

Helicobacter pylori a choroba wieńcowa — związek przyczynowy czy przypadek?

Zofia Grąbczewska i Jacek Kubica

Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

*W niniejszym artykule przedstawiono wyniki licznych prac, w których badano możliwe powiązania patogenetyczne między przewlekłym zakażeniem *Helicobacter pylori* a miażdżycą. Zaprezentowano badania, w których wykazano wpływ infekcji *Helicobacter pylori* na aterosogeną modyfikację profilu lipidowego, hiperhomocystynemię, wzrost stężenia markerów zapalenia (białka C-reaktywnego i cytokin) oraz jego powiązania z dysfunkcją śródbłonna lub innymi wykładnikami miażdżycy. Przedstawiono również kontrowersje i wyniki badań, które nie potwierdzają związku między seropozytywnością w stosunku do *Helicobacter pylori* a chorobami rozwijającymi się na podłożu miażdżycy. Na niestabnące zainteresowanie tym problemem wskazuje liczba publikowanych prac i poszukiwanie kolejnych możliwych ogniw łączących zakażenie *Helicobacter pylori* z miażdżycą. (Folia Cardiologica Excerpta 2006; 1: 293–296)*

Słowa kluczowe: *Helicobacter pylori*, seropozytywność, dysfunkcja śródbłonna, miażdżycza

Środowisko medyczne zlekceważyło odkrycie w 1983 r. przez Marshalla i Warrena spiralnej bakterii zasiedlającej żołądek. Praca zgłoszona na zjazd odpadła we wstępnej kwalifikacji — była jedną z wielu odrzuconych [1]. W 2005 r. Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny przyznano właśnie za to odkrycie. Obecnie wiedza o *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) jest powszechna. W ciągu 22 lat *H. pylori* stał się jedną z najintensywniej badanych bakterii, w przypadku której przypuszcza się istnienie niezmiernie wielu powiązań patogenetycznych. Wiele z nich udowodniono, inne są bardzo prawdopodobne, jeszcze inne podważane lub eliminowane w kolejnych badaniach.

Zakażenie *H. pylori* jest powszechne w populacji ludzkiej. W społeczeństwach krajów cywilizacji zachodniej stopień zakażenia ocenia się na 50% (w Polsce 70–80%, w Korei Południowej 70%, a w krajach rozwijających się > 90%) [2, 3].

H. pylori jest spiralną, Gram-ujemną pałeczką, której naturalnym środowiskiem jest warstwa śluzu pokrywająca żołądek. Cechą charakterystyczną bakterii jest wytwarzanie ureazy, co stało się podstawą testów diagnostycznych w jej identyfikacji. *H. pylori* ma wiele białek identyfikowanych za pomocą testu *Western blot*, decydujących o przynależności do różnych szczepów oraz o zjadliwości bakterii. Około 50% szczepów ma właściwości cytotoksyczne, które wiążą się z wytwarzaniem przez bakterię cytotoksyny wakuolizującej (*VacA*, *vacuolating toxin A*), białka kodowanego przez gen *CagA*, oraz enzymów przyczyniających się do uszkodzenia śluzówki żołądka [4–6]. Również wytwarzany przez ureazę amoniak wpływa na uszkodzenie śluzówki. Bakterie uszkodzają zarówno komórki okładzinowe wytwarzające kwas solny, jak i komórki wytwarzające śluz, co upośledza barierę ochronną, jaką tworzy

Adres do korespondencji: Dr med. Zofia Grąbczewska
Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum UMK w Toruniu

Szpital Uniwersytecki im. Dr. Antoniego Jurasza
ul. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz
tel. (0 52) 585 40 23, faks (0 52) 585 40 24
e-mail kikkardiol@cm.umk.pl

Nadesłano: 10.10.2006 r. Przyjęto do druku: 16.10.2006 r.

