



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-90-94

УДК: 616.36–003.826

ББК 54.135

Влияние инфекции *Helicobacter pylori* на течение неалкогольной жировой болезни печени

Лазебник Л. Б.¹, Тарасова Л. В.^{2,3}, Комарова Е. А.², Бусалаева Е. И.^{2,4}

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А. И. Евдокимова», г. Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия

³ БУВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», г. Сургут, Россия

⁴ ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, г. Чебоксары, Россия

Effect of *Helicobacter pylori* infection on the course of nonalcoholic fatty liver disease

L. B. Lazebnik¹, L. V. Tarasova^{2,3}, E. A. Komarova², E. I. Busalayeva^{2,4}

¹ FSEBI of HE "A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

² FSEBI of HE "The Ulianov Chuvash State University", Cheboksary, Russia

³ El of HE "The Surgut State University", Surgut, Russia

⁴ SAI APE "Postgraduate Medical Institute" of the Ministry of Health of the Chuvash Republic, Cheboksary, Russia

Для цитирования: Лазебник Л. Б., Тарасова Л. В., Комарова Е. А., Бусалаева Е. И. Влияние инфекции *Helicobacter pylori* на течение неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;172(12): 90–94. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-90-94

For citation: Lazebnik L. B., Tarasova L. V., Komarova E. A., Busalayeva E. I. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the course of nonalcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;172(12): 90–94. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-90-94

✉ **Corresponding author:**

Тарасова

Лариса Владимировна

Larisa V. Tarasova
tlarisagast18@mail.ru

Тарасова Лариса Владимировна, кафедра факультетской и госпитальной терапии, д.м.н, заведующая кафедрой; кафедра внутренних болезней, профессор; член Президиума Общероссийской общественной организации «Российское научное медицинское общество терапевтов»

Комарова Екатерина Анатольевна, кафедра факультетской и госпитальной терапии, аспирант

Лазебник Леонид Борисович, кафедра поликлинической терапии лечебного факультета, д.м.н., профессор, президент Научного общества гастроэнтерологов России

Бусалаева Елена Исааковна, кафедра факультетской и госпитальной терапии, к.м.н, доцент

Larisa V. Tarasova, Head of Department of faculty and hospital therapy, MD, Professor; Department of internal diseases, Professor; Member of the Presidium of the All-Russian Public Organization "Russian scientific medical association of general practitioners"; Scopus ID: 35777248600, <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689>

Ekaterina A. Yakovleva, Post-graduate; <https://orcid.org/0000-0002-8311-5801>

Leonid B. Lazebnik, Department of polyclinic therapy, MD, Professor; the President of the Scientific society of gastroenterologists of Russia; Scopus ID: 7005446863

Elena I. Busalayeva, Ph.D. (Medicine), senior lecturer of the Department of Intermediate and Advanced Therapy; senior lecturer of the Department of Therapy and Family Medicine; <https://orcid.org/0000-0001-7313-0365>

Резюме

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в мире неуклонно растет, превратив ее за последнее десятилетие в самую распространенную патологию печени. Являясь мультидисциплинарной проблемой, НАЖБП привлекает внимание специалистов различных профилей. Особый интерес вызывает прояснение основных

звеньев патогенеза неалкогольной жировой болезни печени, в том числе вопрос влияния эндогенной микрофлоры на возникновение и течение заболевания. В обзоре приведены современные данные, подтверждающие наличие взаимосвязи между инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) и НАЖБП. Доказано, что успешная эрадикация *H. Pylori*, замедляет процессы фиброобразования в печени, снижает уровень провоспалительных маркеров и улучшает инсулинорезистентность.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, *Helicobacter pylori*, инсулинорезистентность, эрадикация

