

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-220-12-36-46>

Инфекция *Helicobacter pylori* и гепатобилиарный рак: эпидемиология и патогенез

Куглер Т.Е., Тарадин Г.Г., Ракитская И.В., Христуленко А.Л., Гнилицкая В.Б.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», (пр. Ильича 16, Донецк)

Для цитирования: Куглер Т.Е., Тарадин Г.Г., Ракитская И.В., Христуленко А.Л., Гнилицкая В.Б. Инфекция *Helicobacter pylori* и гепатобилиарный рак: эпидемиология и патогенез. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;220(12): 36–46. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-36-46

✉ Для переписки:

Куглер

Татьяна

Евгеньевна

kugler2@mail.ru

Куглер Татьяна Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядька

Тарадин Геннадий Геннадьевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядька

Ракитская Ирина Валериевна, к.м.н., доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядька

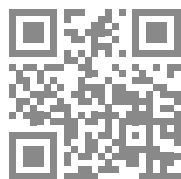
Христуленко Алина Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядька

Гнилицкая Виктория Борисовна, к.м.н., доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядька

Резюме

Гепатобилиарный рак является одной из основных причин онкологической смертности и значимой проблемой здравоохранения как в развитых, так и в развивающихся странах. Хронические инфекции являются частыми факторами риска развития рака. Исследования на животных показали, что хеликобактерная инфекция может вызывать гепатит, колит и рак печени у предрасположенных особей. Данные клинических и экспериментальных исследований указывают на участие микробиоты желудочно-кишечного тракта в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени, в том числе инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Исследователи включили инфекцию *H. pylori* в список этиопатогенетических факторов первичного билиарного холангита в связи с обнаружением ее ДНК в ткани печени и антител к *H. pylori* в желчи и сыворотке больных первичным билиарным холангитом. Растущее количество данных свидетельствует о том, что *H. pylori* может быть фактором риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с вирусными гепатитами В и С. Выявлен вклад инфекции *H. pylori* в развитие печеночной энцефалопатии и гипергаммониемии. Было показано, что инфекция *H. pylori* связана с воспалением, фиброзом и некрозом печени посредством индукции синтеза медиаторов системного воспалительного ответа и повышения кишечной проницаемости. Наряду с этими последствиями бактериальная транслокация через желчевыводящие пути может также привести к прямому повреждению печени, предрасполагая или даже запуская канцерогенный процесс. Изучение подвидов *Helicobacter* показывает, что они могут приводить к развитию не только гепатоцеллюлярной карциномы, но и других злокачественных новообразований гепатобилиарной системы. В этом обзоре представлены современные данные об эпидемиологии и механизмах влияния хеликобактерной инфекции на развитие злокачественных новообразований гепатобилиарного тракта с акцентом на возможные стратегии профилактики.

EDN: GIUFSP



Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, гепатоцеллюлярная карцинома, холангиокарцинома, цирроз, неалкогольная жировая болезнь печени, гепатит, рак, патогенез

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Helicobacter infection and hepatobiliary cancer: epidemiology and pathogenesis

T. E. Kugler, G. G. Taradin, I. V. Rakitskaya, A. L. Khristulenko, V. B. Gnilitetskaya

M. Gorky Donetsk National Medical University, (16, Illich av., Donetsk)

For citation: Kugler T. E., Taradin G. G., Rakitskaya I. V., Khristulenko A. L., Gnilitetskaya V. B. *Helicobacter* infection and hepatobiliary cancer: epidemiology and pathogenesis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;220(12): 36–46. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-36-46

✉ **Corresponding author:**

Tatyana E. Kugler
kugler2@mail.ru

Tatyana E. Kugler, Candidate of Medical Sciences, associate professor of Department of Therapy named after A. I. Dyadyk, Division of Internship and Postgraduate Training; ORCID: 0000–0001–5547–6741, Researcher ID: B-1384–2015, Scopus Author ID: 57217841343

Gennady G. Taradin, Head of Department of Therapy named after Prof. A. I. Dyadyk, Division of Internship and Postgraduate Training, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor; ORCID: 0000–0003–3984–8482, Researcher ID: N-9875–2015, Scopus Author ID: 6507781440

Irina V. Rakitskaya, Candidate of Medical Sciences, associate professor of Department of Therapy named after A. I. Dyadyk, Division of Internship and Postgraduate Training; ORCID: 0000–0003–2694–6614

Alina L. Khristulenko, Candidate of Medical Sciences, associate professor of Department of Therapy named after A. I. Dyadyk, Division of Internship and Postgraduate Training

Victoria B. Gnilitetskaya, Candidate of Medical Sciences, associate professor of Department of Therapy named after A. I. Dyadyk, Division of Internship and Postgraduate Training

Summary

Hepatobiliary cancer is one of the leading causes of cancer death and a major public health problem in both developed and developing countries. Chronic infections are common risk factors for cancer. Animal studies have shown that *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection can cause hepatitis, colitis, and liver cancer in susceptible individuals. Data from clinical and experimental studies point to the involvement of the gastrointestinal microbiota in the pathogenesis of the non-alcoholic fatty liver disease, including *H. pylori* infection. The researchers included *H. pylori* infection in the list of etiopathogenetic factors of primary biliary cholangitis due to the detection of its DNA in the liver tissue and antibodies to *H. pylori* in the bile and serum of patients with primary biliary cholangitis. A growing body of evidence suggests that *H. pylori* may be a risk factor for the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with viral hepatitis B and C. The contribution of *H. pylori* infection to the development of hepatic encephalopathy and hyperammonemia has been identified. *H. pylori* infection is associated with liver inflammation, fibrosis, and necrosis by inducing the synthesis of systemic inflammatory mediators and increasing intestinal permeability. Along with these consequences, bacterial translocation through the biliary tract can also lead to direct liver damage, predisposing or even triggering the carcinogenic process. The study of subspecies of *Helicobacter* shows that they can lead to the development of not only hepatocellular carcinoma but also other malignant neoplasms of the hepatobiliary system. This review presents current data on the epidemiology and mechanisms of the influence of *H. pylori* infection on malignant neoplasms of the hepatobiliary tract, with an emphasis on possible prevention strategies.

Keywords: *Helicobacter pylori*, hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, cirrhosis, non-alcoholic fatty liver disease, hepatitis, cancer, pathogenesis

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Гепатобилиарный рак включает спектр инвазивных карцином, возникающих в печени, желчных протоках, желчном пузыре и фатеровой ампуле. На эти опухоли приходится около 13% ежегодной смертности от рака [1]. Только в 2018г было диагностировано около 1 млн новых случаев рака печени, приведшего к смерти около 782 000 человек [2].

Для раннего выявления гепатобилиарного рака необходимо определить факторы риска его развития, к которым относятся генетические

и эпигенетические изменения. В последнее время альтернативные факторы риска, такие как бактериальная колонизация органов, привлекли внимание в контексте исследований рака. Важное открытие Warren и Marshall причинно-следственной связи между колонизацией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и язвой желудка стало крупным прорывом в понимании канцерогенеза. Эта работа повлекла за собой проведение множества исследований, направленных на поиск связи между бактериальными

патогенами и раком. Заражение *H. pylori* часто происходит в молодом возрасте, вызывая хронический воспалительный и иммунный ответ [3]. Кроме того, из-за тесной анатомо-функциональной связи между кишечником и печенью считается, что изменения в составе кишечной микробиоты являются одним из триггеров хронических заболеваний печени и, как следствие, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Энтерогепатическая циркуляция, снижение pH желчи за счет холестаза создает благоприятную среду для роста *H. pylori* в печени и желчевыводящих путях. Несколько исследований показали, что *H. pylori* и другие подвиды *Helicobacter* были обнаружены в образцах тканей пациентов с циррозом

печени и ГЦК. Соответственно, инфицированные животные могут быть моделью для исследования механизмов канцерогенеза печени, связанного с кишечной микробиотой [4].