blona śluzowa żołądka [5, 6]. Objawy ze strony przewodu pokarmowego wiążące się z tym uszkodzeniem występują tylko u ok. 10% zakażonych [5, 6]. Zakażenie *H.pylori* wywołuje miejscową i ogólną odpowiedź immunologiczną gospodarza, a z tym wiąże się wzrost wydzielania cytokin [6, 7]. Szczepy o większej zjadliwości — CagA(+) VacA(+) — wykazały się prowokacją silniejszego odczynu zapalnego [7]. Nie budzi kontrowersji związek zakażenia *H.pylori* z ostrym i przewlekłym zapaleniem żołądka, z wrzodem trawiennym, rakiem żołądka, chłoniakiem typu MALT oraz chorobą Menetrieria [6, 8]. Podejrzewa się również udział tego zakażenia w patogenezie takich schorzeń pozazoładowych, jak: kamica pęcherzyka żółciowego, pierwotne stwardnienie przewodów żółciowych, rak trzustki, encefalopatia wątrobowa w marskości wątroby, choroby zapalne jelit [9]. Ze względu na prowokowaną odpowiedź immunologiczną oraz wykazane krzyżowe reakcje immunologiczne z białkiem szoku cieplnego bakterii, a także stwierdzone w niektórych badaniach hamowanie rozwoju tolerancji na białka pokarmowe u osób zakażonych, wśród badanych zagadnień ujęto również powiązania zakażenia *H.pylori* z takimi schorzeniami o podłożu immunologicznym, jak: trądzik różowaty, przewlekła pokrzywka, atopowe zapalenie skóry, małopłytkowość samoistna [10, 11]. Od czasu rozwoju teorii zapalnej miażdżycy przewlekłe zakażenia, w tym zakażenie *H.pylori*, znalazły się w kręgu zainteresowania jako możliwy czynnik ryzyka. Mendall i wsp. [12] jako pierwsi donieśli o powiązaniach *H.pylori* z chorobami układu krążenia. Najpierw wykazano, że u osób z różnymi postaciami miażdżycy seropozytywność w stosunku do *H.pylori* jest istotnie częstsza niż u pacjentów bez cech miażdżycy [12–14]. Powiązania *H.pylori* z miażdżycą wciąż jednak pozostają kontrowersyjne [14]. Aby dany czynnik uznano za czynnik ryzyka, jego występowanie musi m.in. wykazywać z danym schorzeniem korelację czasową, ilościową i terapeutyczną. Trzeba wyjaśnić mechanizm wpływu danego czynnika na powstawanie zmian miażdżycowych. W przypadku przewlekłych zakażeń, w tym zakażenia *H.pylori*, mechanizmy te nie są jednoznacznie określone, a być może jest ich kilka. W bardzo licznych pracach bada się związki zakażenia z różnymi postaciami miażdżycy — chorobą niedokrwienną serca, miażdżycą tętnic szyjnych i tętnic kończyn dolnych oraz z miażdżycową postacią stenozy aortalnej. Analizuje się wpływ zakażenia na funkcję śródbłonna, wpływ modyfikujący klasyczne czynniki ryzyka, powiązania z białkami ostrej fazy i stężeniem interleukin. W kilku pracach metodą łańcuchowej reakcji polimerazy wykazano obecność

H.pylori w blaszkach miażdżycowych, a także korelację tej obecności z wykładnikiem aktywności antyrodnikowej w postaci wzmożonej ekspresji indukowalnej oksydazy hemowej typu 1 oraz ze wzrostem stężenia interleukiny-6 (IL-6) [15–17]. Istnieją też wyniki badań, w których nie wykazano obecności poszukiwanych bakterii w blaszkach miażdżycowych [18]. Dla *H.pylori*, którego niszą ekologiczną jest błona śluzowa żołądka, bardziej prawdopodobny niż obecność bakterii w blaszce miażdżycowej wydaje się inny mechanizm wpływu patogenetycznego. Ponieważ pierwszym etapem w rozwoju miażdżycy jest dysfunkcja śródbłonna, w wielu pracach badano wpływ zakażenia *H.pylori* na funkcję śródbłonna ocenianą różnymi metodami. Zaobserwowano związek seropozytywności w stosunku do tej bakterii z upośledzeniem zdolności dylatacyjnej tętnicy ramiennej, z przyspieszeniem fali tętna świadczącym o zmniejszonej elastyczności naczyń oraz ze wzrostem stężenia endogennego inhibitora śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (asymetrycznej dimetyloargininy) [19–21]. Wykazano również, że skutkiem uszkodzenia śluzówki żołądka przez *H.pylori* może być zapalenie zanikowe, które jest udowodnionym podłożem rozwoju raka żołądka, a jednocześnie poprzez zaburzenia wchłaniania może prowadzić do hiperhomocysteinemii przyczyniającej się do dysfunkcji śródbłonna [22, 23]. Autorzy niniejszej pracy w badaniach własnych nie wykazali związku dysfunkcji śródbłonna z seropozytywnością w stosunku do *H.pylori* ani ze stężeniem przeciwciał przeciw tej bakterii w grupie pacjentów z niestabilną dławicą piersiową. Stwierdzono natomiast, że profil antygenowy bakterii wiąże się z dysfunkcją śródbłonna wyrażoną wysokim stężeniem czynnika von Willebranda i inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu typu 1, jeśli *H.pylori* posiada pewne białka identyfikowane w teście *Western blot* bądź ich nie posiada [2, 24]. Innym ogniwem łączącym zakażenie *H.pylori* z różnymi postaciami i etapami miażdżycy może być wykazany w niektórych pracach modyfikujący wpływ zakażenia na klasyczne czynniki ryzyka (aterogenny układ lipidów i lipoprotein) [3, 18, 25]. Wykazano nawet wpływ przewlekłego zakażenia *H.pylori* na występowanie insulinooporności [26]. Kolejnym ogniwem łączącym zakażenie *H.pylori* z miażdżycą może być prowokacja ogólnoustrojowego odczynu zapalnego. W wielu pracach zanotowano, że zakażenie to wiąże się ze wzrostem stężenia białka C-reaktywnego, IL-6, IL-8 oraz cząstek adhezyjnych ICAM-1, VCAM-1, a to z kolei z różnymi postaciami miażdżycy [17, 19, 20, 25, 27, 28]. Badano również wpływ zjadliwości bakterii na powiązanie

