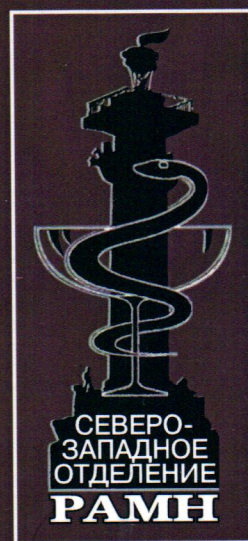


# МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОФИЦИАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК

ISSN 1608-4101



2013



## СТАТЬИ

УДК 616-056.52

© Барышникова Н. В., Балуква Е. В., 2013

**HELICOBACTER PYLORI И ОЖИРЕНИЕ****Барышникова Н. В., Балуква Е. В.**Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова,  
Санкт-Петербург, Россия

Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы, Санкт-Петербург, Россия

First St-Petersburg State Medical University n.a. I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia

St-Petersburg State Budget Healthcare Institution «City hospital of Saint venerable Martyr Elizabeth»,  
St. Petersburg, Russia**HELICOBACTER PYLORI AND OBESITY****Baryshnikova N. V., Balukova E. V.**Контакт: Барышникова Н. В. [baryshnikova\\_nv@mail.ru](mailto:baryshnikova_nv@mail.ru)

В данной статье представлены основные патогенетические аспекты развития ожирения в условиях пресистенции инфекции *Helicobacter pylori*, а также механизмы влияния эрадикационной терапии на массу тела.

In this article the main pathogenetic aspects of development of obesity in *Helicobacter pylori*-infected patients are presented. Also mechanisms of influence of eradication therapy on the body mass.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, грелин, лептин.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, grelin, leptin.

Открытые в последние десятилетия механизмы регуляции аппетита и адипостаза изменили представления о регуляции процессов накопления и утилизации энергетических запасов в организме. Среди веществ, в значительной мере регулирующих указанные механизмы, выделяются адипокины (гормоны, вырабатываемые в жировой ткани) и гастроинтестинальные пептиды. В настоящее время жировая ткань рассматривается как орган, продуцирующий широкий спектр гормонов, 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 высказывают 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 (Martin S. S., 2008).

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 обуславливает 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 адренотропного 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 распро-



странен 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. Низкий уровень грелина рассматривается как фактор риска диабета 2-го типа и гипертензии. 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.

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 к воздействию таких повреждающих факторов, как кислота, пепсин, желчные кислоты (Kendall B. J., 2008). В исследованиях на экспериментальных животных показано, что применение лептина не только ингибирует формирование язвы, но и стимулирует рост клеток эзофагеальной аденокарциномы (Francois F. J., 2008). Таким образом, лептин отвечает за гомеостаз слизистой оболочки желудка и пищевода и за патологическую пролиферацию.

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 выдвигали

гипотезу, что колонизация микроорганизма в желудке уменьшает циркулирующие уровни гормонов (Stec-Michalska K., 2009). В других работах также показано, что уровень грелина различается у *H. pylori*-негативных и *H. pylori*-позитивных пациентов, и наименьшую его концентрацию имеют пациенты с хроническим гастритом, ассоциированным с инфекцией *H. pylori* (Konturek P. C., 2005; Isomoto H., 2005). При этом тенденция к более высокому уровню грелина отмечается у пациентов с *cagA* негативными штаммами *H. pylori* (Stec-Michalska K., 2009).

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 (Liew P. L., 2006; Новоселя Н. В., 2009). В исследовании N. Salles, A. Ménard и соавт. (2006) также показано, что у пожилых пациентов при наличии железистой атрофии отмечается снижение уровня желудочного лептина и грелина. Таким образом, инфекция *H. pylori* может способствовать меньшему потреблению пищи у этой категории больных (Salles N., 2006). Кроме того, выявлены гендерные различия в уровне циркулирующего грелина у *H. pylori*-позитивных пациентов. В исследовании С. Н. Chuang и соавт. (2009) показано, что мужчины, инфицированные *H. pylori*, имеют более низкий уровень грелина, чем женщины ( $p < 0,001$ ).

