

© Коллектив авторов, 2020  
УДК 616-08-035:[616.12-009.72:616.33.002.27]  
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15002>  
ISSN – 2073-8137

## ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ *H. PYLORI* У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Н. В. Киреева, А. А. Свистунов, М. А. Осадчук

Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

## IMPROVEMENT OF *H. PYLORI* ERADICATION THERAPY EFFICIENCY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Kireeva N. V., Svistunov A. A., Osadchuk M. A.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),  
Russian Federation

У 110 больных хроническим атрофическим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, на фоне гиперхолестеринемии и стенокардии напряжения I–II ФК изучены показатели клеточного обновления, а также эффективность эрадикационной терапии в зависимости от включения в ее схемы статинов. Выявлена роль уровней холестерина в крови в формировании антибиотикорезистентности при проведении эрадикационной терапии. Нормализация показателей холестерина повышала эффективность лечения, что позволяет считать целесообразным применение статинов во время эрадикации *H. pylori* при хроническом атрофическом гастрите.

*Ключевые слова:* ишемическая болезнь сердца, эрадикация *H. pylori*, холестерин, статины

In 110 patients with chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* against the background of hypercholesterolemia and exertional angina of functional class I–II study of the efficiency of eradication therapy has been conducted. Our results suggest a significant role for the level of blood cholesterol in the formation of antibiotic resistance during *H. pylori* eradication. Normalization of cholesterol levels increased the effectiveness of treatment, which makes it reasonable to use statins during eradication of *H. pylori* in chronic atrophic gastritis.

*Keywords:* ischemic heart disease, *H. pylori* eradication, cholesterol, statins

**Для цитирования:** Киреева Н. В., Свистунов А. А., Осадчук М. А. ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ *H. PYLORI* У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):13-17. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15002>

**For citation:** Kireeva N. V., Svistunov A. A., Osadchuk M. A. IMPROVEMENT OF *H. PYLORI* ERADICATION THERAPY EFFICIENCY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(1):13-17. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15002> (In Russ.)

ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМТ – индекс массы тела  
СН – стенокардия напряжения  
СОЖ – слизистая оболочка желудка  
ФК – функциональный класс

ХАГ – хронический атрофический гастрит  
ХС – холестерин  
ЭКГ – электрокардиография  
*H. pylori* – *Helicobacter pylori*

**Н***elicobacter pylori* (*H. pylori*) является наиболее распространенной хронической бактериальной инфекцией в мире, затрагивающей более 50 % населения планеты. Она относится к канцерогенам I класса и ответственна за развитие 89 % некардиального рака желудка [1]. Несмотря на усилия по оптимизации стратегии эрадикационной терапии *H. pylori*, достичь 100 % результативности не удается. Классическая эмпирическая тройная терапия первой линии признается устаревшей ввиду недостаточной эффективности в большинстве стран мира [2]. К более эффективным схемам элиминации *H. pylori* относятся висмутсодержащие, зарезер-

вированные в настоящее время в качестве первой линии, и левофлоксацинсодержащие, в качестве второй линии терапии [3]. Однако даже при их использовании эрадикация инфекции редко достигает порога 90–95 % [4, 5]. В этой связи повышенной устойчивостью к антибиотикам является главной причиной неудачи эмпирического лечения, что во многом зависит от географических особенностей страны [6].

Значительную сложность в проведении эрадикационной терапии представляют пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС). С одной стороны, инфекция усугубляет течение ИБС, а с другой – ее эрадикация задерживает развитие атеросклероза

коронарных артерий и уменьшает вероятность развития некардиального рака желудка [7]. Так, М. Kowalski с соавт. отмечено увеличение выраженности сужения коронарного просвета у пациентов с инфекцией *H. pylori* [8]. Ликвидация инфекции способствует уменьшению проявлений атрофии и кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка и снижению риска возникновения желудочного рака [9, 10]. Особый интерес представляет изучение способности препаратов, используемых при терапии ИБС, усиливать антимикробную активность антибактериальных средств. Так, применение статинов может усиливать противомикробное действие и нивелировать хеликобактер-опосредованное воспаление. Однако механизмы, лежащие в основе этого эффекта, остаются неясными [11].

