

Uniwersytet Medyczny
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu



Lek. Wojciech Szymański

Związek zakażenia *Helicobacter pylori* ze stopniem
zaawansowania, przebiegiem i rokowaniem
przewlekłych chorób wątroby, ze szczególnym
uwzględnieniem marskości wątroby

Rozprawa doktorska

Promotor: prof. zw. dr hab. n. med. Krzysztof Simon

Wrocław, 2023

PODZIĘKOWANIA

Z wyrazami najwyższej wdzięczności i uznania chciałbym podziękować Panu prof. Krzysztofowi Simonowi za olbrzymie zaangażowanie, uderzającą bezpośredniość, niesłabnącą życzliwość oraz niezawodne wsparcie merytoryczne i praktyczne jakiego udzielał mi od początku kariery, nie tylko w zakresie działalności naukowej, ale również w toku codziennej praktyki klinicznej.

Jestem niezmiernie wdzięczny Pani dr hab. n. med. Marcie Rorat za nieocenioną, bezinteresowną i ponadprzeciętnie hojną pomoc w szeroko rozumianej pracy naukowej i zawodowej. Jej zaangażowanie, profesjonalizm i ogromna empatia stanowią bezsprzeczny wzór do naśladowania i rozpalają pasję do medycyny jako nauki.

Szczególne podziękowania należą się Pani dr n. med. Marcie Kucharskiej, za trud i cierpliwość włożony w kierowanie przebiegiem mojej specjalizacji z chorób zakaźnych, codzienną pomoc i owocne dyskusje, które niejednokrotnie pozwalały na rozjaśnienie spektrum szarości klinicznych, typowych dla praktyki lekarskiej.

Gorąco dziękuję Pani dr Iwone Orłowskiej za pomoc w przeprowadzaniu badań endoskopowych, jak również codzienną koleżeńską życzliwość.

Nieodzowne są również podziękowania dla moich Koleżanek i Kolegów z Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu, zwłaszcza Lekarzy i Pielęgniarek Oddziałów Zakaźnych, którzy towarzyszą i pomagają mi w codziennej praktyce.

W trakcie pisania tej pracy miały miejsce 3 zmieniające dla mnie postrzeżenie świata wydarzenia. Pierwszym była pandemia SARS-CoV-2 z całą jej tragicznością. W kontraście do niej, dwoma kolejnymi były narodziny Liwii i Franciszka, którzy są moją motywacją do odpoczynku i źródłem nieustającej nauki życia.

Za cierpliwość, zrozumienie i wsparcie dziękuję mojej Żonie - Patrycji, z powodu której każdy zwykły dzień jest małym świętem, a każde marzenie przekształca się w możliwy do osiągnięcia cel.

Za niesłabnącą motywację i obecne możliwości dziękuję Rodzicom – Ewie, Jolancie, Waldemarowi i Piotrowi, którzy zawsze pozostają dla mnie opoką.

SPIS TREŚCI

Podziękowania.....	1
Wykaz Tabel i Rycin.....	3
Streszczenie.....	4
Abstract	5
1. Wstęp.....	6
1.1 Epidemiologia zakażenia <i>Helicobacter pylori</i>	8
1.2 Przebieg kliniczny zakażenia.....	10
1.3 Diagnostyka zakażenia <i>Helicobacter pylori</i>	12
1.4 Aktualne standardy terapeutyczne.....	15
1.5 Zakażenie <i>Helicobacter pylori</i> u chorych z marskością wątroby.....	16
2. Cele pracy.....	17
3. Materiał i metody.....	18
4. Wyniki i ich omówienie.....	20
4.1 Charakterystyka całej kohorty.....	20
4.2 Populacja z dodatnim testem ureazowym (D+B).....	21
4.3 Populacja z ujemnym testem ureazowym (C+A).....	22
4.4 Pacjenci z rozpoznaniem marskości wątroby (C+D).....	25
4.5 Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby, bez stwierdzonej marskości wątroby (A+B).....	26
4.6 Analiza statystyczna.....	28
5. Dyskusja	34
5.1 Zakażenie <i>Helicobacter pylori</i> u chorych z chorobą wątroby.....	34
5.2 Zakażenie <i>Helicobacter pylori</i> a etiologia choroby wątroby	37
5.3 Zakażenie <i>Helicobacter pylori</i> a niewyrównanie funkcji wątroby	40
5.4 Zakażenie <i>Helicobacter pylori</i> a wybrane choroby towarzyszące	44
5.5 Zakażenie <i>Helicobacter pylori</i> a zmiany śluzówki przewodu pokarmowego.....	44
5.6 Zakażenie <i>Helicobacter pylori</i> a wyniki badań laboratoryjnych	45
5.7 Zakażenie <i>Helicobacter pylori</i> a szerokość pnia żyły wrotnej	48
6. Podsumowanie i ograniczenia badania.....	48
7. Wnioski.....	50
Bibliografia	51

WYKAZ TABEL I RYCIN

Rycina 1. Schemat badania

Tabela 1. Charakterystyka populacji badanej w zależności od statusu klinicznego

Tabela 2. Wyniki badań laboratoryjnych w zależności od statusu klinicznego

Tabela 3. Wyniki analizy statystycznej wobec testu ureazowego

Tabela 4. Zestawienie wybranych elementów wieloczynnikowej analizy ilościowej całej populacji badanej

Tabela 5. Zestawienie wybranych elementów wieloczynnikowej analizy jakościowej całej populacji badanej

STRESZCZENIE

Wstęp: zakażenie *Helicobacter pylori* jest najczęściej występującym przewlekłym bakteryjnym zakażeniem przewodu pokarmowego w skali świata, wciąż jednak niewiele wiadomo o ewentualnym związku i wpływie tej infekcji na przebieg przewlekłych chorób wątroby o zróżnicowanej etiologii, w tym na marskość wątroby. W pracy badano związek zakażenia *H. pylori* ze stopniem zaawansowania, etiologią i powikłaniami przewlekłych chorób wątroby.

Materiał i metody: Wykonano i przeanalizowano wyniki 199 ezofagogastroduodenoskopii u chorych z rozpoznaną przewlekłą chorobą wątroby o określonej znanej etiologii (zakażenie wirusami HBV/HCV, toksyczna/alkoholowa choroba wątroby, autoimmunizacyjne choroby wątroby oraz niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby i niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby), opierając diagnostykę zakażenia *H. pylori* na pobranym w trakcie badania endoskopowego teście ureazowym, przy użyciu 4 wyszczypków. Populację podzielono względem wyniku testu ureazowego, a następnie względem rozpoznania marskości wątroby i przewlekłej choroby wątroby, ale nie dokonanej marskości wątroby. Grupy porównywano pod kątem demograficznym, etiologii choroby wątroby, chorób współtowarzyszących, zaawansowania choroby wątroby, występowania powikłań marskości wątroby, obrazu endoskopowego oraz wybranych oznaczeń laboratoryjnych.

Wyniki: Obserwowano niski odsetek zakażeń w badanej populacji (rzędu 15% w całej badanej grupie), z czego dodatni testu ureazowy występował istotnie rzadziej w grupie pacjentów z rozpoznaną marskością wątroby (11%). Nie wykazano związku zakażenia *H. pylori* z występowaniem niewyrównania funkcji wątroby, podobnie jak nie obserwowano korelacji z częstością i zaawansowaniem żylaków przełyku czy żołądka. Nie stwierdzono korelacji w zakresie obrazu endoskopowego z zakażeniem *H. pylori*. Zaobserwowano, że u chorych zakażonych *H. pylori*, niezależnie od rozpoznania marskości wątroby, występuje istotnie niższe stężenie kwasu moczowego. U chorych z marskością wątroby i dodatnim testem ureazowym stwierdzono też istotnie statystycznie niższe stężenia białka całkowitego, ale nie albumin w surowicy krwi.

Wnioski: Aktywne zakażenie *H. pylori* występuje częściej u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby niż u pacjentów z dokonaną marskością wątroby, niezależnie od etiologii choroby wątroby, co prawdopodobnie związane jest ze zmianami śluzówki żołądka w przebiegu marskości wątroby i towarzyszącego nadciśnienia wrotnego oraz gastropatii wrotnej. Zaobserwowano trend dodatniego wpływu zakażenia *H. pylori* na występowanie powikłań marskości wątroby, zwłaszcza encefalopatii wątrobowej, jednak nie nosi on znamion istotności statystycznej. Zakażenie *H. pylori* w badanej grupie chorych zasadniczo nie znalazło odzwierciedlenia w wynikach badań laboratoryjnych, jednak istnieje związek zakażenia z niższym, niż w grupie bez obecności tych bakterii, stężeniem kwasu moczowego, prawdopodobnie poprzez modyfikowane mikrobioty jelitowej. U pacjentów z marskością wątroby obecność zakażenia *H. pylori* wiąże się z niższym stężeniem białka całkowitego w surowicy krwi.

ABSTRACT

Introduction: *Helicobacter pylori* infection is associated with the pathogenesis of peptic ulcer disease, changes in the gastric mucosa and gastric cancers. Even though it is the most common chronic bacterial infection on a global scale, little is known about its importance in patients with chronic liver diseases, including liver cirrhosis. The paper investigated the relationship of *H. pylori* infection with the stage, etiology, and complications of chronic liver diseases.

Material and methods: 199 esophagogastroduodenoscopies were performed in patients diagnosed with chronic liver disease of a specific known etiology (HBV/HCV infection, toxic/alcoholic liver disease, autoimmune liver disease and non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis), basing the diagnosis of *H. pylori* infection on a urease test (UT) taken during endoscopic examination, using 4 biopsy specimens. The population was divided according to UT results and then according to the diagnosis of cirrhosis and chronic liver disease, but not cirrhosis. The groups were compared in terms of demographics, aetiology of liver disease, comorbidities, severity of liver disease, occurrence of complications of cirrhosis, endoscopic imaging, and selected laboratory test findings.

Results: A low percentage of infections was observed in the study population (15% in the entire study group), of which a positive urease test was significantly less frequent in the group of patients diagnosed with cirrhosis (11%). *H. pylori* infection was not associated with hepatic decompensation, nor was there a correlation with the incidence and grade of esophageal varices. There was no correlation with this infection in terms of endoscopic image. It was observed that in patients infected with *H. pylori*, regardless of the diagnosis of cirrhosis, there is a significantly lower but within normal range, concentration of uric acid, and in patients with cirrhosis and a positive urease test, significantly lower concentrations of total protein, but not albumin in the blood serum.

Conclusions: Active *H. pylori* infection is more common in patients with chronic liver disease than in patients with cirrhosis, regardless of the etiology of liver disease. This may be due to changes in gastric mucosa in the course of liver cirrhosis and portal hypertension and gastropathy. There is a trend of positive effect of *H. pylori* infection on the occurrence of complications of cirrhosis, especially hepatic encephalopathy, but it does not bear signs of statistical significance. *H. pylori* infection has no specific effect on laboratory findings, but there is an association of infection with lower uric acid levels than in the group without bacteria, probably through modified intestinal microbiota. In patients with cirrhosis, *H. pylori* infection relates to lower total protein serum levels.

1. WSTĘP

Helicobacter pylori jest mikroaerofilną Gram-ujemną bakterią opisaną i wyhodowaną po raz pierwszy w 1982 roku przez Australijskich naukowców – Robina Warrena i Barrego Marshalla, którzy jednocześnie wykazali jej związek z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy. Za swoje odkrycie zostali uhonorowani Nagrodą Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii w 2005 roku. Dzięki temu dokonaniu, jak wspomniano w uzasadnieniu Komitetu Noblowskiego, „stosując ogólnie dostępne techniki, udało im się sprawić, że choroba wrzodowa, do tej pory nawracające lub przewlekłe schorzenie, obarczone dużą liczbą niebezpiecznych powikłań, stała się uleczalna dzięki zastosowaniu krótkiej antybiotykoterapii i inhibitorów wydzielania kwasów żołądkowych.” (1).

H. pylori mierząca do 4 μm długości i do 1 μm szerokości wyposażona jest w 2 do 6 wici długości około 3 μm , które biorą udział w ruchu bakterii. Występuje w dwóch formach morfologicznych – w formie spiralnej (helikalnej) oraz w formie ziarenkowej (ang. *coccoid*). Wydaje się, że forma ziarenkowa może być formą przetrwalnikową, jednak nie *sensu stricte* – stwierdzano bowiem aktywne patomorfologicznie zakażenia jednocześnie oboma formami jak również wyłącznie formą ziarenkową, która jest jednak trudniejsza do hodowli *in vitro* (2-4).

W toku ewolucji bakteria wykształciła liczne patomechanizmy umożliwiające jej inwazję śluzówki żołądka i przeżycie w środowisku niskiego, ochronnego dla gospodarza pH tej okolicy. Do najważniejszych i najlepiej opisanych należy wytwarzanie metaloenzymu ureazy, katalizującego hydrolizę mocznika do dwutlenku węgla i amoniaku. Amoniak będąc akceptorem protonów, zgodnie z teorią Brønsteda-Lowry'ego powoduje podwyższenie pH w bezpośrednim sąsiedztwie bakterii, dążąc do neutralnego odczynu, optymalnego dla wzrostu tego drobnoustroju (jak wynika z danych z hodowli *in vitro*). Z uwagi na między innymi dość dużą masę cząsteczkową szacowaną na 300-520 kDa i konserwatyzm biologiczny, ureaza wykazuje właściwości antygenowe. Do chwili obecnej diagnostyka serologiczna przez oznaczanie przeciwciał przeciwko temu enzymowi nie ma szerszego klinicznego zastosowania, w przeciwieństwie do testów pośrednio wykazujących obecność enzymu, polegających na wykrywaniu znakowanych produktów końcowych katalizowanej reakcji. W przyszłości inhibitory tego enzymu mogą okazać się kolejną opcją terapeutyczną, zwłaszcza w świetle narastającej w skali globu oporności *H. pylori* na antybiotyki (5-7).

Do innych czynników umożliwiających inwazję zalicza się wspomniane wici bakterii umożliwiające wykonywanie różnych typów ruchów migracyjnych, jak również zdolność do chemotaksji oraz obecność białek powierzchniowych, pełniących rolę tkankowo specyficznych

adhezyń, ale także mogących występować jako systemy sekrecyjne typu IV (T4SS) biorące udział w transporcie produktów genetycznych *H. pylori* do komórek nabłonka żołądkowego (8-10).

H. pylori charakteryzuje też istotna zmienność genetyczna, czego skutkiem jest występowanie odmiennych szczepów bakteryjnych, o odmiennych profilach genetycznych i różnej pod względem klinicznym wirulencji. Przykładową zależną od szczepu cechą jest ekspresja cytotoksyny wakuolizującej (VacA), powodującą uszkodzenie nabłonka żołądkowego *in vivo*. VacA syntetyzowana jest jedynie w szczepach zawierających w swoim genomie gen związany z cytotoksyną (cagA), zlokalizowany w obrębie wysp patogenetyczności (PAI), pomimo tego, że każdy szczep *H. pylori* zawiera strukturę kodującą VacA. Gen cagA koduje białko CagA, które w sobie nie posiada właściwości cytotoksycznych, wykazuje jednak antygenowość, stąd umożliwia serologiczną analizę występowania kontaktu ze szczepami CagA dodatnimi u danego gospodarza; ponadto po translokacji do ludzkiej komórki nabłonkowej przez T4SS i obróbce enzymatycznej przez kinazy tyrozynowe białko to może interferować w biologiczne szlaki sygnalizacyjne komórki człowieka. Wśród chorych u których rozpoznano chorobę wrzodową dwunastnicy izolowano szczepy CagA dodatnie istotnie częściej niż u chorych zakażonych *H. pylori*, u których nie rozwinęła się choroba wrzodowa (11-13).

Helicobacter pylori, z uwagi na fakt wywoływania zmian zapalnych śluzówki żołądka na poziomie histologicznym w każdym przypadku zakażenia, jest jedyną bakterią klasyfikowaną przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC) jako karcynogen grupy 1 – to jest o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla ludzi. Według IARC niemal 80% wszystkich raków żołądka ma związek z przewlekłym zakażeniem *H. pylori*, przy czym odsetek ten rośnie do 90% w przypadku raków o lokalizacji innej niż wpust. Szlak karcynogenezy prowadzi od przewlekłego zapalenia do metaplazji, następnie dysplazji, ostatecznie doprowadzając do gruczolakoraka lub chłoniaka (mucosa-associated lymphoma – MALToma) żołądka. Zakażenie jest warunkiem *sine qua non*, lecz niewystarczającym *per se* do powstania gruczolakoraka. Rak żołądka pomimo spadkowego trendu występowania w ostatnich latach, pozostaje piątym najczęściej rozpoznawanym nowotworem w skali globu, odpowiadając za ponad milion nowych przypadków i osiemset tysięcy zgonów w 2018 roku, choć istnieją tu istotne różnice między krajami rozwiniętymi gospodarczo i rozwijającymi się (9,14-16).

W miarę nowych odkryć w zakresie biologii tej bakterii podejmowane są kolejne prace badające związek zakażenia z innymi stanami klinicznymi. Wykazano związek zakażenia z niedokrwistością niedoborową (żelaza i witaminy B12) czy samoistną plamicą małopłytkową, które w obecnie nieaktualnych już wytycznych towarzystw naukowych, stanowiły wskazania do diagnostyki i

leczenia tego zakażenia. Stres immunologiczny indukowany zakażeniem *H. pylori* może powodować nie tylko indukcję produkcji cytokin i substancji wazoaktywnych o działaniu lokalnym i ogólnoustrojowym, ale także wpływać na produkcję i wydzielanie hormonów przewodu pokarmowego, co w konsekwencji może przyczyniać się do promocji insulinooporności, dyslipidemii, rozwoju niealkoholowej choroby tłuszczeniowej wątroby, czy też wpływać potencjalnie na przebieg innych chorób wątroby o zróżnicowanej etiologii. Aydemir i wsp. w swojej pracy wykazali korelację pomiędzy insulinoopornością ocenianą modelem HOMA-IR, a zakażeniem *H. pylori*, co potwierdza również metaanaliza przeprowadzona przez Greckich badaczy (Stergios i wsp.). Jukic i in. wykazali u chorych poddawanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) istotnie wyższe wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz stężenia cholesterolu całkowitego u zakażonych *H. pylori*, w porównaniu z chorymi z ujemnymi wynikami badań w kierunku zakażenia tą bakterią, choć nie stwierdzili istotnych różnic w nasileniu zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych pomiędzy badanymi grupami. Rola zakażenia *H. pylori* w patogenezie niealkoholowej tłuszczeniowej choroby wątroby, obecnie określanej jako MAFLD - *metabolic (dysfunction) - associated fatty liver disease*, pozostaje niejasna. Wyniki badań i metaanaliz nie są jednoznaczne, a przenoszenie wyników obserwacji z modelu zwierzęcego na ludzi jest zawsze dyskusyjne, z uwagi na międzygatunkowe różnice genetyczne, liczne inne czynniki hepatotoksyczne oraz czas zakażenia u ludzi (najczęściej wyrażany w latach, dekadach), co znacząco utrudnia interpretację badań. Kolejną trudnością metodologiczną na poziomie pojedynczych badań, jak i metaanaliz są heterogenne metody diagnostyczne zakażenia, co zostanie szerzej omówione w dalszej części. Wartym odnotowania jest też fakt, że obecność materiału genetycznego *H. pylori* stwierdzano w tkankach pozażołądkowych jak np. wątroba czy blaszki miażdżycowe, przy czym nie określono znaczenia klinicznego ani związku przyczynowo skutkowego tych obserwacji (17-26).

1.1 Epidemiologia zakażenia *Helicobacter pylori*

Infekcja *Helicobacter pylori* jest najpowszechniej stwierdzanym w skali globu przewlekłym bakteryjnym zakażeniem, towarzyszącym człowiekowi, jak wykazują badania paleogenetyczne, od przynajmniej stu tysięcy lat. Z racji wspomnianej wyżej zmienności genetycznej, a także najczęściej wewnątrz-rodzinnej transmisji zakażenia, bakteria ta wykorzystywana jest jako marker zmienności demograficznej w paleogenetyce. Oznaczeń takich można dokonać potwierdzając występowanie materiału genetycznego *H. pylori* w zmumifikowanych szczątkach przewodu pokarmowego, następnie przeprowadzając jego sekwencjonowanie, finalnie porównując uzyskane wzorce z różnych epok i stref geograficznych – metody te potrafią rzucić nowe światło na np. wyjście człowieka z Afryki (27-28).

Obecnie szacuje się, że zakażenie dotyczy ponad 4 miliardów ludzi, przy czym należy zwrócić uwagę, że występują bardzo istotne różnice w odsetkach zakażonej populacji w zależności od czynników geograficznych, społecznych, ekonomicznych, demograficznych, do indywidualnych włącznie. Na przestrzeni ostatnich lat, zwłaszcza ostatniej dekady, zaznacza się spadek nowo rejestrowanych zakażeń. Najwyższą chorobowość obserwuje się w krajach rozwijających się, jak na przykład w Brazylii, Etiopii, Indiach, Rosji, gdzie odsetek zakażonych sięga zwykle powyżej 70% populacji. Najniższe odsetki rzędu 30-40% obserwowane są w krajach notujących najwyższe wartości PKB, tj. Stany Zjednoczone Ameryki, Kanada, Niemcy, natomiast krajem o najniższej chorobowości według dostępnych danych jest Szwajcaria, z odsetkiem zakażonych szacowanym na niespełna 19% populacji ogólnej (14).

