УДК 616-008.9-085+616.12+616-056.527+612.2+616.98+579.835.12+616.594.171.2

РОЛЬ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* И ДРОЖЖЕПОДОБНЫХ ГРИБОВ *CANDIDA* SPP. В ПАТОГЕНЕЗЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

© Юрий Павлович Успенский[1, 2], Ирина Анатольевна Горбачева[2], Юлия Александровна Фоминых[1, 2], Наталья Владимировна Барышникова[2, 3], Михаил Александрович Шевяков[4]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

[3] Институт экспериментальной медицины. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

[4] Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Контактная информация: Наталья Владимировна Барышникова — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Поступила: 25.07.2021 ***Одобрена: 20.08.2021*** ***Принята к печати: 24.09.2021***

РЕЗЮМЕ. В статье обсуждаются вопросы возможных патогенетических механизмов формирования метаболических нарушений и метаболического синдрома в условиях длительной персистенции в организме человека инфекционных агентов, таких как *Helicobacter pylori* и дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Отдельно рассмотрены варианты влияния инфекции *Helicobacter pylori* на развитие ожирения, нарушений углеводного обмена (в том числе в развитии сахарного диабета 2-го типа), нарушений липидного обмена, а также в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы. Важным аспектом, способствующим возникновению и прогрессированию метаболических изменений, считается и инвазия грибов рода *Candida*, когда в условиях кандидозного дисбиоза кишечника развивается воспалительный процесс и активизируется процесс перекисного окисления липидов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболический синдром; ожирение; *Helicobacter pylori*; грибы рода *Candida*.

THE ROLE OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION AND *CANDIDA* SPP. IN THE PATHOGENESIS OF METABOLIC SYNDROME

© Yury P. Uspenskiy[1, 2], Irina A. Gorbacheva[2], Yulia A. Fominykh[1, 2], Natalia V. Baryshnikova[2, 3], Mikhail A. Shevyakov[4]

[1] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

[2] First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

[3] Institute for Experimental Medicine. 197376, Saint-Petersburg, st. Academician Pavlova, 12

[4] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaya, 41. 195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky pr., d. 47

Contact information: Natalia V. Baryshnikova — MD, PhD, Associate Professor of Internal Diseases Department of Stomatological Faculty. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Received: 25.07.2021 *Revised: 20.08.2021* *Accepted: 24.09.2021*

SUMMARY. The article discusses the possible pathogenetic mechanisms of the formation of metabolic disorders and metabolic syndrome in the conditions of long-term persistence of infectious agents in the human body, such as *Helicobacter pylori* and yeast-like fungi of the genus *Candida*. The variants of the influence of *Helicobacter pylori* infection on the development of obesity, carbohydrate metabolism disorders (including in the development of type 2 diabetes mellitus), lipid metabolism disorders, as well as in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular system are considered separately. An important aspect contributing to the occurrence and progression of metabolic changes is also considered to be the invasion of fungi of the genus Candida, when an inflammatory process develops in the conditions of intestinal candidiasis dysbiosis and the process of lipid peroxidation is activated.

KEY WORDS: metabolic syndrome, obesity; *Helicobacter pylori*; fungi of the genus Candida.

В основе формирования метаболических изменений в организме человека лежит множество факторов [1, 8, 11]. В частности, не утратила актуальности инфекционная теория развития метаболических «поломок». В связи с этим многие ученые исследуют роль различных микроорганизмов в патогенезе метаболического синдрома, при этом большое внимание уделяется изучению роли *Helicobacter pylori* как одного из наиболее известных и широко распространенных бактериальных агентов, а также кандидозного дисбиоза желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [13, 14].

HELICOBACTER PYLORI И ОЖИРЕНИЕ

Абдоминальное ожирение считается основным критерием, характеризующим наличие метаболических нарушений [2]. Как же обстоит ситуация с возможной ролью инфекционного агента в формировании ожирения? В настоящее время жировая ткань рассматривается как орган, продуцирующий широкий спектр адипокинов (гормоны, вырабатываемые в жировой ткани), к числу которых относятся лептин, ангиотензиноген, адипонектин и резистин, регулирующие такие процессы в организме, как уровень артериального давления, углеводный и липидный обмен, моторику гастропанкреатодуоденального конвейера. Ряд авторов высказывает мнение, что в жировых депо при их большом объеме могут синтезироваться различные гормоны и цитокины, потенцирующие воспалительные процессы в организме. При этом ожирение рассматривается как эквивалент хронической воспалительной реакции [35].

Часть агентов, регулирующих аппетит и, соответственно, массу тела, вырабатывается непосредственно на протяжении кишечной трубки (грелин и целый ряд инкретинов). Их синтез напрямую зависит от состояния желудочно-кишечного тракта. Все это обусловливает интерес к влиянию пептидов, контролирующих адипостаз, на течение гастроэнтерологических заболеваний, которые могут сопровождаться как дистрофией, так и ожирением, что может создавать дополнительные трудности в диагностике, лечении и ухудшать прогноз заболеваний. В этой связи влияние инфекции *H. pylori* на уровень грелина в крови приобретает большое значение.

Грелин — орексигенный гормон, секретирующийся в желудке и обладающий широким спектром действия: стимулирует секрецию гормона роста, пролактина и адренокортикотропного гормона, влияет на сон и поведение, повышает аппетит, увеличивает уровень глюкозы в крови. Грелин активирует нейроны гипоталамуса и аркуатных ядер, что приводит к положительному энергетическому балансу благодаря стимуляции потребления пищи и снижению утилизации жира. Эффект грелина опосредуется через рецептор, стимулирующий секрецию гормона роста, который широко распространен в тканях. Низкие уровни грелина в плазме ассоциируются с инсулинорезистентностью, гипертензией и преобладанием диабета 2-го типа. Предполагается, что грелин может также влиять на показатели кровяного давления. Кроме того, грелин влияет на аппетит, энергетический баланс, моторику и секрецию желудка. Его плазменный уровень повышается примерно в 2 раза перед едой и уменьшается в течение часа после

приема пищи, поэтому грелин также называют «гормоном пустого желудка». Он оказывает влияние на усиление моторики и эвакуации из желудка [11].

