



Роль *Helicobacter pylori* в развитии метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний

Куглер Т.Е.¹, Тарадин Г.Г.¹, Pellicano R.²

¹ Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», 83003 Донецк, проспект Ильича 16, Украина

² Больница Молинетт и Сан-Джованни-Антика-Седе, 10126 Турин, Via Cavour 31, Италия

Для цитирования: Куглер Т.Е., Тарадин Г.Г., Pellicano R. Роль *Helicobacter pylori* в развитии метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;193(9): 86–95. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-86-95

✉ Для переписки:

Куглер Татьяна Евгеньевна
kugler2@mail.ru

Куглер Татьяна Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка, ORCID 0000-0001-5547-6741, Researcher ID: B-1384-2015

Тарадин Геннадий Геннадиевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка, ORCID 0000-0003-3984-8482, Research ID: N-9875-2015

Pellicano Rinaldo, д.м.н., отделение гастроэнтерологии, ORCID 0000-0003-3438-0649, Scopus Author ID: 7005853671

Резюме

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является одной из наиболее распространенных в мире. Инфицированность населения земного шара превышает 50% и особенно высока в странах с низким социально-экономическим уровнем развития. *H. pylori* способна вызывать гастродуоденальные и экстрагастродуоденальные заболевания, в частности такие метаболические нарушения, как ожирение, сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени. Недавние эпидемиологические и клинические исследования также показали, что длительная персистенция *H. pylori* связана с развитием и прогрессированием атеросклероза и как следствие — возникновением сердечно-сосудистых заболеваний. Однако связь между ними неоднозначна и в литературе нет убедительных доказательств этой корреляции. Отсутствие консенсуса может быть связано с различиями в диагностике *H. pylori* и вариабельностью генотипов инфекции. Учитывая высокую распространенность *H. pylori* и значительную частоту метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний, подтверждение связи между ними может иметь большое эпидемиологическое, профилактическое и клиническое значение.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, ожирение, сахарный диабет, неалкогольная жировая болезнь печени, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, холестерин, инсулинорезистентность, глюкоза

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-193-9-86-95>



The role of *Helicobacter pylori* in metabolic and cardiovascular diseases

T. E. Kugler¹, G. G. Taradin¹, R. Pellicano²

¹ M. Gorky Donetsk National Medical University, 83003 Donetsk, Illich av.16, Ukraine

² Molinette and San Giovanni Antica sede Hospital, 10126 Turin, Via Cavour 31, Italy

For citation: Kugler T. E., Taradin G. G., Pellicano R. The role of *Helicobacter pylori* in metabolic and cardiovascular diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;193(9): 86–95. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-86-95

Tatyana E. Kugler, PhD, assistant professor of A. I. Dyadyk Department of Therapy, Division of Internship and Postgraduate Training; ORCID 0000–0001–5547–6741, Researcher ID: B-1384–2015

✉ Corresponding author:

Tatyana E. Kugler
kugler2@mail.ru

Gennadiy G. Taradin, PhD, Chief of the A. I. Dyadyk Department of Therapy, Division of Internship and Postgraduate Training; ORCID 0000–0003–3984–8482, Research ID: N-9875–2015

Rinaldo Pellicano, MD, Unit of Gastroenterology; ORCID 0000–0003–3438–0649, Scopus Author ID: 7005853671

Summary

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection is one of the most common in the world. More than 50% of the world's population is infected and infection rates are especially high in countries with poor socio-economic conditions. *H. pylori* causes gastroduodenal and extra-gastroduodenal diseases including such metabolic disorders as obesity, diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. Recent epidemiological and clinical studies showed that the long-term persistence of *H. pylori* infection is associated with the development and progression of atherosclerosis and consequently cardiovascular diseases. However, the correlation between these conditions is ambiguous and there is not enough evidence to confirm it. The lack of consensus might be related to differences in diagnostic methods used for *H. pylori* and the variety of its genotypes. Considering high prevalence of *H. pylori* infection as well as high incidence of metabolic and cardiovascular diseases, a verified correlation between these can be of great epidemiological, prophylactic and clinical significance.

Keywords: *Helicobacter pylori*, obesity, diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, coronary heart disease, atherosclerosis, cholesterol, insulin resistance, glucose

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) – граммотрицательная бактерия, обитающая в желудочной среде 60,3% населения мира [1]. В странах с низким социально-экономическим уровнем её распространенность превышает 80% [1–6]. Видовое разнообразие штаммов *H. pylori* и другие механизмы иммунной эвазии позволяют ей выживать в чрезвычайно неблагоприятных условиях [7]. Передача инфекции происходит в основном фекально-оральным путем, в частности через загрязненную воду и пищу. Возможна также орально-оральная передача, о чем свидетельствует выделение бактерии в слюне и зубном налете [8].

В настоящее время известно, что *H. pylori* является основной причиной развития хронического гастрита, язвенной болезни, аденокарциномы и MALT (mucosa – associated lymphoid tissue) лимфомы желудка, которые являются значимыми проблемами общественного здравоохранения [2, 9]. У 80–85% инфицированных субъектов развивается гастрит антрального отдела и тела желудка, характеризующийся гипергастринемией и нормальным уровнем pH желудочного сока. Приблизительно у 10–15% пациентов возникает преимущественно

антральный гастрит, при котором гипергастринемия связана с повышенной желудочной секрецией и может привести к язвенной болезни [1]. У меньшего процента (1–2%) развивается мультифокальный атрофический гастрит с возможным формированием аденокарциномы или MALT лимфомы желудка. Возможной причиной, посредством которой инфекция *H. pylori* приводит к различным клиническим исходам, является взаимодействие между факторами бактериальной вирулентности (CagA, VacA, babA2, уреазы), окружающей среды (социально-экономические условия, воздействие токсических веществ) и генетической предрасположенности (кластер генов IL1B, полиморфизм гена фактора некроза опухоли-α (TNF-α)) [10, 11].

Кроме установленной роли *H. pylori* в этиопатогенезе гастродуоденальных заболеваний, с 1980-х годов появляются сообщения о потенциальной роли этой бактерии в развитии экстрагастродуоденальных заболеваний. В 1989 опубликованы первые исследования о связи *H. pylori* с аллергическими заболеваниями, в 1993 – с сахарным диабетом (СД), 1994 – с розацеа, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и воспалительными заболеваниями

кишечника, 1995 – с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, 1996 – с псориазом и болезнью Паркинсона, 1997 – с железодефицитной анемией, глазными болезнями и гепатоцеллюлярной карциномой, 1998 – с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, 2000 – с V_{12} -дефицитной анемией, 2002 – с раком пищевода и алопецией, 2003 – с рассеянным склерозом и болезнью Альцгеймера, 2009 – с заболеваниями желчного пузыря, 2013 – с неалкогольной

жировой болезнью печени (НАЖБП). Однако инфекция *H. pylori* выступает не только в роли фактора риска для экстрагастроудоденальных заболеваний, но и выполняет защитную функцию против некоторых патологических состояний [1].