Особенностью *H. pylori* является потребность в холестерине, который поглощается бактерией из мембран клеток-хозяина и включается в состав в виде холестероловых глюкозидов [12]. Кроме того, *H. pylori* кодирует факторы вирулентности, которые используют холестерин, чтобы закрепиться в нише хозяина [13, 14]. Снижение уровня клеточного холестерина сопровождается уменьшением активности токсинов *VacA*, а также ослабляет проявления индуцированного *CagA* воспаления и нарушает выживание бактерий в инфицированных эпителиальных клетках желудка [15, 16]. Инфекция *H. pylori* индуцирует образование аутофагосомы, а аутофагальные везикулы формируют специальные ниши для ее размножения в эпителиальных клетках желудка [17] и в макрофагах [18].

Таким образом, холестерин играет решающую роль в инвазии и вирулентности *H. pylori* [14], а истощение его клеточного пула не только ослабляет вызванное *H. pylori* воспаление [15], но и стимулирует процессы аутофагии [19], способствующей иммунной защите против инвазивных патогенов [20, 21]. Лечение статинами сопровождается снижением бактериальной нагрузки в макрофагах и уменьшением агрессии инфекции. Такая модуляция холестерина может включать новый терапевтический подход для борьбы с заболеваниями, связанными с *H. pylori*.

Изменения эпителия слизистой оболочки желудка при инфекции *H. pylori* носят многоступенчатый характер и ассоциируются с вирулентностью бактерий, специфическими рецептор-связанными сигнальными путями и иммунным ответом [22]. *H. pylori*-индуцированному апоптозу отводится важная роль в поддержании тканевого гомеостаза, развитии заболевания у инфицированных больных и в желудочном канцерогенезе за счет увеличения клеточной пролиферации и/или стимуляции процессов атрофии в слизистой оболочке желудка [23].

Апоптоз реализуется посредством митохондриального пути после приема сигнала о смерти через *Fas/CD95* рецептор и каспазу-8. Митохондриальный путь характеризуется увеличением мембранной проницаемости и выходом цитохрома *C* в цитоплазму клеток, который инициирует формирование апоптосом и активацию каспазы-9. Каспазы-8 или -9 стимулируют каспазу-3, обеспечивая апоптоз клетки [24]. Большая роль в прогрессировании нарушений клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ при хеликобактерной инфекции принадлежит *Ki-67*, антиапоптозной молекуле *Bcl-2* и апоптозу [25]. Однако характер и степень изменений показателей на фоне прогрессирования хронического хеликобактерного гастрита недостаточно изучены.

Данные, характеризующие соотношение пролиферации и апоптоза при заболеваниях желудка, ассоциированных с *H. pylori*, также носят дискуссионный характер.

Целью исследования явилось определение эффективности эрадикационной терапии у больных хроническим атрофическим гастритом (ХАГ), ассоциированным с *H. pylori*, на фоне гиперхолестеринемии и стенокардии напряжения I–II ФК.

**Материал и методы.** Обследовано 110 человек с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, на фоне гиперхолестеринемии и стенокардии напряжения (СН) I–II ФК. Группу сравнения составили 20 практически здоровых людей. Больные СН I–II ФК подвергались клиническому (жалобы, анамнез, объем талии, ИМТ), инструментальному (эхокардиография, велоэргометрия и холтеровское мониторирование ЭКГ) и лабораторному (общие анализы крови и мочи; биохимия крови – АЛТ, АСАТ, С-реактивный белок, глюкоза, показатели липидограммы; серологический скрининг на наличие вирусных гепатитов В и С) обследованию.

Выполнялись эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки из антрального и фундального отделов желудка, общее морфологическое, цитологическое, иммуногистохимическое исследование, гистиобактериоскопия.