Другим гормоном, играющим роль в регулировании аппетита и гомеостазе энергии, является лептин — кислотный продукт гормона гена (ob), секретируемый, прежде всего, адипоцитами. Как лептин, так и его рецептор (ob»R) экспрессируются желудочным эпителием. Применение лептина препятствует образованию язвы желудка у крыс, стимулирует рост клеток и репаративные процессы, поэтому желудочный лептин может способствовать как гомеостазу кишечного эпителия, так и пролиферации клеток. Предполагают, что лептин желудочного происхождения, присутствующий в рефлюктате, принимает участие в регенеративных процессах слизистой оболочки кишечника и обеспечивает устойчивость слизистой оболочки к воздействию таких повреждающих факторов, как кислота, пепсин, желчные кислоты. В исследованиях на экспериментальных животных показано, что применение лептина не только ингибирует формирование язвы, но и стимулирует рост клеток эзофагеальной аденокарциномы. Таким образом, лептин отвечает за гомеостаз слизистой оболочки желудка и пищевода и за патологическую пролиферацию [11].

Поскольку именно желудок является источником циркулирующего грелина и частично плазменного лептина, в настоящее время все больше внимания уделяется влиянию инфекции *H. pylori* на уровни эндогенных пептидов. В частности, Roper и соавт. исследовали уровни лептина и грелина в желудочном соке *H. pylori*-негативных и *H. pylori*-позитивных пациентов и выдвинули гипотезу, что колонизация микроорганизма в желудке уменьшает циркулирующие уровни гормонов [40]. В других работах также показано, что уровень грелина отличается у *H. pylori*-негативных и *H. pylori*-позитивных пациентов, и наименьшую его концентрацию имеют пациенты с хроническим гастритом, ассоциированным с инфекцией *H. pylori* [25, 29]. При этом тенденция к более высокому уровню грелина отмечается у пациентов с *cagA* негативными штаммами *H. pylori* [44]. Это подтверждает точку зрения некоторых авторов, что персистенция *H. pylori* (за счет наличия хронического воспаления, нейтрофильной активности) вызывает поражение клеток, синтезирующих грелин, и, таким образом, способствует уменьшению его содержания и снижению аппетита [3, 4, 6]. Получены данные, что уровень грелина позитивно коррелирует с плазменным уровнем пепсиногена 1, соотношением пепсиноген 1 и пепсиноген 2 и обратно коррелирует с распространенностью гастрита. Таким образом, атрофические изменения в слизистой оболочке желудка и инфекции *H. pylori* вносят свой вклад в эти состояния. Можно думать о том, что понижение уровня грелина имеет обусловленную наличием инфекции *H. pylori* связь с осью модуляции соматостатин — гастрин — кислота [45].

В ряде работ оценивалось влияние эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* на уровень грелина. Японскими исследователями получены данные, что эрадикация от инфекции *H. pylori* приводит к повышению распространенности гиперлипидемии и ожирения. В работе T. Kamada обследовано 50 пациентов с пептической язвой, у которых наблюдалась инфекция *H. pylori*, подтвержденная гистологически, серологически и дыхательным уреазным тестом. Все пациенты получали тройную эрадикационную терапию. Группой контроля служили больные без язвенной болезни и с аналогичным распределением полов. Через год после эрадикационной терапии в группе пациентов отмечено существенное повышение массы тела, индекса массы тела, систолического и диастолического артериального давления по сравнению с данными до эрадикации. Кроме того, у всех пациентов через 12 месяцев после эрадикационной терапии также отмечено существенное повышение общего холестерина сыворотки крови, количества натощаковой глюкозы, лептина и мочевой кислоты. Уровень гликолизированного гемоглобина существенно не изменился. Частота гиперхолестеринемии после эрадикации повысилась почти с 30 до 58% после эрадикации, гиперглицеридемии соответсвенно с 28 до 44%, а ожирения с 12 до 22%. В группе контроля вышеописанные параметры не изменились [44].

В отдельных исследованиях было показано, что концентрация сывороточного грелина имеет обратную корреляцию с тяжестью *H. pylori*-ассоциированного гастрита, а длительная эрадикационная терапия (период наблюдения составил от 6 до 12 месяцев) связана со значительным увеличением индекса массы тела (ИМТ), жировой массы параллельно с уменьшением уровня циркулирующего грелина и увеличением содержания лептина в сыворотке. Таким образом, эрадикация инфекции *H. pylori*, возможно, улучшает

аппетит и способствует повышению ИМТ, однако статистически значимых взаимосвязей между уровнем сывороточного грелина у *H. pylori*-позитивных пациентов и ожирением не установлено [6].

В работе Н.В. Новоселя (2009) впервые выявлена отрицательная связь между содержанием грелина, гормоном аппетита и уровнем гликемии натощак, а также уровнем антител к *H. pylori*, что соответствует гипотезе о снижении аппетита на фоне персистенции *H. pylori* [6]. При корреляционном анализе были выявлены антагонистичные взаимоотношения между содержанием лептина и грелина и ИМТ, причем уровень лептина в целом имел тенденцию к росту по мере повышения ИМТ, а содержание грелина в таких случаях, наоборот, снижалось [28].

В целом в настоящее время нет убедительных доказательств влияния *H. pylori* на развитие ожирения. Но вместе с тем известно, что наибольший удельный вес лиц с повышенной массой тела отмечается в странах, успешно применяющих современные схемы эрадикации *H. pylori*. Если же говорить об ожирении и инфицировании *H. pylori* как о широко распространенных патологиях, то в некоторых работах оба эти состояния рассматриваются в качестве факторов риска развития онкологических заболеваний, в частности рака желудка.

HELICOBACTER PYLORI И НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

С патогенетической точки зрения *H. pylori* и увеличение инсулинорезистентности могут рассматриваться как два независимых фактора формирования метаболических нарушений посредством развития хронического воспаления, оксидативного стресса, повреждения адипокинов, нарушения регуляции определенных гормонов (глюкагона, катехоламинов, глюкокортикостероидов). В систематизированном обзоре S.A. Polyzos и соавт. (2011) также постулируется наличие ассоциации между *H. pylori* и инсулинорезистентностью [40]. A. Eshraghian и соавт. в своей работе показали, что *H. pylori*-позитивные пациенты имели значимо более высокий индекс инсулинорезистентности (HOMA-индекс), чем *H. pylori*-негативные ($P < 0,05$), а инфицирование микроорганизмом связано с повышением уровня натощакового инсулина сыворотки крови. Кроме того, выявлено, что успешная эрадикация *H. pylori* достоверно снижает уровень натощакового инсулина, общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и С-реактивного белка (СРБ). Z. Dogan и соавт. (2014) также определили, что успешная эрадикация *H. pylori* оказывала позитивное действие на гомеостатическую модель инсулинорезистентности (HOMA-индекс) у пациентов с нормальным уровнем глюкозы в крови [17]. Китайские ученые рассматривают *H. pylori* как независимый предиктор развития гипергликемии и развития инсулинорезистентности. S.Z. Wang и соавт. (2009) при обследовании 130 больных сахарным диабетом 2-го типа показали, что персистенция бактерии в организме человека сопряжена с повышением уровня глюкозы крови и характером дневных колебаний глюкозы у данной категории пациентов. В ряде исследований установлена возможная роль *H. pylori* в развитии сахарного диабета 2-го типа. Установлено, что персистенция *H. pylori* может влиять на инсулинорезистентность посредством активации цитокинового воспаления и значимо ухудшает контроль гликемии у больных сахарным диабетом [24, 34, 42, 48, 49].