Summary

The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the world steadily increases, turning it into a most prevalent liver disease in the last decade. NAFLD is a multidisciplinary problem, it attracts the attention of specialists of different specialities. Especially interesting is the clarification of the main links of the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease, including the effect of endogenous microflora on the occurrence and course of disease. Modern information is represented in the review, it confirm the association between *Helicobacter pylori* infection (*H. pylori*) and NAFLD. It has been proven that successful eradication of *H. pylori* detains the fibrosis in the liver, reduces the level of proinflammatory markers, and improves insulin resistance.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, *Helicobacter pylori*, insulin resistance, eradication

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала одним из наиболее распространенных заболеваний в мире. В настоящее время существует большое количество публикаций, описывающих распространенность НАЖБП в общей популяции. Данные полученные с помощью визуальных методов диагностики свидетельствуют, что НАЖБП встречается 25,24% населения в мире (22,10–28,65% с вероятностью 95%). Самая высокая распространенность заболевания характерна для стран Ближнего Востока (31,79%) и Южной Америке (30,45%), тогда как самая низкая распространенность в Африке (13,48%) [1].

В России по данным клинико-эпидемиологического исследования DIREG1, проведенного в 2007–2008 гг., распространенность НАЖБП среди амбулаторных пациентов составила 26%. Через 7 лет, по данным исследования DIREG 2, распространенность заболевания составила уже 37% [2].

НАЖБП является мультидисциплинарной проблемой и вызывает большой интерес, как со стороны терапевтов, так и со стороны гастроэнтерологов, эндокринологов, кардиологов, хирургов, специалистов диагностического профиля и профилактической медицины. Среди пациентов с верифицированной НАЖБП отмечаются более высокие показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Кроме того, в группе пациентов с криптогенных циррозов печени, как и среди пациентов с НАЖБП существенно выше распространенность сахарного диабета 2 типа, ожирения и метаболического синдрома, поэтому НАЖБП обоснованно предполагается причиной большинства криптогенных циррозов (в иностранной литературе встречается термин «горевшая» НАЖБП) [1].

Единого хорошо изученного механизма развития НАЖБП не существует – он является сложным многофакторным процессом [4]. В качестве главного звена заболевания рассматриваются инсулинорезистентность и изменение профиля гормонов-регуляторов жирового обмена [5, 6, 7].

С большой долей уверенности можно предположить существование множества других факторов, влияющих на возникновение и течение заболевания, патогенетическое значение которых еще мало изучено.

Большой исследовательский интерес представляют вопросы влияния эндогенной микрофлоры на возникновение и течение НАЖБП. Известно, что липополисахариды клеточной стенки кишечной микрофлоры, попадая в портальный кровоток, вызывают иммунно-опосредованную воспалительную реакцию и усиление процессов фиброобразования в печени [8]. Одним из самых распространенных представителей эндогенной микрофлоры человека является *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), который в настоящее время является высоко распространенным грамотрицательным микробом желудочно-кишечного тракта человека [9]. Распространенность инфекции очень вариабельна по отношению к географическому положению, этнической принадлежности, возрасту и социально экономическим факторам – она высока в развивающихся страна и ниже в развитых [6].

По данным Seung Joo Kang [10] между колонизацией слизистой желудка человека хеликобактерной инфекцией и НАЖБП существует прямая связь. Распространенность (НАЖБП) была достоверно выше у лиц инфицированных *H. pylori*, по сравнению с *H. pylori*-отрицательными обследованными ($33,5 \pm 1,8\%$ против $26,1 \pm 1,7\%$, $p < 0,001$), причем доказано, что взаимосвязь инфекции *H. pylori* связана с повышенным риском развития НАЖБП у всех национальностей.

Наиболее цитотоксичным антигеном *H. pylori* является *cytotoxin associated gene* (CagA). Штаммы бактерий, которые экспрессируют CagA, отличает большая агрессивность, они вызывают 80–100% язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки и 94% случаев развития аденокарциномы желудка. Штаммы *H. pylori*, не продуцирующие CagA эффекторные белки, ассоциируются с атрофическим гастритом или латентным течением

инфекции. В исследовании SeungJooKang, HwaJung Kim, Donghee Kim, AijazAhmed [10] обнаружили, что только инфекция CagA отрицательным *H. pylori* была достоверно ассоциирована с НАЖБП. Среди *H. pylori* инфицированных пациентов, распространенность НАЖБП была значительно выше у CagA-отрицательных, чем у CagA-положительных пациентов ($36,4 \pm 2,4\%$ против $31,1 \pm 2,3\%$, $P < 0,001$).