z miażdżycą. W niektórych pracach wykazano, że szczepy CagA(+) i/lub VacA(+) prowokują silniejszy odczyn zapalny, co wiąże się z częstszym występowaniem wczesnych postaci miażdżycy [7, 29]. W badaniach własnych autorów niniejszej pracy nie stwierdzono związku zjadliwości *H.pylori* z dysfunkcją śródbłonna [2, 24]. Nie bez znaczenia dla rozwoju i destabilizacji blaszki miażdżycowej może też być wykazany w niektórych badaniach wpływ zakażenia *H.pylori* na wzrost aktywności płytek krwi [30]. W większości przeprowadzanych badań nad związkiem zakażenia *H.pylori* z miażdżycą stwierdzono te korelacje dla seropozytywności w stosunku do bakterii, tzn. dla obecności w surowicy specyficznych przeciwciał klasy IgG, a nie wykazano takiego związku dla miana czy stężenia tych przeciwciał. Potwierdzają to również wyniki badań uzyskane przez autorów niniejszej pracy [2, 24]. Aby udowodnić związek danego czynnika z jakimś procesem, wymaga się wykazania, że usunięcie tego czynnika wpływa na regresję lub stabilizację tego procesu. Wyniki badań, w których oceniano wpływ eradykacji *H.pylori* na proces miażdżycowy, są sprzeczne [25, 30, 31]. W dużej próbie STAMINA wykazano wpływ antybiotykoterapii na redukcję częstości występowania ostrych zespołów wieńcowych, ale efekt ten nie zależał od seropozytywności w stosunku do *H.pylori* i *C.pneumoniae* [31]. W niektórych mniejszych badaniach stwierdzono, że eradykacja *H.pylori* wiązała się z obniżeniem stężenia białka C-reaktywnego oznaczonego za pomocą wysokoczułej metody i wzrostem stężenia cholesterolu frakcji HDL lub ze zmniejszeniem aktywności płytek krwi [25, 30]. Istnieją też badania, w których nie potwierdzono związków zakażenia *H.pylori* z niekorzystną modyfikacją czynników ryzyka miażdżycy czy też wpływem na stężenie markerów zapalenia o udowodnionym powiązaniu z procesem miażdżycowym [32–34]. Jak dotąd brakuje wskazań do eradykacji *H.pylori* z powodów innych niż dyspepsja niewrzodowa oraz choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy. Schemat eradykacji obejmuje 3 leki — amoksycylinę, klarytromycynę i inhibitor pompy protonowej. Stosuje się jednak różne dawki, odmienny jest czas terapii, a wskazania zależą m.in. od częstości występowania zakażenia *H.pylori* na danym terenie [8]. Badania nad związkiem przewlekłych zakażeń z procesem miażdżycowym będą kontynuowane. Zarysowuje się problem powiązań między wpływem niesteroidowych leków przeciwzapalnych i zakażenia *H.pylori* na błonę śluzową żołądka oraz na układ krążenia (upośledzenie efektu hipotensyjnego inhibitorów konwertazy angiotensyny, zmniejszenie wydzielania prostacykliny

