



Инфекция *Helicobacter pylori* и гепатобилиарная патология

С.В. Герман, И.П. Бобровницкий

ФБГУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Цель обзора: проанализировать данные о значении инфекции *Helicobacter pylori* для гепатобилиарных заболеваний.

Основные положения. Последние два десятилетия растет число исследований, посвященных возможной причастности инфекции *H. pylori* к внежелудочной патологии. Обнаружено присутствие бактерии во многих органах и тканях. Доказана ее связь с развитием идиопатической железодефицитной анемии, В₁₂-дефицитной анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпury. Обсуждается возможная роль ее и в развитии гепатобилиарной патологии. У лиц с гепатобилиарными заболеваниями выявлено присутствие бактерии в образцах ткани печени, желчных путей, в желчи, желчных конкрементах. Участие *H. pylori* в образовании желчных конкрементов считается возможным. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) чаще диагностирована у инфицированных *H. pylori* лиц по сравнению с не инфицированными. Отмечено прогрессирование воспаления в печени любой природы при наличии инфекции *H. pylori*. Разные виды рода *Helicobacter*, в том числе *H. pylori*, могут влиять на развитие рака печени. Однако некоторые исследователи приводят данные против участия *H. pylori* в патогенезе различных гепатобилиарных заболеваний.

Заключение. Полученные авторами к настоящему времени результаты неоднозначны, поэтому необходимо продолжение исследований. Учитывая высокую повсеместную распространенность *H. pylori*-инфекции и значительную частоту гепатобилиарной патологии, подтверждение связи между ними может иметь большое эпидемиологическое, профилактическое и клиническое значение.

Ключевые слова: инфекция *H. pylori*, желчнокаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз печени, печеночноклеточный рак, холангиогенный рак, CagA

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Герман С.В., Бобровницкий И.П. Инфекция *Helicobacter pylori* и гепатобилиарная патология. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(4):15–22. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-15-22>

Helicobacter pylori Infection and Hepatobiliary Pathology

Serafima V. German, Igor P. Bobrovniksky

Centre of Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks,
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Aim. The aim of this review is to analyze and systematize data on the effect of *Helicobacter pylori* infection on hepatobiliary diseases.

Background. Over the past two decades, a growing number of studies have been devoted to the possible involvement of *H. pylori* infection in the extragastric pathology. The presence of the bacterium was detected in many organs and tissues. Its relationship with the development of idiopathic iron-deficiency anemia, В₁₂ deficiency anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura is proved. The possible role of the bacterium in the development of hepatobiliary pathology is also discussed. The presence of the bacterium has been revealed in samples taken from the liver tissue, biliary tract, bile and gallstones of patients suffering from hepatobiliary diseases. The involvement of *H. pylori* in the formation of gallstones is considered possible. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is more often diagnosed in *H. pylori* infected individuals compared to those not infected. The progression of inflammation in the liver of any nature is noted in the presence of *H. pylori* infection. Different species of the *Helicobacter* genus, including *H. pylori*, are shown to contribute to the development of liver cancer. However, some researchers report data against the involvement of *H. pylori* in the pathogenesis of various hepatobiliary diseases.

Conclusion. The results obtained by the authors cannot be considered unambiguous, thus requiring further research. Given the high prevalence of *H. pylori* infection and the significant incidence of hepatobiliary pathology, the confirmation of their relationship can be of great epidemiological, preventive and clinical importance.

Keywords: *H. pylori* infection, cholelithiasis, non-alcoholic fatty liver disease, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, CagA

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

For citation: German S.V., Bobrovitsky I.P. *Helicobacter pylori* Infection and Hepatobiliary Pathology. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(4):15–22. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-15-22>

Инфекция *H. pylori* является главной причиной гастроудоденальных заболеваний, включая дистальный рак и лимфому желудка. Как показали многие исследования последних двух десятилетий, *H. pylori* инфекция, вероятно, является и фактором риска ряда внежелудочных заболеваний. Доказана ее роль в развитии идиопатической железодефицитной анемии, В₁₂-дефицитной анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Европейской рабочей группой по изучению *H. pylori* и микробиоты эта патология включена в показания для эрадикации *H. pylori* инфекции (Маастрихт 5, 2016, [1]). Предполагается ее возможное участие в патогенезе кардиоваскулярных, метаболических, нейродегенеративных, кожных и других заболеваний. Многие авторы отмечают связь инфекции *H. pylori* и с хроническими гепатобилиарными заболеваниями [2–5]. У больных с подобной патологией, живущих в разных географических регионах, выявлено присутствие бактерии в образцах ткани печени, желчных путей, в желчи, желчных конкрементах [3, 6–9]. Отмечено также прогрессирование воспаления в печени любой природы при наличии *H. pylori* инфекции [10]. Однако некоторые исследователи указывают на отсутствие подобной связи [11, 12]. Роль бактерии в развитии патологии печени и желчевыводящих путей окончательно не установлена. Данный обзор представляет имеющуюся в литературе информацию за и против участия *H. pylori* в патогенезе различных гепатобилиарных заболеваний.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одним из наиболее распространенных заболеваний, требующих хирургического вмешательства. Среди многих факторов, ответственных за образование желчных конкрементов, признана роль бактериальной инфекции.

