

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

² Новосибирский государственный медицинский университет

Ассоциации между жировой болезнью печени и инфицированием *Helicobacter pylori*

М.В. Кручинина, д.м.н., проф.^{1,2}, М.Ф. Осипенко, д.м.н., проф.²,
А.В. Белковец, д.м.н.^{1,2}, П.А. Сеньшина¹

Адрес для переписки: Кручинина Маргарита Витальевна, kruchmargo@yandex.ru

Для цитирования: Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Белковец А.В., Сеньшина П.А. Ассоциации между жировой болезнью печени и инфицированием *Helicobacter pylori*. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (2): 50–57.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-2-50-57

Цель исследования – проанализировать ассоциации между *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), возможные патогенетические механизмы воздействия хеликобактерной инфекции на развитие и прогрессирование НАЖБП.

Материал и методы. Проведен поиск с использованием ключевых слов в текстовых базах данных Scopus, Web of Science, PubMed по литературным источникам последних 10 лет о взаимосвязи между *H. pylori* и НАЖБП.

Результаты. В обзоре представлены результаты исследований, подтверждающих и отрицающих взаимосвязь между хеликобактерной инфекцией и НАЖБП, с акцентом на метаанализы и клинические рандомизированные контролируемые исследования. Обсуждены возможные патогенетические механизмы, посредством которых *H. pylori*-инфекция может способствовать усугублению течения НАЖБП: воздействие воспалительных цитокинов и адипоцитокинов, усугубление инсулинорезистентности, измененный метаболизм липидов, нарушенный кишечный барьер и измененная микробиота, везикуляция наружной мембраны, а также инфицированные *H. pylori* клеточно-внеклеточные везикулы.

Заключение. Результаты экспериментальных, клинических исследований по установлению взаимосвязи между *H. pylori* и НАЖБП неоднозначны. Изучение этих ассоциаций, возможных патогенетических механизмов влияния бактерии на НАЖБП важно для понимания того, насколько эрадикационная терапия *H. pylori*-инфекции может задержать прогрессирование или улучшить метаболический статус *H. pylori*-позитивных пациентов с НАЖБП и оптимизировать терапию данного заболевания. Необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования в данном направлении.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциации, патогенетические механизмы

Введение

Helicobacter pylori (*H. pylori*) – грамтрицательная бактерия, инфицирующая слизистую оболочку желудка человека и заражающая около 4,4 млрд человек во всем мире с коэффициентом распространенности 44,3% (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 40,9–47,7) [1–3]. Результаты много-

численных исследований подтвердили, что именно *H. pylori* инициирует воспаление и прогрессирование хронического гастрита в рак желудка [4–6].

Связь инфекции *H. pylori* с различными патологическими состояниями желудка хорошо изучена, но влияние бактерии на организм в целом до сих пор вызывает сомнения. Общеизвестно, что некоторые

локальные патогены могут оказывать системное патологическое воздействие [7]. Есть исследования о взаимосвязи инфекции *H. pylori* с различными экстрагастральными заболеваниями: железодефицитной анемией, первичной иммунной тромбоцитопенией, дефицитом витамина B₁₂, инсультом, болезнью Альцгеймера и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [8]. Причем активно обсуждается не только роль *H. pylori* в возникновении внежелудочной патологии, но и способность бактерии изменять фенотип заболевания. Согласно последним консенсусным документам в отношении лечения *H. pylori*-инфекции, *H. pylori* следует выявлять и в случае ее обнаружения эрадикаровать только у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, железодефицитной анемией и дефицитом витамина B₁₂ [7].

НАЖБП, как и *H. pylori*-инфекция, имеет высокую распространенность, которая во всем мире оценивается приблизительно в 29,1% (95% ДИ 26,8–31,5) [9, 10].

Однако вопросы, связанные с патогенезом НАЖБП, до сих пор активно изучаются с основными акцентами на инсулинорезистентность (ИР), воздействие секретируемых жировой тканью гормонов, факторов питания и кишечной микробиоты [11].

После сообщения М. Cindoruk и соавт. об обнаружении ДНК *H. pylori* в печени пациента со стеатогепатитом [12] потенциальная связь между инфекцией *H. pylori* и НАЖБП стала активно изучаться [13–15]. С учетом высокого уровня как хеликобактерной инфекции, так и НАЖБП в мире, значительная часть пациентов имеет оба заболевания одновременно. В ряде многоцентровых клинических исследований выявлены различные ассоциации между инфицированием *H. pylori* и НАЖБП [13, 16, 17], однако в других исследованиях связи между этими патологиями не было обнаружено [18–20]. Таким образом, вопросы по вероятным патогенетическим механизмам этой взаимосвязи остаются актуальными и в настоящее время.