Выявлена тенденция, что уровень инфицирования *H. pylori* достоверно выше у больных сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с обследуемыми без сахарного диабета. В работах американских и испанских ученых получены аналогичные результаты, подтверждающие, что наличие *H. pylori* достоверно связано с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. В другом исследовании показано, что инфицирование *H. pylori*, возможно, сопряжено с развитием атеросклероза и ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2-го типа, что ученые связывают с повышением уровня цитокинов. Однако существует ряд исследований, в которых не выявлено достоверной связи между инфицированием *H. pylori* и сахарным диабетом [9, 18].

Появились работы, в которых установлено, что сахарный диабет можно рассматривать как фактор риска инфицирования *H. pylori* и уменьшения эффективности эрадикации микроорганизма. Так, при проведении антихеликобактерной терапии больным сахарным диабетом 2-го типа и *H. pylori*-инфицированным пациентам без сахарного диабета было выявлено, что процент успешной эрадикации составил 50% у диабетиков и 85% у больных контрольной группы ($p < 0,001$) [43]. По данным B. Longo-Mbenza и соавт. (2007), прове-

дение эрадикационной терапии способствует достоверному снижению глюкозы сыворотки крови [33]. 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 сахарным диабетом приводит к появлению резистентных штаммов *H. pylori* [15]. Квадротерапия у больных сахарным диабетом сопряжена с частым развитием побочных эффектов [10]. Следовательно, у данной категории пациентов возможно использование альтернативных методов лечения и, в перспективе, вакцинации против *H. pylori*.

Результаты исследований, посвященных изучению взаимосвязи между развитием осложнений сахарного диабета и персистенцией *H. pylori*, противоречивы. По данным одних авторов, нет связи между инфицированием бактерией и такими осложнениями сахарного диабета как нефропатия, ретинопатия и микроангиопатия. Однако другие авторы обнаружили, что персистенция в организме человека вирулентных штаммов *H. pylori*, в частности CagA(+) штаммов, сопряжена с развитием макроангиопатии, нейропатии и микроальбуминурии у больных сахарным диабетом 2-го типа, что может являться следствием иммунологически обусловленного повреждения эндотелия с последующим развитием системного иммунного ответа на инфекцию, приводя к потере альбуминов [10]. Исходя из имеющихся данных, можно сделать вывод, что роль инфекции *H. pylori* в патогенезе сахарного диабета до конца не ясна.

HELICOBACTER PYLORI, ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Была выявлена достоверная связь наличия *H. pylori* с повышением систолического артериального давления, со снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), с увеличением уровня ЛПНП [10]. В ряде работ изучалось влияние инфекции *H. pylori* на состояние липидного спектра, результаты которых показывают, что у пациентов, инфицированных *H. pylori*, выявляются достоверно более высокие уровни триглицеридов и ЛПНП. Полученные данные подтверждают гипотезу о влиянии хронической инфекции на формирование атерогенной дислипидемии как фактора риска атеросклероза [31].

В работах японских авторов также показано, что инфекция *H. pylori* может вызывать дислипидемию, характеризующуюся увеличением уровней общего холестерина, ЛПНП, аполипопротеина апо-В, триглицеридов, снижением уровней ЛПВП и аполипопротеина апо А-1 [27]. Плазменные уровни холестерола и ЛПНП были значительно выше у *H. pylori*-позитивных пациентов, перенесших ишемический инсульт в сравнении с *H. pylori*-позитивными пациентами без перенесенного инсульта. Таким образом, хроническая инфекция *H. pylori* способна менять липидный профиль в атерогенном направлении с помощью воздействия провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 и интерлейкин-6, интерферон-α, фактора некроза опухолей-α (TNFα). Эти цитокины способны влиять на липидный метаболизм различными путями, включая активацию липопротеин-липазы жировой ткани, стимуляцию синтеза свободных жирных кислот в печени.

Ученые из Кореи под руководством Hack-Lyoung Kim (2011) также изучали связь инфекции *H. pylori* и липидного профиля у пожилых людей. Согласно их данным, присутствие инфекции *H. pylori* было значимо связано с повышением уровней общего холестерина и ЛПНП ($P < 0,05$), вместе с тем не отмечалось значимой корреляции с уровнями триглицеридов и ЛПВП ($P < 0,05$) [10].

Влияние эрадикации инфекции *H. pylori* на развитие дислипидемии неоднозначно. В исследовании H. Scharnagl и соавт. показано, что через 1 год после проведенной эрадикационной терапии у пациентов с дуоденальной язвой значительно увеличились уровни ЛПВП, апо-А1, апо-А2. Кроме того, эрадикация *H. pylori* у здоровых субъектов сопровождалась увеличением ЛПВП и снижением ЛПНП [42]. Через 6 месяцев после успешной эрадикации также были выявлены статистически значимо более низкие плазменные уровни общего холестерина и ЛПНП, чем у *H. pylori*-позитивных пациентов в контрольной группе.

Патогенетическая роль *H. pylori* в развитии атеросклероза подтверждается в многочисленных исследованиях [7, 20, 33]. В некоторых работах ДНК микроорганизма выявлена непосредственно в атеросклеротических бляшках [34].