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 (Suzuki H., 2004).

В ряде работ оценивалось влияние эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* на уровень грелина. Японскими исследователями получены данные, что эради-



кация инфекции *H. pylori* приводит к повышению распространенности гиперлипидемии и ожирения. В работе Т. Kamada обследованы 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 натошаковой глюкозы, лептина и мочевой кислоты. Уровень гликолизированного гемоглобина существенно не изменился. Частота гиперхолестеринемии после эрадикации повысилась почти с 30% до 58% после эрадикации, гиперглицидемии соответственно с 28% до 44%, а ожирения с 12% до 22%. В группе контроля вышеописанные параметры не изменились (Stec-Michalska K., 2009).

В исследовании L. Pacifico, C. Anania (2008) оценивалось влияние эрадикационной терапии *H. pylori* инфекции на базальный уровень лептина и грелина у детей в препубертатный период. 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 (Masaoka T., 2005; Pacifico L., 2008).

В другом исследовании получены противоположные данные, указывающие, что уровень желудочного грелина значительно возрастает после заживления язвы желудка или двенадцатиперстной кишки и курса эрадикационной терапии. Параллельно

этим изменениям показатели по визуальной-аналоговой шкале голода и шкале ожидаемого потребления пищи были значительно повышены. Восстановление уровней тканевого грелина и улучшение статуса потребления пищи достигалось заживлением язвы и проведением эрадикационной терапии (Jang E. J., 2008). Таким образом, эрадикация инфекции *H. pylori* улучшает аппетит и способствует повышению ИМТ, однако статистически значимых взаимосвязей между уровнем сывороточного грелина у *H. pylori*-позитивных пациентов и ожирением не установлено (Jeffery P. L., 2011).

В связи с этим, ряд исследователей изучали взаимосвязь *H. pylori* инфекции и уровня плазменного грелина в зависимости от ИМТ. Было обследовано 800 студентов-добровольцев, не имеющих значимых различий в росте и ИМТ, и показано, что *H. pylori* инфекция ассоциировалась с уменьшением уровня грелина независимо от пола и ИМТ (Shiotani A., 2005; Gao X. Y., 2009).

В работе Н. В. Новоселя (2009) впервые выявлена отрицательная связь между содержанием грелина, гормоном аппетита и уровнем натошаковой гликемии, а также уровнем антител к *H. pylori*, что соответствует гипотезе о снижении аппетита на фоне персистенции *H. pylori*. При корреляционном анализе были выявлены антагонистические 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 (Isomoto H., 2005).

В целом, в настоящее время нет убедительных доказательств влияния *H. pylori* на массу тела. Но вместе с тем, известно, что наибольший удельный вес лиц с повышенной массой тела отмечается в странах, успешно применяющих современные схемы эрадикации *H. pylori* (Jang E. J., 2008).

Таким образом, изучение гормонального профиля адипокинов пациентов, инфицированных *H. pylori*, может, во-первых, пролить свет на регуляцию массы тела в целом, а во-вторых, диетические рекомендации и регуляция массы тела способны предотвратить у них часто неминуемое рецидивирование болезни.