Цель исследования – проанализировать ассоциации между *H. pylori* и НАЖБП, возможные патогенетические механизмы воздействия хеликобактерной инфекции на развитие и прогрессирование НАЖБП.

Экспериментальные данные

Экспериментальные модели на животных дают нам немного информации. В одном исследовании [14] была сконструирована мышьяная модель инфекции *H. pylori* с диетическими различиями: рацион с высоким содержанием жиров (кетогенная диета) и контрольная диета в течение шести месяцев. Наблюдение показало, что у мышей, инфицированных *H. pylori* и получавших кетогенную диету, была значительно увеличена окружность живота, выше уровень глюкозы в крови натощак, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и активность аланинаминотрансфе-

разы; также наблюдалась большая степень стеатоза печени по сравнению с животными группы с кетогенной диетой без *H. pylori*. Было также продемонстрировано влияние инфекции *H. pylori* на способность тетрахлорметана индуцировать фиброз печени на животных моделях [21] с определением в качестве провоспалительных сигнальных путей трансформирующего ростового фактора бета-1 (TGF-beta1) [22].

Положительная корреляция между инфекцией *H. pylori* и НАЖБП

Клинические исследования, по результатам ряда метаанализов, показали положительную корреляцию между инфекцией *H. pylori* и НАЖБП. Так, результаты девяти метаанализов с включением от 38 622 до 218 573 участников в каждом исследовании, выполненных К. Wijarnpreecha и соавт. (2018), R. Liu. и соавт. (2019), А. Mantovani и соавт. (2019), L. Ning и соавт. (2019), B.G. Zhou и соавт. (2019), L. Wei et Ding (2021), К. Heydari и соавт. (2022), Z. Ma и соавт. (2022), G. Xu и соавт. (2023), продемонстрировали повышенный риск развития или прогрессирования НАЖБП у лиц, инфицированных *H. pylori* [23–31]. Необходимо отметить, что данные ассоциации особенно характерны для азиатских популяций, что, в свою очередь, связано с различиями в статусе цитотоксин-ассоциированного гена А (CagA) и, соответственно, вирулентности штаммов *H. pylori* между Азией и другими регионами [32, 33]. Доля инфекции *H. pylori* у пациентов с НАЖБП была в 1,14–1,53 раза выше, чем у пациентов без НАЖБП. Было сделано предположение, что данная инфекция в сочетании с питанием полуфабрикатами, продуктами быстрого приготовления, неправильным образом жизни может усугубить фенотипические проявления НАЖБП. Еще одно крупное исследование с включением 16 942 участников также показало значимую связь между инфекцией *H. pylori* и метаболическим индексом у людей [34], что согласуется с данными G.M. Vuzás и соавт. [35].

Следует отметить, что большинство включенных в обзор исследований были перекрестными и не могли проиллюстрировать причинно-следственную связь между *H. pylori* и НАЖБП, более того, достаточно сложно скорректировать влияние таких искажающих факторов, как уровень гигиены, пищевые привычки, физическая активность и генетика, на основе клинических данных, собранных с помощью метаанализов.

Отрицательная корреляция между *H. pylori* и НАЖБП

В ряде исследований отрицается корреляция между *H. pylori* и НАЖБП. Так, результаты 13 клинических исследований, включая одно исследование двунаправленной менделевской рандомизации [36], два клинических испытания [18, 37], десять перекрестных исследований [19, 20, 38–45], не

подтвердили причинно-следственной связи между *H. pylori* и НАЖБП.

Y. Liu и соавт. [36] не выявили причинно-следственной связи между инфекцией *H. pylori* и НАЖБП (отношение шансов (ОШ) 1,05 (95% ДИ 0,78–1,41). *H. pylori*-инфекция не была значимо связана с уровнем триглицеридов (ТГ), ХС ЛПНП, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и уровнем глюкозы в плазме крови натощак. Низкий показатель 95% ДИ для ОШ в некоторых исследованиях [19, 20, 43, 44] был близок к единице, следовательно, такие статистические результаты имеют сомнительную надежность на практике.

Другими исследователями [39] значимость связи *H. pylori* и НАЖБП была показана после внесения поправки на возраст и пол (ОШ 1,1; 95% ДИ 1,0–1,1; $p=0,004$). Тем не менее после поправки на индекс массы тела (ИМТ), а также систолическое и диастолическое артериальное давление значимой связи выявлено не было (ОШ 0,9; 95% ДИ 0,9–1,0; $p=0,097$). Результаты корректировки метаболического индекса показали отсутствие связи между *H. pylori*-инфекцией и НАЖБП и вызвали предположение, что инфекция *H. pylori* может приводить к метаболическим нарушениям, а не вызывать НАЖБП напрямую.