A. Nikolopoulou и соавт. (2008) выявили связь между наличием IgG против *H. pylori* и развитием атеросклероза коронарных артерий [36]. По мнению N. Figura и соавт. (2010) наиболее правдоподобной теорией является теория о том, что высокий титр антител к

CagA *H. pylori* способствует атерогенезу [19]. В экспериментальных работах зарубежных ученых показано, что успешная эрадикация *H. pylori* снижает прогрессирование атеросклеротического процесса у *H. pylori*-инфицированных мышей, находящихся на диете с высоким содержанием жира [16]. Однако существуют исследования, в которых не поддерживается инфекционная теория развития атеросклероза [46] или ускорения прогрессирования возрастных атеросклеротических изменений на фоне персистенции *H. pylori* [23].

Существует множество исследований, подтверждающих патогенетическую роль *H. pylori* в развитии ИБС [16, 19, 33]. В ряде работ установлено, что у пациентов с различными вариантами течения ИБС частота встречаемости бактерии достоверно выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Так, в исследовании турецких ученых показано, что *H. pylori* выявляется у 86,3% пациентов с острым коронарным синдромом, у 74,6% — со стабильной стенокардией и у 54,5% обследуемых группы контроля [47]. Ученые из Индии определили, что ассоциация повышенного уровня СРБ и IgA против *H. pylori* может считаться маркером оценки риска развития ИБС [26]. Особенно высокий риск развития ИБС связывают с инфицированием *cagA*+штаммами *H. pylori* [37]. Это подтверждается и в более поздних исследованиях, в результате которых установлено, что существует значимая прямая корреляционная связь между инфицированием *H. pylori*, особенно *cagA*+штаммами, и наличием ишемической болезни сердца, и показано, что успешная эрадикация *H. pylori* существенно замедляет прогрессирование сужения просвета коронарных артерий, возможно, за счет снижения выраженности хронического воспаления и уменьшения высвобождения провоспалительных цитокинов [30]. В расширенном обзоре результатов 15 исследований показано, что наличие антител против CagA *H. pylori* сопряжено с повышением риска развития ИБС [50]. В работе N. Figura и соавт. (2010) дополнительно установлено, что у пациентов с нестабильной стенокардией антитела к CagA *H. pylori* выявляются чаще, чем у пациентов со стабильной стенокардией [19]. Показано, что присутствие в крови антител к CagA *H. pylori* связано с повышением частоты встречаемости эпизодов острого коронарного синдрома [21]. Результаты работ российских авторов свидетельствуют о том, что развитие ИБС сопряжено с длительно текущим хроническим атрофическим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, а нестабильное течение данного заболевания ассоциировано с прогрессированием инфекции *H. pylori* (распространение на все отделы желудка, активное хроническое воспаление, повышение титра антител) [7]. Согласно нашим данным, у больных ИБС при скрининговом обследовании установлено, что как признаки гастрита, в том числе с явлениями атрофии, так и инфицирование *H. pylori* выявляется у 99% пациентов данной категории [5].

Существует связь между персистенцией микроорганизма и таким тяжелым проявлением ИБС, как инфаркт миокарда. Итальянские ученые пришли к выводу, что *H. pylori* достоверно чаще встречается у больных инфарктом миокарда, чем в популяции в целом [12, 38], что подтверждается в работах других авторов [22]. В другой работе показано, что уровень IgG против *H. pylori* достоверно выше у лиц, погибших от заболеваний сердца, по сравнению с выжившими после перенесенного инфаркта миокарда, а у больных с инфарктом миокарда выше по сравнению с уровнем в контрольной группе [15]. По данным метаанализа Liu и соавт. (2014) инфицирование *H. pylori* было сопряжено с повышением риска развития инфаркта миокарда (OR 1,73; 95% CI: 1,37–2,17) [32].

Необходимо проведение дальнейших исследований для более точного определения роли *H. pylori* в патогенезе ИБС, однако представление о механизмах возможного действия бактерии как этиопатогенетического фактора развития данного заболевания сформировано достаточно четко (рис. 1).

HELICOBACTER PYLORI И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

В отдельных работах отмечено, что у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) наблюдается более высокий титр антител к *H. pylori* (класса IgG), а также снижение адипонектина, повышение уровня TNFα по сравнению с лицами, не имеющими НАЖБП [39]. В дальнейшем S.A. Polyzos и соавт. (2014) установили, что у лиц с гистологически подтвержденным неалкогольным стеатогепатитом на фоне успешной эрадикации *H. pylori* наблюдалась четкая тенденция к уменьшению индекса стеатогепатита и фиброза, а также уровня гомоцистеина, трансаминаз, СОЭ [41].

МИКРОМИЦЕТЫ CANDIDA И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Гипергликемия, характерная для метаболического синдрома, закономерно приводит к

гликации в ткани слизистой оболочки — химической реакции, возникающей в результате фиксации свободных сахаров на молекулах протеинов. В этом случае снижается эффективность ряда протеинов, являющихся ключевыми молекулами в системе антифунгальной резистентности — например иммуноглобулинов, компонентов системы комплемента, ферментов фагоцитов, цитокинов и проч. Понятно, что это лежит в основе восприимчивости больных метаболическим синдромом к микозам вообще и к кандидозу в частности [1, 14]. Достаточно часто кандидоз встречается у пациентов с сахарным диабетом (рис. 2–5).

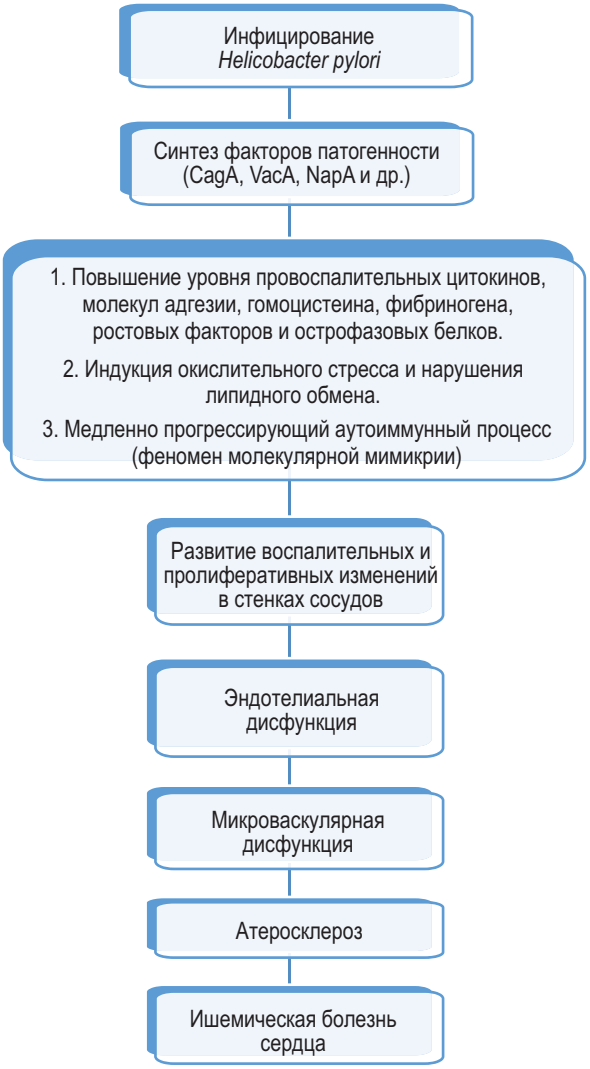


Рис. 1. Патогенетические механизмы влияния инфекции *H. pylori* на развитие ишемической болезни сердца [43]