В данном обзоре представлены наиболее современные данные, полученные в исследованиях, посвященных роли *H. pylori* в развитии метаболических и ССЗ.

Метаболический синдром и ожирение

Метаболический синдром (МС), описанный в 1988 г. как синдром X, включает ожирение, дислипидемию, гипергликемию, высокое артериальное давление и инсулинорезистентность (ИР). Предполагается, что к 2025 г. прирост пациентов, имеющих МС, составит примерно 50% [12]. Многие ученые исследуют роль различных микроорганизмов в патогенезе МС, при этом большое внимание уделяется изучению *H. pylori*, как одного из наиболее известных и широко распространенных бактериальных агентов [12, 13].

Несколько эпидемиологических исследований были сосредоточены на поиске связи между *H. pylori* и ожирением. Результаты этих исследований дали противоположные результаты. Одни показали, что индекс массы тела (ИМТ) у *H. pylori*-позитивных пациентов был выше, чем у *H. pylori*-негативных [14]. Но в более позднем мета-анализе N. Lender и соавт. была выявлена обратная корреляция между распространенностью *H. pylori* и ожирением в развитых странах ($r = 0,29$, $p < 0,001$) [15]. По данным ученых из Германии, нет взаимосвязи между серопозитивностью *H. pylori*, ИМТ и метаболическими заболеваниями (СД 2 типа, артериальная гипертония, дислипидемия, подагра) [16].

В корейском многоцентровом исследовании 2019 г. ($n=21\ 106$) [17] при проведении серологической диагностики было выявлено наличие статистически значимой связи между наличием *H. pylori* и факторами риска развития МС. *H. pylori*-позитивные участники имели значительно более высокие показатели ИМТ, окружности талии, общего холестерина (ОХ), холестерина

липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и более низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), в сравнении с неинфицированными пациентами ($p < 0,05$). Распространенность МС была выше среди *H. pylori*-позитивных участников исследования, чем среди *H. pylori*-негативных (27,2% против 21,0%, $p < 0,05$).

Китайские ученые [18] изучали связь между инфекцией *H. pylori* и МС при помощи уреазного дыхательного теста в качестве диагностического инструмента. Значительная разница была выявлена в распространенности инфекции *H. pylori* среди пациентов с МС и без него (50,4 против 44,8%, соответственно; $p < 0,001$). При проведении регрессионного анализа было установлено, что инфекция *H. pylori* в значительной степени связана с МС у женщин старше 50 лет (отношение шансов (ОШ) = 1,12, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,02–1,59, $p = 0,017$).

В работе X. Ху и соавт. было выявлено, что *H. pylori*-позитивные пациенты имели риск ожирения на 20% выше, чем *H. pylori*-негативные (ОР=1,20, 95% ДИ: 1,13–1,28) [19]. Однако все исследования, включенные в этот обзор, были кросс-секционными по дизайну и не могли установить причинно-следственную связь. Во-вторых, не проводилось различий между *sagA* и *vacA*-позитивными и негативными штаммами. Помимо национальных и региональных факторов, противоречивые результаты исследований могут быть связаны с разными методами скрининга инфекции *H. pylori*, обладающими разной точностью и степенью ложноположительности.

Неалкогольная жировая болезнь печени

НАЖБП характеризуется жировой дистрофией печени, которая может прогрессировать до стеатогепатита, цирроза, рака печени и печеночной недостаточности [20]. Заболеваемость НАЖБП ежегодно увеличивается и достигает 20–30%, что серьезно сказывается на продолжительности и качестве жизни людей. Развитие НАЖБП связано с ожирением, СД 2 типа и МС. В последнее время появились клинические и экспериментальные данные об участии в ее патогенезе микробиоты желудочно-кишечного тракта, в том числе инфекции *H. pylori* [21–23].

Четыре недавно опубликованных мета-анализа [20,24–26] показали значительную связь между инфекцией *H. pylori* и НАЖБП. Этот вывод был

подтвержден в кросс-секционном исследовании 2020 г. с участием 646 пациентов. Частота НАЖБП (диагностированная при помощи УЗИ и фиброскана) была значительно выше в группе *H. pylori*-позитивных, чем в группе *H. pylori*-негативных пациентов и коррелировала с повышенной степенью стеатоза [27].

Согласно результатам проспективного когортного исследования A. Abdel-Razik и соавт. 2020 г., пациенты, инфицированные *H. pylori* (48,4%), имели повышенные уровни С-реактивного белка, TNF- α , интерлейкина-6 (IL-6), оксида азота и фактора роста эндотелия сосудов. Частота таких осложнений цирроза печени, как варикозное расширение вен, эктазия сосудов антрального отдела

желудка, гепатоцеллюлярная карцинома, спонтанный бактериальный перитонит, печеночная энцефалопатия, тромбоз воротной вены и гепаторенальный синдром были значительно выше у *H. pylori*-позитивных пациентов ($p < 0,05$). Кроме того, эрадикация *H. pylori* снижала частоту развития осложнений цирроза печени [28].

В настоящее время существует несколько теорий, объясняющих, как инфекция *H. pylori* влияет на развитие НАЖБП. *H. pylori* может активировать экспрессию различных воспалительных факторов,

таких как TNF- α , С-реактивный белок и интерлейкин, что способствует развитию ИР. В то же время *H. pylori* может ретроградно попасть в печень через желчный проток, вызывая повреждение и некроз гепатоцитов. Подтверждением этому служит обнаружение *H. pylori* в биоптатах печени больных циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой [29]. Кроме того, у пациентов с *H. pylori* наблюдается снижение выработки адипонектина, молекулы, которая ингибирует отложение жирных кислот в печени [20].

Сахарный диабет

СД – самое распространенное нарушение обмена веществ в мире, от которого ежегодно умирает около 4 млн человек. Глобальная распространенность СД в 2010 составила 4,6%, что эквивалентно 285 млн человек, в 2012 это число достигло 371 млн и, как ожидается, составит 552 млн к 2030 году [30].

Такие факторы риска СД, как генетическая предрасположенность, ожирение и курение, были хорошо изучены в последние десятилетия. Однако остается неясным, участвуют ли инфекционные агенты в патогенезе СД. Результаты проведенных исследований по изучению ассоциации *H. pylori* и СД не согласуются друг с другом. Одни работы показали, что инфекция *H. pylori* может быть связана с развитием и прогрессированием СД 2 типа, а также с его осложнениями [31–34]. Другие исследования не смогли указать, что инфекция была связана с развитием или ухудшением контроля СД 2 типа [35, 36]. Мы бы хотели остановиться подробнее на результатах последних работ, посвященных данной теме.