Wykazano, że do zakażenia typowo dochodzi w dzieciństwie, a odsetek chorych seropozytywnych rośnie wraz z wiekiem. Infekcja rozprzestrzenia się wśród rodzin, a u dzieci stwierdza się częściej szczepy tożsame i zbliżone do szczepów matki, aniżeli ojca. Jednym z najistotniejszych czynników ryzyka jest niski status socjoekonomiczny w dzieciństwie, który w różnych badaniach wyrażany jest powiązanymi wykładnikami, jak np. zagęszczenie osób na metr kwadratowy w mieszkaniu, wykształcenie, zarobki w rodzinie *per capita*, dostęp do butelkowanej wody pitnej, spożywanie alkoholu, dostęp do węzłów sanitarnych, mycie rąk po korzystaniu z toalety, praca poza biurem, korzystanie z płatnej ochrony zdrowia, *etc.* Podobnie wyższą chorobowość obserwuje się wśród mieszkańców wsi. Warto jeszcze raz podkreślić, że w ostatnich latach obserwuje się postępujący w wielu krajach spadek chorobowości jak i powiązanego z zakażeniem *H. pylori* raka żołądka, co wielu autorów łączy wprost z poprawą warunków życia, postępującą higieną, dostępem do placówek ochrony zdrowia i edukacją (13,14,29,30).

Do tej pory droga zakażenia i ewentualny rezerwuar bakterii pozostają niejasne. Przytoczone powyżej statystyki, dość sugestywnie wskazują na kontakt bezpośredni (fekalno oralny, oralno-oralny) jako główną formę transmisji, choć nie można wykluczyć również dróg pośrednich, materiał genetyczny *H. pylori* stwierdzano bowiem w nabiale, na świeżych owocach, mięsach, warzywach, czy w wodzie. Możliwa jest również droga jatrogena przy procedurach intubujących żołądek, jak na przykład ezofagogastroduodenoskopia, niemniej wynika to z błędów dezynfekcyjno-sterylizacyjnych sprzętu endoskopowego. Hipotezę co do drogi oralno-oralnej wspiera wyizolowanie materiału genetycznego *H. pylori* z kamienia nazębnego czy śliny, jednak nie można wykluczyć, że obecność bakterii w tej okolicy mogła być przejściowa, związana z refluksem żołądkowym, co może nie wystarczać do powstania *inoculum* niezbędnego do zakażenia kolejnego gospodarza. Potencjalnie istnieje również zwierzęcy rezerwuar *H. pylori*, na co wskazują nie tylko wyniki posiewów owczego mleka, ale również niezwykle wysoka chorobowość wśród pasterzy

owiec na Sardynii, sięgająca 98%, istotnie wyższa niż u innych członków rodziny, który nie przebywają na co dzień ze zwierzętami. Droga pośrednia poprzez picie skażonej wody, czy spożywanie skażonych pokarmów również wydaje się być prawdopodobna, np. w Zjednoczonych Emiratach Arabskich stwierdzono istotnie wyższą chorobowość wśród osób na co dzień spożywających wodę niebutelkowaną w stosunku do badanych, który częściej pili wodę butelkowaną (13,29-35).

W Polsce, zwłaszcza w ostatnich latach, nie przeprowadzono szerokich systematycznych badań dotyczących epidemiologii zakażenia *H. pylori*, a aktualnie prace koncentrują się na mikrobiologicznych i genetycznych cechach narastającej oporności na antybiotyki u izolowanych szczepów. Ostatnie szerzej zakrojone badania serologiczne dotyczące *Helicobacter pylori* przeprowadzono na początku millenium. Na ich podstawie oszacowano chorobowość na około 60-70% populacji ogólnej. Dostępne analizy wybitnie wykazują na spadającą chorobowość, zwłaszcza w świetle seropozytywności rzędu 80-100% stwierdzonej w populacji urodzonej przed 1970 rokiem. U bezobjawowych osób urodzonych w latach 1995-2003, badanych w wieku od 7 do 15 lat za pomocą mocznikowego testu oddechowego stwierdzono dodatnie wyniki u 15% badanych. Wszystkie dostępne prace potwierdzają korelację niższego statusu socjoekonomicznego z ryzykiem wystąpienia zakażenia oraz potwierdzają spadkowe tendencje chorobowości (36-45).

1.2 Przebieg kliniczny zakażenia

Obraz kliniczny i następstwa zakażenia są wyrazem wypadkowej działania i zjadliwości samego drobnoustroju, a raczej określonego szczepu, bądź też szczepów, możliwe są bowiem zakażenia wieloszczepowe, osobniczych czynników gospodarza, czasu trwania zakażenia oraz licznych czynników dietetycznych i środowiskowych. Czynniki związane z bakterią promujące rozwój choroby wrzodowej to przede wszystkim gen *cagA* oraz określone genotypy ureazy jak np. genotyp 3 *UreC* występujące częściej u chorych z rozpoznaną chorobą wrzodową. Należy przypomnieć, że *H. pylori* na poziomie komórkowym zawsze wywołuje reakcję zapalną, jednak zwykle o miernym czy nawet minimalnym nasileniu. W znakomitej większości przypadków zakażenie przebiega latami bezobjawowo, w niektórych populacjach (starsze dzieci, młodzi dorośli) osoby zakażone okresowo skarżą się na dolegliwości dyspeptyczne nieco częściej niż populacja niezakażona. Fakt zakażenia *H. pylori* zwiększa 3-4 krotnie ryzyko rozwoju choroby wrzodowej dwunastnicy, na przestrzeni życia szacuje się je wtedy na 10-20%. W skali globu ponad 80% owrzodzeń dwunastnicy i ponad 60% owrzodzeń żołądka jest związanych z zakażeniem *H. pylori*. Inne objawy oczywiście będą odpowiadały danemu powikłaniu, przy czym do objawów alarmowych zawsze należą spadek masy ciała, dysfagia, krwawienie z górnego odcinka przewodu

pokarmowego czy niedokrwistość z niedoboru żelaza. Należy podkreślić, że poza wymienionymi nawet najmniejsze wątpliwości kliniczne, zwłaszcza u chorego po 50 roku życia powinny skłaniać do wykonania badań endoskopowych przewodu pokarmowego (46-48).

Obraz endoskopowy u chorych zakażonych *H. pylori* jest dość zróżnicowany. Jeszcze w latach 90' ubiegłego wieku, poza klasyczną formą wrzodu dwunastnicy, nie potrafiono wyróżnić charakterystycznych cech endoskopowych zakażenia, jednak obecnie, dzięki rozwojowi optyki, nowym rozwiązaniom technologicznym (w tym metodom przetwarzania obrazu), makroskopowe znaleziska powodowane zakażeniem *H. pylori* są dość dobrze zdefiniowane. Najpowszechniej stosowana w tym celu klasyfikacja Kioto z 2013 roku wyróżnia pięć rodzajów zmian w śluzówce żołądka – zanik, metaplazję, powiększenie fałdów żołądkowych, guzkowatość (ang. *nodularity*) oraz rozsiane zaczerwienienie. W zależności od obecności i nasilenia danej cechy przyznawana jest wartość punktowa – po maksymalnie jednym punkcie dla guzkowatości i powiększenia fałdów oraz maksymalnie dwa punkty dla pozostałych cech. W klasyfikacji Kioto wynik oscyluje w granicach od zera do ośmiu punktów, przy czym za wartość przemawiającą za aktywnym zakażeniem *H. pylori* jest wynik co najmniej dwóch punktów. Najwyższe dodatnie wartości predykcyjne stwierdzane są przy występowaniu powiększonych fałdów żołądkowych i rozsianego zaczerwienienia. Guzkowatość, definiowana jako występowanie faktury ziarna prosa przypominającego „gęsią skórkę” zwykle w *antrum* żołądka, jest rzadko występującą, ale wysoce specyficzną cechą dla aktywnego zakażenia. Kontrowersyjnie, istnieje hipoteza, że *H. pylori* może pełnić pewnego rodzaju rolę ochronną w rozwoju choroby refluksowej przełyku (GERD) – osoby z GERD są znacznie rzadziej skolonizowane tą bakterią niż populacja kontrola, a wzrastająca zapadalność na GERD może współlistnieć ze spadającą chorobowością choroby wrzodowej, co jest przedmiotem badań (49-52).

Na poziomie mikroskopowym, poza możliwością wykrycia samej bakterii, stwierdzane zmiany zależą głównie od czasu jaki upłynął od pierwotnej infekcji. Do 4 tygodni od zakażenia obraz histologiczny będzie przemawiał za ostrym zapaleniem żołądka, z naciekami neutrofilowymi do warstwy śluzówkowej. Po tym czasie zapalenie typowo przechodzi w formę przewlekłą, gdzie dodatkowo obserwuje się infiltrację *lamina propria* przez mononukleary. Przewlekłe zapalenie żołądka powoduje unieczynnienie i zmniejszenie ilości produkujących somatostatynę komórek D, co prowadzi do wzrostu stężenia gastryny, a to w konsekwencji może prowadzić do zwiększonego wydalenia kwasu solnego (w przypadku, gdy funkcja wydzielnicza śluzówki żołądka nie jest zaburzona), który działa drażniąco na nabłonki, prowadzą do adaptacyjnej metaplazji żołądkowej w dwunastnicy, co umożliwia jej kolonizację przez *H. pylori*, progresję do zapalenia i potencjalnie wytworzenie wrzodu trawiennego dwunastnicy. W przypadku, gdy śluzówka żołądka na skutek

obfitej kolonizacji i utrzymującego się przewlekłego procesu zapalnego (*pangastritis*) jest niewydolna wydzielniczo może dojść do hipochlorydii, która jest częściej związana z wytworzeniem owrzodzenia żołądka, które zwykle lokalizuje się na granicy trzonu i *antrum*. W zależności od szczepu bakterii, wpływów środowiska i podatności gospodarza mogą rozwinąć się wtórne stany kliniczne takie jak zanik śluzówki, jej metaplazja, czy gruczolakorak żołądka. Do holistycznej oceny zaawansowania zmian w żołądku powstały klasyfikacje kliniczne i anatomiczne, przy czym najpowszechniej stosowany jest System Sydney zaprezentowany w 1990 roku służący ujednoczeniu obserwacji klinicznych, uwzględniający etiologię, lokalizację (*pangastritis; antral gastritis; corporal gastritis*) rodzaj i aktywność zmian. Zgodnie z założeniami systemu, celem oceny patologii żołądka należy pobrać przy okazji endoskopii przynajmniej po 2 wyszczyпки z okolicy przedodźwiernikowej i trzonu żołądka. Lokalizacja zmian ma też istotne znaczenie dla systemów oceny ryzyka progresji nowotworowej – OLGA i OLGIM (Operative Link On Gastritis Assessment; Operative Link On Gastric Intestinal Metaplasia Assessment), gdzie ostateczne ryzyko wystąpienia zmian złośliwych klasyfikowane jest na podstawie wypadkowej zmian histologicznych pobranych zarówno z trzonu żołądka jak i z okolicy przedodźwiernikowej (53-57).

1.3 Diagnostyka zakażenia *Helicobacter pylori*

Obecnie w praktyce klinicznej wykorzystywany jest szereg metod diagnostycznych, z których część wymaga wykonania endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego, stąd tradycyjnie określane są mianem „inwazyjnych” testów. Do metod niewymagających wykonania badania endoskopowego zalicza się mocznikowy test oddechowy, badania serologiczne oraz testy antygenowe z kału, natomiast wśród testów inwazyjnych wykorzystuje się szybki test ureazowy, badanie histopatologiczne oraz posiew. W ostatnich czasach również dynamicznie rozwijające się badania molekularne pozwalają na wykrycie materiału genetycznego *H. pylori*, przy czym w zależności od wybranego materiału, mogą być testami wymagającymi lub nie, badania endoskopowego. Obecnie nie są jeszcze szerzej dostępne w codziennej praktyce klinicznej.

Mocznikowy test oddechowy wykorzystuje obecność ureazy produkowanej przez *Helicobacter pylori*. Założeniem testu jest wykazanie (spektroskopowo) w wydychanym przez chorego powietrzu znakowanego izotopowo dwutlenku węgla, powstałego w procesie hydrolizy katalizowanego przez ureazę uprzednio przygotowanego mocznika, który z żołądka dyfunduje drogą żylną do układu oddechowego. Wykorzystywane roztwory mocznika znakowane są izotopami węgla ^{13}C lub ^{14}C , przy czym preferuje się izotop o mniejszej masie cząsteczkowej z uwagi na jego wyższą stabilność i brak właściwości promieniotwórczych. Czułość i swoistość

badania szacują się na powyżej 95%. Wyniki fałszywie dodatnie mogą występować w przypadku zakażenia innymi bakteriami produkującymi ureazę, a fałszywie ujemne w przypadku stosowania inhibitorów pompy protonowej, soli bizmutu, antybiotyków i krwawienia do górnego odcinka przewodu pokarmowego w okresie 2-4 tygodni przed wykonaniem badania (58-60).

Oznaczenie przeciwciał przeciwko *H. pylori* jest efektywnym cenowo i dostępnym szeroko testem. Materiałem do badania jest krew, choć prowadzono doświadczenia z moczem czy śliną, jednak czułość tych metod okazała się być niewystarczająca. Czułość dostępnych testów dla przeciwciał w klasie IgG wynosi około 80%, a swoistość około 80-90%. Oznaczenie przeciwciał innych klas jest mniej wiarygodne. Testy serologiczne nie są tak podatne jak inne badania na przyjmowane przez chorego leki czy też np. krwawienia do przewodu pokarmowego, mają również wysoką negatywną wartość predykcyjną, pozwalając z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć występowanie zakażenia, stąd w pewnych okolicznościach mogą być cenną informacją dla klinicysty. Istotnym ograniczeniem serologii jest brak możliwości odróżnienia aktywnej od przebytej infekcji, stąd w praktyce klinicznej stosowane powinny być z ostrożnością, jednak w ostatnich latach poprawia się rozdzielczość badań immunologicznych; Niewykluczone że w przyszłości, dzięki oznaczeniu przeciwciał przeciwko konkretnym antygenom *H. pylori* możliwe będzie rozróżnienie aktywnego od przebytego zakażenia (58-60).

Wykrycie antygeny *H. pylori* w kale jest szybkim i dostępnym powszechnie badaniem potwierdzającym aktywne zakażenie. Obecnie dostępne są testy immunoenzymatyczne i immunochromatograficzne (tzw. kasetkowe), które wykorzystują przeciwciała mono- lub poliklonalne. Najwyższe czułości i swoistości osiąga się przy użyciu przeciwciał monoklonalnych i testów immunoenzymatycznych - odpowiednio do 94% i 97%. Czynniki wpływające na fałszywie ujemne wyniki są podobne jak przy mocznikowym teście oddechowym. Istotne znaczenie ma lokalna walidacja testów i odpowiednie zabezpieczenie próbki do badania (w przypadku odroczonego badania próbki stolca wymagają mrożenia) (58-60).

Test ureazowy, wykonywany jest z wyszczypków śluzówki żołądka pobranych w trakcie badania endoskopowego, opiera się na podobnej zasadzie jak oddechowy test mocznikowy, wykrywając pośrednio obecność ureazy produkowanej przez bakterię. Pobrane wyszczyпки umieszcza się w medium zawierającym mocznik i indykator odczynu kwasowo-zasadowego. Wzrost pH powodowany produkcją jonu amonowego z reakcji katalizowanej przez ureazę sygnalizowany jest zmianą koloru indykatora. Obecnie produkowane testy zalecają wykorzystanie przynajmniej jednego wyszczyppka, przy czym optymalne wartości czułości i swoistości uzyskuje się przez badanie 4 wyszczyppków – 2 pobranych z *antrum* i 2 pobranych z trzonu żołądka –

wówczas czułość i swoistość badania sięga ponad 95%. Falszywie ujemne wyniki obserwuje się przy krwawieniu do przewodu pokarmowego, stosowaniu niektórych leków (tak jak dla innych testów) czy małej ilości badanych próbek. Możliwe są również wyniki fałszywie dodatnie, spowodowane przez inne mikroorganizmy produkujące ureazę (58-61).

Badanie histopatologiczne wyszczypków śluzówki żołądka, poza stwierdzeniem zmian u gospodarza, określenia ich charakteru i nasilenia co zostało opisane wyżej, pozwala uwidocznic *H. pylori* w preparacie tkankowym. Bakterie są identyfikowalne w standardowym barwieniu hematoksyliną i eozyną w dużym powiększeniu, przy czym czułość waha się od 70-95% w zależności od zagęszczenia bakterii, a swoistość sięga nawet 100% w przypadku, gdy stwierdzone są liczne kolonie bakteryjne. Podobne wartości odnośnie do czułości i wyższe dla swoistości w przypadku stwierdzenia nielicznych kolonii bakteryjnych notuje się dla barwienia Giemsy. Najlepsze wyniki stwierdza się przy barwieniach immunohistochemicznych, które może wykazać obecność bakterii w przypadku „ujemnych” pozostałych barwień, jednak te metody nie są szeroko stosowane w praktyce klinicznej z uwagi na ich koszt, w przeciwieństwie do pozostałych wspomnianych barwień. Optymalnie, pobrane wyszczyпки (4 lub 5 z okolicy *antrum* i trzonu), powinny przechodzić co najmniej 2 różne barwienia. Czynniki obniżającymi czułości i prowadzącymi do wyników fałszywie ujemnych będą wszystkie prowadzące do zmniejszenia ilości kolonii bakteryjnych, a zatem opisane przy pozostałych metodach (58-60,62).

Hodowla *H. pylori* w warunkach laboratoryjnych jest trudna, zwykle nie jest wykonywana jako badanie pierwszego rzutu z uwagi na stosunkowo niską czułość rzędu 70-80%, jak również koszt i potrzebny czas, cechuje się jednak swoistością sięgającą 100% i możliwością określenia faktycznej lekowrażliwości, przez co posiew może być niezwykle użytecznym narzędziem klinicznym, zwłaszcza w niepowodzeniach leczenia pierwszego i kolejnego rzutu. Bakteria wymaga selektywnych podłoży ograniczających wzrost innych drobnoustrojów i ograniczonej dostępności tlenu (5-10%) przy okresie inkubacji 5-7 dni. Kluczowe dla uzyskania maksymalnej czułości jest szybkie dostarczenie pobranych próbek do laboratorium mikrobiologicznego i użycie odpowiednio bogatego medium optymalnie w atmosferze mikroaerobowej (58-60).

Metody molekularne, choć jeszcze niedostępne powszechnie w diagnostyce zakażenia *Helicobacter pylori* w praktyce klinicznej, cechują się znakomitą czułością i swoistością (>95%), mogą zwłaszcza być użyteczne u chorych z aktywnym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, jako że cechują się istotnie wyższą czułością niż inne badania bezpośrednie w tej grupie chorych. Materiałem do badania mogą być zarówno wyszczyпки żołądka, jak i stolec, mocz czy np. ślina, przy czym te dwa pierwsze wydają się najbardziej czule i wiarygodne. Problemem

pozostaje opracowanie standaryzowanej metody ekstrakcji DNA, zwłaszcza ze stolca oraz dobór wystarczająco konserwatywnych genów. Niewątpliwie wielką zaletą badań genetycznych jest możliwość określenia molekularnych wzorów oporności antybiotykowej, bez czasochłonnej hodowli i optymalizacja leczenia już na etapie wyniku pierwotnego badania (63,64).

1.4 Aktualne standardy terapeutyczne

Zarówno konsensus Maastricht V/Florencja jak i Konsensus z Kioto wyraźnie podkreślają zasadność prowadzenia leczenia eradykacyjnego w każdym przypadku wykrycia zakażenia, z uwagi na jego istotną karcinogenną rolę i możliwość transmisji na inne osoby. Do eradykacji w najlepszym wypadku powinno dojść przed wystąpieniem zmian zanikowych w śluzówce żołądka, choć eradykacja przynosi korzyści na każdym etapie trwania zakażenia. Z uwagi na narastającą oporność na antybiotyki w skalach lokalnych i w skali globalnej obecnie nie ma jednej uniwersalnej zalecanej terapii, a raczej obowiązuje spektrum schematów terapeutycznych w zależności od czynników indywidualnych i środowiskowych, przede wszystkim od wzorców oporności na klarytromycynę i metronidazol. W każdym powszechnie przyjętym schemacie występuje inhibitor pompy protonowej podawany dwa razy na dobę oraz antybiotyki, a w zależności od struktury oporności również sole bizmutu. Wśród wykorzystywanych antybiotyków zasadniczą rolę odgrywają klarytromycyna, amoksycylina, pochodne nitroimidazolu (głównie metronidazol), tetracyklina, fluorochinolony (głównie lewofloksacyna) oraz furazolidon i ryfabutyna, choć te dwa ostatnie wykorzystywane są raczej przy niepowodzeniach leczenia pierwszego i drugiego rzutu. Zasadniczą rolę w powodzeniu leczenia pierwszego rzutu odgrywa znajomość wzorców oporności występujących w danym makro środowisku pacjenta bądź osiągalność antybiogramu, co jak wspomniano powyżej, z uwagi na czułość i trudności w hodowli mikrobiologicznej, nie jest zwykle możliwe do uzyskania przy pierwszym badaniu diagnostycznym. W przypadku krajów/regionów z niską opornością na klarytromycynę leczeniem pierwszego rzutu może być tzw. terapia potrójna, zawierająca inhibitor pompy protonowej, klarytromycynę i amoksycylinę. Jeśli powyżej 15% szczepów wykazuje oporność na klarytromycynę, dany region uznaje się za wysoce oporny. W przypadku, gdy przy dużej oporności na klarytromycynę występuje niska oporność na metronidazol rekomenduje się włączenie metronidazolu zamiast klarytromycyny do terapii potrójnej. W sytuacji, kiedy występują wysokie odsetki szczepów opornych na klarytromycynę i metronidazol wówczas leczeniem z wyboru jest tzw. terapia poczwórna z solami bizmutu, inhibitorami pompy protonowej i dwoma antybiotykami (zwykle metronidazol z amoksycyliną lub tetracykliną lub fluorochinolonom). Zalecanym czasem trwania terapii jest 14 dni, przy czym, jeśli skuteczność w danym regionie okazuje się wystarczająca okres ten można skrócić do 10 dni. Obecne wytyczne wykazują wyższość terapii skojarzonych nad terapiami sekwencyjnymi i

hybrydowymi, które są niewątpliwie trudniejsze do realizacji dla chorych i mogą prowadzić do nieoptymalnej adherencji. Należy bezwzględnie podkreślić, że po zakończonym leczeniu należy przeprowadzić kontrolę eradykacji, optymalnie nieinwazyjnym testem, chyba że występują wskazania do ponownego badania endoskopowego (3,51,65).