Известно, что большинство противогрибковых препаратов гепатотоксичны. Важно добавить, что стеатоз печени, характерный для метаболического синдрома, делает повышенным риск применения системных антимикотиков при кандидозе. Таким образом, курс противогрибковой терапии может способствовать прогрессированию перехода стеатоза в стеатогепатит.

Добавим, что избыточная масса тела и ожирение, характерное для больных с метаболическим синдромом, повышает риск кандидозного



Рис. 2. Орофарингеальный кандидоз и сахарный диабет (из архива проф. М.А. Шевякова)

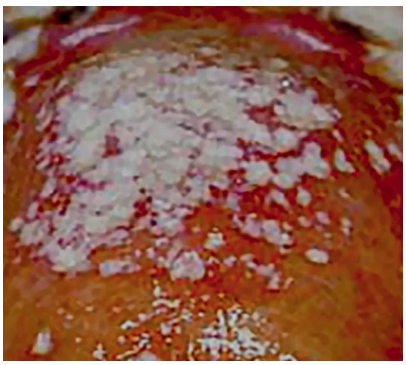


Рис. 3. Кандидозный стоматит при сахарном диабете (из архива проф. И.А. Горбачевой)



Рис. 4. Кандидозный глоссит у больного сахарным диабетом (из архива проф. И.А. Горбачевой)



Рис. 5. Кандидозный хейлит у больного сахарным диабетом (из архива проф. И.А. Горбачевой)

интертриго — поражения микромицетами кожи крупных складок под грудью, в паховой и подмышечных зонах.

На основании вышеизложенного можно выдвинуть гипотезу об участии инфекции *H. pylori* и кандидоза ЖКТ в патогенезе метаболического синдрома. Необходимо учитывать также роль микробиоценоза ЖКТ, поскольку на сегодняшний день нормальная микробиота ЖКТ рассматривается как один из основных факторов обеспечения адекватного функционирования макроорганизма. Изменения же микробиоты, в частности при длительной персистенции инфекции *H. pylori*, а также в условиях развития кандидозного поражения пищеварительной трубки, потенцируют нарушения обмена веществ, изменения липидного и углеводного обмена, что и является началом формирования метаболического синдрома. Большое количество российских и зарубежных работ, посвященное вопросам системного негативного действия *H. pylori,* в том числе на органы-мишени метаболического синдрома, подтверждает актуальность проведения дальнейших исследований в этом направлении. Кроме того, в ряде работ обсуждаются вопросы взаимосвязи между инвазией и степенью обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка и развитием кандидозного дисбиоза кишечника, что может свидетельствовать об общности патогенетических механизмов неблагоприятного воздействия этих микроорганизмов на организм человека. Однако необходимо проведение крупномасштабных работ, посвященных данной теме для подтверждения инфекционной (микробной) теории возникновения метаболических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабенко А.Ю., Балукова Е.В., Барышникова Н.В. и др. Метаболический синдром (монография). СПб. Издательство СПбГПМУ; 2020.
2. Булавко Я.Э., Успенский Ю.П., Александрович Ю.С. и др. Формирование метаболического синдрома в детском возрасте: теоретические и прикладные клинические аспекты. Педиатр. 2019; 10(4): 67–78.
3. Гурова М.М., Купреенко В.В. Клинико-функциональные особенности состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с хроническими гастродуоденитами через 3 и 6 месяцев после проведения эрадикационной терапии. Педиатр. 2019; 10(2): 21–6. DOI: 10.17816/PED10221-26
4. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний (VI московские соглашения). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 2(138): 3–21.
5. Льнявина В.М. Изменения липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с дисбиозом кишечника; метаболические эффекты пробиотиков. Автореф. дисс…. к.м.н. СПб.; 2009.
6. Новоселя Н.В. Состояние пищевого статуса и адипокино-цитокинового гомеостаза у больных с хроническими заболеваниями гастропанкреатодуоденального комплекса. Автореф. дис. … докт. мед. наук. Владикавказ; 2009.
7. Павлов О.Н. Носительство Helicobacter pylori как скрытый системный фактор риска. Медицинский альманах. 2011; 4(17): 125–30.
8. Тыртова Л.В., Паршина Н.В., Скобелева К.В. Генетические и эпигенетические аспекты ожирения и метаболического синдрома, возможности профилактики в детском возрасте. Педиатр. 2013; 4(2): 3–11. DOI: 10.17816/PED423-11
9. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Инфекция Helicobacter pylori и метаболические нарушения: есть ли связь? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 143(7): 107–14.
10. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция Helicobacter pylori в клинической практике. СПб. ИнформМед; 2011.
11. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Иванов С.В., Ниязов Р.М. Метаболический синдром как проблема злободневной медицины и будущего человечества. Медицина: теория и практика. 2018; 3(1): 95.
12. Фоминых Ю.А., Успенский Ю.П., Соусова Я.В., Гулунов З.Х. Коморбидность при метаболическом синдроме: решенные и нерешенные вопросы. University Therapeutic Journal. 2019; 1(1): 84–101.
13. Фоминых Ю.А., Шапорова Н.Л., Горбачева И.А., Иванов С.В., Успенский Ю.П. Инфекционные агенты, микробиота и метаболический синдром. Дневник казанской медицинской школы. 2018; 1(19): 104–7.
14. Шевяков М.А., Авалуева Е.Б., Барышникова Н.В. Candida species в кишечнике: клинические аспекты. Проблемы медицинской микологии. 2007; 9(4): 4–11.
15. Alkout A.M., Ramsay E.J., Mackenzie D.A. et al. Quantitative assessment of IgG antibodies to Helicobacter pylori and outcome of ischaemic heart disease. FEMS Immunology and Medical Microbiology. 2000; 29(4): 271–4.
16. Ayada K., Yokota K., Hirai K. et al Regulation of cellular immunity prevents Helicobacter pylori-induced atherosclerosis. Lupus. 2009; 18: 1154–68.
17. Dogan Z., Sarikaya M., Ergul B., Filik L. The effect of Helicobacter pylori eradication on insulin resistance