Целью нашего обзора является обобщение имеющихся данных о роли *Helicobacter* в развитии и прогрессировании заболеваний печени и желчевыводящих путей, таких как неалкогольная жировая болезнь печени, холестатические синдромы (аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный холангит), хронический вирусный гепатит В, хронический гепатит С с эволюцией в сторону злокачественных новообразований гепатобилиарного тракта.

Исследования на животных

Успешное лечение многих заболеваний было достигнуто благодаря изучению животных моделей. Клинические исследования показали, что заболевания гепатобилиарной системы воспалительного и неопластического происхождения связаны с хеликобактерной инфекцией [5, 6]. В 1982г *H. pylori* была признана причиной хронического гастрита, а позднее была установлена ее роль в развитии язвенной болезни и рака желудка [7]. С тех пор род *Helicobacter* расширился и теперь включает более 30 подвидов, включая энтерогепатические варианты [8]. Результаты исследований на животных, инфицированных экспериментально или естественным путем, показали, что *H. bilis* и *H. hepaticus* могут вызывать хронический активный гепатит, ГЦК и карциному желчевыводящих путей, энтероколит и рак нижних отделов кишечника, хотя у части особей регистрировалось только бессимптомное носительство [1]. Фрагменты ДНК *Helicobacter* были обнаружены у кошек [9, 14], собак [5, 10], хорьков [11], грызунов [12] и макак [13] (табл. 1).

Транслокация и восходящий путь инфицирования являются предполагаемыми механизмами проникновения подвидов инфекции *Helicobacter* в гепатобилиарную систему [5]. У кошек, инфицированных *H. pylori*, бактерия была обнаружена в кишечнике и печени, демонстрируя способность к бактериальной миграции через желчные пути [14].

В исследовании Takemura et al. [5], целью которого было выявление роли хеликобактерной инфекции в развитии заболеваний печени, *Helicobacter*

был обнаружен в 21,2% биоптатов гепатобилиарной системы собак. Основным поражением, наблюдаемым у инфицированных животных, был хронический гепатит с дегенеративными или пролиферативными изменениями гепатоцитов. Анализ последовательности семи ампликонов гена 16S рРНК рода *Helicobacter* из гепатобилиарных образцов показал от 97,8 до 100% нуклеотидной идентичности с *H. pylori*, что подтверждает гипотезу о транслокации бактерий из желудка в печень билиарным путем.

В эксперименте по облучению самцов мышей СЗН/HeNrs [15], при проведении биопсии печени были выявлены признаки хронического активного гепатита, предположительно связанного с инфекцией *Helicobacter*. Гистологически более 10% мышей имели поражение печени независимо от облучения. Легкая степень поражения включала очаговый некроз гепатоцитов и признаки воспаления в печени. Тяжелые случаи были связаны с гепатоцитомегалией, гиперплазией желчных протоков, гипертрофией и активацией клеток Купфера, холангитом, плеоморфными гепатоцитами и/или неопластической трансформацией.

Молекулярные методы, такие как полимеразная цепная реакция (ПЦР) и секвенирование, используются для идентификации *Helicobacter* в клинических образцах. В 1997г было впервые опубликовано описание генома *H. pylori* [16], а сегодня доступны геномы более 1000 различных штаммов *Helicobacter*. Биоинформативный анализ предоставил важную

Таблица 1. Подвиды *Helicobacter*, выделенные у разных видов животных

Автор	Год	Подвиды <i>Helicobacter</i>	Животные	Заболевание
Fox et al. [13]	2001	<i>Helicobacter cinaedi</i>	Макаки	Хронический гепатит, колит
Garcia et al. [11]	2002	<i>Helicobacter cholecystus</i> , <i>Helicobacter</i> spp. 266-1	Хорьки	Хронический холангиогепатит, карцинома
Shen et al. [12]	2005	<i>Helicobacter mastomyrinus</i>	Грызуны	Хронический гепатит
Greiter-Wilke et al. [9]	2008	<i>Helicobacter pylori</i> , <i>Helicobacter fenelliae/cinaedii</i> , <i>Helicobacter nemistrineae</i>	Кошки	Холангит, лимфоцитарный гепатит
Beisele et al. [10]	2011	<i>H. marmotae</i>	Собаки	Хронический гепатит, гепатоцеллюлярная карцинома
Takemura et al. [5]	2019	<i>H. pylori</i> , <i>H. heilmannii</i>	Собаки	Хронический гепатит
Elyasi et al. [14]	2020	<i>H. pylori</i> , <i>H. bilis</i> , <i>H. canis</i>	Кошки	Хронический гепатит, энтероколит

информацию о физиологии и механизмах вирулентности *H. pylori*. Позже, в 2003г [17], была опубликована полная геномная последовательность *H. hepaticus*. Сравнение геномов *H. pylori* и *H. hepaticus* выявило значительную разницу в структуре и содержании генов, предполагая, что важные отличия лежат в основе колонизации и патогенного потенциала желудочных и энтерогепатических подвидов. Однако есть и общие свойства, *H. hepaticus* может вызывать персистирующую инфекцию у своего хозяина, обуславливая хроническое воспаление, что является предпосылкой для прогрессирования канцерогенеза [1]. Позже был опубликован отчет о секвенировании генома семи энтерогепатических видов *Helicobacter*, включая *H. bilis* ATCC 43879, *H. canis* NCTC 12740, *H. canadensis* NCTC 13241, *H. cinaedi* CCUG 18818, *H. macacae* CCUG 55313^T, *H. pullorum* MIT 98. –5489 и *H. winthamensis* ATCC BAA-430 [18].

Энтерогепатические виды *Helicobacter* имеют больший дополнительный генофонд, чем желудочные, что может быть связано с их большим размером генома [19]. Следует также учитывать, что внутрикишечная среда менее агрессивна, чем кислая среда желудка и населена более разнообразной микробиотой, что предполагает возможность генетического обмена. Эти адаптивные механизмы являются следствием эволюции патогенов. Smet et al. [19] исследовали генетические особенности *H. pylori* и энтерогепатических подвидов *Helicobacter*, обнаружив, что гены, специфичные для энтерогепатических подвидов, связаны с устойчивостью к макролидам и способностью синтезировать L-аргинин из L-орнитина. Аргинин и орнитин играют важную роль в развитии повышенной проницаемости кишечника. Эти результаты, вероятно, могут помочь в разработке новых терапевтических стратегий эрадикации *Helicobacter*.