Эрадикация *H. pylori* у позитивных пациентов с НАЖБП

Клинические рандомизированные контролируемые исследования по эрадикации *H. pylori* у позитивных пациентов с НАЖБП [15, 18, 37, 46, 47] указывают, что элиминация инфекции способствует улучшению метаболических показателей. Y.Y. Yu и соавт. [15] включили в исследование 191 *H. pylori*-позитивного пациента с НАЖБП и случайным образом разделили их на группы – без эрадикации (рекомендации по здоровому образу жизни) и с эрадикационной терапией *H. pylori* (здоровый образ жизни плюс 14-дневная четырехкомпонентная терапия). Через год в группе успешно пролеченных улучшились такие показатели, как метаболический индекс и контролируемый параметр затухания (САР-функция) FibroScan.

Показатели, используемые для оценки инсулинорезистентности (метаболический индекс, НОМА-индекс, ТГ, ИМТ), значение САР-функции и воспалительные маркеры (уровень лейкоцитов, высокочувствительный С-реактивный белок, интерлейкин 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) в группе с проведенной эрадикационной терапией оказались значимо ниже по сравнению с группой без лечения. R. Jamal и соавт. в исследовании пациентов с НАЖБП не выявили различий в показателях в зависимости от наличия или отсутствия эрадикационной терапии [18].

Не показано и долгосрочного влияния эрадикации инфекции на стеатоз печени, оцениваемый с помощью магнитно-резонансной томографии [37]. Тем не менее была выявлена тенденция

к улучшению показателей фиброза при НАЖБП после эрадикации *H. pylori*. Проведенное в 2020 г. ретроспективное исследование показало, что активная инфекция *H. pylori* была в значительной степени связана с функцией печени, результатами гомеостатической модели оценки ИР и стадией фиброза печени [17].

Проспективное наблюдение 369 пациентов с НАЖБП (171 *H. pylori*-положительный и 198 *H. pylori*-отрицательных) в течение 24 месяцев показало снижение ИР, улучшение липидного профиля, индекса стеатоза печени (HSI) и показателя содержания жира в печени при НАЖБП на фоне эрадикации *H. pylori* [46], а также повышение уровня ХС ЛПВП и улучшение других метаболических параметров [47].

Возможный механизм прогрессирования НАЖБП при инфицировании *H. pylori*

Нет прямых экспериментальных доказательств того, что инфекция *H. pylori* оказывает непосредственное влияние на НАЖБП [48–50]. Предполагают воздействие внеклеточных везикул или везикул наружной мембраны *H. pylori* (рисунок). У пациентов с персистирующей инфекцией *H. pylori* может возникнуть хроническое воспаление низкой степени активности и повышенный уровень воспалительного NOD-подобного рецепторного белка 3 (NLRP3) [51] и воспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α) [35]. Инфламмосомы (многобелковые олигомерные комплексы, способствующие секреции провоспалительных цитокинов и активирующие воспалительный ответ) и воспалительные цитокины, секретируемые инфицированными *H. pylori* эпителиальными клетками желудка, слизистыми и циркулирующими моноцитами [52], попадают в печень через систему кровообращения. В частности, ИЛ-1 β принимает непосредственное участие в ИЛ-1 β /ФНО-индуцированном некрозе гепатоцитов [53]. ФНО- α напрямую увеличивает экспрессию протеиназы 1 тучных клеток, трансформирующего фактора роста бета-1 и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 в гепатоцитах, участвуя таким образом в метаболизме липидов в печени, воспалении и процессах фиброгенеза [54]. Исследования показали, что ИЛ-6 участвует в прогрессировании неалкогольного стеатогепатита через ИЛ-6/сигнальный передатчик и активатор транскрипции 3 (STAT3) [55, 56].

Таким образом, системное воспаление низкой активности, вызванное инфекцией *H. pylori*, может усугублять течение НАЖБП. Более того, различные воспалительные цитокины прямо или опосредованно действуют на жировую ткань, печень и кишечник, вызывая ИР или усугубляя ее, а также разрушают кишечный барьер, приводя к стеатозу гепатоцитов или активируя развитие фиброза печени. Другим возможным механизмом является воздействие внеклеточных везикул, выделяемых клетками хозяина, инфицированными *H. pylori*, или везикул наружной мембраны, секретируемых