## Литература

1. Новоселя Н. В. Состояние пищевого статуса и адипокино-цитокинового гомеостаза у больных с хроническими заболеваниями гастропанкреатодуоденального комплекса: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05: защищена 27.11.09 / Н. В. Новоселя. — Владикавказ, 2009. — 40 с.
2. Circulating ghrelin/obestatin ratio in subjects with *Helicobacter pylori* infection / X. Y. Gao, H. Y. Kuang, X. M. Liu et al. // Nutrition. — 2009. — Vol. 25(5). — P. 506–511.
3. Effects of *Helicobacter pylori* infection on gut appetite peptide (leptin, ghrelin) expression in elderly inpatients / N. Salles, A. Ménard, A. Georges et al. // J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci. — 2006. — Vol. 61 (11). — P. 1144–1150.
4. Eradication of *Helicobacter pylori* increases the incidence of hyperlipidaemia and obesity in peptic ulcer patients / T. Kamada, J. Hata, H. Kusunoki et al. // Dig Liver Dis. — 2005. — Vol. 37. — P. 39–43.
5. Gastric ghrelin expression associated with *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis in obese patients / P. L. Liew, W. J. Lee, Y. C. Lee, W. Y. Chen // Obes Surg. — 2006. — Vol. 16(5). — P. 612–619.
6. Gastric ghrelin in relation to gender, stomach topography and *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients / K. Stec-Michalska, S. Malicki, B. Michalski et al. // World J Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15 (43). — P. 5409–5917.
7. Gender difference of circulating ghrelin and leptin concentrations in chronic *Helicobacter pylori* infection / C. H. Chuang, B. S. Sheu, H. B. Yang et al. // Helicobacter. — 2009. — Vol. 14(1). — P. 54–60.
8. *Helicobacter pylori* and overweight status in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / I. Cho, M. J. Blaser, F. François et al. // Am J Epidemiol. — 2005. — Vol. 162 (6). — P. 579–584.
9. *Helicobacter pylori* infection is associated with reduced circulating ghrelin levels independent of body mass index / A. Shiotani, T. Miyaniishi, N. Uedo, H. Iishi // Helicobacter. — 2005. — Vol. 10 (5). — P. 373–378.
10. Impact of *Helicobacter pylori* infection on ghrelin and various neuroendocrine hormones in plasma / H. Isomoto, H. Ueno, Y. Nishi, C. Y. Wen // World J Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11. — P. 1644–1648.
11. Involvement of *Helicobacter pylori* infection in neuro-hormonal control of food intake / P. C. Konturek, M. Cześnikiewicz-Guzik, W. Bielanski, S. J. Konturek // J. Physiol Pharmacol. — 2006. — Vol. 57(5). — P. 67–81.
12. Jeffery P. L. Endocrine impact of *Helicobacter pylori*: Focus on ghrelin and ghrelin o-acyltransferase / P. L. Jeffery, M. A. McGuckin, S. K. Linden // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17 (10). — P. 1249–1260.
13. Long-term effects of *Helicobacter pylori* eradication on circulating ghrelin and leptin concentrations and body composition in pre-pubertal children // L. Pacifico, C. Anania, J. F. Osborn et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2008. — Vol. 158 (3). — P. 323–332.
14. Long-term strict monitoring of plasma ghrelin and other serological markers of gastric diseases after *Helicobacter pylori* eradication / T. Masaoka, H. Suzuki, H. Imaeda et al. // Hepatogastroenterology. — 2005. — Vol. 52(61). — P. 1–4.
15. Martin S. S. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity related cardiovascular disease / S. S. Martin // J. Am. Coll Cardiol. — 2008. — Vol. 52(15). — P. 1201–1210.
16. 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 / H. Suzuki, T. Masaoka, H. Hosoda et al. // Hepatogastroenterology. — 2004. — Vol. 51(59). — P. 1249–1254.
17. Study of Digestive health. Leptin and the of Barrets oesophagus / B. J. Kendall, G. A. Macdonald, N. K. Hayward et al. // Gut. — 2008. — Vol. 57(4). — P. 448–454.
18. The association of gastric leptin with oesophageal inflammation and metaplasia / F. J. Francois, A. J. Roper, Z. Goodman et al. // Gut — 2008. — Vol. 57. — P. 16–24.
19. The influence of the eradication of *Helicobacter pylori* on gastric ghrelin, appetite, and body mass index in patients with peptic ulcer disease / E. J. Jang, S. W. Park, J. S. Park et al. // J. Gastroenterol Hepatol. — 2008. — Vol. 23(2). — P. 278–285.