W Polsce notuje się wysokie odsetki szczepów opornych na klarytromycynę (do 55%) i metronidazol (do 56%), przy czym wartości te wykazują znaczną dywersyfikację – Dzierżanowska-Fangrat i wsp. w swojej wielośrodkowej analizie wykazała, że w pewnych jednostkach ochrony zdrowia nie stwierdzono szczepów opornych na klarytromycynę. Obecnie tylko nieliczny odsetek szczepów identyfikowalnych w Kraju wykazuje cechy oporności wobec lewofloksacyny, a na chwilę obecną nie stwierdzono bakterii opornych na amoksycylinę i tetracyklinę. W związku z powyższymi danymi epidemiologicznymi, sugerowaną terapią pierwszego rzutu zgodnie z zaleceniami konsensusu Maastricht V/Florencja jest poczwórna terapia z solami bizmutu (37,45,66,67).

1.5 Zakażenie *Helicobacter pylori* u chorych z marskością wątroby

Marskość wątroby definiowana jako trwała przebudowa cytoangioarchitektoniki mięszu narządu i zaburzenie jego fizjologicznej funkcji ma systemowe, wieloukładowe – m.in. metaboliczne, immunologiczne, hemodynamiczne skutki dla chorego. W przebiegu marskości dochodzi do zaburzeń równowagi produkcji cytokin, zarówno pro- jak i antyzapalnych, jak również do upośledzenia czynności fagocytarnej neutrofilii, zmian w zakresie krążenia wrotnego czy uszkodzenia bariery krew-jelito. Zaawansowana marskość wątroby jest więc pewną formą nabytego upośledzenia odporności określaną jako immunodysfunkcja związana z marskością (ang. cirrhosis-associated immune dysfunction syndrome (CAIDS)). W związku z powyższym, zakażenie *H. pylori* może mieć odmienny przebieg i daleko idące skutki w tej grupie chorych. Już w 1997 roku Miyaji i wsp. wykazali, że u chorych z tą dysfunkcją wątroby, u których z uwagi na brak pełnej kontroli immunologicznej zakażenie *H. pylori* może być rozsiane w całej śluzówce żołądka, występuje hiperamonemia ulegająca istotnej redukcji po terapii eradykacyjnej – najpewniej na skutek produkcji amoniaku przez samą bakterię (68-71).

W ostatnich latach pojawia się pogląd, że zakażenie *H. pylori* wpływa na przebieg marskości wątroby, w szczególności wydaje się, że *H. pylori* będąc czynnikiem sprawczym przewlekłego procesu zapalenia śluzówki żołądka również przez mechanizmy immunologiczne prowadzi do nasilenia uszkodzenia komórki wątrobowej i nasilenia włóknienia wątrobowego. Porównując profile stężeń mediatorów zapalnych Zhao i wsp. wykazali, że u pacjentów z marskością o etiologii HBV występują istotnie niższe stężenia interferonu gamma, interleukin 6, 10 i 17, w porównaniu

z pacjentami z marskością o tej samej etiologii i zakażeniem *Helicobacter*. Interesujący jest również fakt, że w metaanalizie 21 badań Feng i wsp. wykazali, że zakażenie *H. pylori* stwierdza się istotnie częściej u chorych z marskością wątroby, niż u pacjentów bez marskości. Istotnie wyższą chorobowość stwierdzono u pacjentów z marskością o etiologii wirusowej i autoimmunizacyjnej niż u pacjentów z alkoholową marskością wątroby, choć niektóre z prac uwzględnione w metaanalizie przeczyły takiemu powiązaniu (70-74).

W swojej pracy Pogorzelska i wsp. częściej obserwowali zakażenie *Helicobacter pylori* u pacjentów z pozapalną marskością wątroby w porównaniu z innymi postaciami marskości, jak również częściej u chorych z żylakami przełyku w porównaniu z chorymi bez nadciśnienia wrotnego. Ponadto wykazali związek zakażenia *H. pylori* z nasileniem hiperamonemii w tej grupie chorych. Nie jest jasne, czy i jak zakażenie *H. pylori* wpływa na ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym – w badaniu z 2019 roku Elsebaey i wsp. wykazali u pacjentów egipskich z Kairu istotnie większą częstość zakażenia u chorych z żylakami przełyku u których doszło do krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Przeczą temu obserwacje Yosrygo i wsp. prowadzone 3 lata później w tym samym kraju, choć w tym drugim przypadku autorzy nie wyszczególnili jak przeprowadzona była diagnostyka zakażenia *H. pylori*. W obydwu przypadkach grupy badane były stosunkowo niewielkie (do 100 uczestników) (74-76).

Podsumowując powyższe dane, wciąż pozostaje wiele wątpliwości co do wzajemnych związków i możliwego wpływu *H. pylori* na przebieg i rokowanie u chorych z marskością wątroby, co stanowi uzasadnienie podjęcia własnych obserwacji, zwłaszcza w świetle dostępnej i skutecznej terapii eradykacyjnej.

2. CELE PRACY

Celami pracy były:

1. Określenie związku aktywnego zakażenia *Helicobacter pylori* ze stopniem zaawansowania i etiologią przewlekłych chorób wątroby, ze szczególnym uwzględnieniem chorych z marskością wątroby.
2. Ocena wpływu aktywnego zakażenia *Helicobacter pylori* na częstość występowania i charakter powikłań, a w konsekwencji na rokowanie u chorych z marskością wątroby.
3. Określenie ewentualnego wpływu aktywnego zakażenia *Helicobacter pylori* na aktywność biochemiczną i inne wybrane parametry laboratoryjne u chorych z przewlekłą chorobą wątroby.

3. MATERIAŁ I METODY

Badanie przeprowadzono po uzyskaniu zgody komisji bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, prospektywnie w latach 2019-2021 wśród chorych z rozpoznaną przewlekłą chorobą wątroby (na podstawie klinicznej, laboratoryjnej, sonograficznej, elastograficznej, histopatologicznej – w różnych kombinacjach), o określonej etiologii, hospitalizowanych w I Oddziale Chorób Zakaźnych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego przy ul. Koszarowej 5 / Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Kryterium włączenia do badania była rozpoznana przewlekła choroba wątroby, występowanie wskazań do badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego i pisemna zgoda chorego na udział w badaniu. Kryteriami wykluczającymi były: ostre krwawienie z przewodu pokarmowego w trakcie i na 2 tygodnie przed badaniem endoskopowym, regularne przyjmowanie inhibitorów pompy protonowej na 2 tygodnie przed badaniem endoskopowym, trwająca co najmniej 5 dni antybiotykoterapia w okresie na 2 tygodnie przed badaniem endoskopowym; z wyłączeniem profilaktycznych dawek inhibitorów pompy protonowej i antybiotyków (cefazolina 1,0g i.v.) podawanych 30-60 minut przed zabiegiem u niektórych chorych. W ramach badania wykonano 199 ezofagogastroduodenoskopii diagnostycznych i zabiegowych z użyciem wideoendoskopów wysokiej rozdzielczości produkcji Olympus i Pentax. Ligatyzacje żyłaków przelyku wykonywano z użyciem endopętli Endominiloop MAJ oraz z użyciem zestawu o-ringów Omniview. W trakcie badań pobierano 4 wyszczyпки do testu ureazowego, dwa z okolicy przedodźwiernikowej i dwa z trzonu żołądka, zwykle po jednym z krzywizny mniejszej i większej żołądka. Jeśli pobierano test ureazowy przy okazji procedury zabiegowej, czy pobierania innych wyszczypków do badania histopatologicznego, to w pierwszej kolejności wykonywano ten test. Testy ureazowe były przeprowadzane na zestawach Hepy Urease Test produkcji Hepy, z odczytem wyniku po 5, 30, 60 i 120 minutach (zgodnie z instrukcją producenta) od złożenia minimum 4 wyszczypków. W zależności od wyniku testu ureazowego chorzy byli klasyfikowani do grupy badanej, z aktywnym zakażeniem *H. pylori* i do grupy bez aktywnego zakażenia, z dalszym podziałem na pacjentów z rozpoznaną marskością wątroby i chorych u których progresja choroby nie doprowadziła jeszcze do tego stanu.

Grupy analizowano porównawczo pod kątem demograficznym (wiek, płeć), etiologii choroby wątroby, z podziałem na grupę schorzeń wirusowych (przewlekłe zakażenie HBV, w tym utajone zakażenie i/lub HCV, marskość pozapalna), toksycznych (alkoholowa choroba wątroby), autoimmunizacyjnych (w tym autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, pierwotne zapalenie dróg

żółciowych, dawniej pierwotna marskość żółciowa, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, zespoły nakładania *etc.*) i metabolicznych (metaboliczna/stłuszczeniowa choroba wątroby - MAFLD/daw. NAFLD, stłuszczeniowe zapalenie wątroby – MASH/daw. NASH). Uwzględniono zaawansowanie choroby przy użyciu skali punktowych, tj. Fibrosis 1-4 (FIB-4) dla wszystkich badanych oraz skali Child-Turcotte-Pugh (CTP) dla pacjentów z rozpoznaną marskością wątroby, przebyte i aktualne dekomensacje funkcji wątroby, definiowane jako wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa, żółtaczką, krwawienie z żyłaków przelyku i zespół wątrobowo-nerkowy, wątrobowo płucny, wątrobowo-sercowy i pierwotny rak wątrobowokomórkowy HCC. Uwzględniono przebyte ligatyżacje żyłaków przelyku. Uwzględniono dodatkowe obciążenia chorobowe, jak m.in. nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, migotanie przedsionków, stan po zabiegach operacyjnych, *etc.* W analizie obrazu endoskopowego brano pod uwagę: występowanie i zaawansowanie żyłaków przelyku według klasyfikacji przyjętej przez World Endoscopy Organisation (WEO), dawniej Organisation Mondiale d'Endoscopie Digestive (OMED), gdzie jako żyłaki I stopnia określa się proste kolumny żyłaków, które zapadają się pod wpływem insuflacji powietrza, jako żyłaki II stopnia określa się kolumny żyłaków przelyku o krętym przebiegu, zwężające światło przelyku w jego dystalnej części o mniej niż 50% promienia, tj. mniej niż 1/4 średnicy, a żyłaki III stopnia zwężają światło przelyku w stopniu bardziej istotnym niż poprzednie stopnie klasyfikacji, zachowując inne cechy żyłaków stopnia II. Poza tym w obrazie endoskopowym oceniano obecność nadżerek i owrzodzeń w zależności od lokalizacji – przelyk, żołądek i dwunastnica oraz żyłaków dna żołądka.

Analizie poddano ponadto wyniki badań laboratoryjnych pobranych w trakcie hospitalizacji – parametry morfologii krwi obwodowej - stężenie hemoglobiny (HGB), a jeśli gastroscopia była zabiegowa, również stężenie hemoglobiny po zabiegu (po ligatyżacji), hematokryt (HCT), średnią objętość krwinki (MCV), liczbę leukocytów (WBC) i płytek krwi (PLT), aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT), asparaginowej (ASPAT), fosfatazy alkalicznej (FA), gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP); stężenie bilirubiny całkowitej, wskaźnika protrombiny (INR), stężenie albumin i białka całkowitego, kwasu moczowego, mocznika i kreatyniny, glukozy, żelaza, alfa-fetoproteiny (AFP), witaminy B12 oraz odsetek hemoglobiny glikowanej.

W zakresie badań obrazowych do analizy włączono ocenianą ultrasonograficznie szerokość żyły wrotnej jako częściową pochodną nadciśnienia wrotnego.

Obliczeń statystycznych dokonano przy pomocy programu R dla systemu Windows (wersja 4.2.2). Wyniki analizy statystycznej uznano za istotne, kiedy wartość p (p-value/p-adj.) wynosiła poniżej 0,05. Do opisu zmiennych ilościowych zastosowano średnią, medianę, odchylenie

standardowe oraz odstęp międzykwartyłowy. Zmienne jakościowe opisane zostały przy pomocy częstości oraz procentów. Normalność danych została zbadana przy pomocy testu Shapiro-Wilka, a jednorodność wariancji przy pomocy testu Levene'a

Analiza związku pomiędzy wynikiem testu ureazowego i innymi zmiennymi (wiek, płeć, rozpoznanie marskości wątroby, *etc.*) w wartościach zmiennych ilościowych została wykonana przy pomocy testu Manna Whitney'a. Porównania jakościowe wykonane zostały przy pomocy testu Chi kwadrat lub testu Fishera (w zależności od liczności podgrup).

Związek pomiędzy ilościowymi parametrami został zbadany przy pomocy współczynnika korelacji Spearmana. Poprawka FDR została zastosowana celem minimalizacji błędu pierwszego rodzaju.

Analiza wieloczynnikowa związku pomiędzy wynikiem testu ureazowego i rozpoznaniem marskości wątroby z ilościowymi zmiennymi została wykonana przy pomocy dwuczynnikowej analizy ANOVA. Dla zmiennych jakościowych zastosowano wielokrotne porównanie testem Fishera.

4. WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

4.1 Charakterystyka całej kohorty

Obserwacją objęto 199 pacjentów, z czego 99 (49,7%) to mężczyźni, a 100 (50,3%) to kobiety. Średnia wieku w całej grupie badanej wynosiła 59 lat (zakres 23-90 lat) przy odchyleniu standardowym (SD) 11,8 lat. Dodatni wynik testu ureazowego stwierdzono u 31(16%) badanych. Zakażenie wirusami HBV i/lub HCV stwierdzono u 94 badanych, etiologię toksyczną (alkoholową) choroby wątroby u 56 badanych, autoimmunizacyjną u 39, a metaboliczną u 49 badanych. U 1 osoby rozpoznano amyloidozę, u 1 hemochromatozę, u 1 izolowaną zakrzepicę wrotną, a w 4 przypadkach stwierdzono kryptogenną chorobę wątroby. U sporej części pacjentów stwierdzano więcej niż jeden czynnik etiologiczny choroby np. zakażenie HBV i nadmierne spożywanie alkoholu w wywiadzie. Rozpoznanie marskości wątroby postawiono u 150 badanych (75,4%; w tym 81 mężczyzn i 69 kobiet). W całej analizowanej grupie pacjentów niewyrównanie funkcji wątroby stwierdzono u 77 badanych, w tym wodobrzusze u 36, encefalopatię wątrobową u 16, żółtaczkę jawną klinicznie u 12, przebyte krwawienie z żyłaków przelyku u 31 badanych. Część badanych prezentowała więcej niż jedną formę dekompensacji. Nie stwierdzono przypadków występowania zespołu wątrobowo-nerkowego, wątrobowo-sercowego czy

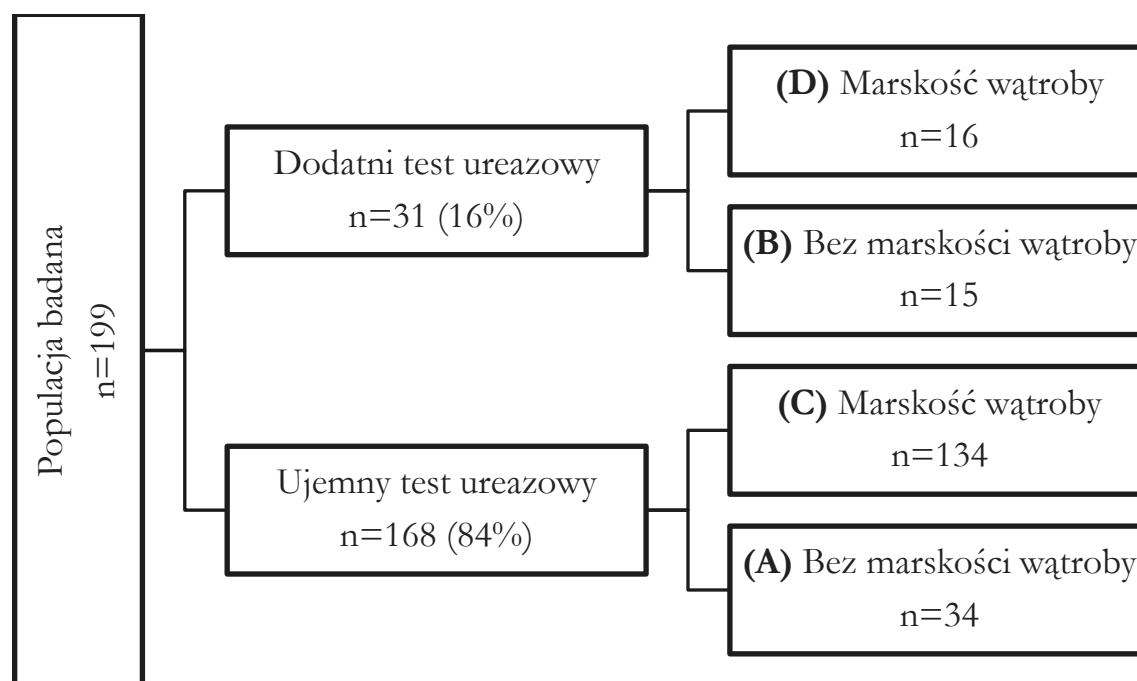
wątrobowo-płucnego. U 8 badanych stwierdzono występowanie raka wątrobowokomórkowego (HCC) wikłającego dokonaną marskość wątroby.

Z chorób współtowarzyszących, nadciśnienie tętnicze występowało u 95 badanych, cukrzyca typu II u 70 badanych; 47 badanych podawało w wywiadzie różne interwencje chirurgiczne w zakresie jamy brzusznej niezwiązane z chorobą wątroby, 5 badanych było zakażonych wirusem HIV, a u 13 rozpoznano migotanie przedsionków.

W zależności od wyniku testu ureazowego, badanych podzielono do grup z dodatnim i ujemnym wynikiem, następnie wyszczególniając podgrupy z rozpoznaną marskością wątroby i inną chorobą wątroby, ale jeszcze bez progresji do marskości.

Schemat badania wykazano na Rycinie 1.

Rycina 1. Schemat badania



4.2 Populacja z dodatnim testem ureazowym (D+B)

Wśród 31 badanych, u których stwierdzono pozytywny test ureazowy było 16 mężczyzn (52%). Średnia wieku wynosiła 56 lat, z SD 11 lat. Wirusami pierwotnie hepatotropowymi HBV i /lub HCV zakażonych było 14 badanych, z czego HBV stwierdzono u 4 badanych, HCV u 8 badanych, a koinfekcję HBV/HCV u 2 badanych. Toksyczną (alkoholową) etiologię hepatopatii rozpoznano u 9, autoimmunizacyjną u 3, a metaboliczną u 10 badanych. U 1 badanego stwierdzono hemochromatozę. U 16 badanych stwierdzono występowanie marskości wątroby, z czego u 5 badanych zaawansowanie choroby w skali Childa-Turcotte-Pugh oceniono na 5

punktów, u 3 badanych na 6 punktów, u 2 badanych na 7 punktów, u 1 badanego na 9 punktów, a u 2 badanych na 10 punktów. W 9 przypadkach stwierdzono niewyrównanie funkcji wątroby, w tym u 5 badanych wodobrzusze, u 4 encefalopatię wątrobową, u 1 żółtaczkę, a u 4 przebyte krwawienie z żyłaków przelyku. Nie stwierdzono występowania HCC w tej grupie chorych. U 13 badanych współistniało nadciśnienie tętnicze, u 9 badanych cukrzyca typu II, 2 badanych przeszło w przeszłości zabieg operacyjny w obrębie jamy brzusznej, żaden badany nie był zakażony wirusem HIV, a u 2 badanych występowanie migotanie przedsionków. U 15 badanych w tej grupie stwierdzono występowanie żyłaków przelyku, z czego u 4 rozpoznano żyłaki I stopnia, u 4 żyłaki II stopnia, a u 7 żyłaki III stopnia. U 1 badanego stwierdzono żyłaki dna żołądka. U 7 badanych po wykonaniu testu ureazowego przeprowadzono ligatyżacje żyłaków przelyku z użyciem endopętli lub o-ringów. W żadnym przypadku po zabiegu nie stwierdzono występowania krwawienia z żyłaków przelyku. W trakcie badania endoskopowego cechy gastropatii definiowanej jako obecność zmian rumieniowych, wybroczynowych, przerwanie ciągłości nabłonka albo występowanie polipów, czy też innych nieprawidłowości wpływających na obraz śluzówki żołądka stwierdzono u 28 badanych. U 7 badanych stwierdzono nadżerki w żołądku, u 2 nadżerki w dwunastnicy; u 2 badanych stwierdzono współwystępowanie nadżerek w tych dwóch lokalizacjach. Owrzodzenia żołądka stwierdzono u 3 badanych, a w dwunastnicy u 1 badanego. Endoskopowe cechy refluksu żołądkowo-przelykowego stwierdzono u 6 badanych. W badaniach ultrasonograficznych wykazano 1 przypadek zakrzepicy wrotnej, a możliwa do oceny szerokość pnia żyły wrotnej w badaniach obrazowych wahała się w zakresie 8-21mm, średnio 12,7mm.

4.3 Populacja z ujemnym testem ureazowym (C+A)

Test ureazowy był negatywny u 168 badanych, w tym 83 (49%) mężczyzn. Średnia wieku wyniosła 59,8 lat przy SD 11,8 lat. Wirusami HBV i/lub HCV zakażonych było 80 badanych, z czego HBV stwierdzono u 22 badanych, HCV u 40 badanych, a koinfekcję HBV/HCV u 18 badanych. Toksyczną alkoholową etiologię patologii wątroby rozpoznano u 47, autoimmunizacyjną u 36, a metaboliczną u 39 badanych. U 1 badanego stwierdzono amyloidozę, a w 4 przypadkach przyczyna choroby wątroby była kryptogenna. U 134 badanych w tej grupie stwierdzono występowanie marskości wątroby, z czego u 78 badanych zaawansowanie choroby w skali Child-Turcotte-Pugh oceniono na 5 punktów, u 23 badanych na 6 punktów, u 19 badanych na 7 punktów, u 7 badanego na 8 punktów, u 4 badanych na 9 punktów, u 2 na 10 punktów i u jednego badanego na 11 punktów. W 68 przypadkach stwierdzono dekompensację funkcji wątroby, w tym u 31 badanych wodobrzusze, u 12 encefalopatię wątrobową, u 11 żółtaczkę, a u 27 przebyte krwawienie z żyłaków przelyku. Stwierdzono 8 przypadków HCC.