J. Chen и соавт. провели мета-анализ 35 исследований ($n=4401$) с целью определения роли *H. pylori* в патогенезе СД. Было определено, что уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) повышены у *H. pylori*-позитивных пациентов (средневзвешенная разница (weighted mean difference, WMD) = 0,50, 95% ДИ: 0,28–0,72, $p < 0,001$). В анализе подгрупп по типу диабета была обнаружена положительная корреляция между инфекцией *H. pylori* и повышенным уровнем HbA1c при СД 1 и 2 типа ($p < 0,001$), независимо от методов тестирования [37].

В опубликованном в 2020 г. обзоре К. Mansori и соавт. [1] было проанализировано 41 исследование, из которых 20 проведены в Европе, 12 – в Азии, 7 – в Африке и 2 – в Америке. В 18 исследованиях была выявлена статистически значимая связь между инфекцией *H. pylori* и риском развития СД. *H. pylori* может увеличивать риск развития СД до 27% (ОШ=1,27, 95% ДИ 1,11–1,45; $p = 0,0001$), при этом влияние инфекции *H. pylori* на СД 2 типа значительнее, чем на СД 1 типа (ОШ=1,43; 95% ДИ, 1,11–1,85). Анализ подгрупп по географическим регионам показал ассоциацию между *H. pylori* и риском развития СД в Азии, Европе и Африке, но не в американской популяции. Кроме того, связь между *H. pylori* и СД различалась в зависимости от возраста, уровня HbA1c, продолжительности болезни и методов диагностики *H. pylori*. Исходя из анализа полученных результатов, можно предположить,

что отмеченные факторы обуславливают неоднородность исследований, включенных в мета-анализ. Однако для того, чтобы утверждать, что географическая зона действительно играет важную роль, необходимо проведение дальнейших исследований по изучению влияния генетических факторов и факторов окружающей среды, особенно в популяциях мигрантов.

Данные К. Mansori и соавт. согласуются с результатами трех более ранних исследований китайских ученых. Мета-анализ J. Z. Li и соавт., посвященный изучению роли хеликобактерной инфекции в развитии СД, включал 79 исследований с участием 57 397 человек. Распространенность инфекции *H. pylori* в группе с СД (54,9%) была значительно выше, чем (47,5%) в группе без СД (ОШ = 1,69, $p < 0,001$), однако эта разница была значимой только для СД 2 типа (ОШ= 2,05; 95% ДИ: 1,67–2,52) [38]. Ученые из Китая под руководством F. Wang [39] провели мета-анализ 39 исследований, посвященных изучению взаимосвязи *H. pylori* с риском развития СД, и включавших в общей сложности более 20000 человек. Согласно их данным, инфекция *H. pylori* повышает риск развития СД 1 типа (ОШ=1,99, 95% ДИ 1,52–2,60) и 2 типа (ОШ=2,15, 95% ДИ 1,81–2,55). В третьем мета-анализе с участием 14080 человек X. Zhou и соавт. также выявили значительную связь между инфекцией *H. pylori* и повышенным риском развития СД (ОШ=1,33; 95% ДИ: 1,08–1,64, $p=0,008$) [40].

В кросс-секционном исследовании Z. Wan и соавт. ($n=58482$) 2020 г., инфекция *H. pylori* была верифицирована при помощи дыхательного теста с ^{13}C -мочевинной. При проведении многофакторного регрессионного анализа было выявлено, что *H. pylori*-позитивные участники имели более высокий уровень глюкозы в плазме натощак ($5,36 \pm 1,12$ ммоль/л против $5,28 \pm 0,95$ ммоль/л, $p < 0,001$) и HbA1c ($5,63 \pm 0,68\%$ против $5,57 \pm 0,60\%$, $p < 0,001$), чем *H. pylori*-негативные пациенты [41].

Однако Ming-Chia Hsieh и соавт. [42] показали, что существует взаимосвязь между распространенностью *H. pylori* и уровнем HbA1c в плазме (5,78% против 5,69%, $p = 0,007$), но не уровнем глюкозы натощак после поправки на пол, возраст, ИМТ и семейный анамнез СД. Учитывая, что HbA1c является достоверным и надежным индикатором оценки уровня глюкозы в крови в долгосрочном периоде, представляется более целесообразным его использование, поскольку уровень глюкозы

натошак подвержен ежедневным изменениям, колебания которых можно ошибочно оценить при анализе связи с *H. pylori* [31].

Х. Song и соавт. сосредоточили внимание на результатах эрадикации *H. pylori* у пациентов с СД. Они провели в 2021 г. мета-анализ 36 исследований и сделали вывод, что пациенты с СД 2 типа имеют более высокий риск неэффективности эрадикации *H. pylori*, чем пациенты без СД (ОШ = 2,59, 95% ДИ 1,82–3,70). ИМТ был определен как главный фактор, влияющий на эффективность эрадикации *H. pylori* у диабетиков, лучший гликемический контроль был также обнаружен у пациентов с успешной эрадикацией (WMD=0,51, 95% ДИ 0,20–0,81) [43]. Снижение эффективности антихеликобактерной терапии может быть связано с изменением микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудка с последующим нарушением адсорбции антибиотиков. Кроме того, частое использование антибиотиков у больных СД приводит к появлению резистентных штаммов *H. pylori* [12]. Интересно, что в Японии [35] риск СД снизился с 1,36 (95% ДИ, 1,10–1,67) до 0,92 (95% ДИ, 0,79–1,07) после проведения антихеликобактерной терапии, что согласуется с выводами К.Р. Cheng и соавт. о том, что эрадикация *H. pylori* снижает уровень HbA1c у пациентов с СД [44].

Также были проведены исследования по оценке осложнений, связанных с СД. F. Wang и соавт. [34] описали корреляцию между *H. pylori* и риском нефропатии и нейропатии в азиатской популяции, однако в работе других авторов такие данные не нашли подтверждения [48]. J. Vafaieimanes и соавт. [45] продемонстрировали существование связи между микроальбуминурией и инфекцией *H. pylori*. Микроальбуминурия, а также нейропатия и повышенный сердечно-сосудистый риск – частые осложнения СД и пациенты с CagA-положительными штаммами подвергаются большему риску их развития [46].

Было предложено несколько патогенетических механизмов формирования ИР и, как следствие, СД при инфицировании *H. pylori*. *H. pylori*-позитивные пациенты имеют повышенные уровни таких провоспалительных цитокинов, как TNF- α , ИЛ-6 и С-реактивный белок [47, 48]. Провоспалительные цитокины могут вызывать фосфорилирование сериновых остатков на субстрате рецептора инсулина,

что впоследствии ингибирует некоторые его функции. Липополисахарид является составной частью внешних мембран грамотрицательных бактерий и важным микробным триггером, стимулирующим врожденный иммунитет и Toll-подобные рецепторы [49]. Кроме того, *H. pylori* может способствовать развитию ИР, вызывая хроническое воспаление слизистой желудка и нарушая синтез гастроинтестинальных гормонов – лептина и грелина, тесно связанных с патогенезом ожирения и гликометаболизма [50, 51]. Все эти события могут привести к снижению контроля уровня глюкозы в крови и развитию СД [1, 7, 12, 37, 52].