H. pylori, которые действуют непосредственно на печень и способствуют развитию НАЖБП.

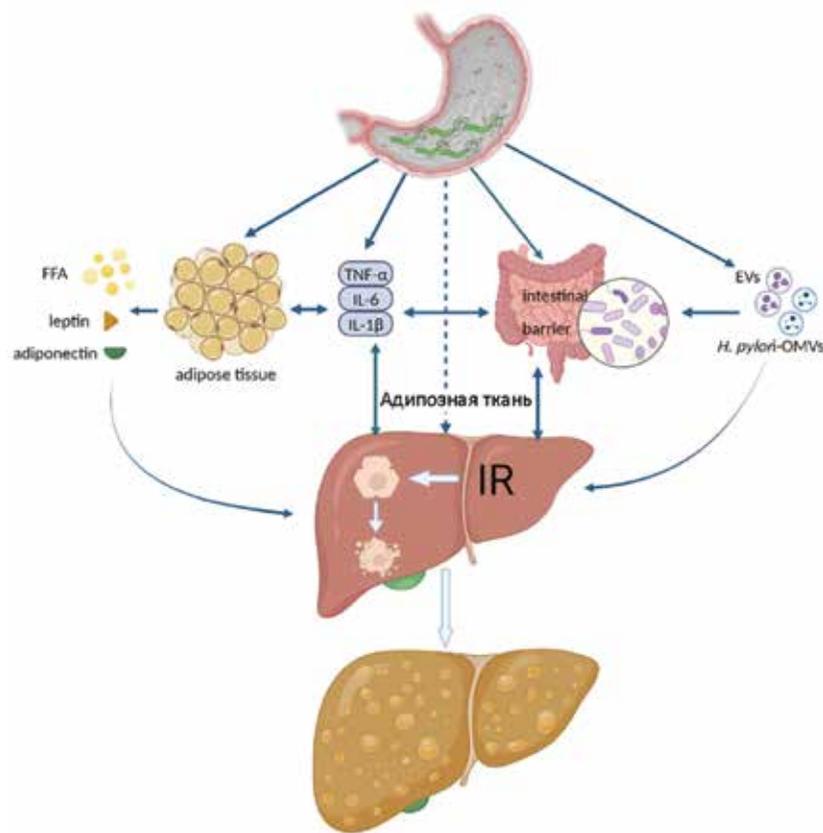
Висцеральная белая жировая ткань при инфильтрации воспалительными клетками высвобождает адипоцитокины (включая адипонектин, лептин и резистин) и факторы воспаления (ФНО- α , ИЛ-6), которые участвуют в регуляции ИР и воспаления через эндокринную систему или паракринные механизмы [57, 58]. Связь инфекции *H. pylori* с адипоцитокинами сыворотки остается предметом дискуссии, поскольку клинические наблюдательные исследования показали противоречивые результаты. Так, L.W. Chen и соавт. не обнаружили значительной разницы в уровнях циркулирующего в кровотоке лептина и адипонектина в зависимости от *H. pylori*-статуса [59]. Другими исследователями было выявлено значительное снижение уровня лептина в сыворотке и отсутствие изменений в показателях адипонектина после эрадикационной терапии *H. pylori* [46], тогда как T. Ando и соавт. зафиксировали значительное повышение уровня адипонектина в сыворотке после успешного лечения этой инфекции [60]. Противоречивость вышеуказанных результатов требует проведения крупномасштабных проспективных исследований для определения конкретных связей между инфекцией *H. pylori* и адипоцитокинами.

Инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность как ключевое звено патогенеза НАЖБП играет значительную роль в отложении ТГ в печени, воспалительной реакции и прогрессировании фиброза печени [61]. Многочисленные исследования показали, что инфицирование *H. pylori* является независимым фактором риска развития ИР [62]. Так, у *H. pylori*-инфицированных пациентов показатели уровня глюкозы, инсулина натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c) и НОМА-ИР значительно снизились после эрадикации *H. pylori* [63–65]. Исследования на животных показали, что у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров и инфицированных *H. pylori*, развивалась более тяжелая ИР, чем у мышей, получавших только такую диету [66]. Дальнейшие исследования показали, что инфекция *H. pylori* увеличивает экспрессию транскрипционного фактора c-Jun, связанного с воспалением, который в свою очередь может связываться с промоторной областью гена *miR-203*, ингибируя экспрессию *miR-203* (ингибитора инсулинового регулятора отрицательной обратной связи SOCS3), и в конечном итоге стимулировать печеночную ИР через метаболический путь c-Jun/*miR-203*/SOCS3 [67].

Нарушение липидного обмена в гепатоцитах при НАЖБП

В результате некоторых исследований получены данные о влиянии инфекции *H. pylori* на липидный обмен [35, 68, 69] с улучшением липидных показателей после эрадикации *H. pylori* [70].



Примечание. FFA/СЖК – свободная жирная кислота; ИР/ИР – инсулинорезистентность; EVs/BB – внеклеточные везикулы; *H. pylori* – OMV/везикулы наружной мембраны *H. pylori* [34].

