела, которые, вступая в реакции с антигеном, активируют комплемент по классическому пути [2]. Последние исследования свидетельствуют о важной роли в развитии атеросклероза С3-компонента комплемента, участвующего в поглощении свободных жирных кислот периферическими клетками [8]. Поскольку обнаруженные в данном исследовании лейкоцитоз и повышение уровня СРБ сопровождалось ростом титра IgG антител, можно полагать, что хроническое слабовыраженное воспаление у больных ИБС определяется степенью инфицированности иммуногенным штаммом *H. pylori* слизистой оболочки желудка, увеличение которой может приводить к антигенной агрессии, активации воспалительного процесса и дестабилизации заболевания.

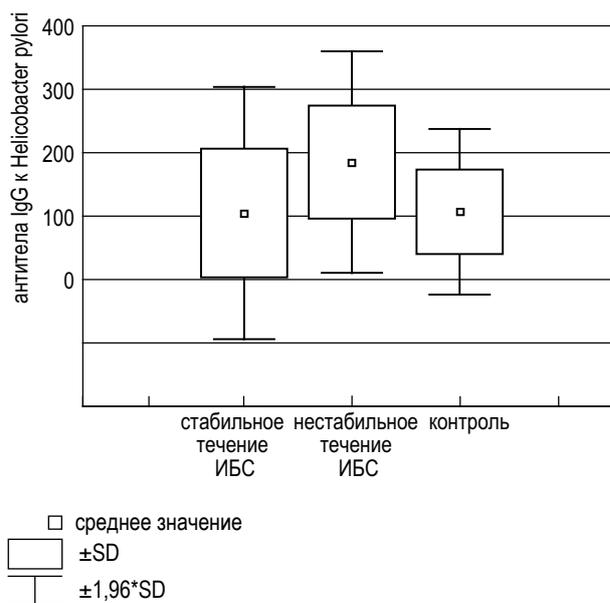


Рисунок 3. Уровень антител IgG к *H. pylori* у обследованных пациентов

### Список литературы

1. Климов А.Н. Иммунореактивность и атеросклероз. — Л.: Медицина, 1986.
2. Кононов А.В. Местный иммунный ответ на инфекцию *Helicobacter pylori* // 7-я сессия Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*: Материалы. — Нижний Новгород, 1998. — С. 14-19.
3. Кремнева Л.В. Лейкоцитоз как показатель риска ИБС и ее обострений: Обзор // Терапевт. арх. — 2004. — № 11. — С. 30-35.
4. Лазебник Л.Б., Царегородцева Т.М., Серова Т.И., Соколова Г.Н., Клишина М.В., Губина А.В. Антитела к *Helicobacter pylori* при болезнях желудка // Терапевт. арх. — 2006. — № 2. — Р. 15-19.
5. Нагорнев В.А. Атерогенез и иммунное воспаление // Арх. патологии. — 1995. — № 3. — С. 6-14.
6. Насонов Е.Л. Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного белка // Кардиология. — 1999. — № 2. — С. 81-85.
7. Bruins P., te Velthuis H., Yazdanbakhsh A.P. et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia // Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P. 3542-3548.
8. Castro Cabezas M., Erkelens D.W., van Dijk H. Free fatty acids: mediators of insulin resistance and atherosclerosis // Ned. Tijdschr. Geneesk. — 2002. — Vol. 3. — P. 103-109.
9. Haverkate F., Thompson S.G., Pyke S.D., Gallimore J.R., Pepys M.B. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and

unstable angina // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 462-466.

10. Highton J., Hessian P. A solid-phase enzyme immunoassay for C-reactive protein: clinical value and the effect of rheumatoid factor // J. Immunol. Methods. – 1984. – Vol. 68. – P. 185-192.

11. Libby P., Egan D., Skarlatos S. Roles of infections agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 4095-4103.

12. Mach F., Lovis C., Gaspoz J.-M., Unger P.-F., Bouillie M., Urban P., Rutishauser W. C-reactive protein as a marker for acute coronary syndrome // Eur. Heart. J. – 1997. – Vol. 9. – P. 1897-1902.

13. Migneco A., Ojetti V., Specchia L., Franceschi F., Candelli M., Mettimano M., Montebelli R., Savi L., Gasbarrini G. Eradication of Helicobacter pylori

infection improves blood pressure values in patients affected by hypertension // Helicobacter. – 2003. – Vol. 8. – P. 585-589.

14. Milloning G., Schwentner Ch., Mueller P., Mayerl C., Wick G. The vascular-associated lymphoid tissue: a new site of local immunity // Curr. Opin. Lipidol. – 2001. – Vol. 12. – P. 547-553.

15. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A., Sacks F.M., Moye L.A., Goldman S., Flaker G.C., Braunwald E. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 839-844.

*поступила в редакцию 24.11.2006*

*отправлена на доработку 23.12.2006*

*принята к печати 30.01.2007*