and HbA1c level in people with normal glucose levels: a prospective study. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014; 159: 242–5.
18. Dore M.P. et al Diabetes mellitus and Helicobacter pylori infection. Nutrition. 2000; 16(6): 407–10.
19. Figura N., Franceschi F., Santucci A. et al Extragastric Manifestations of Helicobacter pylori Infection. Helicobacter. 2010; 15(suppl.1): 60–8.
20. Franceschi F., Gasbarrini A., Stergios A. Polyzos, Jannis Kountouras Extragastric Diseases and Helicobacter pylori. Helicobacter. 2015; 20(S1): 40–6.
21. Franceschi F., Niccoli G., Ferrante G. 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: 535–42.
22. Fraser A.G., Scragg R.K., Cox B., Jackson R.T. Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae and myocardial infarction. Intern Med J. 2003; 33(7): 267–72.
23. Honda C., Adachi K., Arima N. et al Helicobacter pylori infection does not accellerate the age-related progression of arteriosclerosis: a 4-year follow-up study. J Gastroenterol Hepatol. 2008; 23: 373–8.
24. Horikawa C., Kodama S., Fujihara K. et al. High risk of failing eradication of Helicobacter pylori in patients with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2014; 106: 81–7.
25. Isomoto H., Ueno H., Nishi Y., Wen C.Y. Impact of Helicobacter pylori infection on ghrelin and various neuroendocrine hormones in plasma. World J Gastroenterol. 2005; 11: 1644–8.
26. Jha H.C., Prasad J., Mittal A. High immunoglobulin A seropositivity for combined Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori infection, and high-sensitivity C-reactive protein in coronary artery disease patients in India can serve as atherosclerotic marker. Heart Vessels. 2008; 23: 390–6.
27. Kamada T. et al. Eradication of Helicobacter pylori increases the incidence of hyperlipidaemia and obesity in peptic ulcer patients. Dig Liver Dis. 2005; 37: 39–43.
28. Kountouras J., Polyzos S.A., Zavos C. et al. Helicobacter pylori might contribute to nonalcoholic fatty liver disease-related cardiovascular events by releasing prothrombotic and proinflammatory factors. Hepatology. 2014; 60: 1450–1.
29. Konturek P.C., Cześnikiewicz-Guzik M., Bielanski W., Konturek S.L. Involvement of Helicobacter pylori infection in neuro-hormonal control of food intake. J Physiol Pharmacol. 2006; 57(5): 67–81.
30. Kowalski M. Helicobacter pylori (H. pylori) infection in coronary artery disease: influence of H. pylori eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of H. pylori specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque. Journal of Physiology and Pharmacology. 2001; 1(1): 3–31.
31. Laurila A. et al. Association of Helicobacter pylori infection with elevated serum lipids. Atherosclerosis. 1999; 142 (1): 207–10.
32. 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. 2014. DOI: 10.1111/hel.12188
33. Longo-Mbenza B., Nkondi Nsenga J., Vangu Ngoma D. Prevention of the metabolic syndrome insulin resistance and the atherosclerotic diseases in Africans infected by Helicobacter pylori infection and treated by antibiotics. International Journal of Cardiology. 2007; 121(3): 229–38.
34. Marietti M., Gasbarrini A., Saracco G., Pellicano R. Helicobacter pylori infection and diabetes mellitus: the 2013 state of art. Panminerva Med. 2013; 55: 277–81.
35. Martin S.S. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity related cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2008; 52(15): 1201–10.
36. Nikolopoulou A., Tousoulis D., Antoniades C. et al. Common community infections and the risk for coronary artery disease and acute myocardial infarction: evidence for chronic overexpression of tumor necrosis factor alpha and vascular cells adhesion molecule-1. Int J Cardiol. 2008; 130: 246–50.
37. Pasceri V., Cammarota G., Patti G. et al Association of virulent Helicobacter pylori strains with ischemic heart disease. Circulation. 1998; 97(17): 1675–9.
38. Pellicano R., Mazzarello M. G., Morelloni S. et al. Acute myocardial infarction and Helicobacter pylori seropositivity. International Journal of Clinical and Laboratory Research. 1999; 29(4): 141–4.
39. Polyzos S.A., Kountouras J., Papatheodorou A. et al. Helicobacter pylori infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Metabolism. 2013; 62: 121–6.
40. Polyzos S.A., Kountouras J., Zavos C., Deretzi G. The association between Helicobacter pylori infection and insulin resistance: a systematic review. Helicobacter. 2011; 16: 79–88.
41. Polyzos S.A., Nikolopoulos P., Stogianni A. et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on hepatic steatosis, NAFLD fibrosis score and HSENSI in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a MR imaging-based pilot open-label study. Arq Gastroenterol. 2014; 51: 261–8.
42. Rekwal L., Misra S.P., Misra V., Yadav R.K., Srivastava A. Association of Helicobacter pylori infection with type 2 diabetes. Indian J Endocrinol Metab. 2014; 18: 694–9.
43. Sargýn M. et al Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of Helicobacter pylori. World Journal of Gastroenterology. 2003; 9(5): 1126–8.
44. Stec-Michalska K., Malicki S., Michalski B. et al. Gastric ghrelin in relation to gender, stomach topography and Helicobacter pylori in dyspeptic patients. World J Gastroenterol. 2009; 15(43): 5409–5917.

45. Suzuki H., Masaoka T., Hosoda H. et al Plasma ghrelin concentration correlates with the levels of serum pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio--a possible novel and non-invasive marker for gastric atrophy. Hepatogastroenterology. 2004; 51(59): 1249–54.
46. Szklo M., Ding J., Tsai M.Y. et al Individual pathogens, pathogen burden and markers of subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2009; 10: 747–51.
47. Tamer G.S., Tengiz I., Ercan E. et al Helicobacter pylori seropositivity in patients with acute coronary syndromes. Dig Dis Sci. 2009; 54: 1253–6.
48. Vafaeimanesh J., Parham M., Seyyedmajidi M., Bagherzadeh M. Helicobacter pylori infection and insulin resistance in diabetic and nondiabetic population. Sci World J. 2014; 2014: 391250.
49. Yang G.H., Wu J.S., Yang Y.C. et al. Gastric Helicobacter pylori infection associated with risk of diabetes mellitus, but not prediabetes. J Gastroenterol Hepatol. 2014; 29: 1794–9.
50. Zhang S., Guo Y., Ma Y., Teng Y. Cytotoxin-associated gene-Aseropositive virulent strains of Helicobacter pylori and atherosclerotic disease: a systematic review. Chin Med J. 2008; 121: 946–51.