Наличие Т-регуляторных клеток (T-reg) в слизистой оболочке желудка у *H. pylori*-инфицированных испытуемых свидетельствовало об их участии в подавлении мукозального иммунного ответа, что способствует персистенции инфекции и возникновению *H. pylori*-индуцированного гастрита. Снижение риска астмы и аллергии в популяциях, инфицированных *H. pylori*, по-видимому, связано с индукцией t-reg ответов. Т-регуляторные клетки играют важную роль в регуляции воспалительных процессов при НАЖБП. Высоко стимулированная регуляторная иммунная система в условиях CagA может быть причиной того, что только CagA отрицательная *H. pylori* инфекция связана с НАЖБП [10].

В своем исследовании Doganetal. показали, что жировой гепатоз, определяемый ультразвуковым методом, чаще наблюдался у *H. pylori* положительных пациентов, однако в исследовании не были учтены другие метаболические аспекты [11].

В случае нарушения проницаемости кишечной стенки в портальном кровотоке увеличивается количество липополисахаридов грамотрицательных бактерий, что вызывает повышение в печени цитокинов, индуцированных бактериальными эндотоксинами. Таким образом, бактериальные компоненты и цитокины усиливают воспаление и фиброз печени. Mieleetal. установили, что у пациентов с НАЖБП, повышена проницаемость кишечника и преобладает избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, что коррелирует с тяжестью стеатоза, но не с наличием стеатогепатита [12]. Известно, что *H. pylori* колонизирует не только эпителий желудка и двенадцатиперстной кишки, но и желчный эпителий. Таким образом, колонизация *H. pylori* может увеличить количество липополисахаридов и эндотоксинов в портальной циркуляции, что в свою очередь усиливает печеночное воспаление и фиброз.

Хорошо известно, что даже хроническое субклиническое воспаление ассоциировано с сердечно-сосудистыми заболеваниями [13]. Длительно текущая инфекция *H. pylori* индуцирует «состояние воспаления», стимулируя избыточное высвобождение провоспалительных цитокинов и вазоактивных веществ, таких как интерлейкин (IL)-6, IL-8, IL-1 β и ФНО- α . Фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) является ключевым медиатором как прямого, так и косвенного влияния инфекции *H. pylori* на НАЖБП [14]. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов может способствовать фосфорилированию сериновых остатков на рецепторе инсулина, что приводит к снижению его действия. ФНО- α мешает сигналам инсулина, способствуя гепатозу, и может играть провоспалительную роль в патогенезе НАЖБП. Кроме того, ФНО- α может ускорить ход липолиза, ведя к увеличению свободных жирных кислот, что может приводить

к дисфункции гепатоцитов, включая усиление окислительного стресса, индукцию дисрегуляции эндоплазматического ретикулума и последующую экспрессию провоспалительных цитокинов [14].

Инсулинорезистентность может быть еще одним возможным объяснением связи между *H. pylori* и НАЖБП. Инсулинорезистентность является ключевым фактором, как метаболического синдрома, так и НАЖБП. Согласно литературному обзору Polyzos S. A. и др. [15], проведенному по данным PubMed и Кокрановского реестра были рассмотрены 9 исследований с общим количеством обследованных в 2120 участников. Для количественной оценки инсулинорезистентности во всех исследованиях использовалась модель (НОМА-IR). Было показано, что существует тенденция к положительной связи между инфекцией *H. pylori* и инсулинорезистентностью, подтвержденная регрессионным анализом. Polyzosetal. сообщают, что более высокие показатели анти-*H. Pylori* IgG наблюдались в группе НАЖБП ($n = 28$) по сравнению со здоровой контрольной группой ($n = 25$).