U 82 badanych stwierdzono nadciśnienie tętnicze, u 61 badanych cukrzycę typu II, 41 badanych przeszło w przeszłości zabieg operacyjny w obrębie jamy brzusznej, 5 badanych było zakażonych wirusem HIV, a u 11 rozpoznano migotanie przedsionków.

U 130 badanych w tej grupie stwierdzono występowanie żylaków przełyku, z czego u 65 rozpoznano żylaki I stopnia, u 29 żylaki II stopnia, a u 36 żylaki III stopnia. U 6 badanych stwierdzono żylaki dna żołądka. U 56 badanych po wykonaniu testu ureazowego przeprowadzono ligatyzację żylaków przełyku z użyciem endopętli lub o-ringów. W 1 przypadku po zabiegu stwierdzono występowanie krwawienia z żylaków przełyku. W trakcie badania endoskopowego u 146 badanych obserwowano gastropatię, w tym u 29 badanych stwierdzono nadżerki w żołądku, u 8 nadżerki w dwunastnicy; u 3 badanych stwierdzono współwystępowanie nadżerek w tych dwóch lokalizacjach. Owrzodzenia żołądka stwierdzono u 5 badanych, a w dwunastnicy u 2 badanego. Endoskopowe cechy refluksu żołądkowo-przełykowego stwierdzono u 13 badanych. W badaniach ultrasonograficznych wykazano 11 przypadków zakrzepicy wrotnej, a szerokość żyły wrotnej wahała się w zakresie 8-22mm, średnio 12,7mm.

Charakterystykę populacji z uwzględnieniem stanu klinicznego ujęto w Tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka populacji badanej w zależności od statusu klinicznego

	n	(A) Bez marskości; test ureazowy ujemny	(B) Bez marskości; test ureazowy dodatni	(C) Marskość; test ureazowy ujemny	(D) Marskość; test ureazowy dodatni
	199	n=34	n=15	n=134	n=16
Płeć	199				
kobiety		20 (58,8%)	11 (73,3%)	65 (48,5%)	4 (25,0%)
mężczyźni		14 (41,2%)	4 (26,7%)	69 (51,5%)	12 (75,0%)
Wiek	199	56,03 (14,60); 54,00 [48,25 - 65,00]	52,27 (12,01); 48,00 [43,50 - 56,00]	60,71 (10,89); 62,00 [56,00 - 69,00]	58,81 (9,12); 59,50 [53,75 - 65,25]
Etiologia	199				
Pozapalna		12 (35%)	6 (40%)	68 (50,7%)	8 (50%)
HBV		5	2	17	2
HCV		6	3	34	5
HBV/HCV		1	1	17	1
Toksyczna		3 (9,1%)	2 (13,3%)	44 (32,8%)	7 (46,7%)
Autoimmunizacyjna		8 (24,2%)	3 (20,0%)	28 (20,9%)	0 (0,0%)
Metaboliczna		17 (51,5%)	7 (46,7%)	22 (16,4%)	3 (18,8%)

FIB-4	199	2,277 (2,61); 1,465 [0,884- 2,457]	2,666 (4,335); 1,012 [0,723- 1,734]	5,74 (4,734); 4,342 [2,727- 7,096]	4,78 (2,724); 4,411 [2,593- 6,103]
CTP		N/A	N/A	5,857(1,274); 5 [5-6]	6,312 (1,815); 5,5 [5-7]
Dekompensacja funkcji wątroby	199	6 (17,6%)	0 (0,0%)	62 (46,3%)	9 (56,2%)
Wodobrzusze		2 (5,9%)	0 (0,0%)	29 (21,6%)	5 (31,2%)
Encefalopatia		1 (2,9%)	0 (0,0%)	11 (8,2%)	4 (25,0%)
Żółtaczką		2 (5,9%)	0 (0,0%)	9 (6,7%)	1 (6,2%)
Krwawienie z żyłaków przelyku		1 (2,9%)	0 (0,0%)	26 (19,4%)	4 (25,0%)
Choroby współtowarzyszące	199				
Nadciśnienie tętnicze		18 (52,9%)	8 (53,3%)	64 (47,8%)	5 (31,2%)
Cukrzyca typu II		8 (23,5%)	3 (20,0%)	53 (39,6%)	6 (37,5%)
Stan po zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy brzuszej		10 (29,4%)	2 (13,3%)	31 (23,1%)	0 (0,0%)
HCC		0 (0,0%)	0 (0,0%)	8 (6,0%)	0 (0,0%)
HIV		3 (8,8%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)	0 (0,0%)
Endoskopia	199				
Żylaki przelyku		6 (17,65%)	0 (0%)	124 (92,5%)	15 (93,75%)
Ligatyżacja żyłaków przelyku		3 (8,8%)	0 (0%)	53 (39,55%)	7 (43,75%)
Nadżerki żołądka		3 (8,8%)	3 (20%)	26 (19,4%)	4 (25%)
Nadżerki dwunastnicy		1 (2,94%)	0 (0%)	7 (5,22%)	4 (25%)
Owrzodzenia (żołądek i dwunastnica)		0 (0%)	2 (13,3%)	7 (5,22%)	2 (12,5%)
GERD		2 (5,88%)	2 (13,3%)	14 (10,45%)	4 (25%)
Szerokość żyły wrotnej [mm]	174	11,38 (0,90); 11,00 [11,00 - 12,00]	11,69 (0,63); 12,00 [11,00 - 12,00]	13,03 (2,08); 12,00 [12,00 - 14,00]	13,60 (3,38); 13,00 [12,00 - 14,50]

Podane wartości prezentowane są w formie:

a (b); c [d], gdzie a - średnia, b- (odchylenie standardowe); c- mediana, d- [rozstęp międzykwartyłowy].

Rozwinięcia skrótów umieszczono w sekcji *Materiał i metody*

4.4 Pacjenci z rozpoznaniem marskości wątroby (C+D)

Wśród 150 badanych z rozpoznaniem marskości wątroby było 83 (55%) mężczyzn, średnia wieku wynosiła 60 lat (24-81 lat) przy SD 10,6 lat; W tej podgrupie nieoczekiwanie stwierdzono tylko 16 (11%) przypadków z dodatnim testem ureazowym. Wirusami HBV/HCV zakażone było 76 badanych, z czego HBV stwierdzono u 19 badanych, HCV u 39 badanych, a koinfekcję HBV/HCV u 18 badanych. Toksyyczną (alkoholową) etiologię marskości wątroby rozpoznano u 51, autoimmunizacyjną u 28, a metaboliczną u 25 badanych. U 4 badanych etiologia choroby wątroby była kryptogenna, a u 1 badanego rozpoznano hemochromatozę. Zaawansowanie choroby wątroby w skali Child-Turcotte-Pugh oceniono na 5 punktów u 86 badanych, 6 punktów u 26 badanych, 7 punktów u 21 badanych, 8 punktów u 7 badanych, 9 punktów u 5 badanych, 10 punktów u 4 badanych i 11 punktów u 1 badanego. W 71 przypadkach stwierdzono dekomensację funkcji wątroby, w tym u 34 badanych wodobrzusze, u 15 encefalopatię wątrobową, u 10 żółtaczkę, ponadto 30 pacjentów w tej grupie poddało przebyte krwawienie z żyłaków przelyku. W tej grupie spotkano wszystkie przypadki występowania HCC (8).

U 69 badanych w tej grupie stwierdzono nadciśnienie tętnicze, u 59 badanych cukrzycę typu II, 31 badanych przeszło w przeszłości zabieg operacyjny w obrębie jamy brzusznej, 2 badanych było zakażonych wirusem HIV, a u 8 rozpoznano migotanie przedsionków.

U 139 badanych w tej grupie stwierdzono występowanie żyłaków przelyku, z czego u 66 rozpoznano żyłaki I stopnia, u 32 żyłaki II stopnia, a u 41 żyłaki III stopnia. Żyłaki dna żołądka stwierdzono u 9 badanych. U 60 badanych po wykonaniu testu ureazowego przeprowadzono ligatyzację żyłaków przelyku z użyciem endopętli lub o-ringów. W 1 przypadku po zabiegu stwierdzono występowanie krwawienia z żyłaków przelyku. W trakcie badania endoskopowego u 137 badanych stwierdzono występowanie gastropatii; u 30 nadżerki w żołądku, u 11 nadżerki w dwunastnicy; u 4 badanych stwierdzono współwystępowanie nadżerek w tych dwóch lokalizacjach. Owrzodzenia w zakresie górnego odcinka przewodu pokarmowego stwierdzono u 9 badanych, w tym u 5 badanych były to owrzodzenia żołądka, u 3 dwunastnicy, a u 1 badanego w obydwu tych lokalizacjach. Cechy refluksu żołądkowo-przelykowego stwierdzono u 18 badanych.

W badaniach ultrasonograficznych wykazano 8 przypadków zakrzepicy wrotnej i/lub innych naczyń zlewiska żyły wrotnej, a dostępna pomiarowi szerokość pnia żyły wrotnej wahała się w zakresie 8-22mm, średnio 13mm. Zestawienie parametrów laboratoryjnych zawiera Tabela 2.

4.5 Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby, bez stwierdzonej marskości wątroby (A+B)

W tej populacji było 49 osób, w tym 18 (37%) mężczyzn. Średnia wieku wynosiła 55 lat (zakres 23-90 lat) przy odchyleniu standardowym 13,6 lat. U 15 z nich (31%) test ureazowy wypadł dodatnio.

Wirusami HBV i HCV zakażone było 18 badanych, z czego HBV stwierdzono u 7 badanych, HCV u 9 badanych, a koinfekcję HBV/HCV u 2 badanych. Toksyyczną etiologię choroby wątroby rozpoznano u 7, autoimmunizacyjną u 3, a metaboliczną u 10 badanych. U 1 badanego stwierdzono amyloidozę, u 1 badanego pierwotną zakrzepicę wrotną. U 3 pacjentów współistniała zakrzepica wrotna bez rozpoznanej marskości wątroby.

W 6 przypadkach stwierdzono dekompensację funkcji wątroby, w tym w 2 przypadkach było to wodobrzusze, w 1 encefalopatia wątrobowa, w 2 żółtaczka, a w 1 przebyte krwawienie z żyłaków przelyku. Poza żółtaczką i encefalopatią zaburzenia funkcji wątroby dotyczyły chorych z zakrzepicą układu wrotnego. Nie stwierdzono występowania HCC.

U 26 badanych stwierdzono nadciśnienie tętnicze, u 11 badanych cukrzycę typu II, 12 badanych przeszło w przeszłości zabieg operacyjny w obrębie jamy brzusznej, 3 badanych było zakażonych wirusem HIV, a u 5 rozpoznano migotanie przedsionków.

U 6 badanych w tej grupie stwierdzono występowanie żyłaków przelyku, z czego u 3 rozpoznano żyłaki I stopnia, u 1 żyłaki II stopnia, a u 2 żyłaki III stopnia. Nie obserwowano żyłaków dna żołądka. U 3 badanych po wykonaniu testu ureazowego przeprowadzono ligatyzację żyłaków przelyku z użyciem endopętli lub o-ringów. W żadnym przypadku po zabiegu nie stwierdzono krwawienia z żyłaków przelyku. W trakcie badania endoskopowego u 37 badanych stwierdzono występowanie gastropatii, w tym u 6 nadżerki w żołądku, u 1 nadżerki w dwunastnicy; u 1 badanego stwierdzono współwystępowanie nadżerek w tych dwóch lokalizacjach. Owrzodzenia żołądka stwierdzono u 2 badanych, nie stwierdzono owrzodzeń w dwunastnicy. Endoskopowe cechy refluksu żołądkowo-przelykowego stwierdzono u 4 badanych.

W badaniach ultrasonograficznych wykazano 3 przypadki zakrzepicy wrotnej, a szerokość żyły wrotnej wahała się w zakresie 10-13mm, średnio 11,4mm. Zestawienie parametrów laboratoryjnych zawiera Tabela 2.

Tabela 2 – Wyniki badań laboratoryjnych w zależności od statusu klinicznego

Wyniki badań laboratoryjnych	n	(A) Bez marskości; test ureazowy ujemny	(B) Bez marskości; test ureazowy dodatni	(C) Marskość; test ureazowy ujemny	(D) Marskość; test ureazowy dodatni
	199	n=34	n=15	n=134	n=16
HGB [g/l]	199	13,39 (2,10); 14,00 [12,62 - 14,60]	13,70 (1,40); 14,10 [13,05 - 14,45]	12,71 (2,00); 12,90 [11,43 - 14,10]	12,64 (1,97); 13,05 [11,40 - 14,12]
HGB po ligatyzacji [g/l]	64	12,9 (2,5); 15 [11,9 – 15]	NA (NA); NA [NA - NA]	11,95 (1,97); 12,40 [10,97 - 13,12]	11,97 (1,63); 12,40 [11,70 - 12,50]
HCT [%]	199	39,48 (5,64); 41,50 [37,00 - 43,00]	40,27 (4,06); 41,20 [38,20 - 43,30]	37,60 (5,43); 38,10 [34,02 - 41,27]	37,65 (4,99); 38,15 [34,65 - 40,25]
HCT po ligatyzacji [%]	62	37,83 (13,40); 30,60 [30,10 - 41,95]	NA (NA); NA [NA - NA]	35,44 (5,32); 36,25 [31,67 - 38,90]	35,37 (3,70); 35,30 [35,00 - 36,40]
MCV [fl]	199	87,66 (5,50); 88,40 [85,15 - 91,25]	82,59 (22,09); 88,20 [85,70 - 90,00]	90,43 (7,09); 90,80 [86,00 - 95,57]	90,66 (6,27); 90,35 [87,50 - 93,80]
WBC [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	199	6,84 (2,33); 6,40 [5,81 - 7,63]	7,44 (1,87); 8,11 [5,58 - 8,71]	6,46 (11,15); 5,04 [3,62 - 6,47]	10,84 (21,18); 5,88 [4,06 - 6,73]
PLT [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	199	245,62 (125,80); 231,50 [189,25 - 292,00]	259,73 (116,19); 252,00 [186,00 - 298,00]	115,16 (65,82); 104,50 [67,00 - 151,00]	120,75 (73,50); 102,50 [77,50 - 132,50]
ALAT [IU/l]	198	131,90 (398,38); 36,65 [21,25 - 64,00]	77,07 (98,85); 57,00 [30,50 - 67,00]	42,65 (41,74); 29,10 [20,70 - 45,00]	57,64 (84,39); 33,50 [19,77 - 56,25]
ASPAT [IU/l]	198	85,10 (225,97); 33,70 [25,00 - 61,75]	72,65 (107,07); 42,00 [24,50 - 50,50]	53,19 (57,03); 37,00 [29,00 - 54,00]	55,65 (41,51); 44,25 [28,25 - 68,25]
FA [IU/l]	193	125,15 (101,17); 100,00 [67,00 - 142,00]	108,21 (68,06); 88,00 [67,50 - 119,75]	118,30 (69,18); 102,00 [80,00 - 133,00]	88,94 (36,87); 83,50 [59,75 - 100,25]
GGTP [IU/l]	197	198,38 (384,12); 80,50 [36,75 - 113,50]	136,65 (186,34); 56,00 [27,50 - 130,50]	130,84 (160,66); 70,80 [42,00 - 133,75]	111,22 (93,41); 89,25 [33,42 - 176,43]
Bilirubina całkowita [mg/dL]	198	1,29 (1,48); 0,80 [0,50 - 1,30]	1,07 (0,80); 0,70 [0,55 - 1,35]	1,74 (1,45); 1,30 [0,90 - 2,00]	2,16 (2,77); 1,30 [0,90 - 1,83]

INR	199	1,17 (0,32); 1,04 [0,97 - 1,16]	1,00 (0,07); 0,99 [0,96 - 1,06]	1,25 (0,25); 1,17 [1,10 - 1,35]	1,23 (0,14); 1,21 [1,12 - 1,30]
Białko [g/l]	159	6,86 (0,71); 7,00 [6,40 - 7,30]	7,02 (0,62); 7,15 [6,65 - 7,53]	6,94 (0,78); 6,90 [6,50 - 7,50]	6,13 (1,70); 6,50 [6,40 - 6,70]
Albuminy [g/l]	185	3,89 (0,69); 4,00 [3,60 - 4,40]	4,11 (0,48); 4,10 [3,68 - 4,53]	3,84 (0,65); 3,90 [3,50 - 4,30]	3,82 (0,61); 3,85 [3,45 - 4,25]
Kwas moczowy [mg/dl]	84	6,61 (2,85); 5,80 [4,60 - 8,80]	4,81 (2,18); 3,90 [3,60 - 4,90]	6,31 (2,02); 5,90 [5,18 - 7,23]	5,03 (1,16); 5,20 [4,42 - 5,60]
AFP [ng/ml]	182	6,64 (10,31); 3,40 [1,85 - 5,90]	6,12 (6,49); 3,30 [2,54 - 4,64]	5,10 (5,05); 3,95 [2,42 - 6,15]	6,72 (4,68); 5,35 [2,95 - 8,97]
Mocznik [mg/dl]	187	34,50 (17,11); 29,30 [23,15 - 38,85]	29,49 (9,66); 30,85 [22,02 - 33,75]	37,87 (22,33); 32,90 [25,75 - 41,80]	28,89 (10,83); 26,00 [21,00 - 34,45]
Kreatynina [mg/dl]	196	0,84 (0,22); 0,77 [0,69 - 0,95]	0,84 (0,23); 0,81 [0,70 - 0,86]	0,95 (0,64); 0,81 [0,68 - 0,98]	0,83 (0,15); 0,81 [0,75 - 0,94]
Fe [µg/dl]	70	89,45 (68,21); 79,40 [37,15 - 130,85]	124,80 (69,86); 121,40 [107,90 - 169,00]	92,88 (53,54); 91,70 [50,25 - 119,35]	96,93 (42,61); 83,00 [65,90 - 126,70]
Witamina B12 [pg/ml]	32	799,0 (526,09); 799,00 [613,00 - 985,00]	833,0 (859,84); 833,00 [529,00 - 1;137,00]	510,9 (417,49); 331,50 [265,50 - 565,50]	562,8 (153,70); 536,50 [460,00 - 639,25]
Glukoza [mg%]	98	144,31 (138,23); 98,95 [94,25 - 120,78]	90,76 (3,27); 90,00 [89,00 - 92,05]	119,29 (60,11); 103,50 [93,00 - 127,25]	122,09 (49,61); 125,00 [95,00 - 145,50]
HGB glikowana [%]	36	10,47 (3,58); 10,95 [8,48 - 12,95]	6,97 (2,80); 5,50 [5,35 - 7,85]	6,75 (1,66); 6,50 [5,60 - 7,40]	8,35 (0,35); 8,35 [8,22 - 8,47]

Podane wartości prezentowane są w formie:

a (b); c [d], gdzie a - średnia, b- (odchylenie standardowe); c- mediana, d- [rozstęp międzykwartyłowy].

Rozwinięcia skrótów umieszczono w sekcji *Materiał i metody*

4.6 Analiza statystyczna

W pierwszym etapie analizy statystycznej dokonano porównania uzyskanych wyników względem wyniku testu ureazowego. Pacjenci z dodatnim testem ureazowym byli młodszy (średnio 56 kontra 60 lat; $p=0,026$), nie stwierdzono różnic względem płci pomiędzy grupami z dodatnim i ujemnym testem ureazowym. Nie stwierdzono zależności w stosunku do etiologii choroby

wątroby ($p < 0,15-1 >$). Test ureazowy był statystycznie istotnie częściej dodatni w grupie chorych bez rozwiniętej marskości wątroby niż u pacjentów z dokonaną marskością (15/49; (31%) kontra 16/150; (11%) $p = < 0,001$). Dodatni test ureazowy skorelowany był z niższą wartością wskaźnika FIB-4 (średnio 3,41 kontra 5,02; $p = 0,035$). Nie wykazano związku dodatniego testu ureazowego z dekompensacjami funkcji wątroby *in genera*, ani też z określonym niewyrównaniem funkcji wątroby ($p = 0,32$). Nie wykazano związku pomiędzy obciążeniami chorobowymi, w tym występowaniem HCC, poza przebyciem chirurgicznego zabiegu operacyjnego w zakresie jamy brzusznej – pacjenci zgłaszający to obciążenie w wywiadzie mieli mniejsze ryzyko uzyskania dodatniego testu ureazowego ($p = 0,012$). U pacjentów z dodatnim wynikiem testu ureazowego rzadziej obserwowano żylaki przelyku ($p = 0,003$). Nie wykazano istotnego statystycznie związku występowania dodatniego testu ureazowego z obecnością gastropatii ($p = 0,45$), nadżerkami i owrzodzeniami żołądka czy dwunastnicy, ani żylakami dna żołądka, czy występowaniem GERD. W zakresie znalezisk laboratoryjnych grupa z dodatnim testem ureazowym miała istotnie wyższe wartości WBC (średnio $9,19 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ v $6,54 \cdot 10^3/\mu\text{l}$; $p = 0,011$), PLT (średnio $188 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ v $141 \cdot 10^3/\mu\text{l}$; $p = 0,03$), przy istotnie niższych wartościach wskaźnika INR (średnio 1,12 kontra 1,23; $p = 0,013$), niższych stężeniach mocznika (średnio 29,18 mg/dl v. 37,21 mg/ml; $p = 0,044$) i kwasu moczowego (średnio 4,9 mg/dl v. 6,37 mg/dl; $p = 0,003$). Zestawienie wyników analizy statystycznej wobec wyniku testu ureazowego wykazano w Tabeli 3.