H. pylori, самый распространенный бактериальный патоген человека, в слизистой оболочке желчного пузыря впервые обнаружили в 1996 г. М. Kawaguchi et al. [13]. В последующем рядом исследователей установлено присутствие бактерии в желчных камнях [9, 14] и в желчи [7, 15]. Причем в желчи, стерильной в норме, она определялась значительно чаще при наличии хронического холецистита [7, 9, 15, 16], чем при отсутствии. Так, в работе М.У. Dar et al. [17] бактерия была обнаружена в желчи у 20 из 50 больных с желчны-

ми конкрементами (40 %) и ни в одном случае из 25 у лиц без холелитиаза.

С другой стороны, S.J. Sherafat et al. [18], оценивая наличие в желчи *H. pylori* и ДНК бактерии у пациентов с ЖКБ и связанным с ней воспалением, не обнаружили ее связи с заболеванием. При этом в случаях выявления бактерии идентифицированные маркеры вирулентности оказались гомологичными у желудочных бактерий и изолятов из билиарных путей. Исследователи предположили их желудочное происхождение.

Тесную связь *H. pylori* в желудке с инфицированием слизистой желчного пузыря наблюдали и другие авторы [15]. Показана полная идентичность последовательности гена 16s rRNA *H. pylori* в желчном пузыре и в слизистой желудка у пациентов, что говорит в пользу возможности увеличения риска хронического воспаления желчного пузыря при инфекции в гастроудоденальной системе.

Окончательно роль инфекции *H. pylori* в развитии этой патологии не установлена. Не ясно также, она может служить причиной воспаления или способствующим фактором. Колонизация желчного пузыря и желчевыводящих путей, куда патоген может поступать при рефлюксе дуоденального содержимого и вызывать воспаление, подобное воспалению слизистой оболочки желудка, не исключено. Большинство исследователей полагает, что участие *H. pylori* в образовании желчных конкрементов вполне возможно [7, 9, 15–17]. Бактериальная биопленка, состоящая из гликокаликса, может служить фактором нуклеации. Причиной может быть также изменение состава желчи продуцируемыми *H. pylori* ферментами (фосфолипазой, бета-глюкуронидазой) и повышение ее литогенности, избыточная выработка муцина эпителиальными клетками слизистой желчного пузыря, вызванная бактериальными липополисахаридами.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — очень распространенное заболевание, регистрируемое у 20–30 % населения в экономически развитых странах [19, 20, 21]. В России НАЖБП в 2007 г. была диагностирована у 27 % взрослых, в 2014 г. — у 37 % [22]. НАЖБП включает стеатоз, стеатогепатит, цирроз. Она тесно связана с ожирением, сахарным диабетом 2 типа (СД2), метаболическим синдромом (МС). Клини-

ческое значение НАЖБП в ее возможных последствиях — в развитии цирроза и рака печени, в увеличении риска сердечно-сосудистых заболеваний и повышении смертности от всех причин [23–25].

На развитие НАЖБП влияют генетические, метаболические, экологические факторы. В последнее время появились клинические и экспериментальные данные об участии в ее патогенезе микробиоты желудочно-кишечного тракта [26, 27]. Возникает вопрос о связи НАЖБП с инфекцией *H. pylori*.

Ассоциация *H. pylori* инфекции и НАЖБП впервые была отмечена М. Cindoruk et al. [28], обнаружившими в биоптатах печени у пациентов с этой патологией 16s rDNA бактерии. В ряде последующих работ НАЖБП значительно чаще определялась у инфицированных *H. pylori* лиц по сравнению с не инфицированными [2, 4, 29, 30]. Результаты ряда исследований указывают на то, что инфекция *H. pylori* может участвовать в патогенезе НАЖБП [2, 4, 29, 30], а эрадикация — содействовать ее лечению [2].

Имеется информация о большей распространенности неалкогольного стеатогепатита у *H. pylori*-сероположительных лиц, чем у серонегативных [29]. Гистологический анализ образцов печени показал ассоциацию инфекции *H. pylori* с дистрофией печеночных клеток при стеатогепатите. Это свидетельствует о содействии инфекции прогрессированию НАЖБП [10, 29].

Однако в работе М.К. Baeg et al. [11], основанной на обследовании 1636 *H. pylori*-положительных и 2027 *H. pylori*-негативных субъектов, инфекция не была фактором риска НАЖБП. Не наблюдала связи НАЖБП с инфицированностью *H. pylori* и группа японских авторов [12]. В то же время М.К. Baeg et al. отметили у *H. pylori*-положительных пациентов значительно большую частоту артериальной гипертензии, увеличенной массы тела, повышенных сывороточных уровней общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности и сниженного содержания липопротеидов высокой плотности — компонентов МС, каковым является и НАЖБП (другие причины НАЖБП — токсические воздействия, синдром мальабсорбции, быстрая потеря массы тела, длительное парентеральное питание). По мнению многих исследователей, *H. pylori*-инфекция положительно коррелирует с развитием МС [30, 31].