Гистиобактериоскопия проводилась с помощью изучения мазков отпечатков со слизистой оболочки дистального отдела пищевода и антрального отдела желудка, окрашенных по Романовскому – Гимзе. Оценка степени обсемененности слизистой *H. pylori* осуществлялась по критериям, предложенным Л. И. Аруином (1993). Выделяли 3 степени обсемененности: I (легкая) – до 20 микробных тел в поле зрения, II (средняя) – от 20 до 50 микробных тел, III (тяжелая) – более 50 микробных тел (табл. 1).

Таблица 1  
Характер и степень обсемененности *H. pylori* при ХАГ

Степень обсемененности СОЖ <i>H. pylori</i>	Группы обследованных					
	1-я (n=35)		2-я (n=35)		3-я (n=40)	
	n	%	n	%	n	%
1-я степень	8/3	22,9*/8,6	7/4**	20/11,4**	8/2**	20,8/5**
2-я степень	12*/2**	34,3/5,9**	16/5**	45,7/14,3**	14*/1**	35,8*/2**
3-я степень	15*/-	42,8*/-	12/-	34,3**/-	18*/-	45*/-

*Примечание.* В числителе указаны показатели обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка до эрадикационной терапии, в знаменателе – спустя 2 месяца после эрадикации. \* –  $p < 0,05$  по сравнению со 2-й группой до эрадикации, \*\* –  $p < 0,05$  по сравнению со 2-й группой после эрадикации.

Средние значения ХС составили  $6,8 \pm 1,2$  ммоль/л, АЛТ –  $25 \pm 2,5$  МЕ/л, АСТ –  $28 \pm 1,2$  МЕ/л.

Для выявления апоптозных ядер исследуемый материал импрегнировали по Мозеру (1995). Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием моноклональных мышинных антител к маркеру пролиферирующих клеток *Ki-67* (1:100, Novocastra) и к антиапоптозному белку *Bcl-2* (1:100, Novocastra). Количество *Ki-67*- и *Bcl-2*-иммунопозитивных ядер клеток автоматически подсчитывалось в 10 рандомизированных полях зрения. При увеличении 320 цифровые данные пересчитывались на  $1 \text{ мм}^2$  с помощью

пакета прикладных морфометрических программ «Видеотест-Морфология 4.0».

Гибель клеток в форме апоптоза определяли по индексу апоптоза (IAPT) по формуле IAPT (%) = n (число апоптозных ядер, окрашенных по методу Мозера) / n (общее число ядер) × 100. Был введен показатель Ki-67/IAPT, характеризующий состояние клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ.

Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от схемы терапии. Первая группа (35 человек) получала розувастатин по 20 мг в сутки в комбинации с терапией первой линии (амоксциллин в суточной дозе 2000 мг + кларитромицин в суточной дозе 1000 мг + омепразол в суточной дозе 80 мг). Второй группе больных (35 человек) была назначена терапия первой линии без розувастатина. В третьей группе (40 пациентов) на фоне лечения розувастатином в дозе 20–40 мг в сутки достигалась нормализация уровней холестерина, а затем проводилась эрадикационная терапия первой линии. Продолжительность лечения инфекции *H. pylori* во всех группах составила 14 дней.

Математическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью статистического пакета программ «EXEL» в программе Excel Microsoft Office операционной системы Windows XP. В работе учитывались коэффициенты регрессии диагностической модели и значимости факторов по t-критерию Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** В большинстве случаев хронического атрофического гастрита определялись 2-я и 3-я степень бактериальной инвазии, особенно у пациентов 1-й и 3-й групп (табл. 1). При морфологическом исследовании слизистой оболочки желудка чаще верифицировались 2-я степень атрофических изменений и дисплазия эпителия 1-й и 2-й степени.

По данным иммуногистохимического исследования установлено, что в норме эпителиоциты желудка проявляют низкий потенциал пролиферативной и антиапоптозной активности. При этом NKi-67 составлял 1,25±0,34, а NBcl-2 – 0,95±0,47. IAPT соответствовал пролиферативной активности эпителиоцитов и был равен 0,38±0,03 (табл. 2). Во всех группах больных хроническим атрофическим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, отмечалось многократное увеличение вектора пролиферативной и антиапоптозной активности эпителиоцитов СОЖ и относительно низкое возрастание IAPT. Различные пропорции между активностью пролиферации и апоптозом обуславливали развитие и прогрессирование ХАГ (рис.).