Tabela 3. Wyniki analizy statystycznej wobec testu ureazowego

		Test ureazowy ujemny	Test ureazowy dodatni	p-value
	N	0, N = 168	1, N = 31	
Wiek	199	59,76 (62,00)	55,65 (56,00)	0,026
Płeć	199			0,85
kobiety		85 (50,6%)	15 (48,4%)	
mężczyźni		83 (49,4%)	16 (51,6%)	
Rozpoznanie	199			<0,001
Marskość wątroby		134	16	
Bez marskości wątroby		34	15	
Zaawansowanie				
CTP	150	5,86 (5,00)	6,31 (5,50)	0,4
FIB4	199	5,03 (3,71)	3,76 (2,41)	0,035
Etiologia choroby wątroby*#	193			
HBV		22/163	4/30	0,82
HCV		40/163	8/30	>0,99
HBV/HCV		18/163	2/30	0,91
Toksyczna		47/163	9/30	0,83

Autoimmunizacyjna		36/163	3/30	0,15
Metaboliczna		39/163	10/30	0,36
Niewyrównanie funkcji wątroby [ogółem*], w tym:	199	68/168	9/31	0,32
Wodobrzusze		31/68	5/9	>0,99
Krwawienie z żyłaków		27/68	4/9	0,79
Encefalopatia		12/68	4/9	0,28
Żółtaczka		11/68	1/9	0,7
Obciążenia dodatkowe	199			
Nadciśnienie tętnicze		82 (48,8%)	13 (41,9%)	0,56
Cukrzyca t. II		61 (36,3%)	9 (29,0%)	0,54
Stan po chirurgii w obrębie jamy brzusznej		45 (26,8%)	2 (6,5%)	0,012
HCC		8 (4,8%)	0 (0,0%)	0,61
Zakażenie HIV		5 (3,0%)	0 (0,0%)	>0,99
RZS		4 (2,4%)	0 (0,0%)	>0,99
AF		11 (6,5%)	2 (6,5%)	>0,99
Endoskopia	199			
Niewystępowanie żyłaków przelyku		38 (22,6%)	16 (51,6%)	0,003
Nadżerki żołądka		29 (17,3%)	7 (22,6%)	0,46
Nadżerki dwunastnicy		8 (4,8%)	4 (12,9%)	0,1
Owrzodzenia		7 (4,2%)	4 (12,9%)	0,072
GERD		16 (9,6%)	6 (19,4%)	0,12
Wyniki badań laboratoryjnych				
HGB [g/l]	199	12,85 (13,10)	13,15 (13,5)	0,42
HGB po ligatyacji [g/l]	64	13,11 (12,4)	11,97 (12,4)	0,73
HCT [%]	199	37,98 (38,27)	38,92 (39,2)	0,39
HCT po ligatyacji [%]	62	35,57 (36,1)	35,37 (35,3)	0,88
MCV [fl]	199	89,87 (89,95)	86,75 (88,9)	0,45
WBC [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	199	6,54 (5,21)	9,19 (6,05)	0,011
PLT [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	199	141,56 (120,5)	188,00 (139,00)	0,03
ALAT [IU/l]	198	60,82 (32)	67,05 (40,7)	0,13
ASPAT [IU/l]	198	59,69 (37)	63,87 (42)	0,81
FA [IU/l]	193	119,69 (102)	97,93 (84)	0,056
GGTP [IU/l]	197	144,68 (72,3)	123,53 (71)	0,74
Bilirubina całkowita [mg/dL]	198	1,65 (1,2)	1,64 (1,0)	0,32

INR	199	1,23 (1,16)]	1,12 (1,09)	0,013
Białko [g/l]	159	6,93 (7,0)	6,56 (6,7)	0,15
Albuminy [g/l]	185	3,85 (4,0)	3,94 (4,05)	0,61
Kwas moczowy [mg/dl]	84	6,37 (5,9)	4,90 (4,4)	0,003
AFP [ng/ml]	182	5,36 (3,8)	6,47 (4,64)	0,25
Mocznik [mg/dl]	187	37,21 (32,05)	29,18 (28,9)	0,044
Kreatynina [mg/dl]	196	0,93 (0,81)	0,84 (0,81)	>0,99
Fe [µg/dl]	70	92,18 (83,35)	105,64 (105,95)	0,3
Witamina B12 [pg/ml]	32	533,04 (395,5)	652,83 (536,5)	0,38
Glukoza [mg%]	98	124,65 (103)	106,42 (92,05)	0,24
HGB glikowana [%]	36	7,23 (6,6)	7,52 (8,1)	0,77

*Badani prezentowali często więcej niż jedną etiologię choroby, jak również więcej niż jedną formę niewyrównania funkcji wątroby.

Podane mianowniki w sekcji „etiologia” odnoszą się do ilości pacjentów z występującą etiologią możliwą do pewnego zakwalifikowania do jednej z 5 głównych wyszczególnionych kategorii.

Podane wartości dla danych ilościowych prezentowane są w formie:

a (b), gdzie a - średnia, b -mediana.

Rozwinięcia skrótów i rodzaj zastosowanych testów statystycznych umieszczono w sekcji *Materiał i metody*.

W drugim etapie analizy statystycznej, celem uniezależnienia obserwowanych różnic od samego rozpoznania marskości wątroby, z uwagi na nienormalny rozkład populacji, wykonano wieloczynnikową analizę dla 4 grup względem rozpoznania marskości wątroby i względem wyniku testu ureazowego (podział grup z oznaczeniem A, B, C i D tak jak wykazano na Rycinie 1 i w Tabeli 2 oraz 3). Stwierdzono istotne statystycznie różnice dla wieku, na co wpływ miało postawione rozpoznanie marskości wątroby, ale nie wynik testu ureazowego – pacjenci z dokonaną marskością wątroby byli starsi ($p=0,01$; $ges=0,034$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy płciami, przy czym 75% chorych z marskością wątroby i dodatnim testem ureazowym stanowili mężczyźni, w porównaniu do 27% w grupie bez marskości wątroby i dodatnim testem ureazowym ($p\text{-adj.} = 0,0726$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami względem etiologii choroby wątroby w odniesieniu do testu ureazowego, natomiast wykazano, że rozpoznanie marskości wątroby było częściej związane z toksyczną etiologią choroby wątroby ($p\text{-adj.} = 0,0177$), natomiast rzadziej z metaboliczną etiologią choroby ($p\text{-adj.} = 0,00069$). Wykazano, że niewyrównanie funkcji wątroby, niezależnie od postaci, zależało tylko od rozpoznania marskości wątroby, a nie od wyniku testu ureazowego ($p\text{-adj.} < 0,0002-0,008 >$). Po uwzględnieniu w analizie rozpoznania marskości wątroby nie stwierdzono korelacji dodatniego testu ureazowego ze stanem po chirurgii w obrębie jamy brzusznej ($p=0,056$). Wynik testu ureazowego nie miał wpływu na średnią punktację CTP, natomiast na punktację w FIB-4 miało wpływ rozpoznanie marskości wątroby, ale nie występowanie dodatniego testu ureazowego ($p < 0,05$; $ges=0,089$). U 25% chorych z rozpoznaną marskością wątroby stwierdzono

występowanie żylaków przelyku III stopnia, które były obecne u 44% badanych z rozpoznaniem marskości i dodatnim testem ureazowym, jednak nie była to różnica statystycznie istotna (p.adj=0,169). Na występowanie i zaawansowanie żylaków przelyku miało wpływ stwierdzenie występowania marskości wątroby (p.adj<0,002-0,02>), ale nie wynik testu ureazowego (p.adj.=0,14). Rozpoznanie gastropatii zależało od występowania marskości wątroby (91% u chorych z marskością w porównaniu do 76% u chorych bez rozpoznania marskości; $p=8*10^{-5}$). Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie występowania nadżerek czy owrzodzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od wyniku testu ureazowego. Spośród wyników laboratoryjnych HGB, HTC, MCV, WBC, PLT, ALAT, bilirubina całkowita, INR, były statystycznie istotnie zależne od rozpoznania marskości wątroby, natomiast stężenie białka całkowitego było zależne zarówno od testu ureazowego jak i rozpoznania marskości wątroby w połączeniu z testem ureazowym. Od wyniku testu ureazowego, ale nie od rozpoznania marskości wątroby zależało stężenie kwasu moczowego. Odsetek hemoglobiny glikowanej zależny był zarówno od rozpoznania marskości wątroby, jak i wyniku testu ureazowego, ale niezależny od samego wyniku testu ureazowego. Szerokość żyły wrotnej zależna była od rozpoznania marskości wątroby, ale nie od wyniku testu ureazowego. Zestawienie wybranych parametrów analizy wieloczynnikowej dla zmiennych ilościowych i jakościowych zawierają Tabele 4 i 5.

Tabela 4. Zestawienie wybranych wyników ilościowej analizy wieloczynnikowej całej populacji badanej

	Zmienna	F	p-value	GES
Wiek				
	Marskość wątroby	6,768	0,01	0,034
	Test ureazowy	1,33	0,25	0,007
	Obydwie	0,157	0,692	0,001
FIB-4				
	Marskość wątroby	18.990	0.000	0.089
	Test ureazowy	0.206	0.651	0.001
	Obydwie	0.598	0.440	0.003
Białko całkowite				
	Marskość wątroby	0.755	0.386	0.005
	Test ureazowy	4.496	0.036	0.028
	Obydwie	5.972	0.016	0.037
Kwas moczowy				
	Marskość wątroby	0.085	0.771	0.001
	Test ureazowy	5.511	0.021	0.064
	Obydwie	0.159	0.691	0.002
Hemoglobina glikowana				
	Marskość wątroby	6.945	0.013	0.178
	Test ureazowy	0.652	0.425	0.020

	Obydwie	5.913	0.021	0.156
Szerokość żyły wrotnej				
	Marskość wątroby	21,733	0	0,113
	Test ureazowy	1,21	0,273	0,007
	Obydwie	0,09	0,764	0,001

Tabela 5. Zestawienie wybranych elementów wieloczynnikowej analizy jakościowej całej populacji badanej

Płeć (mężczyźni)			p-value	p.adj.
	A [n=14 (41.2%)]	B [n=4 (26.7%)]	0.5210	0.5210
	A [n=14 (41.2%)]	C [n=69 (51.5%)]	0.3390	0.4070
	A [n=14 (41.2%)]	D [n=12 (75.0%)]	0.0354	0.1060
	B [n=4 (26.7%)]	C [n=69 (51.5%)]	0.1010	0.1650
	B [n=4 (26.7%)]	D [n=12 (75.0%)]	0.0121	0.0726
	C [n=69 (51.5%)]	D [n=12 (75.0%)]	0.1100	0.1650
Niewyrównanie funkcji wątroby				
	A [n=6 (17.6%)]	B [n=0 (0.0%)]	0.159000	0.19100
	A [n=6 (17.6%)]	C [n=62 (46.3%)]	0.002960	0.00592
	A [n=6 (17.6%)]	D [n=9 (56.2%)]	0.008750	0.01310
	B [n=0 (0.0%)]	C [n=62 (46.3%)]	0.000198	0.00119
	B [n=0 (0.0%)]	D [n=9 (56.2%)]	0.000816	0.00245
	C [n=62 (46.3%)]	D [n=9 (56.2%)]	0.598000	0.59800
Żyłki przełyku III stopnia				
	A [n=2(5,8%)]	B [n=0 (0%)]	1.00000	1.0000
	A [n=2(5,8%)]	C [n=34(25,3%)]	0.01070	0.0214
	A [n=2(5,8%)]	D [n=7 (43,8%)]	0.00274	0.0164
	B [n=0 (0%)]	C [n=34(25,3%)]	0.02300	0.0345
	B [n=0 (0%)]	D [n=7 (43,8%)]	0.00680	0.0204
	C [n=34(25,3%)]	D [n=7 (43,8%)]	0.14100	0.1690
Owrzodzenia (żołądek i dwunastnica)				
	A [n=0 (0%)]	B [n=2 (13,3%)]	0.0893	0.294
	A [n=0 (0%)]	C [n=7 (5,22%)]	0.3470	0.416
	A [n=0 (0%)]	D [n=4 (25%)]	0.0980	0.294
	B [n=2 (13,3%)]	C [n=7 (5,22%)]	0.2250	0.369
	B [n=2 (13,3%)]	D [n=4 (25%)]	1.0000	1.000
	C [n=7 (5,22%)]	D [n=4 (25%)]	0.2460	0.369

Grupy A, B, C, D takie jak w strukturze badania na Ryc. 1 oraz w Tabeli 1 i Tabeli 2

5. DYSKUSJA

5.1 Zakażenie *Helicobacter pylori* u chorych z chorobą wątroby

W analizowanym materiale zwracają uwagę niskie odsetki pacjentów zakażonych *H. pylori*, zarówno w grupie pacjentów z marskością wątroby, jak i w grupie jedynie z przewlekłą chorobą wątroby oraz znaczne różnice w kwestii odsetka dodatnich testów ureazowych między tymi dwoma grupami. W grupie chorych z rozpozną marskością wątroby odsetek zakażeń kształtował się na poziomie 11% i był nieoczekiwanie niższy niż w grupie pacjentów bez marskości wątroby, gdzie wyniósł 30%. Jednocześnie, w jednoczynnikowej analizie względem testu ureazowego wykazano, że chorzy z dodatnim testem ureazowym mieli istotnie statystycznie niższą punktację wskaźnika FIB-4. Jak potwierdzono w analizie wieloczynnikowej, było to związane z niskim odsetkiem dodatnich testów ureazowych w grupie pacjentów z marskością wątroby, tj. w istocie to nie wynik testu ureazowego, a rozpoznanie marskości wątroby miało wpływ na punktację w skali FIB-4. W przypadku klasyfikacji CTP grupa chorych z marskością wątroby i dodatnim testem ureazowym miała średnio i w medianie wyższą punktację niż chorzy z marskością wątroby i ujemnym testem ureazowym, jednak nie wykazano by było to istotnie statystycznie ($p=0,2$).

Dotychczas najbardziej przekonujące dane o wpływie zakażenia *H. pylori* na nasilenie włóknienia wątrobowego pochodzą z badań na modelach mysim i szczurzym. Goo i in. wykazali, że w wątrobach gryzoni eksperymentalnie zakażonych *Helicobacter* i traktowanych czterochlorkiem metylu występuje istotnie większe zaawansowanie włóknienia niż u myszy niezakażonych. Sugerowanym patofizjologicznym mechanizmem było uwrażliwienie wątrobowych komórek gwieżdzistych (Ito) na system sygnałowy mediowany przez TGF- β 1. Wychodząc poza eksperymentalny model zwierzęcy Abo-Amer i in. w populacji 646 Egipskich pacjentów na podstawie oznaczenia antygenu bakteryjnego w kale stwierdzili odsetek zakażonych *H. pylori* na poziomie 83%, co odzwierciedla chorobowość w kraju rozwijającym się. Autorzy wykazali, że zakażenie było związane pozytywnie z nasileniem stłuszczenia wątroby (ocenianym zarówno w badaniu USG jak i wskaźnikiem CAP w badaniu FibroScan), nie wykazali jednak istotnych różnic w aspekcie zaawansowania włóknienia ocenianego w skali Metavir techniką FibroScan. Warty odnotowania jest, że najbardziej zaawansowanym włóknieniem w całej badanej przez Abo-Amer i in. populacji było F2 (Metavir). Związek pomiędzy zakażeniem *H. pylori*, a nasileniem włóknienia wątrobowego obserwowali natomiast Doulberis i in. w szwajcarskim retrospektywnym badaniu dotyczącym 64 pacjentów z otyłością olbrzymią, którzy przechodzili zabieg bariatryczny. Diagnostyka zakażenia *H. pylori* jak również ocena zmian tkanki wątrobowej była przeprowadzana histologicznie. Wykazano, że nasilenie włóknienia wątrobowego ocenianego w skali Metavir było

znamienne wyższe u pacjentów ze stwierdzonym zakażeniem, podobnie jak częstość występowania histologicznych cech zwyrodnienia balonowego i zapalenia zrazikowego, czy nasilenie stłuszczenia wątroby. Najwyższe odnotowane w badaniu wartości włóknienia w skali Metavir oceniono na F2/F3. Największe do tej pory badanie na ponad 13000 zdrowych (którzy nie zgłaszali występowania rozpoznania ani objawów choroby wątroby w wywiadzie) przeprowadzili Chang i in. w Chinach. Diagnostykę zakażenia *H. pylori* przeprowadzono przy użyciu mocznikowego testu oddechowego. Autorzy stwierdzili 36% prevalencję zakażenia, przy czym średni wiek badanych oscylował wokół 39 lat. W analizie statystycznej wykazano m.in., że badani z rozpoznaniem zakażeniem mieli wyższe wskaźniki FIB-4 niż grupa niezakażona.

Pogorzelska i in. w swojej pracy opublikowanej w 2017 roku stwierdzili odsetek dodatnich testów ureazowych na poziomie 47% wśród chorych z rozpoznaną marskością wątroby, niezależnie od etiologii. W szeregu innych publikacji ostatnich lat wykazano istotnie wyższe odsetki zakażeń *H. pylori* wśród pacjentów z rozpoznaną marskością wątroby w porównaniu z populacją bez tego rozpoznania, co nie znajduje pokrycia w materiale własnym. W rejonie europejskim najwyższy odsetek zakażeń *H. pylori* rzędu 89% u pacjentów z rozpoznana marskością wątroby stwierdzono w pracy autorstwa Pellicano i in., choć rozpoznanie to postawiono na podstawie badań serologicznych, a odsetek seropozytywnych badanych w populacji kontrolnej bez rozpoznanej marskości wątroby wyniósł 59%. Zullo i in. opierając się na wynikach testu ureazowego i wynikach badań serologicznych pacjentów włoskich stwierdzili 60% odsetek zakażeń *H. pylori* wśród chorych z rozpoznaną marskością wątroby oraz taki sam odsetek w grupie kontrolnej, bez rozpoznanej marskości wątroby. W metaanalizie autorstwa Feng i in. opublikowanej w 2014 roku wykazano ogólny istotny globalny trend do częstszego występowania zakażenia *H. pylori* w grupie pacjentów z rozpoznaną marskością wątroby, przy czym należy zauważyć, że metody diagnostyczne analizowanych badań były heterogenne (serologiczne, PCR, test oddechowy, test ureazowy, badanie histologiczne). Najwyższe korelacje rozpoznania marskości wątroby i zakażenia *H. pylori* wskazano w pracach używających do diagnostyki metod serologicznych, a najniższe z użyciem metod histologicznych i testów ureazowych. Niemniej Wang i wsp. u pacjentów z terenu Azji (Chiny) opierając się na wynikach badania histopatologicznego uzyskali odmienne od wyników prac autorów cytowanych powyżej rezultaty, stwierdzając niższy odsetek zakażeń *H. pylori* (39%) u pacjentów z marskością wątroby w stosunku do populacji bez choroby wątroby, a poddanej badaniu endoskopowemu z przyczyn innych niż choroba wątroby (69%). Jest to zgodne z własnymi obserwacjami, choć odsetek zakażonych w materiale chińskim był wyższy, co jednak może się wiązać z ogólnie wyższym odsetkiem zakażeń *H. pylori* w populacji azjatyckiej w porównaniu z populacją bogatych krajów europejskich. Podobne obserwacje

poczynili także Kim i in. u pacjentów z terenu Korei Południowej, stwierdzając odsetek dodatnich testów ureazowych i/lub histologicznych w kierunku *H. pylori* rzędu 35% (od 20-50% w zależności od kategorii CTP, przy czym im bardziej zaawansowana kategoria, tym mniejsze było prawdopodobieństwo zakażenia *H. pylori*) u pacjentów z rozpoznaną marskością wątroby, w stosunku do 60-70% w grupie kontrolnej bez marskości wątroby. Podobnie niższy odsetek zakażeń u chorych z marskością wątroby stwierdzili Ibrsim i in. (32% u chorych z marskością w stosunku do 50% w grupie kontrolnej bez marskości), zauważając jednocześnie, że w grupie pacjentów z marskością wątroby częściej stwierdzono zanik śluzówki żołądka i metaplazję jelitową, niż w grupie kontrolnej bez marskości.

Biorąc pod uwagę powyższe dane, stwierdzony w pracy własnej niski odsetek pozytywnych wyników w kierunku *H. pylori* wśród chorych z marskością wątroby, do tego istotnie niższy w porównaniu z pacjentami bez marskości wątroby i wyraźnie niższy niż dane publikowane przez większość innych autorów, ale zgodny z wynikami autorów z terenu Azji może wynikać z kilku istotnych, wzajemnie nakładających się przyczyn:

- Zwiększonego odsetka testów fałszywie ujemnych, co jednak biorąc pod uwagę certyfikowaną jakość testu, protokół badania uwzględniający pobranie dużej ilości materiału z różnych lokalizacji anatomicznych do testu ureazowego (co powinno skutkować czułością na poziomie przynajmniej 95%), wykonywanie go natychmiast po pobraniu materiału i bezpośrednio na sali zabiegowej pracowni endoskopowej przez wykwalifikowany personel pielęgniarski w obecności lekarza wykonującego badanie endoskopowe, wydaje się być mało prawdopodobne, tym bardziej że odsetek dodatnich testów u chorych bez marskości wątroby był również dość niski, ale zbliżony do obserwacji innych autorów.