Важным фактором патогенеза НАЖБП, МС, СД2 является инсулинорезистентность (ИР). Накопление липидов в печени, вызванное нарушением баланса между их синтезом и утилизацией, — один из признаков ИР, а также НАЖБП, МС, СД2. S.A. Polyzos et al. [2], A. Eshraghian et al. [31], C.Y. Jeon et al. [32], J. Vafaeimanesh et al. [33], X. Zhou et al. [34], R. Gen et al. [35] показали, что ИР чаще наблюдается в группе *H. pylori*-положительных пациентов, чем в группе

H. pylori-отрицательных. Индекс ИР — HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance — гомеостатическая модель измерения резистентности к инсулину) — у первых оказался значительно выше. Более высоким HOMA-IR был и у *H. pylori*-положительных пациентов без диабета [33, 36] по сравнению с негативными. И, наоборот, у бессимптомных субъектов антитела к бактерии определялись значительно чаще в случаях с ИР, чем с нормальной чувствительностью к инсулину [31], что говорит о возможном влиянии инфекции на развитие ИР. Но окончательно роль бактерии в развитии ИР не доказана, т.к. в некоторых исследованиях получены отрицательные результаты [37].

Итак, многие исследования подтверждают существование корреляции инфекции *H. pylori* с жировой неалкогольной болезнью печени. Влияние патогена на печень, по крайней мере отчасти, может быть связано с метаболическими нарушениями и с действием воспалительных факторов.

***H. pylori* и фиброз печени.** Различные виды рода *Helicobacter*, в том числе *H. pylori*, часто определяются в ткани печени у больных при выраженных стадиях ее заболеваний, возможно, способствуя их прогрессированию [5, 29]. P. Stalke et al. [38] наблюдали положительную корреляцию между степенью колонизации слизистой оболочки желудка и выраженностью паренхиматозного повреждения печени.

Мнение о влиянии инфекции *H. pylori* на состояние печени подтверждено экспериментально [39]. Степень фиброза и активность сывороточных аминотрансфераз в группе зараженных *H. pylori* животных с гепатитом, индуцированным четыреххлористым углеродом, была достоверно выше, чем в группе неинфицированных. У зараженных животных зарегистрированы значительно более высокие уровни трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и гладкомышечного актина (α -SMA). TGF- $\beta 1$ — цитокин с выраженным профиброгенным эффектом. Он стимулирует продукцию звездчатыми клетками печени экстрацеллюлярного матрикса, способствует их превращению в миофибробласты и усиливает формирование α -SMA-положительных волокон в них. Авторы считают, что инфекция *H. pylori* может быть вовлечена в прогрессирование фиброза печени путем воспаления, вызванного провоспалительными цитокинами, включая TGF- $\beta 1$, и вследствие окислительного стресса.

В гепатоцитах ряда пациентов, инфицированных *H. pylori*, с умеренной гипертрансаминаземией обнаружен один из факторов вирулентности бактерии вакуолизирующий цитотоксин (VacA) [40]. В другом исследовании [41] у пациентов с диспепсией и необъяснимой умеренной гипертрансаминаземией, инфицированных цитотоксичными штаммами *H. pylori*, эффективная эрадикация патогена сопровождалась снижением активности печеночных энзимов. Полученные результаты подтверж-

дают предположение о возможности повреждения печени при инфекции *H. pylori*.

***H. pylori* и цирроз печени.** Общеизвестно, что больные с циррозом печени имеют высокий риск развития язв желудка, двенадцатиперстной кишки и кровотечений из них. Среди многих факторов при циррозе (портальная гипертензия и нарушение кровотока и метаболизма в слизистой оболочке, процессов регенерации и др.), вызывающих повреждение гастродуоденальной слизистой, нельзя исключить причастность инфекции *H. pylori* при высокой частоте ее среди населения.

В метаанализе Н. Feng et al. [42] отмечена значительно более высокая распространенность *H. pylori*-инфекции среди больных вирусным и первичным билиарным циррозом печени, чем в контрольной группе. Имеются сообщения и о частом сочетании цирроза печени иной невирусной природы с инфекцией *H. pylori* [6].

Инфекция *H. pylori* может способствовать развитию гипераммониемии и печеночной энцефалопатии (ПЭ), полагают одни авторы [Takuma, Jiang: 43, 44]. Уреаза бактерии гидролизует мочевины, присутствующую в желудочном соке, на аммоний и двуокись углерода, что может увеличивать уровень аммония в крови у больных с циррозом. Эрадикация патогена снижала не только риск повторных язв и кровотечений [Mitrica, Chang: 45, 46], но и оказывала положительный эффект на ПЭ и гипераммониемию [Demirturk, Nandakumar, Schulz: 47–49].

Однако имеющаяся информация об участии *H. pylori* в патогенезе ПЭ неоднозначна. М. Huber et al. [50], А. Zullo et al. [51] не нашли различий в содержании аммония в крови пациентов с циррозом, инфицированных *H. pylori* и неинфицированных. В обзоре В. L. Hu et al. [52] была показана большая частота *H. pylori* инфекции среди больных с ПЭ, чем среди лиц без этого осложнения цирроза печени. При этом не было получено достоверных данных ни о содействии патогена повышению гипераммониемии, ни о снижении ее и симптомов ПЭ после эрадикационной терапии.

H. pylori-инфекция может способствовать персистенции когнитивных расстройств даже после устранения других проявлений ПЭ [53]. Авторы полагают, что провоспалительные цитокины, продуцируемые при хронической инфекции *H. pylori*, могут преодолевать гематоэнцефалический барьер и участвовать при циррозе в развитии когнитивных нарушений. Однако влияние эрадикационной терапии на печеночную энцефалопатию мало изучено.