Неалкогольная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает в себя различные патологические состояния печени от стеатоза до неалкогольного стеатогепатита, который может являться причиной системных метаболических нарушений и прогрессировать до цирроза печени или ГЦК. Данные клинических и экспериментальных исследований указывают на участие микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в патогенезе НАЖБП, в том числе инфекции *H. pylori* [20, 21], хотя до сих пор существуют разногласия [22, 23]. Важным открытием было обнаружение Cindoruk et al. [24] рДНК 16S *H. pylori* в образце печени 44-летней женщины с НАЖБП. В исследовании Pirouz et al. [25] пациенты с различными

хроническими заболеваниями печени чаще давали положительный результат на 16S рДНК *H. pylori* по сравнению с контрольной группой. В дальнейшем было проведено 6 систематических обзоров и мета-анализ, которые подтвердили положительную связь между *H. pylori* и НАЖБП [20, 26–31]. Недавний мета-анализ Wei et al. (n = 91 958) также показал, что инфекция *H. pylori* была связана с повышенным риском НАЖБП (отношение шансов (ОШ) = 1,38, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,23–1,55, p < 0,001) [32]. Если эти данные подтвердятся в дальнейших проспективных исследованиях, то эрадикация *H. pylori* может стать новым перспективным направлением в лечении НАЖБП.

Аутоиммунные заболевания печени

Аутоиммунные заболевания печени, не смотря на сложности диагностики, достаточно часто встречаются в клинической практике. Они включают первичный билиарный холангит (ПБХ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и аутоиммунный гепатит (АИГ) [33]. Согласно результатам исследований, кишечная микробиота, которая содержит больше генов, чем геном человека, стала ключевым фактором в понимании патогенеза заболеваний печени по оси кишечник-печень [34]. Воспалительный процесс, вызванный *H. pylori*, оказывая влияние на микробиоту ЖКТ, может способствовать запуску аутоиммунных процессов в печени [35]. Nillson et al. [36] исследовали 36 образцов крови больных ПСХ, 21 больного ПБХ, 19 больных АИГ и 80 здоровых доноров крови методом иммуноблоттинга с использованием в качестве антигенов *Helicobacter pullorum*, *Helicobacter bilis* и *Helicobacter hepaticus*. Было выявлено, что распространенность сывороточных антител к не желудочным видам *Helicobacter* была значительно выше у пациентов с аутоиммунными хроническими заболеваниями печени, чем у здоровых добровольцев (p < 0,001).

ПБХ – аутоиммунное заболевание печени, для которого является характерным хронический прогрессирующий негнойный холангит или гранулематозный холангит с вовлечением мелких желчных протоков [37]. Goo et al. [38] впервые сообщили о случае ПБХ у мыши, инфицированной *H. pylori*. Abenavoli et al. [39] описали клинический случай сочетания ПБХ и целиакии у *H. pylori* – положительной женщины. Интересно, что несмотря на строгое соблюдение безглютеновой диеты в сочетании с приемом урсодезоксихолевой кислоты, только эрадикация инфекции *H. pylori* привела к заметному улучшению клинического состояния пациентки. Полученные данные подтверждают патогенетическую роль повышенной проницаемости кишечника в индукции ПБХ при целиакии и инфекции *H. pylori*. У пациентов с ПБХ распространенность антител к *H. pylori* намного выше, чем в контроле (54% против 31%, p < 0,01) [40]. Одним из объяснений данного феномена является то, что митохондриальная аутоэпитопическая область пируватдегидрогеназного комплекса E2 (PDC-E2) имеет сходство с уреазой β инфекции *H. pylori*, что может быть причиной перекрестной реакции

антител с митохондриями клеток желчных протоков [41]. Исследователи включили инфекцию *H. pylori* в список этиопатогенетических факторов ПБХ в связи с обнаружением ее ДНК в ткани печени и антител к *H. pylori* в желчи и сыворотке больных ПБХ [37].

ПСХ – идиопатический прогрессирующий хронический внутрипеченочный холестаз, чаще всего обусловленный фиброstenозом внепеченочных желчных протоков [37]. Раннее исследование пациентов с ПСХ обнаружило ДНК *H. pylori* в печени пациентов с ПСХ и другими заболеваниями печени. Полученные данные способствовали проведению серии исследований, изучавших роль видов *Helicobacter* в развитии ПСХ и других аутоиммунных заболеваний печени [42]. Krasinskas et al. [43] обследовали пациентов с терминальной стадией ПСХ и как показали результаты микродиссекции эпителия прикорневых желчных протоков, пациенты с ПСХ были чаще инфицированы *H. pylori* по сравнению с контрольной группой, что может свидетельствовать о рефлюксе желчи

из двенадцатиперстной кишки в желчные пути. Развитие или прогрессирование ПСХ может быть связано с проникновением *H. pylori* в проксимальную часть билиарной системы. У *H. pylori*-позитивных пациентов с ПСХ чаще регистрируется язвенный колит [37].

АИГ – хроническое заболевание печени, поражающее в основном женщин и характеризующееся гипергаммаглобулинемией, наличием циркулирующих аутоантител, перипортальным гепатитом при гистологическом исследовании и благоприятным ответом на иммуносупрессию. ДНК *H. pylori* была обнаружена в тканях печени небольшого числа пациентов с АИГ, достоверных различий между этими пациентами и контролем не выявлено [44]. В исследовании Peng et al. [45] 61,67% пациентов с АИГ были *H. pylori*-позитивными, при этом уровень печеночных аутоантител и провоспалительных цитокинов (интерферон II типа, интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-10 и фактор некроза опухоли (ФНО)- α) был значительно выше, чем в *H. pylori*-негативной группе.

Вирусный гепатит

Вирусы гепатита В и С (HBV и HCV) являются хорошо известными причинами цирроза печени и классифицируются Международным агентством по изучению рака как канцерогены печени I типа. Учитывая, что, по оценкам ВОЗ, во всем мире насчитывается около 296 млн человек, инфицированных HBV [46], и более половины населения поражено *H. pylori*, проводится все больше и больше исследований, демонстрирующих связь между *H. pylori* и HBV. Социальная значимость предполагаемой ассоциации обусловлена тем, что у 25–30% больных HBV развивается цирроз печени, ГЦК или летальный исход. Крупное исследование (n=4645), проведенное Wang et al. [47] установило роль *H. pylori* как фактора риска развития острого HBV и прогрессирования хронического HBV в фиброз печени: выявлена более высокая распространенность *H. pylori* среди пациентов с HBV (ОШ = 3,17, 95% ДИ 2,38–4,22; $p < 0,01$) и циррозом печени в исходе HBV (ОШ = 4,28, 95% ДИ 2,99–6,13; $p < 0,01$), чем в здоровой популяции. Авторы исследования рекомендуют проведение скрининга и эрадикации *H. pylori* у всех пациентов с подтвержденным HBV.

Исследование Segura-López et al. [1] подтвердило данные о более высокой распространенности инфекции *H. pylori* у пациентов с HBV-циррозом печени и HBV-ГЦК, в сравнении с группой контроля. Другое исследование продемонстрировало, что в группе больных с HBV-циррозом была самая высокая частота инфицирования *H. pylori* (79,3%) в сравнении с хроническим HBV, HBV-негативной ГЦК и контрольной группой, что указывает на увеличение частоты инфицирования *H. pylori* по мере прогрессирования заболевания печени. Частота инфицирования *H. pylori* у пациентов с ДНК HBV $\geq 10^3$ копий/мл была значительно выше, чем у пациентов с ДНК HBV $< 10^3$ копий/мл (76,8% против 52,4%, $p < 0,001$) [48].