- Innym możliwym wyjaśnieniem jest stosowanie przez badanych chorych z marskością wątroby leków mogących wpływać na wynik testu ureazowego, typu inhibitory pompy protonowej (IPP), dostępnych w Polsce obecnie bez recepty lekarskiej (OTC ang. *Over-The-Counter*) i pominięcie w wywiadzie tego faktu, choć skala tego zjawiska musiałaby być znaczna, biorąc pod uwagę, że przyjmowanie IPP obniża czułość badań histologicznych o około 15%;

- Możliwe również, że pacjenci w tej grupie w przeszłości, w różnych odstępach czasowych od badania/hospitalizacji w naszym Ośrodku przeszli leczenie eradykacyjne, jednak tylko 13 pacjentów w całej populacji badanej zgłosiło przebycie takiej terapii, z czego brak jest danych co do kontroli eradykacji, jednak u 11 chorych terapia prawdopodobnie była skuteczna (test ureazowy wykonany w trakcie obecnego badania był ujemny). Z uwagi na brak w większości przypadków dokumentacji co do metody rozpoznania, na podstawie której chorzy przeszli leczenie

eradykacyjne, brak danych odnośnie metody eradykacji i jej kontroli oraz małą liczebność próby, nie poddawano tej grupy analizie statystycznej.

- Możliwe również, że u obserwowanych pacjentów z marskością wątroby, która jest formą immunoniekompencji (*ang. cirrhosis-associated immune dysfunction syndrome – CAIDS*) doszło do eradykacji zakażenia przy stosowaniu antybiotykoterapii z innych wskazań, bowiem zakażenia bakteryjne u chorych z marskością są częstsze i wiążą się z większym ryzykiem wystąpienia sepsy i zgonu niż w populacji ogólnej. Choć brak jest publikacji wskazujących bezpośrednio na zwiększone, w stosunku do populacji ogólnej, przyjmowanie antybiotyków u chorych z marskością wątroby, to np. obserwowane wysokie współczynniki zakażeń nie-zakładowych bakteriami wielolekoopornymi sugerują taki trend.

- Należy zauważyć, że typowo do zakażenia *H. pylori* dochodzi w dzieciństwie, przy czym odsetek osób zakażonych rośnie wraz z wiekiem (w populacjach pediatrycznych w Polsce obecnie około 15-17%, w grupie do 50 r.ż. około 40-50%), a po leczeniu eradykacyjnym nawroty nie są częste. Marskość wątroby natomiast, jest najczęściej zaburzeniem nabytym, którego częstość również rośnie wraz z wiekiem, co również obserwowano we własnym materiale. W sytuacji hipotetycznej, zakładającej absolutny brak interferencji pomiędzy tymi dwoma badanymi zmiennymi, powinno się obserwować zależność zarówno występowania marskości wątroby i zakażenia *H. pylori* wprost proporcjonalnie od wieku, jednak w materiale własnym obserwowano istotny trend odwrotny. Biorąc pod uwagę te obserwacje oraz dane z innych ośrodków, jak również patogenezę rozwoju marskości wątroby, można przyjąć hipotezę że marskość wątroby i związane z nią zaburzenia funkcjonowania śluzówki żołądka mogą utrudniać kolonizację błony śluzowej żołądka, czy też ułatwiać eliminację zakażenia *H. pylori* wspólnie z coraz szerszym i niekontrolowanym stosowaniem inhibitorów pompy protonowej i/lub nadmiernej i niepotrzebnej antybiotykoterapii, co bardzo często obserwowane jest w praktyce klinicznej (39,40,43,61,62,71,74,77-87).

5.2 Zakażenie *Helicobacter pylori* a etiologia choroby wątroby

W obserwacjach własnych nie stwierdzono korelacji pomiędzy dodatnim testem ureazowym, a określoną etiologią choroby wątroby, zarówno w analizie jedno i wieloczynnikowej. Dane z piśmiennictwa są niejednoznaczne. W przytaczanej już pracy Pogorzelskiej i in. autorzy wykazali częstsze występowanie zakażenia *H. pylori* u pacjentów z pozapalną (zwłaszcza związaną z zakażeniem HBV) marskością wątroby w porównaniu z marskością o etiologii alkoholowej. Podobne obserwacje zanotowano w Chińskim badaniu przeprowadzonym przez Huang i Cui, gdzie odsetek dodatnich mocznikowych testów oddechowych rósł wraz z zaawansowaniem

choroby wątroby związanej z zakażeniem HBV (definiowanej jako przewlekłe zakażenie, marskość, HCC związane z HBV), w porównaniu z populacją niezakażoną, przy czym populacje badana i kontrola nie różniły się statystycznie pod względem wieku. Częstsze występowanie zakażenia *H. pylori* u chorych z marskością wątroby o etiologii HBV obserwowali również Ponzetto i in. wobec grupy kontrolnej dawców krwi HBV ujemnych.

Natomiast w metaanalizie autorstwa Wang i in. wykazano, że odsetek zakażeń *H. pylori* (diagnostyka z użyciem PCR i serologii) jest wyższy u chorych z zakażeniem HCV i rośnie w miarę progresji choroby, w porównaniu z grupą kontrolną, określaną jako zdrową. Także El-Masry i in. wykazali, że zakażenie *H. pylori* rozpoznane na podstawie testu ureazowego występuje istotnie częściej w grupie zakażonych HCV i odsetek ten zwiększa się z progresją choroby, niż u pacjentów HCV i HBV ujemnych (grupą kontrolną byli dawcy krwi). Ciekawe obserwacje poczynili francuscy badacze, używając badania PCR do identyfikacji materiału genetycznego *H. pylori* w bioptatach tkanek wątrobowych (sonda 16S rDNA), stwierdzając 3,5% dodatnich wyników w bioptatach u pacjentów z zakażeniem HCV bez rozpoznanej marskości wątroby, w porównaniu do 4,2% dodatnich wyników w zdrowej grupie kontrolnej (różnica statystycznie nieistotna), jednak stwierdzając dodatnie wyniki u 61% chorych zakażonych HCV i rozpoznaną marskością wątroby i nawet 90% u chorych z HCC na podłożu HCV, przy czym materiał biopsyjny pobierano z masy guza (różnice istotne względem kontroli). Należy jednak zauważyć, że ostatnie dwie grupy różniły się względem wieku (chorzy z bardziej zaawansowaną chorobą wątroby byli starsi).

Związek zakażenia *H. pylori* z metaboliczną tłuszczeniową chorobą wątroby pozostaje niejasny. Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone ponad 13000 chorych przez Okushin i in. w populacji japońskiej nie potwierdziło związku zakażenia *H. pylori* z rozwojem czy progresją NAFLD, AFLD, czy zespołu metabolicznego, przy czym badaniem diagnostycznym dla infekcji *Helicobacter* były testy serologiczne, a rozpoznanie choroby tłuszczeniowej wysunięto na podstawie badania USG; spożycie alkoholu określono przy pomocy ankiet. Obserwacjom tym przeczy metaanaliza globalna z 3-krotnie większą próbą badaną (ponad 38000) wykonana przez Wijarnprecha i in. Podobnie inni badacze obserwowali wyższy odsetek osób zakażonych *H. pylori* u pacjentów z NAFLD. Natomiast Fan i in. w badaniu, które objęło 21500 pacjentów (diagnostując zakażenie *H. pylori* z użyciem mocznikowego testu oddechowego) w wieloczynnikowej analizie jednoznacznie wykluczyli korelację zakażenia *H. pylori* z rozwojem i progresją NAFLD. Nieco odmienne podejście do tematu przedstawili i opublikowali Jamali i in., którzy badali wpływ eradykacji zakażenia *H. pylori* (rozpoznanego na podstawie badania serologicznego, z kontrolą eradykacji testem ureazowym) na przebieg NAFLD w połączeniu z modyfikacją trybu życia wśród 100 badanych, nie obserwując istotnych różnic pomiędzy grupami z i bez zakażenia z początku

badania, poddanych później skutecznemu leczeniu eradykacyjnemu w aspektach aktywności biochemicznej, insulinooporności czy masy ciała. Podobnie wpływ eradykacji na przebieg NAFLD badali Polyzos i in., przy czym grupa badana była niewielka (12 przypadków), nie mniej oceniono chorych na początku badania, przed eradykacją zakażenia (rozpoznanie na podstawie mocznikowego testu oddechowego) i po 12 miesięcznej obserwacji. Początkowo nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami, jednak po roku i pozytywnej eradykacji grupa pierwotnie zakażona *H. pylori* wykazywała spadkowy trend stłuszczenia wątroby (ocenianego w badaniu MR jamy brzusznej), w porównaniu z grupą niezakażoną, choć różnice te nie były istotne statystycznie.

Do chwili obecnej nie ma definitywnych dowodów na rolę zakażenia u chorych z rozpoznaną autoimmunizacyjną chorobą wątroby. Dzierżanowska-Fangrat i in. nie stwierdzili związku zakażenia *H. pylori* ocenianego testami serologicznymi u pacjentów pediatrycznych z rozpoznany autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby (AIH), choć grupa badania była niewielka (n=32). Podobnie Durazzo i in. nie stwierdzili istotnych różnic między odsetkiem pacjentów dorosłych z AIH zakażonych *H. pylori*, a odsetkiem pacjentów także zakażonych *H. pylori* bez istotnych chorób współtowarzyszących w populacji tego samego regionu. Odmienne obserwacje, choć dla innej jednostki chorobowej, poczynili Shapira i in. u chorych z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) – badaniem objęto 69 chorych z ustalonym rozpoznaniem, z których 54% miało obecne przeciwciała przeciwko *H. pylori*. Odsetek zakażonych był istotnie wyższy w porównaniu z grupą kontrolną (31%), którą stanowili pacjenci klinicznie zdrowi. W przytaczanej wyżej metaanalizie autorstwa Feng i in. wykazali, że chorzy z marskością o etiologii PBC (oraz pozapalną) mieli wyższe ryzyko współwystępowania zakażenia *H. pylori*. W pracy Peng i in. obejmującej 60 pacjentów z rozpoznany schorzeniem autoimmunizacyjnym wątroby (AIH/PBC/PSC) stwierdzono odsetek dodatnich mocznikowych testów oddechowych na poziomie 61%, nie stwierdzając istotnych różnic pomiędzy pacjentami zakażonymi i niezakażonymi *H. pylori* w aspekcie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi; jednak w grupie z dodatnim testem oddechowym istotnie częściej obserwowano obecność przeciwciał ANA, AMA, AMA-M2, SAM, LKM-1, LC-1, SLA/LP, podobnie jak notowano istotnie wyższe stężenia IFN-gamma, IL-6, IL-10 i TNF-alfa.

Niewiele jest danych co do korelacji pomiędzy zakażeniem *H. pylori* i toksyczną/alkoholową chorobą wątroby, jako że obecne główne nurty badawcze, z przyczyn epidemiologicznych, stanowią MAFLD/MASH oraz pokrewne schorzenia cywilizacyjne jak cukrzyca typu II czy zespół metaboliczny. Z dostępnych danych, zarówno w metaanalizie Feng i in. jak również w pracach Pogorzelskiej i in. czy Okushin i in. nie wykazano, żeby zakażenie *H. pylori* występowało istotnie częściej w tej grupie pacjentów.

Podsumowując - obserwacje co do korelacji zakażenia *H. pylori* z określonymi etiologicznymi przyczynami chorób wątroby, nie ma obecnie przekonujących danych na występowania takiego związku, co też zaobserwowano w materiale własnym. Zróżnicowane wyniki obserwacji innych autorów są często trudne do interpretacji z uwagi na szerokie rozpowszechnienie zarówno zakażenia *H. pylori* jak i MAFLD czy przewlekłych chorób wątroby związanych z zakażeniem HBV czy HCV, których występowanie i współwystępowanie różni się istotnie w zależności od geograficznego miejsca prowadzenia obserwacji, statusu ekonomicznego danego kraju czy obszaru oraz stosowanej diety, stąd prawdopodobnie obserwowane przez niektórych autorów związki zakażenia *H. pylori* z określoną etiologią choroby wątroby wynikają z koincydencji epidemiologicznej (22,67,71,74,80,88-99).

5.3 Zakażenie *Helicobacter pylori* a niewyrównanie funkcji wątroby

W badaniu własnym stwierdzono brak istotnej korelacji między dodatnim testem ureazowym a występowaniem niewyrównania funkcji wątroby, choć zwraca uwagę fakt, że odsetki chorych z rozpoznaną marskością wątroby i dodatnim testem ureazowym u których wystąpiły wodobrzusze, encefalopatia i krwawienie z żyłaków przełyku, były wyższe w porównaniu z pacjentami z marskością wątroby i ujemnym testem ureazowym (odpowiednio 31% do 22%; 25% do 8%; 25% do 19%; dla żółtaczki odsetki wyniosły 7% do 6%), przy czym różnice te nie były istotne statystycznie.

W piśmiennictwie niewiele jest danych dotyczących wpływu zakażenia *H. pylori* na ryzyko wystąpienia wodobrzusza u chorych z marskością wątroby. Huang i Chui wykazali, że chorzy z zakażeniem *H. pylori* i HBV częściej rozwijali wodobrzusze (29%), niż chorzy z samym zakażeniem HBV (18%), należy jednak zwrócić uwagę, że autorzy obserwowali dodatnią korelację zakażenia *H. pylori* z zaawansowaniem choroby wątroby u pacjentów z zakażeniem HBV. Abdel-Razik i in. w swojej pracy obejmującej roczną obserwację 558 chorych z marskością wątroby wykazali, że grupa z zakażeniem *H. pylori* rozpoznanym na podstawie stwierdzenia obecności antygenu bakteryjnego w stolcu, istotnie częściej rozwijała spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej (SBP), w porównaniu z pacjentami także z marskością wątroby, ale niezakażonymi *H. pylori*. Alarfaj i in. stwierdzili, że wśród pacjentów z gastropatią wrotną histologicznie rozpoznane zakażenie *H. pylori* występuje istotnie częściej w miarę progresji gastropatii, jednak nie stwierdzili różnic pomiędzy grupami z obecnością i brakiem gastropatii wrotnej w kontekście występowania wodobrzusza. We włoskiej pracy Dore i in. na niewielkiej próbie 10 pacjentów z wodobrzuszem poszukiwali materiału genetycznego *H. pylori* w płynie puchlinowym, nie stwierdzając jego występowania, pomimo tego, że u 6 pacjentów uzyskano dodatni wynik mocznikowego testu

oddechowego. Odmienne wyniki uzyskali Nasr i in. w populacji 100 egipskich pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby – podobnie poszukiwali materiału genetycznego *H. pylori* w płynie puchlinowym, stwierdzając go jednak u 75% badanych. Stwierdzenie materiału genetycznego bakterii w płynie wiązało się z istotnie obniżonym stężeniem albumin w surowicy, jak również znamienne wyższą liczbą polimorfonuklearów w badanym materiale. Należy zauważyć, że średnia cytoza w płynie puchlinowym w całej badanej populacji wynosiła 371 komórek wielojądrzastych/ μ l, z odchyleniem standardowym rzędu 132, stąd najpewniej dominująca większość pacjentów prezentowała SBP. W świetle danych o dominującej roli translokacji bakteryjnej w patogenezie rozwoju SBP, nie jest to obserwacja zaskakująca. W badaniu własnym obserwowany trend zwiększonej częstości występowania wodobrzusza w grupie pacjentów z marskością wątroby i zakażeniem *H. pylori* nie niósł ze sobą znamienności statystycznej ($p_{adj}=0,43$), co sugeruje brak takiego związku, przy czym ponownie podkreślenia wymaga fakt, że większość pacjentów z marskością wątroby nie była zakażona *H. pylori*.

W materiale własnym trend do występowania encefalopatii wątrobowej u chorych z marskością wątroby i dodatnim w przeciwieństwie do pacjentów z marskością i ujemnym wynikiem testu ureazowego był wyraźny (25% do 8%), lecz nieistotny statystycznie ($p_{adj.}=0,173$). Hipoteza o możliwości wystąpienia encefalopatii wątrobowej przez *H. pylori* została naświetlona w cytowanej we wstępie pracę Miyaji i wsp., którzy wykazali, że u chorych z marskością wątroby zakażonych *H. pylori* stwierdza się istotnie wyższe stężenia amoniaku we krwi obwodowej niż u chorych z marskością bez zakażenia, przy czym nie oceniano częstości występowania czy nasilenia encefalopatii. Podobne obserwacje na przestrzeni lat poczynili także Abdel-Razik i in. (obserwowano korelację zakażenia *H. pylori* z występowaniem encefalopatii wątrobowej) czy Abdel-Hady in., przy czym należy zauważyć, że obydwie prace pochodzą z rejonów o wysokiej prevalencji *H. pylori*. W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez Hu i in. w 2013 roku obejmującym 20 publikacji, z czego w 9 przypadkach dostępne były dane zarówno dla zakażenia *H. pylori* jak i stężeń amoniaku we krwi, stwierdzono w 3 pracach dodatni związek zakażenia *H. pylori* ze stężeniami amoniaku we krwi, nie obserwując go jednak w pozostałych. Jako, że stężenie amoniaku nie jest jedynym czynnikiem zaangażowanym w patogenezę encefalopatii wątrobowej, autorzy przeglądu uwzględnili również badania oceniające związek występowania tego powikłania z zakażeniem *H. pylori* niezależnie od stężeń amoniaku w surowicy, podobnie jak poczyniono w pracy własnej. Wykazano, że w 6 pracach badawczych stwierdzono występującą dodatnią korelację, natomiast w 4 badaniach nie obserwowano związku między zakażeniem *H. pylori*, a encefalopatią. Autorzy przeglądu zastrzegają, że analizowane badania mają ograniczenia – populacje badane są heterogenne względem wieku, etiologii i zaawansowania marskości jak również regionu

geograficznego, ponadto metody diagnostyki zakażenia *H. pylori* również różniły się pomiędzy badaniami. Związek pomiędzy podwyższonym stężeniem amoniaku w surowicy i zakażeniem potwierdzili w rodzimym badaniu Pogorzelska i in. Stwierdzone różnice w wynikach cytowanych wyżej prac mogą być wynikiem zastosowania odmiennych definicji encefalopatii jak również heterogennych metod diagnostycznych zakażenia *H. pylori*.

W zakresie własnych badań laboratoryjnych obserwowano związek podwyższonego stężenia bilirubiny z rozpoznaniem marskości wątroby, ale nie względem wyniku testu ureazowego. Dane co do korelacji hiperbilirubinemii i żółtaczk z zakażeniem *H. pylori* są nieliczne. Autorowi znane są tylko 4 prace badające wprost taką zależność, z czego jedna dotyczy chorych z wykluczoną przewlekłą zaawansowaną chorobą wątroby (w której *nota bene* wykazano efekt ochronny zakażenia *H. pylori* w aspekcie zwiększonego stężenia bilirubiny.). W badaniu autorstwa Huang i Chui wykazano pozytywną korelację stężenia bilirubiny z zakażeniem *H. pylori* u chorych z przewlekłą chorobą wątroby o różnym stopniu zaawansowania i etiologii HBV. W pozostałych badaniach (Abdel-Razik i in., Rekha i in.) nie wykazano związku pomiędzy stężeniem bilirubiny, a obecnością *H. pylori*. W materiale własnym również nie stwierdzono korelacji między występowaniem hiperbilirubinemii a dodatnim testem ureazowym. Podsumowując, nie wydaje się, żeby zakażenie *H. pylori* było związane z częstością występowania hiperbilirubinemii u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, a wyniki obserwacji Huang i Cui najpewniej są związane ze stwierdzoną przez badaczy korelacją zakażenia *H. pylori* z zaawansowaniem choroby wątroby. Wyniki tych prac oczywiście nie wykluczają wpływu aktywnego zakażenia *H. pylori* na inne funkcje syntetyzujące w wątrobie marskiej.