***H. pylori* и опухоли печени.** *H. pylori* признан ВОЗ онкогенным фактором I класса, способствующим развитию рака и МАЛТ-лимфомы желудка. В последние годы обсуждается вопрос, является ли этот патоген фактором риска рака печени. Многие авторы считают, что разные виды рода *Helicobacter*, в том числе *H. pylori*, могут

влиять на развитие рака печени. Н. О. Nilsson et al. [54] обнаружили бактерию в образцах печени у пациентов с печеночноклеточным и с холангиогенным раком.

Присутствие *H. pylori* в желчи у больных холангиогенным раком печени (ХРП) W. Woonyanugomol et al. [55] выявляли значительно чаще, чем у больных ЖКБ и в контрольной группе, соответственно в 58,6, 22,6 и 25 % случаев. В образцах ткани печени, желчного пузыря ДНК бактерии также обнаруживали чаще при злокачественном заболевании, чем при доброкачественном. Более часто среди больных ХРП по сравнению с больными холелитиазом определялись *CagA*-положительные штаммы бактерии (соответственно в 36,2 и 9,1 % случаев). В контрольной группе они не были обнаружены. Авторы предположили существование связи инфекции *H. pylori*, особенно вирулентных штаммов, с канцерогенезом и ХРП.

В работе G. Murphy et al. [56], основанной на серологическом определении панели из 15 протеинов *H. pylori*, было включено 64 пациента с билиарным раком, 122 — с первичным раком печени и 224 человека контрольной группы. Серопозитивными оказались 88 % субъектов контрольной группы, 100 % больных с раком желчного пузыря, 97 % — с внепеченочным раком желчных протоков, 91 % — с раком ампулы Фатерова соска, 96 % — с раком внутривнутрипеченочных желчных протоков, 94 % — с гепатоцеллюлярной карциномой. То есть наблюдалась выраженная ассоциация инфекции с гепатобилиарным раком. Динамическое 22-летнее наблюдение (гнездное по принципу случай — контроль) 29 133 человек привело к заключению, что *H. pylori*-серопозитивные субъекты более склонны к развитию рака гепатобилиарного тракта в сравнении с *H. pylori*-негативными.

Подтверждением послужили результаты морфологического исследования [55]. Более выраженная степень воспаления в портальной зоне вокруг желчных протоков наблюдалась у больных с ХРП и *H. pylori*-положительной тканью печени, чем у больных с неинфицированной печенью. Кроме того, в слизистой оболочке желчного пузыря больных со злокачественным и доброкачественным заболеванием отмечен статистически значимый более высокий уровень мононуклеарной инфильтрации в *H. pylori*-позитивных образцах по сравнению с негативными. Известно, что хроническое воспаление является важной причиной оксидативного повреждения ДНК перекисными соединениями азота, кислорода, что приводит к увеличению риска развития рака.

Иммуногистохимическое исследование продемонстрировало у пациентов, страдающих ХРП, более высокий индекс пролиферативной активности в *H. pylori*-положительных образцах ткани печени, чем в *H. pylori*-отрицательных [56, 57]. Уровень апоптоза клеток *H. pylori*-инфицированной печени мышей, напротив, был

очень низкий [39]. Сниженную апоптотическую активность эпителиальных клеток желчного пузыря при наличии инфекции у пациентов определили W. Woonyanugomol et al. [55]. Это свидетельствует в пользу возможности участия патогена в развитии рака гепатобилиарной системы.

Показана корреляция инфекции *H. pylori* также с развитием печеночноклеточного рака печени (ПКРП). M.P. Dore et al. [58] серологически и с помощью ПЦР определили большую частоту инфекции *H. pylori* у больных с ПКРП (73 %) при сравнении с больными с циррозом (58 %) и хроническим вирусным гепатитом (39 %).

Сообщалось также о частом обнаружении бактерии в образцах печени больных гепатоцеллюлярным раком [5, 59–61]. C. Verhoef et al. [62] идентифицировали ДНК *H. pylori* в 45 % биоптатов печени больных с ПКРП в противоположность 10 % положительных образцов в контрольной группе. Они определили сходство фрагментов ДНК *H. pylori* желудочных и печеночных биоптатов у больных с ПКРП, что предполагает возможность индукции ПКРП бактерией при колонизации желудка. R. Pellicano et al. [5] зарегистрировали присутствие бактерии в печеночной ткани у 85 % пациентов ПКРП и у 33 % — в группе сопоставления.

Из инфекционных агентов главными причинами печеночноклеточного рака являются вирусы гепатита В и С. При этом не исключается участие *H. pylori* в патогенезе этого заболевания на фоне вирусного гепатита [58, 63]. Инфицирование *H. pylori* встречается значительно чаще у лиц с вирусным гепатитом В и С, чем у субъектов без вирусной инфекции [63–65].