Несмотря на то, что предыдущие исследования показали, что длительная персистенция *H. pylori* может приводить к возникновению СД, альтернативная теория предполагает, что гипергликемия предрасполагает пациента к инфекции. Такие результаты были получены в Корейском ретроспективном исследовании 2019 г., проведенном с участием 16091 пациента. Диагностика инфекции *H. pylori* была основана на серологических и гистологических данных. Авторы исследования не смогли выявить доказательств того, что перенесенная инфекция *H. pylori* была связана с развитием СД или диабетической нефропатии, нарушением толерантности к глюкозе или плохим гликемическим контролем [53]. J. Н. Руо и соавт. объясняют полученные результаты расхождениями в дизайне исследования, размере выборки, методе обнаружения *H. pylori* и влиянием демографических факторов. В частности, в большинстве исследований, подтверждающих роль инфекции *H. pylori* в развитии СД использовался кросс-секционный дизайн, а не когортный; оценивались небольшие выборки <1000 субъектов; преимущественно применялись серологические методы диагностики, обладающие низкой специфичностью. Антитела к *H. pylori* могут сохраняться в течение нескольких лет после успешной эрадикации, соответственно серологический тест не может адекватно оценить текущий статус инфекции *H. pylori*.

Согласно представленным данным можно сделать вывод, что инфекция *H. pylori* связана с развитием диабета, особенно СД 2 типа, однако необходимы дальнейшие проспективные исследования, чтобы уточнить направление этой взаимосвязи.

Сердечно-сосудистые заболевания

Атеросклероз лежит в основе развития ССЗ, при этом воспалительный процесс играет важную роль в его патогенезе. S. Yang и соавт. [54] продемонстрировали *in vivo* положительную связь между инфекцией *H. pylori* и атеросклерозом. Они также заметили, что CagA-позитивные штаммы потенциально стимулирует производство пены внутри макрофагов, что способствует увеличению атеросклеротической бляшки и артериальной дисфункции. Кроме того, экзосомы, полученные из эпителиальных клеток желудка, инфицированные *H. pylori*, абсорбируются бляшками и внутри них высвобождается CagA, что усугубляет обструктивный воспалительный процесс.

Недавний мета-анализ, выполненный японскими учеными в 2020 г. показал, что инфекция *H. pylori* значительно влияет на липидный профиль сыворотки, что может приводить к различным тяжелым заболеваниям, вызванным дислипидемией. Результаты указали на более высокие уровни общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и снижение ЛПВП у *H. pylori*-позитивных пациентов [55]. В этом контексте недавнее исследование 2019 г. дополнило представленную гипотезу, показав, что эрадикация *H. pylori* внесла значительный вклад в улучшение липидного профиля у лиц с дислипидемией за счет увеличения уровней ЛПВП и снижения соотношения ЛПНП/ЛПВП, которое

является параметром, используемым при оценке риска атеросклероза [56]. Тем не менее, влияние эрадикации *H. pylori* на уровень липидов остается противоречивым. В более раннем мета-анализе сообщалось, что ликвидация *H. pylori* не повлияла на уровень липидов [57]; однако этот анализ включал только три исследования, которые сравнивали уровни липидов в постэрадикационной и *H. pylori*-негативной группах, не сопоставляя значения до и после эрадикации. J. Watanabe и соавт. провели в 2021 г. мета-анализ 24 исследований с 5270 участниками. Авторы установили статистически значимое увеличение уровня холестерина ЛПВП (средняя разница 2,28 мг/дл, 95% ДИ 1,90–2,66) после проведения эрадикации [58].

Другой мета-анализ выявил более высокий риск инфаркта миокарда у *H. pylori*-положительных лиц [59]. Исследование, проведенное в китайской популяции, определило высокую распространенность артериальной гипертензии у серопозитивных пациентов с *H. pylori* (ОШ = 1,23; 95% ДИ: 1,04–1,46). Мета-анализ J. Sun и соавт. (n = 22 207) показал, что у *H. pylori*-положительных пациентов увеличен риск ишемической болезни сердца (ИБС) на 11% (ОР = 1,11, 95% ДИ: 1,01–1,22) [60]. Интересно, что такие показатели субклинического атеросклероза, как скорость распространения пульсовой волны (PWV), кальциевый индекс или степень стеноза коронарной артерии, были хуже в группе, инфицированной *H. pylori*, чем в неинфицированной [61, 62].

С другой стороны, некоторые исследования показали, что влияние *H. pylori* на ССЗ может зависеть от факторов вирулентности *H. pylori* и было связано только с *CagA*-положительными штаммами [63, 64]. Y. Fang и соавт. провели мета-анализ с включением в общей сложности 15 833 человек и обнаружили [65], что *H. pylori*-положительные пациенты имели вдвое больший риск развития острого коронарного синдрома (ОШ=2,03; 95% ДИ 1,66–2,47), чем *H. pylori*-негативные. Более того, *CagA* штамм был связан с повышенным риском острого коронарного синдрома (ОШ = 2,39, 95% ДИ 1,21–4,74) из-за активации более тяжелой воспалительной реакции.

В работе J. M. Choi и соавт. 2019 г. изучалась связь между инфекцией *H. pylori* и жесткостью артерий, измеренной с помощью САVI (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс) у бессимптомных здоровых лиц [66]. *H. pylori* показала статистически значимую связь с повышенной жесткостью артерий. Средний возраст ($p < 0,001$), систолическое артериальное давление ($p = 0,027$) и уровни ЛПНП-холестерина ($p = 0,016$) были значительно выше в *H. pylori*-положительной, чем в *H. pylori*-негативной группе. В проспективном китайском исследовании, включавшем 17 613 пациентов, прошедших скрининг с помощью ультразвукового исследования сонных артерий и дыхательного теста с ^{13}C -мочевинной, инфекция *H. pylori* была

независимым фактором риска распространенного и субклинического атеросклероза сонных артерий только у мужчин младше 50 лет ($p = 0,009$) [67].