В исследовании Polyzosetal. [15] показали, что у пациентов с НАЖБП, подверженных биопсии, уровень инсулина и (ФНО)- α были выше по сравнению с контролем. Кроме того, они показали, что у *H. pylori*-позитивных пациентов риск сердечно-сосудистых заболеваний был повышен, то есть хеликобактерная инфекция увеличивает уровень фибриногена как независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. Метаболический синдром, связанный с *H. pylori*, может также влиять на патофизиологию сердечно-сосудистых заболеваний через несколько механизмов, таких как участие ФНО- α в развитии атеросклероза и острого нарушения мозгового кровообращения, фибрилляции предсердий. Факторами, увеличивающими общую смертность при сочетании инфекции *H. pylori* и НАЖБП, являются диабет, гипертония и курение.

Среди желудочно-кишечных гормонов, участвующих в патогенезе инсулинорезистентности настоящее время изучаются следующие: лептин, грелин, соматостатин и гастрин [16]. На клеточном уровне, нарушение выработки грелина в желудке связано со снижением грелин-иммунореактивных клеток в слизистой оболочке пациентов с хроническим *H. pylori* ассоциированным гастритом. Инфекция увеличивает базальную и стимулированную секрецию гастринина, образование соматостатина, что приводит к нарушению регуляции уровня инсулина [17].

Исследования о влиянии эрадикации *H. pylori* на метаболический синдром и НАЖБП немногочисленны и противоречивы. Проспективное исследование [18] показало, что в группе пациентов с успешной эрадикацией *H. pylori* уровень общего адипонектина достоверно повышался через 12 недель после завершения лечения. Это исследование показало, что эрадикация может оказать благотворное влияние на динамику метаболического риска за счет повышения уровня адипонектина. В другом мелкомасштабном рандомизированном исследовании [19], напротив, было показано, что изменение образа жизни плюс эрадикация *H. pylori* не приводила к значительным различиям

в содержании жира в печени, определяемым ультразвуковым методом, по сравнению с аналогичным показателем в случае изолированной модификации образа жизни пациента (соблюдение диеты). Необходимы дальнейшие независимые большие проспективные исследования для подтверждения влияния эрадикации *H. pylori* на НАЖБП.

Проведенный анализ литературных данных позволяет констатировать имеющуюся взаимосвязь инфекции *H. pylori* и НАЖБП. Доказано, что успешная эрадикация *H. pylori*, во-первых, замедляет процессы фиброобразования в печени, что объективно доказано более лучшими результатами по шкале оценки фиброза печени и индекса неалкогольного стеатогепатита (HSENSI), основывающегося на концентрации в сыворотке крови гомоцистеина, аспаратаминотрансферазы, скорости оседания

эритроцитов) [18]; во-вторых, снижает уровень фибриногена, увеличивает уровень липопротеинов высокой плотности, значительно снижает уровень С-реактивного белка [20], в-третьих, улучшает гомеостаз и инсулинорезистентность и способна оказывать положительное влияние на развитие/прогрессирование НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний путем ингибирования различных проинфламаторных и провоспалительных агентов.

Таким образом, вопросы патогенеза НАЖБП остаются во многом открытыми и представляют большой интерес для исследователей. Актуальность подкрепляется перспективой использования патогенетических препаратов для лечения НАЖБП с целью замедления прогрессирования заболевания, повышения качества жизни и увеличения ее продолжительности.