i redukcja wpływu wazodylatacyjnego) [35]. W niektórych pracach badano wpływ wielu współistniejących ze sobą przewlekłych zakażeń, w tym zakażenia *H.pylori*, na proces miażdżycowy. Wykazano, że liczba drobnoustrojów, w stosunku do których organizm wytworzył przeciwciała, wpływa na zaawansowanie procesu miażdżycowego oraz na występujące w jego przebiegu zaostrzenia. Spośród wielu badanych w tym kontekście bakterii i wirusów najwięcej dowodów na istniejące zależności wykazano właśnie w przypadku *H.pylori* oraz *C.pneumoniae*. W badaniach własnych dotyczących wpływu współistniejącego zakażenia *H.pylori* i *C.pneumoniae* na funkcję śródbłonna u osób z niestabilną dławicą piersiową nie wykazano istotnych różnic między stężeniami takich markerów śródbłonkowych, jak czynnik von Willebranda, trombomodulina, tkankowy aktywator plazminogenu, inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu typu 1 między pacjentami z identyfikowanym izolowanym zakażeniem *H.pylori* czy *C.pneumoniae* a seropozytywnością w stosunku do obu bakterii [24]. Wyjaśnienie roli przewlekłych zakażeń, w tym zakażenia *H.pylori*, w patogenezie miażdżycy wymaga przeprowadzenia jeszcze wielu badań. Publikacja licznych prac dotyczących tego problemu wskazuje na niesłabnące zainteresowanie tą tematyką.

Piśmiennictwo

1. Brzozowski T. Nagroda Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny za rok 2005. Med. Prakt. 2006; 180: 24–28.
2. Grąbczewska Z., Nartowicz E., Szymaniak L. i wsp. Endothelial dysfunction in acute coronary syndrome without ST segment elevation in the presence of *Helicobacter pylori* infection. Kardiol. Pol. 2002; 57: 533–536.
3. Sung K.C., Rhee E.J., Ryu S.H., Beck S.H. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its association with cardiovascular risk factors in Korean adults. Int. J. Cardiol. 2005; 102: 411–417.
4. Jelski W., Chrostek L., Szmikowski M. Dehydrogenaza alkoholowa *Helicobacter pylori* — charakterystyka i znaczenie w patogenezie chorób związanych z infekcją *Helicobacter pylori*. Pol. Arch. Med. Wewn. 2004; 5: 597–608.
5. Matysiak-Budnik T., Heyman M., Megraud F. Gastric permeability and *Helicobacter pylori*. Gastroenterol. Pol. 2003; 10: 305–315.
6. Komin E., Pietrusińska B., Romanowski W., Zubelewicz-Szkodzińska B. Rola cytokin w patogenezie choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy wywołanej zakażeniem *Helicobacter pylori*. Pol. Arch. Med. Wewn. 2003; 3: 287–291.