Механизмы прогрессирования НАЖБП при инфекции *H. pylori*

При НАЖБП наблюдается отложение ТГ в печени, в том числе из-за их повышенного синтеза (липогенез *de novo*) и избыточного поступления свободных жирных кислот в клетки печени [71, 72].

Нет прямых доказательств того, что инфекция *H. pylori* увеличивает липолиз жировой ткани, однако показано, что хроническое системное воспаление, вызванное хеликобактером, индуцирует липолиз белой жировой ткани [73, 74]. Тем не менее вопрос о непосредственном влиянии *H. pylori* на липогенез *de novo* в печени остается открытым и нуждается в дальнейших экспериментальных исследованиях.

Инфекция *H. pylori* оказывает влияние на кишечный барьер и микробиоту кишечника, воздействуя таким образом на метаболизм липидов, обусловленный рационом питания. Липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) являются транспортерами ТГ, синтезируемых печенью, к периферическим органам или в систему кровообращения [75]. Уровень переносимых током крови ЛПОНП значительно выше у пациентов, инфицированных *H. pylori*, чем у неинфицированных пациентов [76], что может быть косвенным результатом ИР, вызванной инфекцией *H. pylori* или стрессом эндоплазматического ретикулаума в гепатоцитах.

Взаимодействие кишечного барьера и микробиоты с инфекцией *H. pylori*

При гипоксии, воспалительных реакциях и нарушениях микробиоты кишечника кишечные бактерии и их метаболиты проходят через поврежденный кишечный барьер, попадая в кровоток и участвуя в развитии НАЖБП [77]. В клинических исследованиях инфекция *H. pylori* была связана с изменениями в фекальной микробиоте и увеличением общего разнообразия фекальных микроорганизмов [78]. Экспериментальные исследования показали, что в кишечнике у мышей на фоне гиперкалорийной диеты и *H. pylori*-инфекции увеличивалась численность *Helicobacter* и снижалась численность *Lactobacillus* с потерей разнообразия. В то же время инфекция *H. pylori* усугубляла гипергликемию, вызванную диетой с высоким содержанием жиров, которую не удалось вернуть к референтным значениям даже после эрадикации *H. pylori* [79].

Другое исследование на мышах, также с пищевым рационом с высоким содержанием жиров и инфицированных *H. pylori*, показало, что экспрессия компонентов плотных соединений, таких как окклюдин, зона плотных контактов-1 и клаудин-1, которые являются важными компонентами кишечного барьера, значительно снижается. Это свидетельствует о том, что инфекция *H. pylori* напрямую влияет на барьерную функцию кишечника [66]. Дальнейшие исследования показали, что CagA-содержащие экзосомы повышают проницаемость кишечника вследствие усиления экспрессии клаудина-2 посредством активации CDX2 (каудально-связанная гомеодоменная транскрипция 2) [80]. Таким образом, дисфункция кишечного барьера приводит к увеличению кишечной проницаемости для кишечных бактерий, их метаболитов (таких как диметиламин, триметиламин) и липополисахаридов, поступающих в печень и вызывающих воспалительную ре-

акцию, повреждение гепатоцитов и фиброз печени [81]. Более того, эпителиальные клетки кишечника выделяют воспалительные цитокины, способствующие прогрессированию НАЖБП [82] и нарушающие всасывание нутриентов в кишечнике с нарастанием дефицита холина [83].

Заключение

НАЖБП и инфицирование *H. pylori* являются хроническими и часто встречающимися заболеваниями. Важно понимать, насколько эрадикационная терапия *H. pylori* может задержать прогрессирование или улучшить метаболический статус *H. pylori*-позитивных пациентов с НАЖБП, поскольку полученные на сегодняшний день результаты исследований неоднозначны. Анализ взаимосвязи между инфекцией *H. pylori* и НАЖБП поможет понять механизмы, посредством которых инфицирование *H. pylori* приводит к экстрагастральным заболеваниям, что будет способствовать оптимизации терапии НАЖБП, в том числе, возможно, и с помощью эрадикации *H. pylori*. Необходимы новые многоцентровые проспективные исследования для демонстрации того, имеет ли эрадикация *H. pylori* дополнительные преимущества для пациентов с НАЖБП; а экспериментальные исследования помогут в более глубоком понимании механизмов развития этой патологии и участия в этом различных воспалительных процессов, включая хеликобактерную инфекцию. ●

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансовой поддержке

Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетных тем FWN-2022-0024, FWN-2023-0003.