Многоцентровое обсервационное исследование в Китае с участием 255 пациентов с HBV-циррозом печени, получавших лечение аналогами нуклеозидов, продемонстрировало влияние инфекции *H. pylori* на уровень тромбоцитов. Установлено, что у лиц с *H. pylori* количество тромбоцитов было значительно ниже, чем у неинфицированных пациентов с компенсированным циррозом печени и в течение двух лет наблюдения количество тромбоцитов значительно повышалось после проведения тройной эрадикационной терапии [49]. Было высказано предположение, что инфекция *H. pylori* способствует прогрессированию HBV, поэтому эрадикация *H. pylori* может быть рекомендована HBV-позитивным пациентам, особенно тем, у кого уже развилась тромбоцитопения.

Растущее количество данных свидетельствует о том, что *H. pylori* может быть фактором риска развития цирроза печени и ГЦК у пациентов с HCV. Однако не все авторы поддерживают эту точку зрения [50]. Согласно мета-анализа Wang et al. [51], распространенность *H. pylori* среди больных HCV была почти в 3 раза выше, чем в здоровой популяции (ОШ = 2,93, 95% ДИ 2,30–3,75, $p = 0,05$). Основным фактором, влияющим на частоту идентификации *H. pylori* среди больных HCV, была стадия заболевания. В исследовании Esmat et al. [52] были взяты образцы печени 85 пациентов и разделены на 5 различных групп по системе METAVIR. Группу I составили 16 больных с HCV без гистологической активности. Группу II – 25 пациентов с хроническим HCV, группу III – 17 пациентов с циррозом печени, ассоциированным с HCV, и группу IV – 16 пациентов с циррозом печени, ассоциированным с HCV и ГЦК. Группу V – 11 больных с заболеваниями ЖКТ и желчного пузыря, но отрицательными на HCV. Все образцы печени были проверены с помощью ПЦР на наличие ДНК Cag A *H. pylori*. Частота

выявления CagA в ткани печени была прямо пропорциональна тяжести патологии печени и составила 75%, 52,9% и 32% в группах IV, III и II соответственно, что было более значимо, чем в I-й и V-й группах ($p < 0,001$).

В исследовании, проведенном в Египте, [53], антитела IgG к *H. pylori* были обнаружены в плазме 59,6% больных с HCV. ДНК *Helicobacter* присутствовала в 11,5% биоптатов печени, взятых у пациентов с HCV с использованием родоспецифичных праймеров гена 16S рРНК *Helicobacter*. Все пациенты, инфицированные *H. pylori* по данным биопсии, имели антитела IgG к *H. pylori* в крови. ДНК-позитивные случаи, как правило, встречались чаще у пациентов с HCV с высокой стадией фиброза печени (33,3%), чем с низкой (2,7%) ($p = 0,0057$). Таким образом, была представлена корреляция сильной степени между *H. pylori* и стадией фиброза, что подтверждает роль *H. pylori* в прогрессировании HCV. Аналогичные результаты были получены

в более поздней работе Sakr et al. по изучению *H. pylori* у пациентов с HCV [54].

Представляет интерес недавнее исследование, в котором оценивалась потенциальная роль *H. pylori* в прогрессировании хронического HCV [55]. Антиген *H. pylori* количественно определяли в образцах сыворотки с помощью ELISA. Результаты показали, что частота *H. pylori*-позитивности значительно увеличивалась по мере прогрессирования фиброза: 44,45% у больных с фиброзом и 71,88% с циррозом печени ($p = 0,021$). У пациентов с фиброзом F4 наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение концентрации антигена *H. pylori* с повышением его уровня в 16,52 и 1,34 раза по сравнению с F0 и F1-F3, соответственно. Пациенты с коинфекцией *H. pylori* и HCV в 3,19 раз чаще имели цирроз печени, чем пациенты с моноинфекцией HCV. Это говорит о том, что риск развития фиброза до стадии F4 увеличивается при коинфекции *H. pylori* по сравнению с пациентами с моноинфекцией HCV.

Цирроз печени

Воспалительные изменения в желудке, вызванные *H. pylori*, прямо или косвенно влияют на функцию печени. Несколько исследований показали, что распространенность язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки, вызванных *H. pylori*, значительно чаще встречается у пациентов с циррозом печени [41]. По данным мета-анализа Feng et al. [56] у пациентов с циррозом частота инфицирования *H. pylori* была в 2 раза выше, чем в группе контроля (ОШ = 2,05, 95 ДИ 1,33–3,18, $p < 0,0001$).

Предполагается, что *Helicobacter* способствует развитию печеночной энцефалопатии и гипергаммониемии у пациентов с циррозом печени. Исследование, проведенное Pogorzelska et al. [57], показало, что инфекция *H. pylori* значительно чаще встречается у больных поствоспалительным циррозом печени (инфицированных вирусом гепатита С или В), чем у больных алкогольным циррозом печени или первичным билиарным циррозом ($p = 0,001$). Инфекция *H. pylori* коррелировала с повышенной концентрацией аммиака в крови

и частотой варикозного расширения вен пищевода. Концентрация аммиака была значительно выше у пациентов, инфицированных *H. pylori*, по сравнению с неинфицированными (129 против 112 мкмоль/л, $p = 0,002$). В мета-анализе 6 когортных исследований пациентов с циррозом печени инфекция *H. pylori* была связана с повышенным уровнем аммиака в крови, однако эффективность эрадикации *H. pylori* при лечении печеночной энцефалопатии до конца не изучена [41].

Проспективное исследование Abdel-Razik et al. [58] продемонстрировало причинно-следственную связь между *H. pylori* и циррозом печени. *H. pylori* была независимым фактором риска тромбоза воротной вены и развития ГЦК ($p = 0,043$, $p = 0,037$) вследствие увеличения маркеров воспаления и сосудистых медиаторов (С-реактивный белок, ФНО- α , ИЛ-6, оксид азота (NO), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)). Снижение уровня маркеров воспаления и цирротических осложнений отмечено через 1 год после эрадикации *H. pylori* ($p < 0,05$).

Гепатобилиарный рак

ГЦК является наиболее распространенным первичным раком печени, на долю которого приходится около 75–85% всех случаев заболевания [59]. *H. pylori* и другие подвиды *Helicobacter* были обнаружены в образцах печени пациентов с ГЦК [60]. Pellicano et al. [61] ранее продемонстрировали, что инфекция *H. pylori* встречается у 85% пациентов, у которых ГЦК развилась вторично по отношению к циррозу, связанному с HCV. Частота инфицирования *H. pylori* среди пациентов с HBV-ассоциированной карциномой печени (68,9%) и HBV-негативной карциномой печени (33,3%) была выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) [48]. Кроме того, мета-анализ, проведенный китайскими учеными [62] показал положительную связь между *H. pylori* и риском развития ГЦК. Частота инфицирования

H. pylori составила 53,3% у пациентов с ГЦК и 10,4% в контрольной группе, риск развития ГЦК был в 13 раз выше среди *H. pylori*-позитивных пациентов (ОШ=13,63, 95% ДИ 7,90–23,49). Недавний крупномасштабный мета-анализ Madala et al. также подтвердил данные о превалировании частоты инфицирования *H. pylori* среди пациентов с ГЦК по сравнению с контрольной группой (ОШ = 4,75, 95% ДИ 3,06–7,37) [59]. Однако масштабное обсервационное исследование, проведенное в Дании [63], не выявило положительной корреляции между инфекцией *H. pylori* и гепатобилиарным раком. Стоит учитывать, что несмотря на внушительные размеры первоначальной выборки ($n=53\,633$), было обнаружено только 64 случая рака гепатобилиарной системы с заметно более низкой заболеваемостью

Таблица 2.
Исследования, посвященные изучению связи *Helicobacter* с злокачественными новообразованиями гепатобилиарного тракта.