Представляет интерес сообщение китайских ученых о том, что *H. pylori*-негативные пациенты с СД имели менее выраженную жесткость периферических артерий по сравнению с *H. pylori*-положительными (21,9% против 62,7%, $p < 0,01$), имеющими к тому же более высокие показатели сердечно-сосудистого риска (43,9% против 65,4%, $p < 0,05$) [68]. У пациентов с СД жесткость артерий тесно связана с прогрессированием сердечно-сосудистых осложнений. Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи инфекции *H. pylori* и жесткости артерий, еще полностью не установлены, но могут быть частично объяснены следующими образом: во-первых, *H. pylori* влияет на дисбаланс антиоксидантной системы. По сравнению с неинфицированными пациентами уровни антиоксидантных цитокинов, таких как оксид азота (NO) и глутатион, в плазме крови были снижены у *H. pylori*-положительных пациентов. Напротив, уровни окислительных цитокинов, таких как супероксид-дисмутаза, пероксидаза и малоновый диальдегид, были увеличены. Кроме того, активные формы кислорода могут влиять на функцию эндотелия через сигнальный путь JAK/STAT и усугублять его повреждение [68]. Для подтверждения роли инфекции *H. pylori* в патогенезе ИБС посредством повреждения эндотелия, N. Li и соавт. [69] показали, что инфекция *H. pylori* увеличивала экспрессию miR-25 в эпителиальных клетках желудка и была связана с повышенными уровнями miR-25, передаваемыми через экзосомы в кровеносное русло. Kruppel-подобный фактор 2 (KLF2) был прямой мишенью для передаваемого через экзосомы miR-25 в эндотелиальных клетках сосудов. Кроме того, ось miR-25/KLF2 регулирует сигнальный путь NF-κB, что приводит к повышенной экспрессии IL-6, моноцитарного хемоаттрактанта белка-1 (MCP-1), молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) и молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1). Результаты исследования предполагают, что ось miR-25 / KLF2 может быть потенциальной терапевтической мишенью для ИБС, ассоциированной с *H. pylori*.

Инфекция *H. pylori* связана с повышенной распространенностью МС, ССЗ и высокими уровнями общего холестерина и глюкозы в крови. Кроме того, хроническое воспаление, вызванное инфекцией *H. pylori*, активирует различные химические медиаторы, связанные с эндотелиальной дисфункцией. В частности, *H. pylori* увеличивает уровни TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, гамма-интерферона, фибриногена, тромбина, молекул клеточной адгезии. Эти провоспалительные цитокины прямо или косвенно повреждают стенки сосудов, способствуя развитию атеросклероза [23, 70].

Причины развития атеросклероза, вызванные инфекцией *H. pylori* [71]:

- Хроническое воспаление
- Агрегация тромбоцитов
- Гиперкоагуляция
- Дислипидемия
- Нарушение метаболизма глюкозы
- Гипергомоцистеинемия
- Чрезмерная задержка жидкости и соли
- Эндотелиальное повреждение
- Оксидативный стресс
- Молекулярная мимикрия

В нескольких исследованиях ДНК *H. pylori* была обнаружена в тканях аорты и атеросклеротических бляшках. Кроме того, методом иммуногистохимии CagA-антиген бактерии был идентифицирован в атеросклеротических бляшках пациентов со стенокардией. Эти находки не исключают прямое воздействие бактерии на сосудистую стенку [96]. Кроме того, *H. pylori* вступает в реакцию с моноцитами и активирует пролиферацию фибробластов в атеромах [72]. Длительная персистенция *H. pylori* вызывает системный воспалительный иммунный ответ за счет активации фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), который увеличивает выработку простагландина и оксида азота. Липополисахарид на клеточной стенке *H. pylori* активирует Toll-подобный рецептор 4 типа, который запускает синтез вторичных медиаторов, таких как митоген-активируемая протеинкиназа, c-Jun N-концевая киназа и p38 киназа и дополнительно стимулирует экспрессию NO-синтазы и гена ЦОГ-2 [73].

Другой механизм, связанный с хроническим воспалением – это перекрестная реактивность антигенов *H. pylori*, которая, как было показано, активирует аутоиммунный ответ, вызывающий повреждение эндотелия сосудов. Антигенная перекрестная реактивность между белками теплового шока и *H. pylori*, а также активация T-хелперов вызывает развитие атеросклероза и кальцификацию коронарных артерий [74].

Ранее сообщалось, что инфекция *H. pylori* индуцирует выработку тромбксана, который активирует тромбоциты и способствует их связыванию с фактором фон Виллебранда, вызывая агрегацию тромбоцитов и дестабилизацию атеросклеротических бляшек [75]. Кроме того, провоспалительные цитокины TNF- α , интерферон- α , IL-6 и IL-1 активируют липопротеинлипазу, которая может влиять на метаболизм липидов и приводить к нарушению липидного профиля [76, 77].

Заключение

Как показали результаты исследований последних лет, остается много нерешенных вопросов, связанных с экстрагастроуденальными проявлениями инфекции *H. pylori*. Полученные противоречивые данные могут быть объяснены разным дизайном исследований и методами диагностики *H. pylori*. Кроме того, заболеваемость *H. pylori* зависит от социальных, экономических и региональных факторов. Необходимы долгосрочные крупные проспективные исследования для выяснения роли

CagA-антиген – важный фактор вирулентности *H. pylori*, ассоциированный с выраженным воспалительным ответом организма на бактериальную инвазию. Тирозин-фосфорилированный CagA может вызывать различные клеточные реакции, включая пролиферацию и подавление апоптоза клеток. В исследованиях у CagA-положительных пациентов отмечен более высокий риск ССЗ и инсульта. CagA на молекулярном уровне имитирует человеческий тропомиозин и аденозинтрифосфатазу, способствует секреции цитокинов, вызывающих тяжелое воспаление и атеросклеротическую дестабилизацию. Более того, CagA-положительные штаммы *H. pylori* способствуют развитию атеросклероза за счет увеличения уровней ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в эндотелии сосудов, способствуя, таким образом, продукции простаглицина, активации тромбоцитов и повышению уровня холестерина ЛПНП, высокочувствительного С-реактивного белка и апополипротеина В [78].

Согласно А. Тамуга [79], вероятная гипотеза, объясняющая положительную связь между *H. pylori* и ИБС, может быть связана с атрофическим гастритом, вызванным бактериальной хронической инфекцией, что приводит к снижению всасывания витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в желудочно-кишечном тракте. Этот абсорбционный дефицит вызывает повышение циркулирующих уровней гомоцистеина, что потенциально способствует развитию ИБС. Кроме того, исследование, проведенное U. Kutluana и A. Kilciler [80], продемонстрировало, что снижение всасывания вышеупомянутых питательных веществ из-за атрофического гастрита и желудочно-кишечной метаплазии, вызванной инфекцией *H. pylori*, также приводит к увеличению жесткости артерий.

Таким образом, инфекция *H. pylori* способствует развитию ССЗ посредством множества механизмов, которые отличаются от хорошо известных причин атеросклероза и требуют дальнейшего изучения.

H. pylori в развитии метаболических и ССЗ. Если причинно-следственная связь будет доказана, это приведет к необходимости разработки новых профилактических и терапевтических стратегий лечения данных заболеваний. Однако не стоит забывать о возможных побочных эффектах эрадикационной терапии, в связи с чем, при обсуждении терапии, оправдан индивидуальный подход к пациенту с оценкой сердечно-сосудистого риска и индекса НОМА-IR.