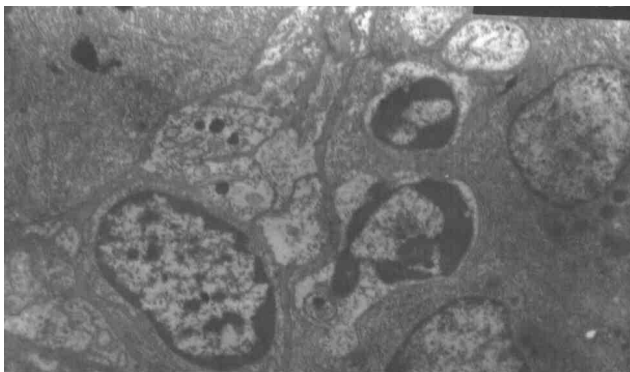


Рис. Слизистая оболочка антрального отдела желудка при хроническом атрофическом гастрите. Апоптоз ядра. Электронно-микроскопическая картина x 560

Иммуногистохимическое исследование, проведенное через 2 месяца после эрадикационной терапии, продемонстрировало значимое улучшение показателей клеточного обновления во всех группах больных. Отмечено резкое снижение пролиферативного потенциала эпителиоцитов СОЖ на фоне относительно небольшого сокращения IAPT. У пациентов также наблюдалось достоверное снижение антиапоптозной активности эпителиоцитов СОЖ (показателя NBcl-2). При этом результаты после эрадикации в 1-й и 3-й группах были лучше, чем у больных 2-й группы. Следует подчеркнуть, что у больных 3-й группы, по сравнению с 1-й и 2-й группами, регистрировалось достоверное снижение показателей пролиферации к концу периода наблюдения (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели клеточного обновления СОЖ антрального отдела у пациентов с ХАГ до и через 2 месяца после эрадикационной терапии**

Группы обследованных	Количество эпителиоцитов, иммунопозитивных к Ki-67, Bcl-2 на мм <sup>2</sup> СОЖ, IAPT и NKi-67/IAPT, (M±m)			
	NKi-67	NBcl-2	NKi-67/IAPT, 10 <sup>3</sup>	IAPT
Здоровые (n=20)	1,25±0,34	0,95±0,47	0,49±0,07	0,38±0,03
1-я группа (n=35)	12,43±2,62* 5,35±0,74*#	6,21±0,94* 4,42±0,68*#	9,52±1,12* 7,54±0,78*	0,67±0,02* 0,54±0,01*
2-я группа (n=35)	14,48±1,83* 7,29±1,46*	7,01±1,04* 6,23±0,63*	10,22±1,23* 8,24±0,75*	0,66±0,02* 0,58±0,02*
3-я группа (n=40)	11,92±2,47* 4,56±0,44*#	7,45±0,96* 3,23±0,58*#	11,12±0,98* 6,34±0,75*#	0,59±0,02* 0,42±0,02*#

*Примечание:* в числителе указаны показатели до эрадикационной терапии; в знаменателе – спустя 2 месяца после нее. \* – p<0,05 по сравнению со здоровыми; # – p<0,05 по сравнению со 2-й группой после эрадикации;  $\zeta$  – p<0,05 между 1-й и 3-й группами после эрадикации.

Улучшение показателей клеточного гомеостаза при достижении эрадикации *H. pylori* объясняется снижением активности воспалительных изменений в СОЖ и уменьшением альтеративных процессов, так как скорость пролиферации находится в прямой зависимости от степени повреждения клеток. При снижении пролиферативного потенциала уменьшается количество функционально и структурно незрелых клеток, клеток с поврежденным геномом, вследствие чего происходит снижение апоптоза.