Автор	Год	Страна	Дизайн исследования	Общее кол-во участников	Выводы о связи
Verhoef et al. [65]	2003	Нидерланды	Кросс-секционное	51	Положительная
Pellicano et al. [61]	2004	Италия	Кросс-секционное	26	Положительная
Xuan et al. [62]	2008	Разные страны	Мета-анализ	522	Положительная
Pandey et al.[66]	2009	Разные страны	Мета-анализ	205	Положительная
Murphy et al. [67]	2014	Финляндия	Случай-контроль	97	Отрицательная
Huang et al. [48]	2017	Китай	Кросс-секционное	131	Положительная
Makkar et al.[68]	2020	США	Случай-контроль	536	Отрицательная
Abdel-Razik et al. [58]	2020	Египет	Проспективное когортное	558	Положительная
Madals S. et al. [59]	2021	Разные страны	Мета-анализ	4451	Положительная
Kornerup et al. [63]	2022	Дания	Обсервационное когортное	53633	Отрицательная
Gros et al. [64]	2023	Разные страны	Мета-анализ	4083	Положительная

у *H. pylori* -позитивных лиц (ОР = 0,27, 95% ДИ 0,11–0,68). В 2023г был проведен систематический обзор и мета-анализ для оценки связи между видами *Helicobacter* и злокачественными новообразованиями гепатобилиарного тракта. У пациентов с хеликобактерной инфекцией был повышен риск злокачественных новообразований гепатобилиарного тракта (ОШ = 3,61, 95% ДИ 2,18–6,00; $p < 0,0001$) с высокой гетерогенностью в анализе ($I^2 = 61\%$; $p = 0,0003$) [64]. В таблице 2 приведены исследования, посвященные изучению связи *Helicobacter* со злокачественными новообразованиями гепатобилиарного тракта.

Изучение подвидов *Helicobacter* показывает, что они могут усиливать хроническое воспаление паренхимы печени и приводить к развитию не только ГЦК, но и других злокачественных новообразований гепатобилиарной системы [64]. Клинические исследования с использованием метагеномного анализа показали, что содержание *Methylophilaceae*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Actinomyces*, *Novosphingobium* и *H. pylori* было увеличено в образцах ткани холангиокарциномы по сравнению с неопуховыми образцами [69]. В мета-анализе изучалась связь между различными подвидами *Helicobacter* и раком желчевыводящих путей. Наличие *Helicobacter* выявляли с помощью ПЦР или иммуногистохимического анализа образцов желчи и тканей. Значительно более высокая кумулятивная заболеваемость *H. pylori* и *H. bilis*

была зарегистрирована в группе злокачественных ($p = 0,0001$) и доброкачественных заболеваний желчевыводящих путей ($p = 0,0001$), чем в группе здорового контроля [6]. Появляется больше доказательств того, что восточноазиатская печеночная двуустка *Opisthorchis viverrini* может служить резервуаром хеликобактерной инфекции, которая вероятно вовлечена в патогенез описторхоз-ассоциированной холангиокарциномы. Авторы исследовали взаимодействие *in vitro* между холангиоцитами человека, штаммом *H. pylori* NCTC 11637 и родственной *H. bilis*. Количественная оценка пролиферации, миграции и инвазии клеток в режиме реального времени как холангиоцитами H69, так и клеточной линией холангиокарциномы CC-LP-1 показала, что воздействие на клетки ≥ 10 бактерий *H. pylori* стимулировало миграцию и инвазию холангиоцитов. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что инфекция *H. pylori* способствует злокачественной трансформации билиарного эпителия [70]. Мета-анализ, включавший 10 исследований случай-контроль, также подтвердил причинно-следственную связь между *Helicobacter* и холангиокарциномой (ОШ = 8,88, 95% ДИ 3,67–21,49). При анализе подгрупп по географическому положению было установлено, что инфекция *H. pylori* может быть фактором риска не только в Азиатском регионе с высокой заболеваемостью холангиокарциномой, но и в Европе, где уровень заболеваемости значительно ниже [71].

Механизмы влияния *H. pylori* на развитие гепатобилиарных заболеваний

Воспаление и аберрантная гибель клеток являются ключевыми факторами прогрессирования хронического заболевания печени, приводящего к ГЦК (рисунок).

В настоящее время существует несколько теорий, объясняющих, как инфекция *H. pylori* может приводить к повреждению гепатоцитов [72]. Одной из них является нарушение проницаемости эпителия

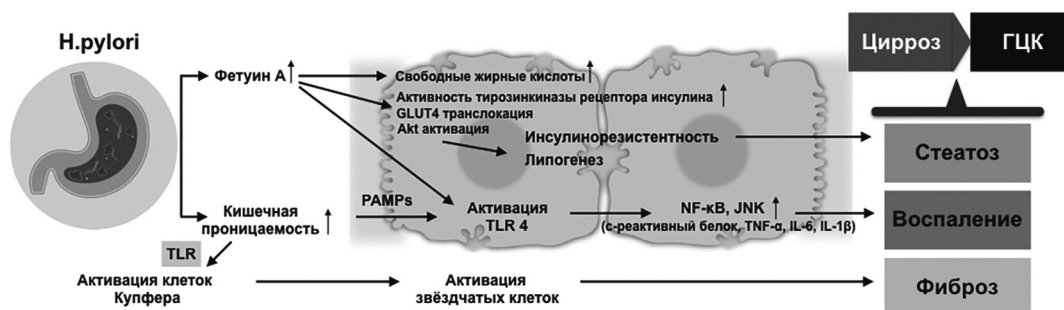
ЖКТ, транслокация микробиоты и ее метаболитов в портальную систему, стимуляция воспаления через toll-подобные рецепторы (TLR), передающие сигналы в гепатоцитах [21]. Известно, что *H. pylori* индуцирует высвобождение вазоактивных и провоспалительных молекул, таких как ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17, ФНО- α ,

Рисунок.

Механизмы, опосредованные инфекцией *H. pylori*, приводящие к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме.

Figure.

Mechanisms mediated by *H. pylori* infection leading to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.



Примечания: Akt – протеинкиназа B; GLUT4 – инсулин-опосредованный транспортер глюкозы 4 типа; IL – интерлейкин; JNK – c-Jun N-терминальная киназа; PAMPs – патоген-ассоциированные молекулярные фрагменты молекул; TLR – toll-подобные рецепторы; TNF – фактор некроза опухоли.

Notes: Akt – protein kinase B; GLUT4 – insulin-mediated glucose transporter type 4; IL – interleukin; JNK – c-Jun N-terminal kinase; PAMPs – pathogen-associated molecular patterns; TLR – toll-like receptors; TNF – tumor necrosis factor.

лейкотриены, простагландины, интерферон-β, интерферон-γ и белки острой фазы [21, 58].