Литература | References

1. Santos M.L.C., de Brito B. B., da Silva F. A. F., Sampaio M. M. et al. *Helicobacter pylori* infection: Beyond gastric manifestations. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(28): 4076–4093. doi: 10.3748/wjg.v26.i28.4076.
2. Rogha M., Nikvarz M., Pourmoghaddas Z., Shirneshan K. et al. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for coronary heart disease? *ARYA Atheroscler.* 2012 Spring;8(1):5–8. PMID: 23056092; PMCID: PMC3448393.
3. Dyadyk A.I., Kugler T.E. Cardiovascular, renal and neuropsychiatric side effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lechashii vrach.* 2017; 8: 32–35. (in Russ.)

Дядык А. И., Куглер Т. Е. Кардиоваскулярные, ренальные и нейропсихические побочные эффекты эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. Лечащий врач; 2017. 8: 32–35.

4. Pellicano R., Ianiro G., Fagoonee S., Settanni C. R., et al. Review: Extragastrointestinal diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2020; 25 (Suppl. 1): e12741. doi: 10.1111/hel.12741.
5. Gravina A.G., Zagari R.M., De Musis C., Romano L., et al. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(29): 3204–3221 doi: 10.3748/wjg.v24.i29.3204.
6. Mansori K., Moradi Y., Naderpour S., et al. *Helicobacter pylori* infection as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of case-control studies. *BMC Gastroenterology*. 2020; 77: 1–14. doi: 10.1186/s12876-020-01223-0.
7. Cuomo P., Papaiani M., Sansone C., Iannelli A. et al. An In Vitro Model to Investigate the Role of *Helicobacter pylori* in Type 2 Diabetes, Obesity, Alzheimer's Disease and Cardiometabolic Disease. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(21): 8369. doi: 10.3390/ijms21218369.
8. Mladenova I., Durazzo M. Transmission of *Helicobacter pylori*. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018 Sep;64(3):251–254. doi: 10.23736/S1121-421X.18.02480-7.
9. Reshetnyak V.I., Burmistrov A. I., Maev I. V. *Helicobacter pylori*: Commensal, symbiont or pathogen? *World J Gastroenterol*. 2021; 27(7): 545–560. doi:10.3748/wjg.v27.i7.545.
10. Censini S., Stein M., Covacci A. Cellular responses induced after contact with *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Microbiol*. 2001 Feb;4(1):41–6. doi: 10.1016/s1369-5274(00)00162-4.
11. El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H., McColl K.E., et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000 Mar 23;404(6776):398–402. doi: 10.1038/35006081.
12. Uspenskiy Yu.P., Baryshnikova N. V. *Helicobacter pylori* infection and metabolic disorders: is the link? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017; 143 (7): 107–114. (In Russ.)
Успенский Ю. П., Барышников Н. В. Инфекция *Helicobacter pylori* и метаболические нарушения: есть ли связь? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 143 (7): 107–114.
13. Maev I.V., Bakulin I. G., Kurilovich S. A., Bakulina N. V. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: the proven facts and assumptions. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2018;7(3):45–59. (In Russ.) doi: 10.17116/dokgastro2018703145.
Маев И. В., Бакулин И. Г., Курилович С. А., Бакулина Н. В. и соавт. *Helicobacter pylori* и экстрагастродуоденальные заболевания: доказанные факты и предположения. Доказательная гастроэнтерология. 2018; 3: 45–58. doi: 10.17116/dokgastro2018703145.
14. Erol A., Atilgan H., Yavaşoğlu I. The prevalence of *Helicobacter pylori* in obese subjects. *European Journal of Internal Medicine*. 2009 Nov;20(7):695–7. doi: 10.1016/j.ejim.2009.07.013.
15. Lender N., Tally N.J., Enck P., Haag S., et al. Review article: Associations between *Helicobacter pylori* and obesity – an ecological study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014 Jul;40(1):24–31. doi: 10.1111/apt.12790.
16. Wawro N., Amann U., Butt J., et al. *Helicobacter pylori* seropositivity: prevalence, associations, and the impact on incident metabolic diseases/risk factors in the population-based KORA Study. *Front Public Health*. 2019 Apr 24;7:96. doi: 10.3389/fpubh.2019.00096.
17. Lim S.H., Kim N., Kwon J. W., et al. Positive association between *Helicobacter pylori* infection and metabolic syndrome in a Korean population: a Multicenter Nationwide Study. *Dig Dis Sci*. 2019 Aug;64(8):2219–2230. doi: 10.1007/s10620-019-05544-3.
18. Yu Y., Cai J., Song Z., Wang J., et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with metabolic syndrome in aged Chinese females. *Exp Ther Med*. 2019 Jun;17(6):4403–4408. doi: 10.3892/etm.2019.7509.
19. Xu X., Li W., Qin L., Yang W., Yu G., Wei Q. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and obesity in Chinese adults: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Sep 11;14(9): e0221076. doi: 10.1371/journal.pone.0221076.
20. Liu R., Liu Q., He Y., Shi W., et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(44): e17781. doi: 10.1097/MD.00000000000017781.
21. German S.V., Bobrovniksky I. P. *Helicobacter pylori* Infection and Hepatobiliary Pathology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018; 28(4):15–22. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-15-22.
Герман С. В., Бобровницкий И. П. Инфекция *Helicobacter pylori* и гепатобилиарная патология. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(4):15–22. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-15-22.
22. Lazebnik L. B., Tarasova L. V., Komarova E. A., Busalayeva E. I. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the course of nonalcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;172(12): 90–94. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-90-94.
Лазебник Л. Б., Тарасова Л. В., Комарова Е. А., Бусалаева Е. И. Влияние инфекции *Helicobacter pylori* на течение неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;172(12): 90–94. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-90-94.
23. Sarsenbaeva A.S., Ufimtsev K. A., Domracheva E. V. *Helicobacter pylori* infection and fatty liver. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020; 178(6): 146–153. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-146-153.
Сарсенбаева А. С., Уфимцев К. А., Домрачева Е. В. Инфекция *Helicobacter pylori* и жировая инфильтрация печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;178(6): 146–153. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-146-153.
24. Mantovani A., Turino T., Altomari A., et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and risk of non-alcoholic fatty liver disease: an updated meta-analysis. *Metabolism*. 2019 Jul;96:56–65. doi: 10.1016/j.metabol.2019.04.012.
25. Zhou B.G., Yang H. J., Xu W., Wang K., et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Helicobacter*. 2019 Jun;24(3): e12576. doi: 10.1111/hel.12576.
26. Ning L., Liu R., Lou X., et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jul;31(7):735–742. doi: 10.1097/MEG.0000000000001398.
27. Abo-Amer Y.E., Sabal A., Ahmed R., et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in a developing country: a cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Mar 2;13:619–625. doi: 10.2147/DMSO.S237866.
28. Abdel-Razik A., Mousa N., Elhelaly R., et al. *Helicobacter pylori* as an initiating factor of complications in