REFERENCES

1. Babenko A.Yu., Balukova Ye.V., Baryshnikova N.V. i dr. Metabolicheskiy sindrom (monografiya). [Metabolic syndrome (monograph)]. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2020. (in Russian)
2. Bulavko Ya.E., Uspenskiy Yu.P., Aleksandrovich Yu.S. i dr. Formirovaniye metabolicheskogo sindroma v detskom vozraste: teoreticheskiye i prikladnyye klinicheskiye aspekty. [Formation of metabolic syndrome in childhood: theoretical and applied clinical aspects]. Pediatr. 2019; 10(4): 67–78. (in Russian)
3. Gurova M.M., Kupreyenko V.V. Kliniko-funktsional'nyye osobennosti sostoyaniya verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u detey s khronicheskimi gastroduodenitami cherez 3 i 6 mesyatsev posle provedeniya eradikatsionnoy terapii. [Clinical and functional features of the state of the upper gastrointestinal tract in children with chronic gastroduodenitis 3 and 6 months after eradication therapy]. Pediatr; 10(2): 21–6. DOI: 10.17816/PED10221-26/ (in Russian)
4. Lazebnik L.B., Tkachenko Ye.I., Abdulganiyeva D.I. i dr. VI natsional'nyye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu kislotozavisimykh i assotsiirovannykh s Helicobacter pylori zabolevaniy (VI moskovskiye soglasheniya). [VI national guidelines for the diagnosis and treatment of acid-dependent and Helicobacter pylori-associated diseases (VI Moscow agreements)]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2017; 2(138): 3–21. (in Russian)
5. L'nyavina V.M. Izmeneniya lipidnogo obmena u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa, assotsiirovannoy s disbiozom kishechnika; metabolicheskiye effekty probiotikov. [Changes in lipid metabolism in patients with ischemic heart disease associated with intestinal dysbiosis; metabolic effects of probiotics]. Avtoref. diss…. k.m.n. Sankt-Peterburg; 2009. (in Russian)
6. Novoselya N.V. Sostoyaniye pishchevogo statusa i adipokino-tsitokinovogo gomeostaza u bol'nykh s khronicheskimi zabolevaniyami gastropankreatoduodenal'nogo kompleksa. [Nutritional status and adipokine-cytokine homeostasis in patients with chronic diseases of the gastropancreatoduodenal complex]. Avtoref. dis. … dokt. med.nauk. Vladikavkaz; 2009. (in Russian)
7. Pavlov O.N. Nositel'stvo Helicobacter pylori kak skrytyy sistemnyy faktor riska. [Carriage of Helicobacter pylori as a latent systemic risk factor]. Meditsinskiy al'manakh. 2011; 4(17): 125–30. (in Russian)
8. Tyrtova L.V., Parshina N.V., Skobeleva K.V. Geneticheskiye i epigeneticheskiye aspekty ozhireniya i metabolicheskogo sindroma, vozmozhnosti profilaktiki v detskom vozraste. [Genetic and epigenetic aspects of obesity and metabolic syndrome, the possibilities of prevention in childhood]. Pediatr. 2013; 4(2): 3–11. DOI: 10.17816/PED423-11. (in Russian)
9. Uspenskiy Yu.P., Baryshnikova N.V. Infektsiya Helicobacter pylori i metabolicheskiye narusheniya: yest' li svyaz'? [Helicobacter pylori infection and metabolic disorders: is there a link?] Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2017; 143(7): 107–14. (in Russian)
10. Uspenskiy Yu.P., Suvorov A.N., Baryshnikova N.V. Infektsiya Helicobacter pylori v klinicheskoy praktike. [Helicobacter pylori infection in clinical practice]. Sankt-Peterburg: InformMed Publ.; 2011. (in Russian)
11. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Ivanov S.V., Niyazov R.M. Metabolicheskiy sindrom kak problema zlobodnevnoy meditsiny i budushchego chelovechestva. [Metabolic syndrome as a problem of topical medicine and the future of mankind]. Meditsina: teoriya i praktika. 2018; 3(1): 95. (in Russian)
12. Fominykh Yu.A., Uspenskiy Yu.P., Sousova Ya.V., Gulunov Z.Kh. Komorbidnost' pri metabolicheskom sindrome: reshennyye i nereshennyye voprosy. [Comorbidity in metabolic syndrome: resolved and unresolved issues]. University Therapeutic Journal. 2019; 1(1): 84–101. (in Russian)
13. Fominykh Yu.A., Shaporova N.L., Gorbacheva I.A., Ivanov S.V., Uspenskiy Yu.P. Infektsionnyye agenty, mikrobiota i metabolicheskiy sindrom. [Infectious agents, microbiota and metabolic syndrome]. Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly. 2018; 1(19): 104–7. (in Russian)
14. Shevyakov M.A., Avaluyeva Ye.B., Baryshnikova N.V. Sandida species v kishechnike: klinicheskiye aspekty.