Возможный механизм взаимодействия между инфекцией *H. pylori* и НАЖБП включают фетуин А или альфа-2-HS гликопротеин, который представляет собой сывороточный гликопротеин, синтезируемый гепатоцитами, выполняющий роль переносчика свободных жирных кислот. Сообщается, что более высокие уровни фетуина А в сыворотке *H. pylori*-положительных пациентов коррелируют с нарушением чувствительности к инсулину и толерантности к глюкозе. Кроме того, исследования *in vitro* с использованием миобластов грызунов показали, что фетуин А ингибирует активность тирозинкиназы рецептора инсулина и блокирует транслокацию инсулин-опосредованного транспортера глюкозы 4 типа (GLUT4), и активацию протеинкиназы B (Akt), тем самым способствуя резистентности к инсулину. Фетуин А также действует как эндогенный адапторный белок для опосредованной свободными жирными кислотами активации TLR4 у мышей. Активация TLR4 обычно приводит к воспалительной реакции посредством активации сигнальных путей NF-κB и c-Jun N-терминальной киназы (JNK). Это может отражать наличие широкого спектра медиаторов воспаления (С-реактивный белок, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1β) у пациентов, инфицированных *H. pylori*. Помимо повышения уровня фетуина А, инфекция *H. pylori* может способствовать повышению проницаемости кишечного барьера, что приводит к транслокации липополисахаридов и патоген-ассоциированных молекулярных фрагментов молекул (PAMPs) в печень, которые, как известно, являются активаторами клеток Купфера и звездчатых клеток, способствующих развитию фиброза [73].

Abdel-Razik et al. [58] высказали предположение, что *H. pylori* может инициировать развитие васкулита, вызывая дисфункцию эндотелия. Системные воспалительные реакции, вызванные *H. pylori*, увеличивают продукцию NO. Исследования показали, что концентрация NO была повышена у пациентов с циррозом печени, инфицированных *H. pylori*. Также известно, что избыточная генерация NO может инициировать неопластическую трансформацию [58]. Считается, что *H.*

pylori увеличивает экспрессию VEGF посредством сигнального пути, включающего каскад MEK-ERK и NF-κB. Повышенная концентрация VEGF была связана со значительным усилением неоваскуляризации, что оценивалось по определению CD34-позитивных микрососудов [74]. VEGF является основным регулятором ангиогенеза в злокачественных и нормальных тканях. Он играет важную роль в усилении пролиферации эндотелиальных клеток, тем самым способствуя неоваскуляризации в злокачественных клетках и вокруг них. VEGF участвует во многих других патологических состояниях, таких как активация рецепторов, связанная с пролиферацией опухолевых клеток и рекрутированием эндотелиальных клеток [58]. Установлено, что *H. pylori* увеличивает секрецию молекул адгезии, усиливая индукцию нейтрофилов через эндотелий, что является ключевым моментом в этиопатогенезе эндотелиальной дисфункции. Проонкогенная роль инфекции *H. pylori* частично объясняется активацией трансформирующего фактора роста β1-зависимого онкогенного пути, влияющего на баланс между пролиферацией гепатоцитов и апоптозом в моделях *in vitro* [58]. Активация протоонкогена может представлять собой решающий этап в механизме *H. pylori*-индуцированной неоплазии [61]. *H. pylori* оказывает патологическое действие на клетки гепатомы HepG2, повышая экспрессию некоторых белков, связанных с транскрипцией генов и передачей сигнала [60]. Вирулентный тип *H. pylori* вызывает остановку клеточного цикла и апоптоз в клетках Huh7, другой клеточной линии гепатомы. Согласно Liu et al. [75], Hrp – небольшой богатый гистицином цитоплазматический белок *H. pylori*, который был признан фактором высокого риска развития нескольких видов рака, включая рак желудка, колоректальный рак и MALT-лимфому, эффективно подавляет рост клеток и индуцирует апоптоз при ГЦК путем подавления экспрессии убиквитин-специфичной пептидазы 5 и активации сигнального пути P14-P53. Однако эти данные являются лишь косвенными результатами исследований *in vitro* с использованием линий раковых клеток, прямых доказательств онкогенного действия *H. pylori* на печень пока не получено.

Выводы

H. pylori, известный канцероген желудка, вероятно, участвует в развитии других экстрагастроуденальных заболеваний, в том числе заболеваний печени и желчевыводящих путей. В последнее десятилетие широко обсуждается роль инфекции *H. Pylori* в патогенезе гепатобилиарных заболеваний, но пока что открытым остается вопрос является она «молчаливым свидетелем» или прямым канцерогеном печени. Предложенные механизмы, с помощью которых *H. pylori* влияет на развитие гепатобилиарных заболеваний, сложны и неоднозначны. Несмотря на полученные сведения о корреляционной связи между *H. pylori*

и гепатобилиарными заболеваниями, имеющиеся данные не позволяют сделать однозначный вывод в виду большого количества исследований ненадлежащего качества.

Роль инфекционных агентов в развитии ГЦК позволяет по-новому взглянуть на патогенез этого заболевания и может повлиять на рекомендации по скринингу в будущем. Необходимы проспективные исследования, чтобы изучить, какие виды *Helicobacter* конкретно связаны с проонкогенным риском, и определить, будет ли их эрадикация в группах высокого риска эффективной.

Литература | References

- Segura-López F.K., Güitrón-Cantú A., Torres J. Association between *Helicobacter* spp. infections and hepatobiliary malignancies: a review. *World J Gastroenterol.* 2015 Feb 7;21(5):1414–23. doi: 10.3748/wjg.v21.i5.1414.
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Li M., Shen Z., Li Y.M. Potential role of *Helicobacter pylori* infection in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2013;19(41):7024–31. doi: 10.3748/wjg.v19.i41.7024.
- Cao S., Zhu C., Feng J. et al. *Helicobacter hepaticus* infection induces chronic hepatitis and fibrosis in male BALB/c mice via the activation of NF-κB, Stat3, and MAPK signaling pathways. *Helicobacter.* 2020;25(2):e12677. doi: 10.1111/hel.12677.
- Takemura L.S., Marcasso R.A., Lorenzetti E. et al. *Helicobacter* infection in the hepatobiliary system and hepatic lesions: a possible association in dogs. *Braz J Microbiol.* 2019;50(1):297–305. doi: 10.1007/s42770-018-0003-8.
- Zhou D., Wang J.D., Weng M.Z. et al. Infections of *Helicobacter* spp. in the biliary system are associated with biliary tract cancer: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(4):447–54. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835c0362.
- Marshall B.J. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer: have Koch's postulates been fulfilled? *Ann Med.* 1995;27(5):565–568. doi: 10.3109/07853899509002470.
- Mannion A., Shen Z., Fox J.G. Comparative genomics analysis to differentiate metabolic and virulence gene potential in gastric versus enterohepatic *Helicobacter* species. *BMC genomics.* 2018; 19(1):830. doi: 10.1186/s12864-018-5171-2.
- Greiter-Wilke A., Scanziani E., Soldati S. et al. Association of *Helicobacter* with cholangiohepatitis in cats. *J Vet Int Med.* 2006;20:822–827. doi:10.1111/j.1939-1676.2006.tb01792.x.
- Beisele M., Shen Z., Parry N. et al. *Helicobacter marmotae* and novel *Helicobacter* and *Campylobacter* species isolated from the livers and intestines of prairie dogs. *J Med Microbiol.* 2011;60:1366–1374. doi: 10.1099/jmm.0.032144-0.
- Garcia A., Erdman S.E., Xu S. et al. Hepatobiliary inflammation, neoplasia, and argyrophilic bacteria in a ferret colony. *Vet Pathol.* 2002;39:173–179. doi: 10.1354/vp.39-2-173.
- Shen Z., Xu S., Dewhirst F.E. et al. A novel enterohepatic species “*Helicobacter mastomyrinus*” isolated from the liver and intestine of rodents. *Helicobacter.* 2005 Feb;10(1):59–70. doi: 10.1111/j.1523-5378.2005.00292.x.
- Fox J.G., Handt L., Sheppard B.J. et al. Isolation of *Helicobacter cinaedi* from the colon, liver, and mesenteric lymph node of a rhesus monkey with chronic colitis and hepatitis. *J Clin Microbiol.* 2001 Apr;39(4):1580–5. doi: 10.1128/JCM.39.4.1580-1585.2001.
- Elyasi B., Rezaie A., Moori Bakhtiari N., Mosallanejad B. *Helicobacter* genus in the intestine and liver of stray cats: the molecular, histopathological, and immunohistochemical study. *Braz J Microbiol.* 2020;51(4):2123–2132. doi: 10.1007/s42770-020-00359-1.
- Nam C., Ohmachi Y., Kokubo T. et al. Histopathological studies on cases of chronic mouse hepatitis by natural *Helicobacter* infections. *J Vet Med Sci.* 2013;75(9):1231–5. doi: 10.1292/jvms.12-0304.
- Tomb J.F., White O., Kerlavage A.R. et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature.* 1997 Aug 7;388(6642):539–47. doi: 10.1038/41483.
- Suerbaum S., Josenhans C., Sterzenbach T. et al. The complete genome sequence of the carcinogenic bacterium *Helicobacter hepaticus*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Jun 24;100(13):7901–6. doi: 10.1073/pnas.1332093100.
- Shen Z., Sheh A., Young S.K. et al. Draft genome sequences of six enterohepatic *Helicobacter* species isolated from humans and one from rhesus macaques. *Genome Announc.* 2014;2(5): e00857–14. doi: 10.1128/genomeA.00857-14.
- Smet A., Yahara K., Rossi M. et al. Macroevolution of gastric *Helicobacter* species unveils interspecies admixture and time of divergence. *ISME J.* 2018;12(10):2518–2531. doi: 10.1038/s41396-018-0199-5.
- Liu R., Liu Q., He Y. et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Nov;98(44): e17781. doi: 10.1097/MD.00000000000017781.
- Doulberis M., Srivastava S., Polyzos S.A. et al. Active *Helicobacter Pylori* infection is independently associated with nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *J Clin Med.* 2020;9(4):933. doi: 10.3390/jcm9040933.
- Lu L.-J., Hao N.-B., Liu J.-J. et al. Correlation between *Helicobacter Pylori* infection and metabolic