- patients with cirrhosis: a single-center observational study. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Mar 24;7:96. doi: 10.3389/fmed.2020.00096.
29. Pellicano R., Ménard A., Rizzetto M., Mégraud F. Helicobacter species and liver diseases: association or causation? *Lancet Infect Dis*. 2008 Apr;8(4):254–60. doi: 10.1016/S1473–3099(08)70066–5.
 30. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Jan;87(1):4–14. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.007.
 31. Chen Y., Blaser M.J. Association between gastric *Helicobacter pylori* colonization and glyated hemoglobin levels. *J. Infect. Dis*. 2012; 205:1195–1202. doi: 10.1093/infdis/jis106.
 32. Gunji T., Matsuhashi N., Sato H., Fujibayashi K., et al. *Helicobacter pylori* infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population. *Helicobacter*. 2009; 14:144–150. doi: 10.1111/j.1523–5378.2009.00705.x.
 33. Jeon C.Y., Haan M.N., Cheng C., Clayton E. R., et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased rate of diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35:520–525. doi: 10.2337/dc11–1043.
 34. Wang F., Fu Y., Lv Z. Association of *Helicobacter pylori* infection with diabetic complications: A meta-analysis. *Endocr. Res*. 2014; 39:7–12. doi: 10.3109/07435800.2013.794426.
 35. Kim T.J., Lee H., Kang M., Kim J.E., et al. *Helicobacter pylori* is associated with dyslipidemia but not with other risk factors of cardiovascular disease. *Sci. Rep*. 2016; 6:38015. doi: 10.1038/srep38015.
 36. Wada Y., Hamamoto Y., Kawasaki Y., Honjo S., et al. The eradication of *Helicobacter pylori* does not affect glyce-mic control in japanese subjects with type 2 diabetes. *Jpn. Clin. Med*. 2013; 4:41–43. doi: 10.4137/JCM.S10828.
 37. Chen J., Xing Y., Zhao L., Ma H. The association between *Helicobacter pylori* infection and glyated hemoglo-bin A in diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes Res*. 2019; 2019:3705264.
 38. Li J.Z., Li J. Y., Wu T.F., et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with type 2 diabetes, not type 1 diabe-tes: an updated meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:5715403. doi: 10.1155/2017/5715403.
 39. Wang F, Liu J, Lv Z. Association of *Helicobacter pylori* in-fectio with diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a meta-analysis of 39 studies involving more than 20,000 participants. *Scand J Infect Dis*. 2013 Dec;45(12):930–8. doi: 10.3109/00365548.2013.844351.
 40. Zhou X., Zhang C., Wu J., Zhang G. Association be-tween *Helicobacter pylori* infection and diabetes melli-tus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 Feb;99(2):200–8. doi: 10.1016/j.di-abres.2012.11.012.
 41. Wan Z., Song L., Hu L., et al. *Helicobacter pylori* infec-tion is associated with diabetes among Chinese adults. *J Diabetes Invest*. 2020 Jan;11(1):199–205. doi: 10.1111/jdi.13102.
 42. Hsieh M.C., Wang S. S., Hsieh Y. T., Kuo F. C., et al. *Helicobacter pylori* infection associated with high Hb a 1c and type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2013 Sep;43(9):949–56. doi: 10.1111/eci.12124.
 43. Song X., Cai C., Jin Q., Chen X., et al. The efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in diabetics and its effect on glyce-mic control: A systematic review and meta-anal-ysis. *Helicobacter*. 2021 Apr; 26(2): e12781. doi: 10.1111/hel.12781.
 44. Cheng K.P., Yang Y. J., Hung H. C., et al. *Helicobacter pylori* eradication improves glyce-mic control in type 2 diabetes patients with asymptomatic active *Helicobacter pylori* infection. *J Diabetes Investig*. 2019 Jul;10(4):1092–1101. doi: 10.1111/jdi.12991.
 45. Vafaeimanesh J., Parham M., Seyyedmajidi M., Bagherzadeh M. *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance in diabetic and nondiabetic popu-lation. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:391250. doi: 10.1155/2014/391250.
 46. Chung G.E., Heo N. J., Park M. J., Chung S. J., et al. *He-licobacter pylori* seropositivity in diabetic patients is as-sociated with microalbuminuria. *World J Gastroenterol*. 2013 Jan 7;19(1):97–102. doi: 10.3748/wjg.v19.i1.97.
 47. Moretti E., Figura N., Campagna M. S., et al. Sperm parameters and semen levels of inflammatory cyto-kines in *Helicobacter pylori*-infected men. *Urology*. 2015 Jul;86(1):41–6. doi: 10.1016/j.urology.2015.02.068.
 48. Sze M.A., Chen Y. W., Tam S., et al. The relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and COPD. *Thorax*. 2015 Oct;70(10):923–9. doi: 10.1136/thorax-jnl-2015–207059.
 49. Zielen S., Trischler J., Schubert R. Lipopolysaccharide challenge: immunological effects and safety in humans. *Exp Rev Clin Immunol*. 2015 Mar;11(3):409–18. doi: 10.1586/1744666X.2015.1012158.
 50. Klok M.D., Jakobsdottir S., Drent M. L. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev*. 2007 Jan;8(1):21–34. doi: 10.1111/j.1467–789X.2006.00270.x.
 51. Ronveaux C.C., Tome D., Raybould H. E. Glucagon-like peptide 1 interacts with ghrelin and leptin to regulate glucose metabolism and food intake through vagal af-ferent neuron signaling. *J Nutr*. 2015 Apr;145(4):672–80. doi: 10.3945/jn.114.206029.
 52. Yang Y.F., Li Y., Liu J.H., et al. Relation of *Helicobac-ter pylori* infection to peripheral arterial stiffness and 10-year cardiovascular risk in subjects with diabetes mel-litus. *Diab Vasc Dis Res*. 2020; 17(5):1479164120953626. doi:10.1177/1479164120953626.
 53. Pyo J.H., Lee H., Choi S. C., et al. Lack of association between past *Helicobacter pylori* infection and diabetes: a two-cohort study. *Nutrients*. 2019 Aug 12;11(8):1874. doi: 10.3390/nu11081874.
 54. Yang S., Xia Y.P., Luo X. Y., Chen S. L., et al. Exosomal CagA derived from *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells induces macrophage foam cell formation and promotes atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol*. 2019 Oct;135:40–51. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.07.011.
 55. Shimamoto T., Yamamichi N., Gondo K., Takahashi Y., et al. The association of *Helicobacter pylori* infection with serum lipid profiles: An evaluation based on a com-bination of meta-analysis and a propensity score-based observational approach. *PLoS ONE*. 2020; 15: e0234433. doi: 10.1371/journal.pone.0234433.
 56. Iwai N., Okuda T., Oka K., Hara T., et al. *Helicobacter pylori* eradication increases the serum high density li-poprotein cholesterol level in the infected patients with chronic gastritis: A single-center observational study. *PLoS One*. 2019 Aug 16;14(8): e0221349. doi: 10.1371/journal.pone.0221349.
 57. Upala S., Sanguankeo A., Saleem S. A., Jaruvongvanich V. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on insulin re-sistance and metabolic parameters: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J Gastroenterol. Hepatol*. 2017; 29:153–159. doi: 10.1097/MEG.0000000000000774.