Экспериментальные работы дали неоднозначные результаты. Большинство исследований *in vitro* подтвердило предположение о значимости *H. pylori* в канцерогенезе печеночных клеток. CagA-положительные штаммы оказывали стимулирующий эффект в культуре клеток печеночной карциномы [66]. Y. Zhang et al. [67] продемонстрировали патологическое воздействие *H. pylori* на раковые клетки печени, увеличение экспрессии белков (интегрин β -1, протеинкиназа Ca, LIM/homeobox протеина Lhx1, eIF-2 β , MAP-киназа 3, PINCH-протеина, Rab-протеина из семейства Ras), участвующих в транскрипции, сигнальной трансдукции и в метаболизме клетки. Показана способность CagA-положительных штаммов *H. pylori* вызывать дисрегуляцию многих сигнальных путей: активацию онкогенных и инактивацию опухолевых супрессорных путей [68].

В то же время на модели гепатоцеллюлярного рака, индуцированного у мышей вирусом гепатита С, A. Garcia et al. [69] не наблюдали влияния *H. pylori*-инфекции на динамику канцерогенеза.

По мнению ряда авторов, способствовать развитию рака печени *H. pylori* может разными путями: экспрессируя антиапоптотический фактор и выра-

батывая токсин с против-ДНК активностью (выявлено у *H. hepaticus*) [5]; индуцируя провоспалительные цитокины через NF-kB пути, а цитокины и хемокины могут способствовать канцерогенезу путем повреждения ДНК, стимуляции клеточного роста, инвазии и ангиогенеза [5]; колонизируя желудочную, кишечную слизистую, *H. pylori* может вызывать воспаление отдаленных органов и способствовать развитию опухоли, например, в печени, желчевыводящих путях, как это наблюдалось на мышинной модели [70]; вызванное *H. pylori* воспаление и/или атрофия слизистой желудка может изменять секрецию нейроэндокринных субстанций, в них вырабатываемых, что может давать внежелудочный эффект.

Следовательно, в большинстве исследований *in vivo* и *in vitro* (но не во всех) получены результаты, поддерживающие предположение о возможности участия бактерии в развитии гепатобилиарного рака. Необходимы дальнейшие исследования для окончательного решения этой проблемы. Рак гепатобилиарной системы занимает одно из ведущих мест (второе-третье) в онкологической летальности. Модификация факторов риска этой патологии чрезвычайно важна для охраны здоровья населения.

Таким образом, *H. pylori*-инфекция в комплексе с другими факторами, вероятно, может способствовать развитию заболеваний печени. Результаты многих исследований указывают на возможность их прогрессирования при наличии этой инфекции [10, 71]. Длительная персистенция бактерии в гастродуоденальной слизистой оболочке приводит к стимуляции выработки провоспалительных цитокинов, к оксидативному стрессу и системному воспалению, мишенью которых могут стать различные органы, включая печень. Наряду с этим возможен рефлюкс патогена из двенадцатиперстной кишки в желчные пути. Не исключено бактериальное ферментирование не перевариваемых человеком углеводов и увеличение абсорбции нутриентов; изменение конъюгирования желчных кислот; продукция бактериями этанола. Способствовать повреждению печени могут токсины бактерии. Инвазия желудочной и кишечной слизистой может нарушать ее целостность, повышать проницаемость, облегчать поступление бактериальных эндотоксинов по портальной вене к печени [57, 71], активировать через Toll-подобные рецепторы 4-го типа иммунный ответ и приводить к развитию воспаления и стимуляции продукции фиброзного матрикса.

Расхождение клинических данных об ассоциации инфекции *H. pylori* и гепатобилиарных заболеваний отчасти объясняется применением разных методов определения бактерии, нередко малыми размерами выборки, трудностями формирования контрольной группы — у здоровых людей получение материала для исследования невозможно, использование трупного материала требует срочного его забора.

Заключение

Анализ имеющейся литературы показывает, что *H. pylori*-инфекция, возможно, является одним из факторов, участвующих в патогенезе поражений печени и желчевыведительных путей. Однако к настоящему времени уровень доказательности этого факта недостаточен. Подтверждение ассоци-

ации *H. pylori*-инфекции и гепатобилиарной патологии может иметь большое эпидемиологическое, профилактическое и клиническое значение. Требуется продолжение изучения связи чрезвычайно распространенной *H. pylori*-инфекции с внежелудочными заболеваниями, включая заболевания печени и желчевыведительных путей.