- abnormality in general population: A Cross-Sectional Study. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2018;7410801. doi: 10.1155/2018/7410801.
23. Fan N., Peng L., Xia Z. et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study in China. *Front. Microbiol.* 2018;9:73. doi: 10.3389/fmicb.2018.00073.
24. Cindoruk M., Cirak M. Y., Unal S., Karakan T., Erkan G., Engin D., Dumlu S., Turet S. Identification of *Helicobacter* species by 16S rDNA PCR and sequence analysis in human liver samples from patients with various etiologies of benign liver diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Jan;20(1):33–6. doi: 10.1097/MEG.0b013e3282efa4f2.
25. Pirouz T., Zounubi L., Keivani H. et al. Detection of *Helicobacter pylori* in paraffin-embedded specimens from patients with chronic liver diseases, using the amplification method. *Dig Dis Sci.* 2009 Jul;54(7):1456–9. doi: 10.1007/s10620-008-0522-5.
26. Chen Ch., Mao Y., Foster P. et al. Possible association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017 Mar;42(3):295–301. doi: 10.1139/apnm-2016-0499.
27. Mantovani A., Turino T., Altomari A. et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and risk of non-alcoholic fatty liver disease: An updated meta-analysis. *Metabolism.* 2019;96:56–65. doi: 10.1016/j.metabol.2019.04.012.
28. Ning L., Liu R., Lou X. et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease: A systemic review and meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019;31:735–742. doi: 10.1097/MEG.0000000000001398.
29. Zhou B.-G., Yang H.-J., Xu W. et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Helicobacter.* 2019;24: e12576. doi: 10.1111/hel.12576.
30. Wijarnpreecha K., Thongprayoon C., Panjawatanan P. et al. *Helicobacter pylori* and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2018;52:386–391. doi: 10.1097/MCG.0000000000000784.
31. Ma Z., Chu X., Yan X., Wang W. Association between *Helicobacter pylori* infection and non-alcoholic fatty liver disease for Asian and non-Asian population: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2022;10:1062942. doi: 10.3389/fpubh.2022.1062942.
32. Wei L., Ding H. G. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease: What should we expect from a meta-analysis? *Medicine (Baltimore).* 2021;100(31): e26706. doi: 10.1097/MD.00000000000026706.
33. Trivedi P.J., Hirschfield G. M. Recent Advances in Clinical Practice: Epidemiology of Autoimmune Liver Diseases. *Gut.* 2021;70:1989–2003. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322362.
34. Tang R., Wei Y., Li Y. et al. Gut Microbial Profile is Altered in Primary Biliary Cholangitis and Partially Restored After UDCA Therapy. *Gut.* 2018;67:534–41. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313332.
35. Wei Y., Li Y., Yan L. et al. Alterations of gut microbiome in autoimmune hepatitis. *Gut.* 2020;69:569–77. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317836.
36. Nilsson I., Kornilovs'Ka I., Lindgren S. et al. Increased prevalence of seropositivity for non-gastric helicobacter species in patients with autoimmune liver disease. *J Med Microbiol.* 2003;52:949–53. doi: 10.1099/jmm.0.05344-0.
37. Wang L., Cao Z. M., Zhang L. L. et al. *Helicobacter Pylori* and autoimmune diseases: involving multiple systems. *Front Immunol.* 2022;13:833424. doi: 10.3389/fimmu.2022.833424.
38. Goo M.J., Ki M. R., Lee H. R. et al. Primary biliary cirrhosis, similar to that in human beings, in a male c57bl/6 mouse infected with *Helicobacter Pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:1045–8. doi: 10.1097/MEG.0b013e3282f5e9db.
39. Abenavoli L., Arena V., Giancotti F. et al. Celiac Disease, Primary Biliary Cirrhosis and *Helicobacter Pylori* infection: one link for three diseases. *Int J Immunopath PH.* 2010;23:1261–5. doi: 10.1177/039463201002300431.
40. Shapira Y., Agmon-Levin N., Renaudineau Y. et al. Serum markers of infections in patients with primary biliary cirrhosis: Evidence of Infection Burden. *Exp Mol Pathol.* 2012;93:386–90. doi: 10.1016/j.yexmp.2012.09.012.
41. Waluga M., Kukla M., Zorniak M. et al. From the stomach to other organs: *Helicobacter pylori* and the liver. *World J Gastroenterol.* 2015;7(18):2136–46. doi: 10.4254/vjh.v7.i18.2136.
42. Smyk D.S., Koutsoumpas A. L., Mytilinaiou M. G. et al. *Helicobacter pylori* and autoimmune disease: cause or bystander. *World J Gastroenterol.* 2014;20(3):613–629. doi: 10.3748/wjg.v20.i3.613.
43. Krasinskas A.M., Yao Y., Randhawa P. et al. *Helicobacter Pylori* may play a contributory role in the pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci.* 2007;52:2265–70. doi: 10.1007/s10620-007-9803-7.
44. Webb G.J., Hirschfield G. M., Krawitt E. L., Gershwin M. E. Cellular and molecular mechanisms of autoimmune hepatitis. *Annu Rev Pathol.* 2018;13:247–92. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043534.
45. Peng X.G., Li Y. Y., Chen H. T. et al. Evolution of correlation between *Helicobacter pylori* infection and autoimmune liver disease. *Exp Ther Med.* 2017;14(2):1487–1490. doi: 10.3892/etm.2017.4696.
46. WGO. Hepatitis B. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (Accessed: 28.03.2023).
47. Wang J., Chen R. C., Zheng Y. X., Zhao S. S., Li N., Zhou R. R., Huang Y., Huang Z. B., Fan X. G. *Helicobacter pylori* infection may increase the risk of progression of chronic hepatitis B disease among the Chinese population: a meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2016 Sep;50:30–7. doi: 10.1016/j.ijid.2016.07.014.
48. Huang J., Cui J. Evaluation of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic hepatic disease. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(2):149–154. doi: 10.4103/0366-6999.197980.
49. Zhang X.H., He Y., Feng R. et al. *Helicobacter pylori* infection influences the severity of thrombocytopenia and its treatment response in chronic hepatitis B patients with compensatory cirrhosis: A multicenter, observational study. *Platelets.* 2016;27(3):223–9. doi: 10.3109/09537104.2015.1077946.
50. Gutwerk A., Wex T., Stein K. et al. *Helicobacter Pylori* serology in relation to Hepatitis C virus infection and IL28B single nucleotide polymorphism. *J Clin Med.* 2018;7(3):44. doi: 10.3390/jcm7030044.
51. Wang J., Li W. T., Zheng Y. X. et al. The Association between *Helicobacter Pylori* Infection and Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2016:8780695. doi: 10.1155/2016/8780695.
52. Esmat G., El-Bendary M., Zakarya S. et al. Role of *Helicobacter pylori* in patients with HCV-related chronic