Литература

1. Hooi J., Lai W.Y., Ng W.K., et al. Global prevalence of helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017; 153: 420–429.
2. Sjomina O., Pavlova J., Niv Y., Leja M. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2018; (1): e12514.
3. Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V., et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018; 47: 868–876.
4. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American cancer society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res.* 1992; 52: 6735–6740.
5. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 784–789.
6. Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers, E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin. Microbiol.* 2006; 19: 449–490.
7. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022; 8.
8. Santos M., de Brito B.B., da Silva F., et al. Helicobacter pylori infection: Beyond gastric manifestations. *World J. Gastroenterol.* 2020; 26: 4076–4093.
9. Mavilia-Scranton M.G., Wu G.Y., Dharan M. Impact of Helicobacter pylori Infection on the Pathogenesis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2023; 11 (3): 670–674.
10. 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.

11. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metab. Clin. Exp.* 2016; 65: 1038–1048.
12. Cindoruk M., Cirak M.Y., Unal S., 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: 33–36.
13. Kim T.J., Sinn D.H., Min Y.W., et al. A cohort study on *Helicobacter pylori* infection associated with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol.* 2017; 52: 1201–1210.
14. He C., Cheng D., Wang H., et al. *Helicobacter pylori* infection aggravates diet-induced nonalcoholic fatty liver in mice. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2018; 42: 360–367.
15. Yu Y.Y., Tong Y.L., Wu L.Y., Yu X.Y. *Helicobacter pylori* infection eradication for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Sci. Rep.* 2022; 12: 19530.
16. Sumida Y., Kanemasa K., Imai S., et al. *Helicobacter pylori* infection might have a potential role in hepatocyte ballooning in nonalcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol.* 2015; 50: 996–1004.
17. 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: 933.
18. Jamali R., Mofid A., Vahedi H., et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on liver fat content in subjects with non-alcoholic Fatty liver disease: a randomized open-label clinical trial. *Hepat. Mon.* 2013; 13: e14679.
19. Okushin K., Takahashi Y., Yamamichi N., 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.
20. Baeg M.K., Yoon S.K., Ko S.H., et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22: 2592–2600.
21. Goo M.J., Ki M.R., Lee H.R., et al. *Helicobacter pylori* promotes hepatic fibrosis in the animal model. *Lab. Invest.* 2009; 89: 1291–1303.
22. Ki M.R., Goo M.J., Park J.K., et al. *Helicobacter pylori* accelerates hepatic fibrosis by sensitizing transforming growth factor- β 1-induced inflammatory signaling. *Lab. Invest.* 2010; 90: 1507–1516.
23. Wijarnpreecha K., Thongprayoon C., Panjawatanan P., et al. *Helicobacter pylori* and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2018; 52: 386–391.
24. Liu R., Liu Q., He Y., et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver: a meta-analysis. *Med. (Abingdon).* 2019; 98: e17781.
25. Mantovani A., Turino T., Altomari A., et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and risk of nonalcoholic fatty liver disease: An updated meta-analysis. *Metab. Clin. Exp.* 2019; 96: 56–65.
26. 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.
27. 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.
28. Wei L., Ding H.G. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease: what should we expect from a meta-analysis. *Med. (Abingdon).* 2021; 100: e26706.
29. Heydari K., Yousefi M., Alizadeh-Navaei R., et al. *Helicobacter pylori* infection and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Turk J. Gastroenterol.* 2022; 33: 171–181.
30. 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.
31. Xu G., Ma S., Dong L., et al. Relationship of *Helicobacter pylori* infection with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2023; 5521239.
32. Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* typing as a tool for tracking human migration. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15: 829–834.
33. Park J.Y., Forman D., Waskito L.A., et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* and *cagA*-positive infections and global variations in gastric cancer. *Toxins (Basel).* 2018; 10: 163.
34. Chen X., Peng R., Peng D., et al. An update: is there a relationship between *H. pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease? Why is this subject of interest? *Front Cell. Infect. Microbiol.* 2023; 13: 1282956.
35. Buzás G.M. Metabolic consequences of *Helicobacter pylori* infection and eradication. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 5226–5234.
36. Liu Y., Xu H., Zhao Z., et al. No evidence for a causal link between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease: a bidirectional Mendelian randomization study. *Front. Microbiol.* 2022; 13: 1018322.
37. Polyzos S.A., Nikolopoulos P., Stogianni A., et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on hepatic steatosis, NAFLD fibrosis score and HSENSI in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a MR imaging-based pilot open-label study. *Arquivos Gastroenterol.* 2014; 51: 261–268.
38. Cai O., Huang Z., Li M., et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease: a single-center clinical study. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2018; 2018: 8040262.
39. 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.