Литература / References

1. Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Кайбышева В.О. Новое в изучении инфекции *Helicobacter pylori*. Положения Сопластительного совещания Маастрихт V (2016). Рос журн гастроэнт гепатол колопрокт. 2017;27(1):35–43. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-35-43 [Sheptulin A.A., Lapina T.L., Kaybysheva V.O. Update on *Helicobacter pylori* infection study and key points of «Maastricht-V» consensus conference (2016). Rus J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol. 2017;27(1):35–43. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-35-43 (In Rus.)].
2. Polyzos S.A., Kountouras J., Papatheodorou A., Patsiaoura K., Katsiki E., Zafeiriadou E., et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Metabolism. 2013;62:121–6. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.06.007
3. Pirouz T., Zounubi L., Keivani H., Rakhshani N., Hormazdi M. Detection of *Helicobacter pylori* in paraffin-embedded specimens from patients with chronic liver diseases, using the amplification method. Dig Dis Sci. 2009;54:1456–9.
4. Dogan Z., Filik L., Ergul B., Sarikaya M., Akbal E. Association between *Helicobacter pylori* and liver-to-spleen ratio: a randomized-controlled single-blind study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013;25:107–10.
5. Pellicano R., Menard A., Rizzetto M., Megraud F. *Helicobacter* species and liver diseases: association or causation? Lancet Infect Dis. 2008;8:254–60. DOI: 10.1016/S1473-3099(08)70066-5
6. Исаева Г.Ш., Абузарова Э.Р., Валеева Ю.В., Поздеев О.К., Муравьева Е.В. *Helicobacter pylori* у больных с заболеваниями гепатобилиарной системы. Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. 2009;2:96–101. [Isaeva G.Sh., Abuzarova E.R., Valeeva Yu.V., Pozdeev O.K., Muravyova E.V. *Helicobacter pylori* among the patients with hepatobiliary system diseases. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2009;2:96–101 (In Rus.)].
7. Abayli B., Colakoglu S., Serin M., Erdogan S., Isiksal Y.F., Tuncer I., et al. *Helicobacter pylori* in the etiology of cholesterol gallstones. J Clin Gastroenterol. 2005;39: 134–7.
8. Neri V., Margiotta M., Francesco V., Ambrosi A., Valle N.D., Fersini A., et al. DNA sequences and proteic antigens of *Helicobacter pylori* in cholecystic bile and tissue of patients with gallstones. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22:715–20.
9. Lee J.-W., Lee D.H., Jung H., Jeong S., Kwon K.S., Kim H.G., et al. Identification of *Helicobacter pylori* in gallstone, bile and other hepatobiliary tissues of patients with cholecystitis. Gut Liver. 2010;4(1):60–7. DOI: 10.5009/gnl.2010.4.1.60.
10. Waluga M., Kukla M., Zorniak M., Bacik A., Kotulski R. From the stomach to other organs: *Helicobacter pylori* and the liver. World J Gastroenterol. 2015;7(18):2136–46. DOI: 10.4254/wjg.v7.i18.2136
11. Baeg M.K., Yoon S.K., Ko S.-H., Noh Y.-S., Lee I.-S., Choj M.-G. *Helicobacter pylori* infection is not associated with nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2016;22(8):2592–600. DOI:10.3748/wjg.v22.i8.2592
12. Okushin K., Takahashi Y., Yamamichi N., Shimamoto T., Enooku K., Fujinaga H., et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with fatty liver disease including non-alcoholic fatty liver disease: a large-scale cross-sectional study in Japan. BMC Gastroenterol. 2015;15:25.
13. Kawaguchi M., Saito T., Ohno H., Midorikawa S., Sanji T., Handa Y., et al. Bacteria closely resembling *Helicobacter pylori* detected immunohistologically and genetically in resected gallbladder mucosa. J Gastroenterol. 1996;31:294–8.
14. Farshad S., Alborzi A., Malek Hosseini S.A., et al. Identification of *Helicobacter pylori* DNA in Iranian patients with gallstones. Epidemiol Infect. 2004;132:1185–9.
15. Zhou D., Wen-bin Guan, Jian-dong Wang, Zang Y., Gong W., Zhi-wei Quan. A comparative study of clinicopathological features between chronic cholecystitis patients with and without *Helicobacter pylori* infection in gallbladder mucosa. PLOS. 2013;8(7):e70265.
16. Bulajic M., Maisonneuve P., Schneider-Brachert W., Muller P., Reischl U., et al. *Helicobacter pylori* and the risk of benign and malignant biliary tract disease. Cancer. 2002;95:1946–53.
17. Dar M.Y., Ali S., Raina A.H., Raina M.A., Shah O.J., Mudassar S. Association of *Helicobacter pylori* with hepatobiliary stone disease, a prospective case control study. Indian J Gastroenterol. 2016;35(5):343–6. DOI: 10.1007/s12664-016-0675-7
18. Sherafat S.J., Tajeddin E., Majidi M.R.S., Vaziri F., Alebouyeh M., Alizade A.H.M., et al. Lack of association between *Helicobacter pylori* infection and biliary tract diseases. Polish J Microbiol. 2012;61(4):309–22.
19. de Alwis N.M., Day C.P. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. J Hepatol. 2008;48(1):1004–112.
20. Bellentani S., Scaglioni F., Marino M., Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. Dig Dis. 2010;28:155–61.
21. Bhala N., Jouness R.I., Bugianesi E. Epidemiology and natural history of patients with NAFLD. Curr Pharm Des. 2013;19:5169–76.
22. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Бугверов и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Рос журн гастроэнт гепатол колопрокт. 2016;26(2):24–42 [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova Ye.N., Buyeverov A.O., et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2016;26(2):24–42 (in Rus.)].
23. Дранкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(4):424–9 [Drankina O.M., Korneeva O.N. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from liver steatosis to cardiovascular risk. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2016;12 (4):424–9 (in Rus.)].
24. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. JAMA. 2015;313:2263–73.
25. Anstee Q.M., Targher G., Day C.P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular diseases or cirrhosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10:330–44.
26. Henao-Mejia J., Elinav E., Jin C., Hao L., Mehal W.Z., Strowig T., et al. Inflammasome-mediated dysbiosis

- regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*. 2012;482:179–85.
27. Le Roy T., Llopis M., Lepage P., Bruneau A., Rabot S., Bevilacqua C., et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut*. 2013;62:1787–94.
 28. Cindoruk M., Cirak M.Y., Unal S., Karakan T., Erkan G., Engin D., et al. 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;20:33–6.
 29. Sumida Y., Kanemasa K., Imai S., Mori K., Tanaka S., Shimokobe H., et al. *Helicobacter pylori* infection might have a potential role in hepatocyte ballooning in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2015;50:996–1004.
 30. Li M., Shen Z., Li Y.M. Potential role of *Helicobacter pylori* infection in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19:7024–31.
 31. Eshraghian A., Eshraghian H., Ranjbar Omrani G. Insulin resistance and metabolic syndrome: is *Helicobacter pylori* criminal?. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2011;57:379–85.
 32. Jeon C.Y., Haan M.N., Cheng C., Clayton E.R., Mayeda E.R., Miller J.W., Aiello A.E. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increase rate of diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:520–5.
 33. Vafaeimanesh J., Parham M., Seyyedmajidi M., Bagherzadeh M. *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance in diabetic and nondiabetic population. *Sci World J*. 2014;2014:1–5. DOI: 10.1155/2014/391250
 34. Zhou X., Liu W., Gu M., Zhou H., Zhang G. *Helicobacter pylori* infection causes hepatic insulin resistance through the c-Jun/miR-203/SOCS3 signaling pathway. *Gastroenterology*. 2015;148(4):83. DOI: 10.1016/s0016-5085(15)30287-0
 35. Gen R., Demir M., Ataseven H. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance, serum lipids and lowgrade inflammation. *South Med J*. 2010;103(3):190–6. DOI: 10.1097/smj.0b013e3181cf373f
 36. Gunji T., Matsuhashi N., Sato H., Fujibayashi K., Okumura M., Sasabe N., Urabe A. *Helicobacter pylori* infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population. *Helicobacter*. 2009;14(5):496–502. DOI: 10.1111/J.1523-5378.2009.00705.X
 37. Park S.H., Jeon W.K., Kim S.H., Kim H.J., Park D.I., Cho Y.K., et al. *Helicobacter pylori* eradication has no effect on metabolic and inflammatory parameters. *J Natl Med Assoc*. 2005;97(4):508–13.
 38. Stalke P., Zoltowska A., Orłowski M., Ellert-Zygadłowska J., Witzczak-Malinowska K., Michalska Z., et al. Correlation between liver damage and degree of gastric mucosa colonization by *Helicobacter pylori* in subjects with parenchymatous liver damage. *Med Sci Monit*. 2001;7(Suppl 1):271–6.
 39. Goo M.J., Ki M.R., Lee H.R., Yang H.J., Yuan D.W., Hong I.H., et al. *Helicobacter pylori* promotes hepatic fibrosis in the animal model. *Lab Invest*. 2009;89:1291–303. DOI: 10.138/labinvest.2009.90
 40. Figura N. Hypothesis: *Helicobacter* toxins and liver. *Helicobacter*. 1996;1:187–9.
 41. Salehi H., Minakari M., Yaghoutkar A., Tabesh E., Salehi M., Mirbagher L. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on liver enzymes in patients referring with unexplained hypertransaminasemia. *Adv Biomed Res*. 2014;3:131.
 42. Feng H., Zhou X., Zhang G. Association between cirrhosis and *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:1309–19.
 43. Takuma Y. *Helicobacter pylori* infection and liver disease. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2011;38:362–4.
 44. Jiang H.X., Qin S.Y., Min Z.G., Xie M.Z., Lin T., Hu B.L., Guo X.L. Association of *Helicobacter pylori* with elevated blood ammonia levels in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Yonsei Med J*. 2013;54:832–8.
 45. Mitrica D., Plesa A., Constantinescu R., Drug V., Stanciu C. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy in cirrhotic patients with peptic ulcer disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2011;115:367–74.
 46. Chang S.S., Hu H.Y. *H. pylori* eradication lower ulcers in cirrhosis. *J Dig Dis*. 2014;15:451–8.
 47. Demirtürk L., Yazgan Y., Ozel M., Togrol E., Gültepe M., Gürbüz A.K., Yildirim S. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric juice and blood ammonia concentrations and on visual evoked potentials in cirrhotics. *Helicobacter*. 2001;6:325–30.
 48. Nandakumar R., Naik A.S., Pandit B., Kamat R., Bhatia S.J. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on serum ammonia levels in patients with chronic liver disease. *Indian J Gastroenterol*. 2003;22:221–3.
 49. Schulz C., Schutte K., Malfertheiner P. Does *H. pylori* eradication therapy benefit patients with hepatic encephalopathy? Systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48:491–9. DOI: 10.1097/MCG00108
 50. Huber M., Rossle M., Siegerstetter V., Ochs A., Haug K., Kist M., Blum H.E. *Helicobacter pylori* infection does not correlate with plasma ammonia concentration and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatogastroenterology*. 2001;48:541–4.
 51. Zullo A., Hassan C., Morini S. Hepatic encephalopathy and *Helicobacter pylori*: a critical reappraisal. *J Clin Gastroenterol*. 2003;37:164–8.
 52. Hu B.L., Wang H.Y., Yang G.Y. Association of *Helicobacter pylori* infection with hepatic encephalopathy risk: a systematic review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013;37:619–25. DOI: 10.1016/j.clinre.2013.05.004
 53. Kountouras J., Zavos C., Deretzi G. *Helicobacter pylori* might contribute to persistent cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:624–5. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.02.011
 54. Nilsson H.O., Mulchandani R., Tranberg K.G., Stenram U., Wadström T. *Helicobacter* species identified in liver from patients with cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2001;120:323–4.
 55. Boonyanugomol W., Chomvarin C., Sripa B., Bhuchisawasdi V., Khuntikeo N., Hahnwajanaewong C., Chamsuwan A. *Helicobacter pylori* in Thai patients with cholangiocarcinoma and its association with biliary inflammation and proliferation. *HPB(Oxford)*. 2012;14(3):177–84. DOI: 10.1111/i.1477-2574.2011.00423.x
 56. Murphy G., Michel A., Taylor Ph.R., Albanes D., Weinstein S.J., Virtamo J., et al. Association of seropositivity to *Helicobacter* species and biliary tract cancer in the ATBC study. *Hepatology*. 2014;60(6):1963–71.
 57. Fukuda Y., Bamba H., Okui M., Tamura K., Tanida N., Satomi M., et al. *Helicobacter pylori* infection increases mucosal permeability of the stomach and intestine. *Digestion*. 2001;63(1):93–6.
 58. Dore M.P., Realdi G., Mura D., Graham D.Y., Sepulveda A.R. *Helicobacter* infection in patients with HCV-related chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci*. 2002;47:1638–43.
 59. Abu Al-Soid W., Stenram U., Ljungh A., Tranberg K.G., Nilsson H.O., Wadström T. DNA of *Helicobacter* spp. and common gut bacteria in primary liver carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2008;40:126–31.
 60. Leewalat K., Suksumek N., Leewalat S., Lek-Uthai U. Detection of VacA gene specific for *Helicobacter pylori* in hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma specimens of Thai patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2007;38:881–5.
 61. Huang Y., Fan X.G., Wang Z.M., Zhou J.H., Tian X.F., Li N. Identification of *Helicobacter* species in human liver samples from patients with primary hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol*. 2004;57:1273–7.
 62. Verhoef C., Pot R.G., de Man R.A., Zondervan P.E., Kuipers E.J., Ijzermans J.N., Kusters J.G. Detection of identical *Helicobacter* DNA in the stomach and in the non-cirrhotic liver of patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:1171–4.