7. Shmueli H., Paskaro D.J., Vaturi M. i wsp. Association of Cag+ *Helicobacter pylori* infection with aortic atheroma. *Atherosclerosis* 2005; 179: 127–132
8. Bartnik W. Postępy w gastroenterologii i hepatologii w 2005. *Med. Prakt.* 2006; 3: 59–74.
9. Tssimmerman I.S. *Helicobacter pylori* infection: extragastric effects and diseases (a critical analysis). *Klin. Med. (Moskwa)* 2006; 84: 63–67.
10. Ford P.J., Gemmell E., Hamlet S.M. i wsp. Cross-reactivity of GroEl antibodies with human heat shock protein 60 and quantification of pathogens in atherosclerosis. *Oral Microbiol. Immunol.* 2005; 20: 296–302.
11. Gasbarrini A., Franceschi F. Does *H.pylori* infection play a role in idiopathic thrombocytopenic purpura and in other autoimmune diseases? *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 1271–1273.
12. Mendall M.A., Goggin P.M., Molineaux N. i wsp. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br. Heart J.* 1994; 71: 437–439.
13. Savayama Y., Ariyama I., Hamada M. i wsp. Association between chronic *Helicobacter pylori* infection and acute ischemic stroke: Fukuoka Harasanshin Atherosclerosis Trial. *Atherosclerosis* 2005; 178: 303–309.
14. Franceschi F., Leo D., Fini L. i wsp. *Helicobacter pylori* infection and ischemic heart disease: an overview of the general literature. *Dig. Liver. Dis.* 2005; 37: 301–308.
15. Kaplan M., Yavuz S.S., Cinar B. i wsp. Detection of *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of carotid artery by polymerase chain reaction. *Int. J. Infect. Dis.* 2006; 10: 116–123.
16. Ameriso S.F., Villamil A.R., Zedda C., Parodi J.C. Heme oxygenase-1 is expressed in carotid atherosclerotic plaques infected by *Helicobacter pylori* and is more prevalent in asymptomatic subjects. *Stroke* 2005; 36: 1896–1900.
17. Adiliglu A.K., Ocal A., Can R. i wsp. Detection of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* DNA in human coronary arteries and evaluation of the results with serologic evidence of inflammation. *Saudi. Med. J.* 2005; 26: 1068–1074.
18. Kaklikkaya I., Buruk K., Pulathan Z. i wsp. Investigation of *Chlamydia pneumoniae* DNA, chlamydial lipopolisaccharide antigens and *Helicobacter pylori* DNA in atherosclerotic plaques of patients with aortoiliac occlusive disease. *Cardiovasc. Pathol.* 2006; 15: 105–109.
19. Oshima T., Ozono R., Yano Y. i wsp. Association of *Helicobacter pylori* infection with systemic inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1219–1222.
20. Saijo Y., Utsugi M., Yoshioka E. i wsp. Relationship of *Helicobacter pylori* infection to arteria stiffness in Japanese subjects. *Hypertens. Res.* 2005; 28: 283–292.
21. Marra M., Bonfigi A.R., Bonazzi P. i wsp. Asymptomatic *Helicobacter pylori* infection increase asymmetric dimethylarginine levels in healthy subjects. *Helicobacter* 2005; 10: 609–614.
22. Kutluana U., Simsek I., Akarsu M. i wsp. Is there a possible relation between atrophic gastritis and premature atherosclerosis? *Helicobacter* 2005; 10: 623–629.
23. Corrado E., Novo S. Role of inflammation and infection in vascular disease. *Acta Chir. Belg.* 2005; 105: 567–579.
24. Grąbczewska Z., Nartowicz E., Kubica J., Rośc D. Endothelial function parameters in patients with unstable angina and infection with *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae*. *Eur. J. Intern. Med.* 2006; 17: 339–342.
25. Kanbay M., Gür G., Yücel M. i wsp. Does eradication of *Helicobacter pylori* infection help normalize serum lipid and CRP levels? *Dig. Dis. Sci.* 2005; 50: 1228–1231.
26. Aydemir S., Bayraktaroglu T., Sert M. i wsp. The effect of *Helicobacter pylori* on insulin resistance. *Dig. Dis. Sci.* 2005; 50: 2090–2093.
27. Adiloglu A.K., Can R., Nazil C. i wsp. Ectasia and severe atherosclerosis: relationships with *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* and inflammatory markers. *Tex. Heart Inst. J.* 2005; 32: 21–27.
28. Niu Y.H., Xu C.F., Shi J.F., Ge J.B. Relationship between infection burden and atherosclerosis and plaque feature. *Chin. J. Cardiovasc. Dis.* 2005; 33: 303–306.
29. Corrado E., Rizzo M., Tantillo R. i wsp. Markers of inflammation and infection influence the outcome of patients with baseline asymptomatic carotid lesions: a 5-year follow-up study. *Stroke* 2006; 37: 482–486.
30. Ahn E.R., Tiede M.P., Jy W. i wsp. Platelet activation in helicobacter pylori associated idiopathic thrombocytopenic purpura: eradication reduces platelet activation but seldom improves platelets counts. *Acta Haematol.* 2006; 116: 19–24.
31. Adam F.M., Stone D.M., Michael M.A. i wsp. Effect of treatment for *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* on markers of inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes. *South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina (STAMINA)*. *Circulation* 2002; 106: 1219–1223.
32. Adiloglu A.K., Can R., Kinay O., Aridogan B.C. Infection with *Chlamydia pneumoniae* but not *Helicobacter pylori* is related to elevated apolipoprotein B levels. *Acta Cardiol.* 2005; 60: 599–604.
33. Volanen I., Raitakari O.T., Vainionpää R. i wsp. Serum lipid profiles poorly correlate with *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* and cytomegalovirus seropositivity in prospectively followed-up healthy children. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 827–832.
34. Mostaza J.M., Camino N., Gerique J.G. i wsp. C-reactive protein levels and prevalence of chronic infections in subjects with hypoalphalipoproteinemia. *Metabolism* 2005; 54: 33–37.
35. Bhatt D.L. NSAIDs and the risk of myocardial infarction: do they help or harm? *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1635–1636.