Нормализации апоптоза также способствует уменьшение экспрессии антиапоптозной молекулы Bcl-2 во всех группах больных через 2 месяца после эрадикационной терапии. Необходимо отметить, что степень тяжести, объем атрофии и кишечной метаплазии в ходе лечения не изменялись. Частота встречаемости дисплазии I и II степени уменьшалась незначительно, что, вероятно, связано с ее воспалительным характером. Сокращение числа иммунопозитивных к Bcl-2 клеток у пациентов с хроническим гастритом после эрадикационной терапии подчеркивает потенциальную обратимость атрофии при длительном наблюдении.

В 1-й группе эрадикационная терапия приводила к элиминации *H. pylori* в 85,5 % случаев. У больных 2-й группы, получавших лечение без розувастатина, качество эрадикации было более низким, и элимина-

ции *H. pylori* удалось достичь только в 74,3 % случаев ( $p < 0,05$ ). В 3-й группе процент эрадикации был максимальным и составил 93 %.

**Заключение.** Полученные результаты подчеркивают важность участия холестерина в формировании антибиотикорезистентности при проведении эрадикационного лечения у пациентов с хроническим атро-

фическим гастритом и гиперхолестеринемией. Включение в схемы терапии статинов позволяет улучшить ее эффективность, особенно в случаях достижения целевых значений холестерина крови перед началом эрадикационных мероприятий.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### Литература/References