Литература | References

1. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. Vol. 67, № 1, 2018
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73–84.
3. Choi D. H. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery disease in Koreans. *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19 (38). P. 6453–6457.
4. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации (под ред. акад. РАН, проф. В. Т. Ивашкина). М.: РОПИП, 2015. *Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Pavlov Ch. S. et al.* Diagnostika i lechenie nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni (klinicheskie rekomendatsii) [Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (clinical recommendations)]. Moscow, 2015, 32 p.
5. Ивашкин В. Т., Маевская М. В. Липотоксичность и другие метаболические нарушения при ожирении // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии – 2010. –1. – С. 4–13 13. *Ivashkin V. T., Maevskaya M. V.* Lipotoksichnost' i drugie metabolicheskie narushenii pri ozhireнии [Lipototoxicity and metabolic disorders at obesity]. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology, 2010, no. 1, pp. 4–13.
6. Brunt E. M. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* – 2004. – Vol.24. – P. 3–20 14.
7. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50. – P. 1844–50.
8. Ивашкин В.Т., Драпкина О. М., Маев И. В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // РЖГГК. 2015. № 6. С. 31–41. *Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Maev I. V.* Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni u patsientov ambulatorno – poliklinicheskoi praktiki v Rossiiskoi Federatsii: rezul'taty issledovaniya DIREG 2 [Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results]. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology, 2015, no. 6, pp. 31–41.
9. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / под ред. В. Т. Ивашкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 208 с. *Ivashkin V. T.* Clinical Recommendations. Gastroenterology. Moscow, 2006, 208 p.
10. Seung Joo Kang, Hwa Jung Kim, Donghee Kim, Aijaz Ahmed. Association between cagA negative *Helicobacter pylori* status and nonalcoholic fatty liver disease. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202325>
11. Dogan, Z., Filik, L., Ergul, B., Sarikaya, M., and Akbal E. (2013). Association between *Helicobacter pylori* and liver-to-spleen ratio: a randomized-controlled single-blind study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 25, 107–110. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283590c10
12. Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009; 49:1877–1887.
13. Руф Р. Р. Роль воспаления в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых событий. Сибирское медицинское обозрение. Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск). ISSN: 1819–9496 eISSN: 2500–0136. *Ruf R. R.* Rol vospaleniya v razvitii ateroskleroza i serdechno-sosudistykh sobyitii. [The role of inflammation in the development of atherosclerosis and cardiovascular events]. Sibirskoye meditsinskoye obozreniye – Siberian medical review, 2015, no 6, pp. 23–29.
14. Decebal Popescu, Dan Andronescu, Petru Aurel Babeş. Association Between *Helicobacter Pylori* Infection and Insulin Resistance: A Systematic Review. doi: 10.1515/rjdnmd-2017–0019.
15. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The association between *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance: a systemic review. *Helicobacter*. 2011;16:79–88. doi:10.1111/j.1523–5378.2011.00822.
16. Мищенко Т. В., Звенигородская Л. А., Ткаченко Е. В. Роль эндоканнабиноидной системы в патогенезе морбидного ожирения. 3031. Приложение РМЖ «Болезни Органов Пищеварения» № 1 от 18.04.2009 стр. 12. *Mishchenkova T. V., Zvenigorodskaya L. A., Tkachenko E. V.* Rol endokannabinoidnoy sistemy v

- patogeneze morbidnogo ozhireniya. [The Role of the endocannabinoid system in the pathogenesis of morbid obesity]. Prilozheniye RMZh «Bolezni Organov Pishchevareniya» – Supplement to the journal RMJ «Diseases of the Digestive System», 2009, no 1, pp.12–16.
17. O. Açıbay; A. F. Celik; S. Gündoğdu. Does *Helicobacter pylori*-induced gastritis enhance food-stimulated insulin release? *Digestive Diseases and Sciences*. July 1996, Volume 41, Issue 7, pp 1327–1331.
 18. Polyzos, S. A., Nikolopoulos, P., Stogianni, A., Romiopoulos, I., Katsinelos, P., and Kountouras, J. (2014). 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.* 51, 261–268. doi: 10.1590/S0004–28032014000300017
 19. Ahmed H. Arnaout. *Helicobacter pylori* eradication effect on liver fat content in patient with non-alcoholic fatty liver disease. doi:10.21474/IJAR01/2919. Available at: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/2919>
 20. Gen R., Demir M., Ataseven H. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance, serum lipids and low-grade inflammation. *Southern Medical Journal*. 2010. Vol. 103 (3). P 190–196.