Dane co do występowania, stopnia zaawansowania i ryzyka krwawienia z żylaków przelyku w kontekście zakażenia *H. pylori* i są niejednoznaczne. W materiale własnym krwawienie z żylaków przelyku stwierdzono u 4 (25%) chorych z marskością wątroby i dodatnim testem ureazowym oraz u 26 (19%) pacjentów z marskością wątroby i ujemnym testem ureazowym, nie wykazując statystycznie istotnej różnicy ($p_{adj.} = 0,63$). Stwierdzono ponadto, że występowanie żylaków przelyku było istotnie statystycznie związane z rozpoznaniem marskości wątroby, ale nie z dodatnim wynikiem testu ureazowego. Badając rozkład zaawansowania żylaków przelyku stwierdzono, że 44% chorych z marskością wątroby i dodatnim testem ureazowym miało żylaki III stopnia, w porównaniu z 25% pacjentów z marskością i ujemnym testem ureazowym, ale różnica ta też nie była istotna statystycznie. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w aspekcie częstości zabiegów ligatyżacji żylaków przelyku czy liczby zakładanych pętli/o-ringów. Należy zauważyć, że na 63 profilaktyczne (pierwotne, bądź wtórne) ligatyżacje żylaków przelyku, tylko w 1 przypadku stwierdzono krwawienie z żylaków występujące po zabiegu (zakończone pomyślnie

po kolejnej interwencji endoskopowej) i nie był to pacjent zakażony *H. pylori*. W zakresie występowania żylaków dna żołądka, które stwierdzono u 9 chorych w badaniu, tylko 1 pacjent był jednocześnie zakażony *H. pylori*. W wielokrotnie przytaczanej pracy Pogorzelskiej i in. autorzy stwierdzili dodatnią korelację pomiędzy zaawansowaniem żylaków przełyku a zakażeniem *H. pylori* u pacjentów z marskością wątroby. Podobne obserwacje poczynili Abdel-Razik i in. którzy badali zmiany zachodzące w grupach pacjentów z marskością wątroby z i bez zakażenia *Helicobacter* na przestrzeni roku (odroczone eradykacje). Na początku badania autorzy tych prac nie stwierdzili istotnych zmian w występowaniu i zaawansowaniu żylaków przełyku (jak również żołądka), jednak po roku obserwacji grupa z zakażeniem *Helicobacter* miała istotnie większą progresję w zakresie żylaków przełyku (i żołądka). W przeciwieństwie do wyżej wymienionych autorów Sakamoto i in. w grupie pacjentów japońskich wykazali, że u chorych z żylakami przełyku zakażenie *H. pylori* może pełnić rolę wręcz protekcyjną, tj. grupa która doznała krwawienia z żylaków przełyku była istotnie rzadziej zakażona, ponadto miała istotnie niższe stężenia osoczowe pepsynogenu, jednak należy mieć na uwadze, że diagnostykę zakażenia *H. pylori* przeprowadzono za pomocą mocznikowego testu oddechowego, na którego czułość wpływa występowanie krwawienia z żylaków przełyku. Ponadto nie przeprowadzono analizy zaawansowania żylaków przełyku, dzieląc populację badaną jedynie pod kątem występowania krwawienia z żylaków. Podobną strukturę badania zaproponowali Elsebaey i in. histopatologicznie rozpoznając zakażenie *Helicobacter pylori* wśród 76 chorych z żylakami przełyku i marskością wątroby. Chorzy z aktywnym krwawieniem mieli pobierany materiał do badania w trakcie kontroli endoskopowej (nie wyszczególniono czasu, który upłynął od pierwotnego badania, co jest istotne z metodycznego punktu widzenia), natomiast pacjenci z żylakami przełyku bez krwawienia przy pierwszym badaniu. W wyniku analizy statystycznej stwierdzono, że obecność zakażenia *H. pylori* korelowało z występowaniem ryzyka krwawienia z żylaków przełyku ($p=0,049$), jednocześnie autorzy nie wykazali różnic pomiędzy zaawansowaniem żylaków przełyku, czy występowaniem żylaków dna żołądka. Jeszcze odmienne obserwacje uzyskali Yosry i in. w badaniu 100 chorych z marskością wątroby. Także w tej pracy struktura podziału grup opierała się na „krwawiących” i „niekrwawiących”, jednak autorzy nie stwierdzili różnic pomiędzy tymi grupami, czy grupą kontrolną względem częstości zakażenia *H. pylori* (nie precyzowano metody diagnostycznej), obserwując natomiast, że ryzyko krwawienia z żylaków zależało jedynie od zaawansowania marskości wątroby ocenianej w skali CTP. W metaanalizie 13 badań Hu i in. wykazali, że zakażenie *H. pylori* nie ma wpływu na występowanie powikłań nadciśnienia wrotnego w zakresie przewodu pokarmowego. Biorąc powyższe jak i własne obserwacje pod uwagę, wydaje się, że zakażenie *H. pylori* nie ma istotnego wpływu na stopień zaawansowania żylaków przełyku i żołądka czy ryzyko wystąpienia krwawienia z żylaków

przelyku i żołądka, pomimo obserwowanego we własnym badaniu trendu do występowania bardziej zaawansowanych żylaków przelyku w grupie z zakażeniem *H. pylori*, co jednak nie nosiło znamion istotności. Pozostaje jednak kwestią otwartą na ile zakażenie *H. pylori* wpływa na ryzyko i częstość krwawienia ze śluzówki żołądka i dwunastnicy u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby w tym marskością wątroby o różnym stopniu zaawansowania (69,74-76,100-109).

5.4 Zakażenie *Helicobacter pylori* a wybrane choroby towarzyszące

W pracy nie wykazano korelacji zakażenia *H. pylori* również z innymi obciążeniami, takimi jak nadciśnienie tętnicze, czy cukrzyca typu II. Należy podkreślić, że w żadnym przypadku współwystępowania HCC nie stwierdzono zakażenia *H. pylori*, co jest niezgodne z obserwacją większości innych autorów. Jedyną zmienną ujemnie skorelowaną z dodatnim testem ureazowym w analizie jednoczynnikowej był zgłaszany w wywiadzie stan po zabiegu chirurgicznym w zakresie jamy brzusznej, choć analiza wieloczynnikowa nie wykazała takiego związku, co sugeruje, że to kohorotowy rozkład zakażenia (niska chorobowość ogólna oraz bardzo niska u pacjentów z marskością wątroby, którzy byli istotnie starsi) wpływał na taką obserwację w pierwszym etapie analizy. W przeciwnym wypadku, można by sądzić, że wcześniejsza okołozabiegowa profilaktyka antybiotykowa czy ewentualna antybiotykoterapia mogła przyczynić się do eradykacji zakażenia.

5.5 Zakażenie *Helicobacter pylori* a zmiany śluzówki przewodu pokarmowego

Związek występowania żylaków przelyku i krwawienia z żylaków został omówiony przy dyskusji dotyczącej niewyrównania funkcji wątroby.

Wyniki badania endoskopowego klasyfikowano w badaniu jako występowanie gastropatii, w tym nadżerek i owrzodzeń oraz występowanie cech GERD. Zwracała uwagę wysoka częstość występowania gastropatii w obydwu grupach, przy czym gastropatia była spotykana istotnie częściej w grupie chorych z obecną marskością wątroby, co jest nie jest obserwacją zaskakującą biorąc pod uwagę współtowarzyszące nadciśnienie wrotne w tej grupie chorych. W analizie występowania nadżerek i owrzodzeń względem testu ureazowego wśród całej populacji nie stwierdzono istotnych korelacji, choć obecność owrzodzeń niezależnie od lokalizacji była częstsza u zakażonych *H. pylori* i zbliżała się do istotności statystycznej ($p=0,072$), podobnie jak występowanie nadżerek w dwunastnicy ($p=0,1$), ale nie w żołądku ($p=0,46$). W analizie wieloczynnikowej również nie obserwowano istotności statystycznej, natomiast w grupie z rozpoznaną marskością wątroby częstość występowania nadżerek w dwunastnicy nieistotnie statystycznie korelowała z dodatnim testem ureazowym ($p_{adj.}=0,09$; 25% przypadków z marskością i dodatnim testem ureazowym w porównaniu z 5% u pacjentów z marskością wątroby

i ujemnym testem ureazowym). Związek zakażenia *H. pylori* z chorobą wrzodową żołądka i szczególnie dwunastnicy należy do kanonu wiedzy medycznej, choć niewątpliwie występowanie gastropatii czy owrzodzeń przewodu pokarmowego u pacjentów z marskością wątroby ma bardziej złożoną, polietiologiczną przyczynę, z czego prawdopodobnie może wynikać brak stwierdzenia takiego jednoznacznie istotnego statystycznie związku w materiale własnym; choć nie można wykluczyć że mała próba chorych z marskością wątroby i dodatnim testem ureazowym przyczyniła się do takiego wyniku statystycznego.

W obserwacjach własnych stwierdzono też nieistotność statystyczną dodatniego wyniku testu ureazowego z częstością występowania refluksu żołądkowo-przelykowego (GERD występował u 25% chorych z marskością wątroby zakażonych *H. pylori* i 11% z marskością wątroby bez zakażenia, $p_{adj.} = 0,321$). Związek GERD z zakażeniem *H. pylori* był przedmiotem wielu debat, w dużej mierze spowodowanych prawdopodobnie poprzez globalną sytuację epidemiologiczną, tj. spadek części zakażeń *H. pylori* i wzrost częstości występowania GERD. Sugerowano, że zakażenie *H. pylori* pełni funkcję protekcyjną, m. in. poprzez podwyższanie pH treści żołądkowej, co w przypadku refluksu do przelyku miało mniej drażnić śluzówkę. Obecnie wiadomo, że zakażenie *H. pylori* może zarówno zwiększać, zmniejszać, jak i nie wpływać na odczyn soku żołądkowego. Pozostałe prace, w tym metaanalizy, nie potwierdzają zwiększonej częstości występowania GERD po leczeniu eradykacyjnym zakażenia, nie mniej dane pod kątem chorych z przewlekłą chorobą wątroby nie są dostępne. Obecnie, na dostępnym własnym materiale, nie stwierdziłem żeby zakażenie tą bakterią pełniło rolę ochronną, ani też żeby było pozytywnie skorelowane z refluksem żołądkowo-przelykowym (3,75,100,110-113).

5.6 Zakażenie *Helicobacter pylori* a wyniki badań laboratoryjnych

W obserwacjach własnych wykazano dość liczne różnice pomiędzy grupami z dodatnim i ujemnym testem ureazowym w zakresie wybranych parametrów laboratoryjnych. Dzięki analizie wieloczynnikowej ustalono jednak, że za zasadniczą część obserwowanych różnic odpowiada samo rozpoznanie marskości wątroby, a nie korelacja z dodatnim testem ureazowym. Parametrem laboratoryjnym zależnym od testu ureazowego, niezależnym od rozpoznania marskości wątroby było stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi, istotnie niższe niż u pacjentów z aktywnym zakażeniem *H. pylori*. Parametrami, na których wpływ miały zarówno rozpoznanie marskości wątroby jak i wynik testu ureazowego było stężenie białka całkowitego w surowicy krwi i odsetek hemoglobiny glikowanej, choć jak wykazano wcześniej, nie stwierdzono związku pomiędzy zakażeniem *H. pylori* a występowaniem innych obciążeń chorobowych, w tym cukrzycy. Nie stwierdzono różnic pomiędzy aktywnościami aminotransferaz (niższa aktywność aminotransferazy

alaninowej zależała od rozpoznania marskości wątroby), fosfatazy alkaicznej i GGTP, stężeniami albumin, mocznika, kreatyniny, żelaza, witaminy B12, czy glukozy na czczo. Obserwowane wyniki badań zależne od rozpoznania marskości wątroby nie zaskakują i wpisują się w kanon znalezisk laboratoryjnych u chorych z tym rozpoznaniem. Zaskakująca może wydawać się aktywność ALAT niższa niż w grupie bez marskości wątroby, należy jednak pamiętać, że porównanie dotyczy nie zdrowej grupy kontrolnej, a grupy z rozpoznaną zaawansowaną chorobą wątroby, ale jeszcze nie marskością. Należy też zauważyć, że około 2/3 pacjentów z rozpoznaną marskością wątroby miało kategorię A w skali CTP, tj. miało wyrównaną marskość wątroby, skąd może wynikać brak istotności statystycznej co do stężenia albumin. W dużej części prac cytowanych w dyskusji dostępne są dane dotyczące zróżnicowanych wyników badań laboratoryjnych u chorych zakażonych *H. pylori*, przy czym często są to dane niejednoznaczne. Jamali i in. badając wpływ eradykacji zakażenia na przebieg MAFLD nie wykazał na żadnym etapie korelacji pomiędzy zakażeniem a aktywnościami aminotransferaz, wykazując różnice odnośnie stężenia glukozy na czczo i aktywności fosfatazy alkaicznej (wyższe wartości u zakażonych). Dla odmiany Abo-Amer i in. w pracy badającej związek zakażenia *H. pylori* z NAFLD u pacjentów z Egiptu wykazali istotne różnice w aspekcie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej na niekorzyść grupy zakażonej. Doulbois i in. u chorych poddawanych chirurgii bariatrycznej wykazali, że istnieją różnice pomiędzy grupami z zakażeniem *H. pylori* i bez niego w zakresie aktywności ALAT, ASPAT, GGTP, ale nie fosfatazy alkaicznej, na niekorzyść zakażonych. Różnic w zakresie aktywności ALAT i ASPAT nie stwierdzili El-Masry i in. wśród egipskich pacjentów, którzy badali związek zakażenia *H. pylori* z przebiegiem przewlekłego zapalenia wątroby związanego z zakażeniem HCV. W pracy z terenu Chin badającej związek zakażenia *H. pylori* a rozwojem NAFLD u ponad 21 000 ochotników Fan i in. wykazali, że zakażenie *H. pylori* wpływa na aktywność ALAT (wyższa), ale nie ASPAT, a także na stężenie kreatyniny (wyższe u zakażonych) i kwasu moczowego (wyższe). Huang i Cui analizując wyniki obserwacji innej grupy pacjentów chińskich u pacjentów zakażonych HBV z przewlekłą chorobą wątroby stwierdzili, że ci z zakażeniem *H. pylori* mają wyższe stężenia osocze AFP, bilirubiny i amoniaku, jak również wyższe aktywności ASPAT, ale nie ALAT. Tak rozbieżne wyniki w dostępnym piśmiennictwie i brak związku wyniku testu ureazowego z aktywnością aminotransferaz w materiale własnym przemawia przeciwko korelacji zakażenia *H. pylori* z podwyższonymi aktywnościami ALAT i ASPAT, choć nie jest jasne skąd wynikają obserwowane u innych autorów dyskrepancje.

W badaniu własnym zaobserwowałem istotny statystycznie związek dodatniego wyniku testu ureazowego wspólnie z rozpoznaniem marskości wątroby na stężenie białka całkowitego (pacjenci z zakażeniem *H. pylori* i marskością wątroby mieli niższe stężenia białka całkowitego w surowicy

krwi niż chorzy z marskością wolni od zakażenia. Efektu takiego nie obserwowano u pacjentów bez rozpoznanej marskości wątroby). Te niepokojące obserwacje te przemawiają za negatywnym wpływem przewlekłego zakażenia *H. pylori* (tak jak większości innych przewlekłych infekcji) na funkcje syntetyzujące komórki wątrobowej u pacjentów z dokonaną marskością wątroby. Obecnie w literaturze nie ma danych co do wpływu zakażenia *H. pylori* na stężenie białka całkowitego u chorych z marskością wątroby, choć w dostępnych pracach inni autorzy analizowali stężenia albumin albo też frakcji mediatorów zapalnych, uzyskując niejednoznaczne wyniki.

Jak wspomniano powyżej, dodatni wynik testu ureazowego był związany z niższym niż w grupie z ujemnym testem ureazowym stężeniem kwasu moczowego w surowicy krwi w materiale własnym. Oznaczenie stężenia kwasu moczowego wśród chorych z zakażeniem *H. pylori* oceniono w 4 innych publikacjach – wspomnianej autorstwa Fan i in., Chang i in. Longo-Mbenza i in. oraz Ndebi i in., przy czym pierwsza i druga dotyczyła populacji bez przewlekłej choroby wątroby w wywiadzie, a dwie ostatnie prace dotyczyły wpływu zakażenia *H. pylori* na ryzyko sercowo-naczyniowe niezależnie od przewlekłej choroby wątroby. Spośród nich tylko w badaniu Chang i in. nie wykazano korelacji zakażenia *H. pylori* ze stężeniem kwasu moczowego, podczas gdy w pozostałych pracach obserwowano dodatni związek ze stężeniem surowiczym, co jest niezgodne z obserwacjami własnymi. Kwas moczowy w 70% jest eliminowany z ustroju z moczem, a pozostała część jest wydzielana jelitowo, gdzie w świetle przewodu pokarmowego ulega rozkładowi pod wpływem enzymów mikrobioty jelitowej. Typowo podwyższone stężenia kwasu moczowego w surowicy kojarzone są z dną moczanową, ale także jako wyraz i czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. Hiperurykemia może być związana z nadmierną podażą puryn w diecie, upośledzoną funkcją nerek, zespołem lizy guza, wpływami farmakologicznymi, przedłużonym głodem, insulinoopornością, nadmierną konsumpcją alkoholu i innymi, podczas gdy obniżone stężenia kwasu moczowego obserwuje się w zaawansowanych chorobach wątroby, podczas stosowania pewnych leków (np. allopurinolu, azatiopryny) czy zespole Fanconiego. Wydaje się również, jak wskazuje praca Ruggiero i in., że stężenie kwasu moczowego jest wprost proporcjonalne do stężenia mediatorów takich jak CRP, IL-6, IL-18, przynajmniej u chorych po 65 roku życia. Nie jest jasne, dlaczego w materiale własnym sprzecznie z innymi autorami wykazano ujemną korelację zakażenia *H. pylori* ze stężeniem kwasu moczowego. Możliwość interakcji istnieje potencjalnie na każdym etapie tworzenia i eliminacji kwasu moczowego; biorąc pod uwagę doświadczenia u chorych z dną moczanową, u których modyfikacja diety zwykle nie wystarcza do redukcji hiperurykemii, etap podaży i wchłaniania puryn nie wydaje się odgrywać istotnej roli. Mając na względzie brak istotności w zakresie stężeń mocznika i kreatyniny, również droga eliminacji poprzez układ moczowy nie powinna odgrywać istotnej roli. Wydaje się więc, że

wpływ przewlekłego zakażenia *H. pylori* na gospodarza z marskością wątroby nie wynika wyłącznie z wpływu *per se* czy poprzez mechanizmy i mediatory immunologiczne, ale także poprzez wpływ na skład mikrobioty jelitowej i kaskadę podobnych interakcji, wskazując na możliwą złożoność zagadnienia (85-88,90,93,94,100,114-118).

5.7 Zakażenie *Helicobacter pylori* a szerokość pnia żyły wrotnej

W badanym materiale nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji zakażenia *H. pylori* ze stopniem zaawansowania nadciśnienia wrotnego ocenianego pośrednio szerokością pnia żyły wrotnej, która co nie jest zaskakujące, była zależna od rozpoznania marskości wątroby, choć badani z marskością wątroby i dodatnim testem ureazowym mieli średnio o 0,6mm szerszy pień żyły wrotnej niż chorzy z marskością bez zakażenia *H. pylori*. Może to sugerować, że bardziej zaawansowane nadciśnienie wrotne sprzyja zakażeniu *H. pylori*. Ponadto nie wykazano związku zakażenia z występowaniem zakrzepicy naczyń żyły wrotnej czy jej zlewiska. W przytaczanym piśmiennictwie, tak jak w materiale własnym, brak jest dowodów na związek zakażenia *H. pylori* z występowaniem powikłań nadciśnienia wrotnego (119,120).

6. PODSUMOWANIE I OGRANICZENIA BADANIA

W obserwacjach własnych nie stwierdzono korelacji zakażenia *H. pylori* z określoną etiologią choroby wątroby. Zwraca uwagę niska częstość zakażeń *H. pylori* wśród pacjentów z rozpoznaną marskością wątroby, nawet niższa niż u pacjentów z mniej zaawansowaną przewlekłą chorobą wątroby, co jest niezgodne z obserwacjami większości innych autorów. Przyczyny takiego zjawiska są niejasne, choć jedną z możliwych hipotez wydaje się ułatwiona eliminacja zakażenia z uwagi na zmianę fizjologicznych warunków naturalnej niszy ekologicznej patogenu, tj. śluzówki żołądka lub polipragmazja (inhibitory pompy protonowej, antybiotyki) lekowa stosowana u znacznego odsetka pacjentów z marskością wątroby. Pomimo dodatniego trendu nie stwierdzono, aby zakażenie *H. pylori* promowało występowanie dekompensacji funkcji wątroby, choć wiązało się z częstszym występowaniem encefalopatii wrotnej w tej grupie pacjentów. Nie wykazano związku zakażenia z innymi konsekwencjami przewlekłej choroby wątroby, w tym z rakiem wątrobowokomórkowym. Nie wykazano różnic pomiędzy grupami z lub bez zakażenia *H. pylori* w zakresie częstości występowania żylaków przelyku czy żołądka, stopniem ich zaawansowania ani też ryzyka występowania krwawienia z żylaków przelyku i żołądka, choć szerokość żyły wrotnej u pacjentów z marskością wątroby zakażonych *H. pylori* była nieistotnie statystycznie większa niż u pacjentów

z marskością, ale niezakażonych. Podobnie też nie obserwowano istotnych statystycznie różnic względem częstości występowania owrzodzeń i nadżerek w górnym odcinku przewodu pokarmowego u pacjentów z zakażeniem *H. pylori* jak i bez niego. W obserwacji własnej współistnienie zakażenia *H. pylori* u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby o zróżnicowanej etiologii nie wpłynęło w istotnym stopniu na wyniki większości arbitralnie wybranych badań laboratoryjnych, poza stężeniem kwasu moczowego (co może być wynikiem interferencji z mikrobiotą jelitową i wpływem na metabolizm puryn) i stężeniem białka całkowitego w surowicy krwi u pacjentów z marskością wątroby.

Ograniczeniami badania były nieoczekiwanie niska próba badanych z dodatnim wynikiem testu ureazowego, co rzutuje na moc wniosków faktycznych i statystycznych. Pozostałe ograniczenia pracy stanowią przeprowadzenie badania tylko w jednym Ośrodku oraz wykluczenie z badania pacjentów z aktywnym/ niedawno przebyłym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, jak również przyjmujących na stałe inhibitory pompy protonowej. Biorąc pod uwagę heterogenną zjadliwość odmiennych szczepów *H. pylori* występujących na danym terenie w dalszych badaniach cennym byłoby rozszerzenie obserwacji o genotypowanie bakterii.

7. WNIOSKI

1. Aktywne zakażenie *H. pylori* występuje istotnie częściej u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby niż u pacjentów z dokonaną marskością wątroby, niezależnie od etiologii choroby wątroby i stopnia zaawansowania marskości wątroby
2. Aktywne zakażenie *H. pylori* wpływa na występowanie powikłań marskości wątroby, zwłaszcza encefalopatii wątrobowej, jednak ten negatywny wpływ nie nosi znamion istotności statystycznej
3. Zakażenie *H. pylori* zasadniczo nie ma wpływu na wyniki większości arbitralnie wybranych do analizy badań laboratoryjnych w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, w tym marskością wątroby. Wykazano jednak związek zakażenia z mniejszym niż w grupie pacjentów niezakażonych *H. pylori* stężeniem kwasu moczowego w surowicy krwi.
4. U pacjentów z marskością wątroby, niezależnie od etiologii, współistnienie zakażenia *H. pylori* jest związane z niższym stężeniem białka całkowitego w surowicy krwi, co może mieć istotne negatywne znaczenie kliniczne i terapeutyczne.