40. Kang S.J., Kim H.J., Kim D., et al. Association between *cagA* negative *Helicobacter pylori* status and nonalcoholic fatty liver disease among adults in the United States. *PLoS One*. 2018; 13: e0202325.
41. 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.
42. Han Y.M., Lee J., Choi J.M., et al. The association between *Helicobacter pylori* with nonalcoholic fatty liver disease assessed by controlled attenuation parameter and other metabolic factors. *PLoS One*. 2021; 16: e0260994.
43. Rahman M.M., Kibria M.G., Sultana N., et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* and its association with metabolic syndrome in a rural community of Bangladesh. *JGH Open*. 2021; 5: 64–72.
44. Wang W., Fan M., Gong R., et al. *Helicobacter pylori* infection is not an independent risk factor of non-alcoholic fatty liver disease in China. *BMC Gastroenterol.* 2022; (1): 81.
45. Wernly S., Wernly B., Semmler G., et al. Non-alcoholic fatty liver disease is not independently associated with *Helicobacter pylori* in a central European screening cohort. *Minerva Med.* 2022; 113: 936–949.
46. Abdel-Razik A., Mousa N., Shabana W., et al. *Helicobacter pylori* and non-alcoholic fatty liver disease: a new enigma. *Helicobacter*. 2018; 23: e12537.
47. Maharshi V., Gupta P., Kumar V.L., et al. Effect of *Helicobacter pylori*-eradication therapy on hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized-controlled pilot study. *Gastroenterol. Rep. (Oxf)*. 2020; 8: 104–110.
48. Li M., Shen Z., Li Y.M. Potential role of *Helicobacter pylori* infection in nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19: 7024–7031.
49. Cheng D.D., He C., Ai H.H., et al. The possible role of *Helicobacter pylori* infection in non-alcoholic fatty liver disease. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 743.
50. Douberis M., Papaefthymiou A., Srivastava, D.S., et al. Update on the association between non-alcoholic fatty liver disease and *Helicobacter pylori* infection. *Int. J. Clin. Pract.* 2021; 75: e13737.
51. Pérez-Figueroa E., Torres J., Sánchez-Zaucó N., et al. Activation of NLRP3 inflammasome in human neutrophils by *Helicobacter pylori* infection. *Innate Immun.* 2016; 22: 103–112.
52. Algood H.M., Cover T.L. *Helicobacter pylori* persistence: an overview of interactions between *H. pylori* and host immune defenses. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19: 597–613.
53. Shen Y., Malik S.A., Amir M., et al. Decreased hepatocyte autophagy leads to synergistic IL-1 β and TNF mouse liver injury and inflammation. *Hepatology*. 2020; 72: 595–608.
54. Kakino S., Ohki T., Nakayama H., et al. Pivotal role of TNF- α in the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease in a murine model. *Horm. Metab. Res.* 2018; 50: 80–87.
55. Cai X., Fang C., Hayashi S., et al. Pu-erh tea extract ameliorates high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis and insulin resistance by modulating hepatic IL-6/STAT3 signaling in mice. *J. Gastroenterol.* 2016; 51: 819–829.
56. Li H., Liu N.N., Li J.R., et al. Bicyclol ameliorates advanced liver diseases in murine models via inhibiting the IL-6/STAT3 signaling pathway. *BioMed. Pharmacother.* 2022; 150: 113083.
57. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2548–2556.
58. Stojavljević S., Gomerčić Palčić M., Virović Jukić L., et al. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 18070–18091.
59. Chen L.W., Chien C.Y., Yang K.J., et al. *Helicobacter pylori* infection increases insulin resistance and metabolic syndrome in residents younger than 50 years old: a community-based study. *PLoS One*. 2015; 10: e0128671.
60. Ando T., Ishikawa T., Takagi T., et al. Impact of *Helicobacter pylori* eradication on circulating adiponectin in humans. *Helicobacter*. 2013; 18: 158–164.
61. Watt M.J., Miotto P.M., De Nardo W., Montgomery M.K. The liver as an endocrine organ-linking NAFLD and insulin resistance. *Endocr. Rev.* 2019; 40: 1367–1393.
62. Gunji T., Matsuhashi N., Sato H., et al. *Helicobacter pylori* infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population. *Helicobacter*. 2009; 14: 144–150.
63. Dogan Z., Sarikaya M., Ergul B., Filik L. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance and HbA1c level in people with normal glucose levels: a prospective study. *BioMed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015; 159: 242–245.
64. Polyzos S.A., Kountouras J., Zavos C., Deretzi G. The association between *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter*. 2011; 16: 79–88.
65. Azami M., Baradaran H.R., Dehghanbanadaki H., et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with the risk of metabolic syndrome and insulin resistance: an updated systematic review and meta-analysis. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2021; 13: 145.
66. He C., Yang Z., Cheng D., et al. *Helicobacter pylori* infection aggravates diet-induced insulin resistance in association with gut microbiota of mice. *EBioMedicine*. 2016; 12: 247–254.
67. Zhou X., Liu W., Gu M., et al. *Helicobacter pylori* infection causes hepatic insulin resistance by the c-Jun/miR-203/SOCS3 signaling pathway. *J. Gastroenterol.* 2015; 50: 1027–1040.
68. Powell E.E., Wong V.W., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021; 397: 2212–2224.