1. Tepes B., Kastelic M., Vujasinovic M., Lampic P., Seruga M. [et al.]. Helicobacter pylori treatment results in Slovenia in the period 2013–2015 as a part of European Registry on Helicobacter pylori Management. *Radiol Oncol.* 2017;52(1):1-6. <https://doi.org/10.1515/raon-2017-0055>
2. Papastergiou V., Mathou N., Licousi S., Evgenidi A., Paraskeva K. D. [et al.]. Seven-day genotypic resistance-guided triple Helicobacter pylori eradication therapy can be highly effective. *Ann. Gastroenterol.* 2018;31(1):1-7. <https://dx.doi.org/10.20524/aog.2017.0219>
3. Malfertheiner P., Megraud F., O'morain C. A., Gisbert J. P., Kuipers E. J. [et al.]. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2016;66(1):6-30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
4. Liou J., Chen C., Chen M., Chen C., Chang C. [et al.]. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of Helicobacter pylori: a multicentre, open-label, randomised trial. *The Lancet.* 2013;381(9862):205-213. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61579-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61579-7)
5. Thung I., Aramin H., Vavinskaya V., Gupta S., Park J. [et al.]. Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015;43(4):514-533. <https://doi.org/10.1111/apt.13497>
6. Papastergiou V., Georgopoulos S. D., Karatapanis S. Treatment of Helicobacter pylori infection: meeting the challenge of antimicrobial resistance. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(29):9898. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i29.9898>
7. Wang J., Tseng K., Hsu C., Liang C., Tai W. [et al.]. Association between Helicobacter pylori eradication and the risk of coronary heart diseases. *PLoS ONE.* 2018;13(1):e0190219. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190219>
8. 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. *J. Physiol. Pharmacol.* 2001;52(1):3-31.
9. Kang J. M., Kim N., Shin C. M., Lee H. S., Lee D. H. [et al.]. Predictive factors for improvement of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after helicobacter pylori eradication: a three-year follow-up study in Korea. *Helicobacter.* 2012;17(2):86-95. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2011.00918.x>
10. Kodama M., Murakami K., Okimoto T., Abe T., Nakagawa Y. [et al.]. Helicobacter pylori eradication improves gastric atrophy and intestinal metaplasia in long-term observation. *Digestion.* 2012;85:126-130. <https://doi.org/10.1159/000334684>
11. Liao W. C., Huang M. Z., Wang M. L., Lin C. J., Lu T. L. [et al.]. Statin decreases Helicobacter pylori burden in macrophages by promoting autophagy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;6. Available at: [www.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2016.00203](http://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2016.00203). Accessed March 2, 2019. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00203>
12. Wunder C., Churin Y., Winau F., Warnecke D., Vieth M. [et al.]. Cholesterol glucosylation promotes immune evasion by Helicobacter pylori. *Nat. Med.* 2006;12(9):1030-1038. <https://doi.org/10.1038/nm1480>
13. Murata-Kamiya N., Kikuchi K., Hayashi T., Higashi H., Hatakeyama M. Helicobacter pylori exploits host membrane phosphatidylserine for delivery, localization, and pathophysiological action of the CagA oncoprotein. *Cell. Host. Microbe.* 2010;7(5):399-411. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2010.04.005>
14. Lai C. H., Hsu Y. M., Wang H. J., Wang W. C. Manipulation of host cholesterol by Helicobacter pylori for their beneficial ecological niche. *Biomedicine (Taipei).* 2013;3(1):27-33. <https://doi.org/10.1016/j.biomed.2012.12.002>
15. Lai C., Wang H., Chang Y., Hsieh W., Lin H. [et al.]. Helicobacter pylori CagA-mediated IL-8 induction in gastric epithelial cells is cholesterol-dependent and requires the C-terminal tyrosine phosphorylation-containing domain. *FEMS Microbiol. Lett.* 2011;323(2):155-163. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2011.02372.x>
16. Wang H. J., Cheng W. C., Cheng H. H., Lai C. H., Wang W. C. Helicobacter pylori cholesteryl glucosides interfere with host membrane phase and affect type IV secretion system function during infection in AGS cells. *Mol. Microbiol.* 2011;83(1):67-84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2011.07910.x>
17. Terebiznik M., Raju D., Vázquez C., Torbricki K., Kulkarni R. [et al.]. Effect of Helicobacter pylori's vacuolating cytotoxin on the autophagy pathway in gastric epithelial cells. *Autophagy.* 2009;5(3):370-379. <https://doi.org/10.4161/aut.5.3.7663>
18. Wang Y. H., Wu J. J., Lei H. Y. The autophagic induction in Helicobacter pylori-infected macrophage. *Exper. Biol. Med.* 2009;234(2):171-180. <https://doi.org/10.3181/0808-rm-252>
19. Cheng J., Ohsaki Y., Tauchi-Sato K., Fujita A., Fujimoto T. Cholesterol depletion induces autophagy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006;351(1):246-252. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.10.042>
20. Deretic V., Saitoh T., Akira S. Autophagy in infection, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology.* 2013;13(10):722-737. <https://doi.org/10.1038/nri3532>
21. Lai C., Su J., Lin Y., Chang C., Feng C. [et al.]. Involvement of cholesterol in Campylobacter jejuni cytolethal distending toxin-induced pathogenesis. *Future Microbiol.* 2015;10(4):489-501. <https://doi.org/10.2217/fmb.14.119>
22. Alzahrani S., Lina T. T., Gonzalez J., Pinchuk I. V., Beswick E. J., Reyes V. E. Effect of Helicobacter pylori on gastric epithelial cells. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(36):12767. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i36.12767>
23. Ashktorab H., Dashwood R., Dashwood M., Zaidi S., Hewitt S. [et al.]. H.pylori-induced apoptosis in human gastric cancer cells mediated via the release of apoptosis-inducing factor from mitochondria. *Helicobacter.* 2008;13(6):506-517. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2008.00646.x>
24. Beswick E. J., Pinchuk I. V., Suarez G., Sierra J. C., Reyes V. E. Helicobacter pylori CagA-dependent macrophage migration inhibitory factor produced by gastric epithelial cells binds to CD74 and stimulates procarcinogenic events. *J. Immunol.* 2006;176(11):6794-6801. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.11.6794>
25. Aayed D. B., Khabir A., Abid M., Bayroui M. I., Gargouri A. [et al.]. Clinicopathological and prognostic significance of p53, Ki-67, and Bcl-2 expression in Tunisian gastric adenocarcinomas. *Acta Histochem.* 2014;116(8):1244-1250. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2014.07.008>

### Сведения об авторах:

Киреева Наталья Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета; тел.: 89162833787; e-mail: [kireeva\\_nat@inbox.ru](mailto:kireeva_nat@inbox.ru)

Свистунов Андрей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, первый проректор;  
тел.: 8(495)622-98-08; e-mail: svistunov@sechenov.ru