58. Watanabe J., Hamasaki M., Kotani K. The Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on Lipid Levels: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10 (5): 904. doi:10.3390/jcm10050904
59. Liu J., Wang F., Shi S. *Helicobacter pylori* Infection Increase the Risk of Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of 26 Studies Involving more than 20,000 Participants. *Helicobacter*. 2015 Jun;20(3):176–83. doi: 10.1111/hel.12188.
60. Sun J., Rangan P., Bhat S.S., Liu L.A. Meta-Analysis of the Association between *Helicobacter pylori* Infection and Risk of Coronary Heart Disease from Published Prospective Studies. *Helicobacter*. 2016 Feb;21(1):11–23. doi: 10.1111/hel.12234.
61. Yoshikawa H., Aida K., Mori A., Muto S., et al. Involvement of *Helicobacter pylori* infection and impaired glucose metabolism in the increase of brachial-ankle pulse wave velocity. *Helicobacter*. 2007 Oct;12(5):559–66. doi: 10.1111/j.1523–5378.2007.00523.x.
62. Lee M., Baek H., Park J.S., Kim S., et al. Current *Helicobacter pylori* infection is significantly associated with subclinical coronary atherosclerosis in healthy subjects: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2018 Mar 2;13(3): e0193646. doi: 10.1371/journal.pone.0193646.
63. Figura N., Palazzuoli A., Vaira D., Campagna M., et al. Cross-sectional study: CagA-positive *Helicobacter pylori* infection, acute coronary artery disease and systemic levels of B-type natriuretic peptide. *J Clin Pathol*. 2014 Mar;67(3):251–7. doi: 10.1136/jclinpath-2013–201743.
64. Pietroiusti A., Diomedei M., Silvestrini M., Cupini L.M., et al. Cytotoxin-associated gene-A – positive *Helicobacter pylori* strains are associated with atherosclerotic stroke. *Circulation*. 2002 Jul 30;106(5):580–4. doi: 10.1161/01.cir.0000023894.10871.2f.
65. Fang Y., Fan C., Xie H. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the risk of acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Dec;98(50):e18348. doi: 10.1097/MD.00000000000018348.
66. Choi J.M., Lim S.H., Han Y.M., et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and arterial stiffness: results from a large cross-sectional study. *PLoS One*. 2019 Aug 29;14(8): e0221643. doi: 10.1371/journal.pone.0221643.
67. Zhang L., Chen Z., Xia X., et al. *Helicobacter pylori* infection selectively increases the risk for carotid atherosclerosis in young males. *Atherosclerosis*. 2019 Dec;291:71–77. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.005.
68. Yang Y.F., Li Y., Liu J.H., Wang X.M., et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection to peripheral arterial stiffness and 10-year cardiovascular risk in subjects with diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2020; 17(5):1479164120953626. doi: 10.1177/1479164120953626.
69. Li N., Liu S.F., Dong K., et al. Exosome-transmitted miR-25 induced by H pylori promotes vascular endothelial cell injury by targeting KLF2. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019 Oct 29;9:366. doi: 10.3389/fcimb.2019.00366.
70. Kamyshnikova L.A., Efremova O.A., Gusejnli E.G. Modern review: *Helicobacter pylori* and risk of coronary heart disease. *Nauchnii rezultat. Medicina i farmaciya*. 2016; 2 (3): 3–10. (In Rus.) doi: 10.18413/2313–8955–2016–2–3–3–10.
Камышников Л. А., Ефремова О. А., Гусейнли Э. Г., Гусейнли Е. Г. Современный обзор: *Helicobacter pylori* и риск развития ишемической болезни сердца. Научный результат. Медицина и фармация. 2016; 2 (3): 3–10. doi: 10.18413/2313–8955–2016–2–3–3–10.
71. Furuto Y., Kawamura M., Yamashita J, et al. Relationship Between *Helicobacter pylori* Infection and Arteriosclerosis. *Int J Gen Med*. 2021; 14:1533–1540. doi: 10.2147/IJGM.S303071.
72. Murray L.J., Bamford K.B., Kee F., et al. Infection with virulent strains of *Helicobacter pylori* is not associated with ischaemic heart disease: evidence from a population-based case-control study of myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2000; 149(2): 379–385. doi: 10.1016/S0021–9150(99)00325–1.
73. Slomiany B.L., Slomiany A. Induction in gastric mucosal prostaglandin and nitric oxide by *Helicobacter pylori* is dependent on MAPK/ERK-mediated activation of IKK- β and cPLA2: modulatory effect of ghrelin. *Inflammopharmacology*. 2013; 21(3): 241–251. doi: 10.1007/s10787–013–0169–5.
74. Ramji D.P., Davies T.S. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015 Dec;26(6):673–85. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.04.003.
75. Pellicano R., Fagoonee S., Rizzetto M., Ponzetto A. *Helicobacter pylori* and coronary heart disease: which directions for future studies? *Crit Rev Microbiol*. 2003;29(4):351–9. doi: 10.1080/713608015.
76. Nasrat S.A.M., Nasrat A.M. An alternative approach for the rising challenge of hypertensive illness via *Helicobacter pylori* eradication. *Cardiol Res*. 2015; 6(1):221–225. doi: 10.14740/cr382e.
77. Viayvergiya R., Vadivelu R. Role of *Helicobacter pylori* infection in pathogenesis of atherosclerosis. *World J Cardiol*. 2015; 7(3):134–143. doi: 10.4330/wjc. v7.i3.134.
78. Figura N., Palazzuoli A., Vaira D., et al. Cross-sectional study: cagA-positive *Helicobacter pylori* infection, acute coronary artery disease and systemic levels of B-type natriuretic peptide. *J Clin Pathol*. 2014; 67(3): 251–257. doi: 10.1136/jclinpath-2013–201743.
79. Tamura A., Fujioka T., Nasu M. Relation of *Helicobacter pylori* infection to plasma vitamin B12, folic acid, and homocysteine levels in patients who underwent diagnostic coronary arteriography. *Am J Gastroenterol*. 2002 Apr;97(4):861–6. doi: 10.1111/j.1572–0241.2002.05601.x.
80. Kutluana U., Kilciler A.G. Is there a possible relationship between gastric intestinal metaplasia and systemic arterial stiffness? *Rev Esp Enferm Dig*. 2019 Jul;111(7):500–506. doi: 10.17235/reed.2019.5945/2018.