69. Watanabe J., Hamasaki M., Kotani K. The effect of helicobacter pylori eradication on lipid levels: a meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2021; 10: 904.
70. Wang Z., Wang W., Gong R., et al. Eradication of *Helicobacter pylori* alleviates lipid metabolism deterioration: a large-cohort propensity score-matched analysis. *Lipids Health Dis.* 2022; 21: 34.
71. Kawano Y., Cohen D.E. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol.* 2013; 48: 434–441.
72. Donnelly K.L., Smith C.I., Schwarzenberg S.J., et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 1343–1351.
73. Xu H., Barnes G.T., Yang Q., et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1821–1830.
74. Chen P., Li L., Wang H., et al. Omeprazole, an inhibitor of proton pump, suppresses De novo lipogenesis in gastric epithelial cells. *BioMed. Pharmacother.* 2020; 130: 110472.
75. Heeren J., Scheja L. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *Mol. Metab.* 2021; 50: 101238.
76. Işıktaş Sayılar E., Çelik B., Dumlu Ş. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and metabolic syndrome. *Turk J. Gastroenterol.* 2015; 26: 468–473.
77. Sanduzzi Zamparelli M., Compare D., Coccoli P., et al. The metabolic role of gut microbiota in the development of nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 1225.
78. Frost F., Kacprowski T., Rühlemann M., et al. *Helicobacter pylori* infection associates with fecal microbiota composition and diversity. *Sci. Rep.* 2019; 9: 20100.
79. Peng C., Xu X., He Z., et al. *Helicobacter pylori* infection worsens impaired glucose regulation in high-fat diet mice in association with an altered gut microbiome and metabolome. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2021; 105: 2081–2095.
80. Guo Y., Xu C., Gong R., et al. Exosomal CagA from *Helicobacter pylori* aggravates intestinal epithelium barrier dysfunction in chronic colitis by facilitating Claudin-2 expression. *Gut. Pathog.* 2022; 14: 13.
81. Cui Y., Wang Q., Chang R., et al. Intestinal barrier function-non-alcoholic fatty liver disease interactions and possible role of gut microbiota. *J. Agric. Food Chem.* 2019; 67: 2754–2762.
82. Wigg A.J., Roberts-Thomson I.C., Dymock R.B., et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2001; 48: 206–211.
83. Spencer M.D., Hamp T.J., Reid R.W., et al. Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. *Gastroenterology.* 2011; 140: 976–986.

Associations Between Fatty Liver Disease and Helicobacter Pylori Infection

M.V. Kruchinina, PhD, Prof.^{1,2}, M.F. Osipenko, PhD, Prof.², A.V. Belkovets, PhD^{1,2}, P.A. Senshina¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

² Novosibirsk State Medical University

Contact person: Margarita V. Kruchinina, kruchmargo@yandex.ru

The aim of this review is to analyze the associations between Helicobacter pylori (H. pylori) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), possible pathogenic mechanisms of the effect of H. pylori infection on the development and progression of NAFLD.

Material and methods. Keywords were searched in the text databases Scopus, Web of Science, PubMed from literature sources of the last 10 years on the relationship between H. pylori and NAFLD.

Results. The review presents the results of studies confirming and rejecting the relationship between Helicobacter infection and NAFLD, with a focus on meta-analyses and clinical randomized controlled trials. Possible pathogenic mechanisms by which H. pylori infection can aggravate the course of NAFLD are discussed: the effect of inflammatory cytokines and adipocytokines, worsening of insulin resistance, altered lipid metabolism, impaired intestinal barrier and altered microbiota, outer membrane vesiculation, as well as H. pylori infected cell-extracellular vesicles.

Conclusion. The results of experimental, clinical studies to establish a relationship between H. pylori and non-alcoholic fatty liver disease are mixed. Studying these associations, possible pathogenetic mechanisms of the influence of the bacterium on NAFLD is important for understanding how eradication therapy of H. pylori infection can delay progression or improve the metabolic status of H. pylori-positive patients with NAFLD and optimize therapy of this disease. Further large-scale research in this direction is needed.

Keywords: *Helicobacter pylori, non-alcoholic fatty liver disease, associations, pathogenic mechanisms*