- hepatitis and cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma: possible association with disease progression. *J Viral Hepat.* 2012;19(7):473–9. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01567.x.
53. Mahmoud M.A., Elden L.A., Awad M.M., Haile H.A. *Helicobacter Pylori* DNA in liver tissues from chronic hepatitis C egyptian patients. *Gastroenterology Res.* 2011;4(6):262–267. doi: 10.4021/gr356w.
 54. Sakr S.A., Badrah G.A., Sheir R.A. Histological and histochemical alterations in liver of chronic hepatitis C patients with *Helicobacter pylori* infection. *Biomed Pharmacother.* 2013;67(5):367–74. doi: 10.1016/j.biopha.2013.03.004.
 55. Attallah A.M., Albannan M.S., Ghaly M.F. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic hepatitis C. *J Genet Eng Biotechnol.* 2022;20(1):13. doi: 10.1186/s43141-021-00293-1.
 56. Feng H., Zhou X., Zhang G. Association between cirrhosis and *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Dec;26(12):1309–19. doi: 10.1097/MEG.0000000000000220.
 57. Pogorzelska J., Łapińska M., Kalinowska A. et al. *Helicobacter pylori* infection among patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(10):1161–1165. doi: 10.1097/MEG.0000000000000928.
 58. Abdel-Razik A., Mousa N., Elhelaly R. et al. *Helicobacter pylori* as an initiating factor of complications in patients with cirrhosis: a single-center observational study. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:96. doi: 10.3389/fmed.2020.00096.
 59. Madala S., MacDougall K., Surapaneni B.K. et al. Coinfection of *Helicobacter pylori* and Hepatitis C virus in the development of Hepatocellular Carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med Res.* 2021;13(12):530–540. doi: 10.14740/jocmr4637.
 60. Okushin K., Tsutsumi T., Ikeuchi K. et al. *Helicobacter pylori* infection and liver diseases: Epidemiology and insights into pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(32):3617–3625. doi: 10.3748/wjg.v24.i32.3617.
 61. Pellicano R., Mazzaferro V., Grigioni W.F. et al. *Helicobacter* species sequences in liver samples from patients with and without hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2004;10(4):598–601. doi: 10.3748/wjg.v10.i4.598.
 62. Xuan S.Y., Xin Y.N., Chen A.J. et al. Association between the presence of H pylori in the liver and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2008 Jan 14;14(2):307–12. doi: 10.3748/wjg.14.307.
 63. Kornerup L.S., Jepsen P., Bartels L.E. et al. Lower Incidence of Hepatobiliary Cancer in *Helicobacter pylori*-infected persons: A Cohort Study of 53,633 Persons. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(3):793–799. doi: 10.1016/j.jceh.2021.11.013.
 64. Gros B., Gómez Pérez A., Pleguezuelo M. et al. *Helicobacter* species and hepato-biliary tract malignancies: a systematic review and meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2023;15(3):595. doi: 10.3390/cancers15030595.
 65. Verhoef C., Pot R.G., de Man R.A. et al. Detection of identical *Helicobacter* DNA in the stomach and in the non-cirrhotic liver of patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15(11):1171–4. doi: 10.1097/00042737-200311000-00004.
 66. Pandey M., Shukla M. *Helicobacter* species are associated with possible increase in risk of hepatobiliary tract cancers. *Surg Oncol.* 2009;18(1):51–6. doi: 10.1016/j.suronc.2008.07.002.
 67. Murphy G., Freedman N.D., Michel A. et al. Prospective study of *Helicobacter pylori* antigens and gastric noncardia cancer risk in the nutrition intervention trial cohort. *Int J Cancer.* 2015;137(8):1938–46. doi: 10.1002/ijc.29543.
 68. Makkar R., Butt J., Huang W.Y. et al. Seropositivity for *Helicobacter pylori* and hepatobiliary cancers in the PLCO study. *Br J Cancer.* 2020;123(6):909–911. doi: 10.1038/s41416-020-0961-0.
 69. Avilés-Jiménez F., Guitron A., Segura-López F. et al. Microbiota studies in the bile duct strongly suggest a role for *Helicobacter pylori* in extrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Feb;22(2):178.e11–178.e22. doi: 10.1016/j.cmi.2015.10.008.
 70. Thanaphongdech P., Karinschak S.E., Ittiprasert W. et al. Infection with *Helicobacter pylori* induces epithelial to mesenchymal transition in human cholangiocytes. *Pathogens.* 2020;9(11):971. doi: 10.3390/pathogens9110971.
 71. Xiao M., Gao Y., Wang Y. *Helicobacter* species infection may be associated with cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2014 Feb;68(2):262–70. doi: 10.1111/ijcp.12264.
 72. Sharndama H.C., Mba I.E. *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Braz J Microbiol.* 2022;53(1):33–50. doi: 10.1007/s42770-021-00675-0.
 73. Boeckmans J., Rombaut M., Demuyser T. et al. Infections at the nexus of metabolic-associated fatty liver disease. *Arch Toxicol.* 2021;95(7):2235–2253. doi: 10.1007/s00204-021-03069-1.
 74. Kang M.J., Song E.J., Kim B.Y. et al. *Helicobacter pylori* induce vascular endothelial growth factor production in gastric epithelial cells through hypoxia-inducible factor-1 α -dependent pathway. *Helicobacter.* 2014;19:476–83. doi: 10.1111/hel.12169.
 75. Liu Y., Wang W.M., Zou L.Y. et al. Ubiquitin specific peptidase 5 mediates Histidine-rich protein Hpn induced cell apoptosis in hepatocellular carcinoma through P14-P53 signaling. *Proteomics.* 2017;17(12). doi: 10.1002/pmic.201600350.