63. Rocha M., Avenaud P., Menard A., Le Bail B., Balaud C., Bioulac-Sage P., et al. Association of *Helicobacter* species with hepatitis C cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2005;54:396–401.
64. Ponsetto A., Pellicano R., Leone N., Berrutti M., Turri F., Rizzetto M. *Helicobacter pylori* seroprevalence in cirrhotic patients with hepatitis B virus infection. *Neth J Med*. 2000;56:206–10.
65. Queiroz D.M., Rocha A.M., Rocha G.F., Cinque S.M., Oliveira A.G., Godoy A., Tanno H. Association between *Helicobacter pylori* infection and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus. *Dig Dis Sci*. 2006;51:370–3.
66. Chen R., Fan X.G., Huang Y., Chen C.H. *In vitro* cytotoxicity of *Helicobacter pylori* on hepatocarcinoma HepG2 cells. *Ai Zheng*. 2004;23:44–9.
67. Zhang Y., Fan X.Y., Chen R., Xiao Z.Q., Feng X.P., Tian X.F., Chen Z.H. Comparative proteome analysis of untreated and *Helicobacter pylori*-treated HepG2. *World J Gastroenterol*. 2005;11:3485–9.
68. Yong X., Tang Bo, Li Bo-S., Xie R., Hu C-J., Luo G., et al. *Helicobacter pylori* virulence factor CagA promotes tumorigenesis of gastric cancer via multiple signaling pathways. *Cell Communication and Signaling*. 2015;13:30. DOI: 10.1186/s12964-015-0111-0
69. Garcia A., Feng Y., Parry N.M., McCabe A., Mobley M.W., Lertpiriyapong K., et al. *Helicobacter pylori* infection does not promote hepatocellular cancer in a transgenic mouse model of hepatitis C virus pathogenesis. *Gut Microbes*. 2013;4:577–90.
70. Fox J.G., Feng Y., Theve E.J., Raczynski A.R., Fiala J.L., Doernte A.L., et al. Gut microbes define liver cancer risk in mice exposed to chemical and viral transgenic hepatocarcinogens. *Gut*. 2010;59:88–97.
71. Rabelo-Goncalves E.M.A., Roesler B.M., Zeitune J.M.R. Extragastric manifestation of *Helicobacter pylori* infection: possible role of bacterium in liver and pancreas diseases. *World J Hepatol*. 2015;7(30):2968–3979. DOI: 10.4254/wjh.v7.i30.2968

Сведения об авторах

Герман Серафима Вениаминовна* — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФБГУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: svgerman@yandex.ru;
119992, г. Москва, Погодинская ул., д. 10, стр. 1.

Бобровницкий Игорь Петрович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, ФБГУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: 1ipb@mail.ru;
119992, г. Москва, Погодинская ул., д. 10, стр. 1.

Information about the authors

Serafima V. German* — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Centre of Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: svgerman@yandex.ru.

Igor P. Bobrovniksky — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Professor, Centre of Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: 1ipb@mail.ru.

Поступила: 30.03.2018

Received: 30.03.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author