[Candida species in the intestine: clinical aspects]. Problemy meditsinskoy mikologii. 2007; 9(4): 4–11. (in Russian)
15. Alkout A.M., Ramsay E.J., Mackenzie D.A. et al. Quantitative assessment of IgG antibodies to Helicobacter pylori and outcome of ischaemic heart disease. FEMS Immunology and Medical Microbiology. 2000; 29(4): 271–4.
16. Ayada K., Yokota K., Hirai K. et al Regulation of cellular immunity prevents Helicobacter pylori-induced atherosclerosis. Lupus. 2009; 18: 1154–68.
17. Dogan Z., Sarikaya M., Ergul B., Filik L. The effect of Helicobacter pylori eradication on insulin resistance and HbA1c level in people with normal glucose levels: a prospective study. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014; 159: 242–5.
18. Dore M.P. et al Diabetes mellitus and Helicobacter pylori infection. Nutrition. 2000; 16(6): 407–10.
19. Figura N., Franceschi F., Santucci A. et al Extragastric Manifestations of Helicobacter pylori Infection. Helicobacter. 2010; 15(suppl.1): 60–8.
20. Franceschi F., Gasbarrini A., Stergios A. Polyzos, Jannis Kountouras Extragastric Diseases and Helicobacter pylori. Helicobacter. 2015; 20(S1): 40–6.
21. Franceschi F., Niccoli G., Ferrante G. 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: 535–42.
22. Fraser A.G., Scragg R.K., Cox B., Jackson R.T. Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae and myocardial infarction. Intern Med J. 2003; 33(7): 267–72.
23. Honda C., Adachi K., Arima N. et al Helicobacter pylori infection does not accellerate the age-related progression of arteriosclerosis: a 4-year follow-up study. J Gastroenterol Hepatol. 2008; 23: 373–8.
24. Horikawa C., Kodama S., Fujihara K. et al. High risk of failing eradication of Helicobacter pylori in patients with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2014; 106: 81–7.
25. Isomoto H., Ueno H., Nishi Y., Wen C.Y. Impact of Helicobacter pylori infection on ghrelin and various neuroendocrine hormones in plasma. World J Gastroenterol. 2005; 11: 1644–8.
26. Jha H.C., Prasad J., Mittal A. High immunoglobulin A seropositivity for combined Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori infection, and high-sensitivity C-reactive protein in coronary artery disease patients in India can serve as atherosclerotic marker. Heart Vessels. 2008; 23: 390–6.
27. Kamada T. et al. Eradication of Helicobacter pylori increases the incidence of hyperlipidaemia and obesity in peptic ulcer patients. Dig Liver Dis. 2005; 37: 39–43
28. Kountouras J., Polyzos S.A., Zavos C. et al. Helicobacter pylori might contribute to nonalcoholic fatty liver disease-related cardiovascular events by releasing prothrombotic and proinflammatory factors. Hepatology. 2014; 60: 1450–1.
29. Konturek P.C., Cześnikiewicz-Guzik M., Bielanski W., Konturek S.L. Involvement of Helicobacter pylori infection in neuro-hormonal control of food intake. J Physiol Pharmacol. 2006; 57(5): 67–81.
30. Kowalski M. Helicobacter pylori (H. pylori) infection in coronary artery disease: influence of H. pylori eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of H. pylori specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque. Journal of Physiology and Pharmacology. 2001; 1(1): 3–31.
31. Laurila A. et al. Association of Helicobacter pylori infection with elevated serum lipids. Atherosclerosis. 1999; 142 (1): 207–10.
32. 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. 2014. DOI: 10.1111/hel.12188
33. Longo-Mbenza B., Nkondi Nsenga J., Vangu Ngoma D. Prevention of the metabolic syndrome insulin resistance and the atherosclerotic diseases in Africans infected by Helicobacter pylori infection and treated by antibiotics. International Journal of Cardiology. 2007; 121(3): 229–38.
34. Marietti M., Gasbarrini A., Saracco G., Pellicano R. Helicobacter pylori infection and diabetes mellitus: the 2013 state of art. Panminerva Med. 2013; 55: 277–81.
35. Martin S.S. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity related cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2008; 52(15): 1201–10.
36. Nikolopoulou A., Tousoulis D., Antoniades C. et al. Common community infections and the risk for coronary artery disease and acute myocardial infarction: evidence for chronic overexpression of tumor necrosis factor alpha and vascular cells adhesion molecule-1. Int J Cardiol. 2008; 130: 246–50.
37. Pasceri V., Cammarota G., Patti G. et al Association of virulent Helicobacter pylori strains with ischemic heart disease. Circulation. 1998; 97(17): 1675–9.
38. Pellicano R., Mazzarello M. G., Morelloni S. et al. Acute myocardial infarction and Helicobacter pylori seropositivity. International Journal of Clinical and Laboratory Research. 1999; 29(4): 141–4.
39. Polyzos S.A., Kountouras J., Papatheodorou A. et al. Helicobacter pylori infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Metabolism. 2013; 62: 121–6.
40. Polyzos S.A., Kountouras J., Zavos C., Deretzi G. The association between Helicobacter pylori infection and insulin resistance: a systematic review. Helicobacter. 2011; 16: 79–88.
41. Polyzos S.A., Nikolopoulos P., Stogianni A. et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on hepatic steatosis, NAFLD fibrosis score and HSENSI in patients with

nonalcoholic steatohepatitis: a MR imaging-based pilot open-label study. Arq Gastroenterol. 2014; 51: 261–8.
42. Rekwal L., Misra S.P., Misra V., Yadav R.K., Srivastava A. Association of Helicobacter pylori infection with type 2 diabetes. Indian J Endocrinol Metab. 2014; 18: 694–9.
43. Sargýn M. et al Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of Helicobacter pylori. World Journal of Gastroenterology. 2003; 9(5): 1126–8.
44. Stec-Michalska K., Malicki S., Michalski B. et al. Gastric ghrelin in relation to gender, stomach topography and Helicobacter pylori in dyspeptic patients. World J Gastroenterol. 2009; 15(43): 5409–5917.
45. Suzuki H., Masaoka T., Hosoda H. et al Plasma ghrelin concentration correlates with the levels of serum pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio--a possible novel and non-invasive marker for gastric atrophy. Hepatogastroenterology. 2004; 51(59): 1249–54.
46. Szklo M., Ding J., Tsai M.Y. et al Individual pathogens, pathogen burden and markers of subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2009; 10: 747–51.
47. Tamer G.S., Tengiz I., Ercan E. et al Helicobacter pylori seropositivity in patients with acute coronary syndromes. Dig Dis Sci. 2009; 54: 1253–6.
48. Vafaeimanesh J., Parham M., Seyyedmajidi M., Bagherzadeh M. Helicobacter pylori infection and insulin resistance in diabetic and nondiabetic population. Sci World J. 2014; 2014: 391250.
49. Yang G.H., Wu J.S., Yang Y.C. et al. Gastric Helicobacter pylori infection associated with risk of diabetes mellitus, but not prediabetes. J Gastroenterol Hepatol. 2014; 29: 1794–9.
50. Zhang S., Guo Y., Ma Y., Teng Y. Cytotoxin-associated gene-Aseropositive virulent strains of Helicobacter pylori and atherosclerotic disease: a systematic review. Chin Med J. 2008; 121: 946–51.