Осадчук Михаил Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии  
лечебного факультета; тел.: 89160712626; e-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru

© Л. Н. Елисеева, Н. А. Самородская, 2020  
УДК 616.12-009.12:616.12-008.331.1:616-08  
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15003>  
ISSN – 2073-8137

## **МНОГОУРОВНЕВЫЙ АНАЛИЗ НАРУШЕНИЙ РЕГУЛЯТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ КАК ОСНОВА ВЫБОРА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ (ЧАСТЬ I). ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА РАЗНЫХ УРОВНЯХ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

**Л. Н. Елисеева, Н. А. Самородская**

**Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар,  
Российская Федерация**

## **MULTILEVEL ANALYSIS OF REGULATORY MECHANISM DISORDERS AS A PRINCIPLE FOR INDIVIDUAL ANTIHYPERTENSIVE THERAPY CHOICE IN PATIENTS WITH HYPERTENSION (PART I). ASSESSMENT OF VIOLATIONS IN ARTERIAL BLOOD PRESSURE REGULATION SYSTEM AT DIFFERENT LEVELS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION**

**Eliseeva L. N., Samorodskaya N. A.**

**Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation**

В работе проведена оценка нарушений уровней системы регуляции артериального давления (АД) у больных гипертонической болезнью (ГБ). Включены 277 больных с ГБ II стадии в возрасте  $58,6 \pm 6,4$  лет. Изучены особенности нарушений механизмов системы регуляции АД на выделенных уровнях: интегративном, вегетативном, органном, периферическом. *На периферическом уровне* отмечали увеличение процента встречаемости патологических типов микроциркуляции (спастического, стазического); *на органном уровне* – изменение морфометрических и скоростных параметров ( $\Delta S$ , увеличение линейной скорости почечного кровотока); *на вегетативном уровне* – по результатам значений индекса вагосимпатического взаимодействия (ИВСВ) выделение типов вегетативной регуляции: смешанного ( $0,95 < \text{ИВСВ} < 1,05$ ), парасимпатического ( $\text{ИВСВ} < 0,95$ ), симпатикотонического ( $1,05 < \text{ИВСВ}$ ); *на интегративном уровне* в зависимости от уровня индекса регуляторно-адаптивного статуса (ИРАС): высокий ( $60,0 < \text{ИРАС}$ ), средний (ИРАС от 31 до 59), низкий ( $\text{ИРАС} < 30$ ). Таким образом, регуляция АД осуществляется на основе иерархической соподчиненности интегративного, вегетативного, органного, периферического уровней. Такой подход делает возможной оценку вклада каждого в развитие ГБ с определением наиболее оптимальных методов коррекции.

*Ключевые слова: артериальное давление, интеграция уровней регуляции артериального давления*

We evaluated the violations in the regulation of arterial blood pressure (ABP) in patients with the hypertonic disease (HD). The study involved 277 patients with HD of II degree at the age of  $58.6 \pm 6.4$  years. ABP regulation was studied at different levels such as integrative, vegetative support, organ, peripheral. The violation of ABP disease regulation mechanisms at the peripheral level is presented by the pathological types of microcirculation; at the organ level – by morphometric shifts and change of high-speed parameters ( $\Delta S$  change, increase in linear speed of a kidney blood flow); at the vegetative level depending on the indices of vagosympathetic interrelation (IVSI) we defined types of vegetative regulation (sympathicotonic ( $1.05 < \text{IVSI}$ ), parasympathetic ( $\text{IVSI} < 0.95$ ) and mixed ( $0.95 < \text{IVSI} < 1.05$ )); at the integrative level depending on the index of regulatory adaptive status (IRAS): high ( $60.0 < \text{IRAS}$ ), mild (IRAS from 31 to 59), low (IRAS  $< 30$ ). Thereby ABP regulation is provided on the basis of hierarchy of integrative, vegetative, organ and peripheral levels. This approach allows to evaluate the contribution of each level of regulation for HD development and to define the most optimal correction approach.

*Keywords: blood pressure, integration for arterial pressure regulation levels*