BIBLIOGRAFIA

1. Press release: The 2005 Nobel Prize in Physiology or Medicine to Barry J. Marshall and J. Robin Warren - NobelPrize.org. Accessed February 2, 2022. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2005/press-release/>
2. Balakrishna JP, Filatov A. Coccoid Forms of Helicobacter pylori Causing Active Gastritis. *Am J Clin Pathol.* 2013;140(suppl 1):A101-A101. doi:10.1093/ajcp/140.suppl1.101
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut.* 2017;66(1):6-30. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288
4. Kusters JG, Van Vliet AHMM, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):449-490. doi:10.1128/CMR.00054-05
5. Mobley HLT, Hu LT, Foxall PA. Helicobacter pylori urease: Properties and role in pathogenesis. *Scand J Gastroenterol.* 1991;26(S187):39-46. doi:10.3109/00365529109098223
6. Fiori-Duarte AT, Rodrigues RP, Kitagawa RR, Kawano DF. Insights into the Design of Inhibitors of the Urease Enzyme - A Major Target for the Treatment of Helicobacter pylori Infections. *Curr Med Chem.* 2019;27(23):3967-3982. doi:10.2174/0929867326666190301143549
7. Woo HJ, Yang JY, Lee P, Kim JB, Kim SH. Zerumbone inhibits helicobacter pylori urease activity. *Molecules.* 2021;26(9). doi:10.3390/molecules26092663
8. Gu H. Role of Flagella in the Pathogenesis of Helicobacter pylori. *Curr Microbiol.* 2017;74(7):863-869. doi:10.1007/s00284-017-1256-4
9. Matsuo Y, Kido Y, Yamaoka Y. Helicobacter pylori outer membrane protein-related pathogenesis. *Toxins (Basel).* 2017;9(3). doi:10.3390/toxins9030101
10. Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter.* 2017;22:e12405. doi:10.1111/hel.12405
11. Figura N. Identifiable Helicobacter pylori Strains or Factors Important in the Development of Duodenal Ulcer Disease. *Helicobacter.* 1997;2(s1):3-12. doi:10.1111/j.1523-5378.1997.06b06.x
12. Weel JFL, van der Hulst RWM, Gerrits Y, et al. The Interrelationship between Cytotoxin-Associated Gene A, Vacuolating Cytotoxin, and Helicobacter pylori-Related Diseases. *J Infect Dis.* 1996;173(5):1171-1175. doi:10.1093/infdis/173.5.1171
13. Leja M, Grinberga-Derica I, Bilgiler C, Steininger C. Review: Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter.* 2019;24(S1). doi:10.1111/hel.12635
14. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic

- Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-429. doi:10.1053/J.GASTRO.2017.04.022
15. International Agency for Research on Cancer. *Helicobacter Pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer*. WHO Press; 2014. Accessed February 5, 2022. <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php>
 16. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
 17. Aydemir S, Bayraktaroglu T, Sert M, et al. The effect of Helicobacter pylori on insulin resistance. *Dig Dis Sci*. 2005;50(11):2090-2093. doi:10.1007/s10620-005-3012-z
 18. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The Association Between Helicobacter pylori Infection and Insulin Resistance: A Systematic Review. *Helicobacter*. 2011;16(2):79-88. doi:10.1111/j.1523-5378.2011.00822.x
 19. Jukic A, Bozic D, Kardum D, et al. Helicobacter pylori infection and severity of coronary atherosclerosis in patients with chronic coronary artery disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:933-938. doi:10.2147/TCRM.S142193
 20. Liu R, Liu Q, He Y, et al. Association between Helicobacter pylori infection and nonalcoholic fatty liver: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(44):e17781. doi:10.1097/MD.00000000000017781
 21. Cheng DD, He C, Ai HH, Huang Y, Lu NH. The possible role of Helicobacter pylori infection in non-alcoholic fatty liver disease. *Front Microbiol*. 2017;8(MAY):743. doi:10.3389/fmicb.2017.00743
 22. 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(1):1-10. doi:10.1186/S12876-015-0247-9/TABLES/6
 23. Baeg MK, Yoon SK, Ko SH, Noh YS, Lee IS, Choi MG. Helicobacter pylori infection is not associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(8):2592-2600. doi:10.3748/wjg.v22.i8.2592
 24. Nilsson I, Lindgren S, Eriksson S, Wadström T. Serum antibodies to Helicobacter hepaticus and Helicobacter pylori in patients with chronic liver disease. *Gut*. 2000;46(3):410-414. doi:10.1136/gut.46.3.410
 25. Buzás GM. Metabolic consequences of Helicobacter pylori infection and eradication. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5226-5234. doi:10.3748/wjg.v20.i18.5226
 26. Zendehdel A, Roham M. Biological evidence of the relationship between Helicobacter pylori and

- associated extragastric diseases. *J Cell Biochem.* 2019;120(8):12128-12140. doi:10.1002/jcb.28681
27. Moodley Y, Linz B, Bond RP, et al. Age of the association between *Helicobacter pylori* and man. *PLoS Pathog.* 2012;8(5). doi:10.1371/journal.ppat.1002693
 28. Maixner F, Krause-Kyora B, Turaev D, et al. The 5300-year-old *Helicobacter pylori* genome of the Iceman. *Science (80-)*. 2016;351(6269):162-165. doi:10.1126/science.aad2545
 29. Mezmale L, Coelho LG, Bordin D, Leja M. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2020;25(S1):e12734. doi:10.1111/hel.12734
 30. Burucoa C, Axon A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2017;22. doi:10.1111/HEL.12403
 31. Monno R, De Laurentiis V, Trerotoli P, Roselli AM, Ierardi E, Portincasa P. *Helicobacter pylori* infection: association with dietary habits and socioeconomic conditions. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019;43(5):603-607. doi:10.1016/j.clinre.2018.10.002
 32. Dore MP, Sepulveda AR, Osato MS, Realdi G, Graham DY. *Helicobacter pylori* in sheep milk. *Lancet.* 1999;354(9173):132. doi:10.1016/S0140-6736(99)01724-9
 33. Dore MP, Bilotta M, Vaira D, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in shepherds. *Dig Dis Sci.* 1999;44(6):1161-1164. doi:10.1023/A:1026676223825
 34. Khoder G, Sualed Muhammad J, Mahmoud I, Soliman SSM, Burucoa C. Prevalence of *Helicobacter pylori* and its associated factors among healthy asymptomatic residents in the united arab emirates. *Pathogens.* 2019;8(2). doi:10.3390/pathogens8020044
 35. Kotilea K, Bontems P, Touati E. Epidemiology, Diagnosis and Risk Factors of *Helicobacter pylori* Infection. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology.* Vol 1149. Springer, Cham; 2019:17-33. doi:10.1007/5584_2019_357
 36. Iwanczak B, Laszewicz W, Iwanczak F, et al. Task force of the Polish society of gastroenterology: Genotypic and clinical differences of seropositive *Helicobacter pylori* children and adults in the Polish population. *J Physiol Pharmacol.* 2014;65(6):801-807.
 37. Bińkowska A, Biernat MM, Łaczmanski L, Gościniak G, Łaczmanski Ł, Gościniak G. Molecular Patterns of Resistance Among *Helicobacter pylori* Strains in South-Western Poland. *Front Microbiol.* 2018;9:3154. Accessed April 10, 2020. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2018.03154/full>
 38. Szaflarska-Popławska A, Soroczyńska-Wrzyszcz A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among junior high school students in Grudziadz, Poland. *Helicobacter.* 2019;24(1):e12552. doi:10.1111/hel.12552

39. Tacikowski T, Bawa S, Gajewska D, Myszkowska-Ryciak J, Bujko J, Rydzewska G. Current prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with dyspepsia treated in Warsaw, Poland. *Prz Gastroenterol.* 2017;12(2):135-139. doi:10.5114/pg.2017.68042
40. Biernat MM, Iwańczak B, Bińkowska A, Grabińska J, Gościński G. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: A 13-year observational study in the lower silesian region. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(2):303-308. doi:10.17219/acem/44372
41. Matysiak-Budnik T, Knapik Z, Mégraud F, et al. *Helicobacter pylori* infection in Eastern Europe: Seroprevalence in the Polish population of lower Silesia. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(12):2513-2515. Accessed February 7, 2022. <https://europepmc.org/article/med/8946977>
42. Matysiak-Budnik T, Mégraud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection with special reference to professional risk. *J Physiol Pharmacol.* 1997;48(SUPPL. 4):3-17. Accessed February 7, 2022. <https://europepmc.org/article/med/9440051>
43. Krusiec-Świdergoń B, Kwiecień J, Jonderko K, Strój L, Kasicka-Jonderko A, Błońska-Fajfrowska B. Zmniejszająca się częstość zakażeń *Helicobacter pylori* u dzieci w Polsce. *Prz Gastroenterol.* 2010;5(5):279-284. doi:10.5114/pg.2010.17265
44. Gzyl A, Berg DE, Dzierzanowska D. Epidemiology of *cagA/vacA* genes in *H. pylori* isolated from children and adults in Poland. *J Physiol Pharmacol.* 1997;48(3):333-343. Accessed February 7, 2022. <https://europepmc.org/article/med/9376616>
45. Karczewska E, Klesiewicz K, Wojtas-Bonior I, et al. Levofloxacin resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients in Southern Poland, between 2006-2012. *Acta Pol Pharm - Drug Res.* 2014;71(3):477-483. Accessed February 7, 2022. <https://europepmc.org/article/med/25265828>
46. Amieva MR, El-Omar EM. Host-Bacterial Interactions in *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterology.* 2008;134(1):306-323. doi:10.1053/j.gastro.2007.11.009
47. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HPM. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. In: *Alimentary Pharmacology and Therapeutics, Supplement.* Vol 9. ; 1995:59-69. Accessed February 7, 2022. <https://europepmc.org/article/med/8547530>
48. Chen T-HH, Cheng H-TT, Yeh C-TT. Epidemiology changes in peptic ulcer diseases 18 years apart explored from the genetic aspects of *Helicobacter pylori*. *Transl Res.* 2021;232:115-120. Accessed February 7, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.12.006>
49. Toyoshima O, Nishizawa T, Koike K. Endoscopic Kyoto classification of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2020;26(8):466-477. doi:10.3748/wjg.v26.i5.466
50. Bah A, Saraga E, Armstrong D, et al. Endoscopic features of *Helicobacter pylori*-related gastritis.

- Endoscopy*. 1995;27(8):593-596. doi:10.1055/s-2007-1005764
51. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-1367. doi:10.1136/gutjnl-2015-309252
 52. Canzi Almada De Souza R, Hermênio Cavalcante Lima J. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease: A review of this intriguing relationship. *Dis Esophagus*. 2009;22(3):256-263. doi:10.1111/j.1442-2050.2008.00911.x
 53. Misiewicz JJ. The Sydney System: a new classification of gastritis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6:207-234. doi:10.1111/j.1440-1746.1991.tb01467.x
 54. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of Gastritis: The updated Sydney system. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161-1181. doi:10.1097/00000478-199610000-00001
 55. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(7):1150-1158. doi:10.1016/j.gie.2009.12.029
 56. Blaser MJ. Hypothesis: The changing relationships of Helicobacter pylori and humans: Implications for health and disease. In: *Journal of Infectious Diseases*. Vol 179. Oxford Academic; 1999:1523-1530. doi:10.1086/314785
 57. Maciorkowska E, Panasiuk A, Kondej-Muszyńska K, Kaczmarek M, Kemon A. Mucosal gastrin cells and serum gastrin levels in children with Helicobacter pylori infection. *Adv Med Sci*. 2006;51:137-141. Accessed April 10, 2023. <https://europepmc.org/article/med/17357294>
 58. Talebi Bezmin Abadi A. Diagnosis of Helicobacter pylori Using Invasive and Noninvasive Approaches. *J Pathog*. 2018;2018:1-13. doi:10.1155/2018/9064952
 59. Sabbagh P, Mohammadnia-Afrouzi M, Javanian M, et al. Diagnostic methods for Helicobacter pylori infection: ideals, options, and limitations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(1):55-66. doi:10.1007/s10096-018-3414-4
 60. Godbole G, Mégraud F, Bessède E. Review: Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2020;25(S1):e12735. doi:10.1111/hel.12735
 61. Siddique I, Al-Mekhaizeem K, Alateeqi N, Memon A, Hasan F. Diagnosis of helicobacter pylori: Improving the sensitivity of CLOtest by increasing the number of gastric antral biopsies. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(4):356-360. http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L351450619%0Ahttp://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e31802b650d%0Ahttp://elinks.library.upenn.edu/sfx_local?sid=EMBASE&issn=01920790&id=doi:10.1097%2FMCG.0b013e31802b650d&atitle=Diagnosis

62. Lee JY, Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. *Ann Transl Med.* 2015;3(1):10. doi:10.3978/J.ISSN.2305-5839.2014.11.03
63. Momtaz H, Souod N, Dabiri H, Sarshar M. Study of *Helicobacter pylori* genotype status in saliva, dental plaques, stool and gastric biopsy samples. *World J Gastroenterol.* 2012;18(17):2105-2111. doi:10.3748/wjg.v18.i17.2105
64. Saez J, Belda S, Santibáñez M, et al. Real-time PCR for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding: Comparison with other classical diagnostic methods. *J Clin Microbiol.* 2012;50(10):3233-3237. doi:10.1128/JCM.01205-12
65. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: The global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(4):514-533. doi:10.1111/apt.13497
66. Ferenc S, Gnus J, Kościelna M, et al. High antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* and its effect on tailored and empiric eradication of the organism in Lower Silesia, Poland. *Helicobacter.* 2017;22(2):e12365. Accessed April 10, 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hel.12365>
67. Dzierzanowska-Fangrat K, Rozynek E, Celińska-Cedro D, et al. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Poland: a multicentre study. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;26(3):230-234. doi:10.1016/J.IJANTIMICAG.2005.06.015
68. Agraz-Cibrián JM, Delgado-Rizo V, Segura-Ortega JE, et al. Impaired neutrophil extracellular traps and inflammatory responses in the peritoneal fluid of patients with liver cirrhosis. *Scand J Immunol.* 2018;88(5):e12714. doi:10.1111/sji.12714
69. Miyaji H, Ito S, Azuma T, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy on hyperammonaemia in patients with liver cirrhosis. *Gut.* 1997;40:726-730. doi:10.1136/gut.40.6.726
70. Amer ME, Abdel Khalik M, Khedr M, Massoud S. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the pathogenesis of minimal hepatic encephalopathy in Egyptian patients with liver cirrhosis. *J Egypt Soc Parasitol.* 2018;48(3):583-586. doi:10.21608/jesp.2018.76567
71. Feng H, Zhou X, Zhang G, et al. Association between cirrhosis and *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(12):1309-1319. doi:10.1097/MEG.0000000000000220
72. Zhao B, Sheng QJ, Qin Y, et al. Correlations of *Helicobacter pylori* with liver function, inflammatory factors and serum levels of foxp3 and ror γ t in patients with hepatitis b cirrhosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(1):459-465. doi:10.26355/eurrev_202101_24415
73. Mohamed AA, Elshimy AA, ElSedik AO, et al. Association between Severity of liver disease, frequency of *Helicobacter pylori* infection, and Degree of Gastric Lesion in Egyptian Patients with

- Hepatitis B Virus Infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2018;98(1):221-226. doi:10.4269/ajtmh.17-0291
74. Pogorzelska J, Łapińska M, Kalinowska A, et al. Helicobacter pylori infection among patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(10):1161-1165. doi:10.1097/MEG.0000000000000928
 75. Elsebaey MA, Tawfik MA, Elshweikh SA, et al. Impact of Helicobacter pylori Infection on Gastric Variceal Bleeding among Patients with Liver Cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract.* 2019;2019. doi:10.1155/2019/6529420
 76. Yosry A, Mostafa A, Mohamed M. Helicobacter Pylori Infection and Risk of Variceal Bleeding among Patients with Liver Cirrhosis. *Fayoum Univ Med J.* 2022;10(1):35-43. doi:10.21608/fumj.2022.213273
 77. Tandon P, DeLisle A, Topal JE, Garcia-Tsao G. High Prevalence of Antibiotic-Resistant Bacterial Infections Among Patients With Cirrhosis at a US Liver Center. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(11):1291-1298. doi:10.1016/j.cgh.2012.08.017
 78. Pellicano R, Fagoonee S. Helicobacter pylori and cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(2):182-183. doi:10.1097/meg.0000000000000243
 79. Zullo A, Hassan C, Morini S. Helicobacter pylori infection in patients with liver cirrhosis: facts and fictions. *Dig Liver Dis.* 2003;35(3):197-205. doi:10.1016/S1590-8658(03)00029-X
 80. Wang J, Li W-TT, Zheng Y-XX, et al. The Association between Helicobacter pylori Infection and Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:1-9. doi:10.1155/2016/8780695
 81. Weston AP, Campbell DR, Hassanein RS, Cherian R, Dixon A, McGregor DH. Prospective, multivariate evaluation of CLOtest performance. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(8):1310-1315. Accessed July 2, 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9260796>
 82. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune Dysfunction and Infections in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(9):727-738. doi:10.1016/J.CGH.2011.02.031
 83. Wang CH, Mo LR, Lin RC, Kuo JY, Chang KK. Helicobacter pylori infection and risk of peptic ulcer among cirrhotic patients. *J Formos Med Assoc.* 1997;96(1):55-58. Accessed March 22, 2023. https://europepmc.org/article/med/9033184?utm_medium=email&utm_source=transaction
 84. Goo MJ, Ki MR, Lee HR, et al. Helicobacter pylori promotes hepatic fibrosis in the animal model. *Lab Invest.* 2009;89(11):1291-1303. doi:10.1038/labinvest.2009.90
 85. Abo-Amer YEE, Sabal A, Ahmed R, et al. Relationship Between Helicobacter pylori Infection and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in a Developing Country: A Cross-Sectional Study. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2020;13:619. doi:10.2147/DMSO.S237866

86. Douberis M, Srivastava S, Polyzos SA, 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
87. Chang W, Cai L, Chen T, et al. Current *Helicobacter pylori* Infection Is Associated with Early Liver Injury: A Cross-Sectional Study in the General Population. *Am J Trop Med Hyg*. 2023;1(aop). doi:10.4269/AJTMH.22-0340
88. 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/ASSET/F0766270-D1BE-4A4E-A2F8-25F10FD8E93E/ASSETS/GRAPHIC/0366-6999-130-02-105-F001.PNG
89. Ponzetto A, Pellicano R, Leone N, Berrutti M, Turrini F, Rizzetto M. *Helicobacter pylori* seroprevalence in cirrhotic patients with hepatitis B virus infection. *Neth J Med*. 2000;56(6):206-210. doi:10.1016/S0300-2977(00)00033-4
90. El-Shahat M, Badra G, Aboel-Nour M, Lotfy M, El-Masry S. *Helicobacter pylori* and Hepatitis C virus coinfection in Egyptian patients. *J Glob Infect Dis*. 2010;2(1):4. doi:10.4103/0974-777x.59244
91. Rocha M, Avenaud P, Ménard A, et al. Association of *Helicobacter* species with hepatitis C cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2005;54(3):396-401. doi:10.1136/GUT.2004.042168
92. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Panjawanatnan P, Manatsathit W, Jaruvongvanich V, Ungprasert P. *Helicobacter pylori* and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(5):386-391. doi:10.1097/MCG.0000000000000784
93. Fan N, Peng L, Xia Z, Zhang L, Wang Y, Peng Y. *Helicobacter pylori* infection is not associated with non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study in China. *Front Microbiol*. 2018;9(JAN):73. doi:10.3389/fmicb.2018.00073
94. Jamali R, Mofid A, Vahedi H, Farzaneh R, Dowlatshahi S. 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(12):14679. doi:10.5812/hepatmon.14679
95. Polyzos SA, Nikolopoulos P, Stogianni A, Romiopoulos I, Katsinelos P, Kountouras J. Effect Of *Helicobacter pylori* eradication on hepatic steatosis, NAFLD fibrosis score and hsensi in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a MR imaging-based pilot open-label study. *Arq Gastroenterol*. 2014;51(3):261-268. doi:10.1590/S0004-28032014000300017
96. Dzierzanowska-Fangrat K, Nilsson I, Woźniak M, et al. Lack of an association between *Helicobacter* infection and autoimmune hepatitis in children. *Polish J Microbiol*. 2006;55(2):157-159.
97. Durazzo M, Pellicano R, Premoli A, et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2002;47(2):380-383. doi:10.1023/A:1013782408510

98. 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(3):386-390. doi:10.1016/J.YEXMP.2012.09.012
99. Peng XG, Li YY, Chen HT, Zhou Y, Ma JG, Yin HM. 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
100. 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.* 2020;7:96. doi:10.3389/FMED.2020.00096/BIBTEX
101. Alarfaj SJ, Abdallah Mostafa S, Abdelsalam RA, et al. Helicobacter pylori Infection in Cirrhotic Patients With Portal Hypertensive Gastropathy: A New Enigma? *Front Med.* 2022;9:1452. doi:10.3389/FMED.2022.902255/BIBTEX
102. Dore MP, Casu M, Realdi G, Piana A, Mura I. Helicobacter Infection and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *J Clin Microbiol.* 2002;40(3):1121. doi:10.1128/JCM.40.3.1121.2002
103. Nasr M, Hassan E, Hassan G, Ibrahim A, Mohamed S, Abdel-Aziz A. Molecular screening of Helicobacter pylori among Egyptian patients with decompensated liver cirrhosis. *J Biosci Appl Res.* 2019;5(4):533-542. doi:10.21608/jbaar.2019.115570
104. Abdel-Hady H, Zaki A, Badra G, et al. Helicobacter pylori infection in hepatic encephalopathy: Relationship to plasma endotoxins and blood ammonia. *Hepatol Res.* 2007;37(12):1026-1033. doi:10.1111/j.1872-034X.2007.00146.x
105. Hu BL, Wang HY, Yang GY. Association of Helicobacter pylori infection with hepatic encephalopathy risk: A systematic review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013;37(6):619-625. doi:10.1016/j.clinre.2013.05.004
106. Zhao MM, Krebs J, Cao X, et al. Helicobacter pylori infection as a risk factor for serum bilirubin change and less favourable lipid profiles: A hospital-based health examination survey. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):1-8. doi:10.1186/s12879-019-3787-8
107. Rekha C, Srinivasa Phanidhar M, Vidya Sagar A, et al. Role of helicobacter pylori and hyperammonemia in subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis of liver. *Indian J Clin Biochem.* 2007;22(2):136-139. doi:10.1007/BF02913332
108. Sakamoto Y, Oho K, Toyonaga A, et al. Effect of Helicobacter pylori infection on esophagogastric variceal bleeding in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(9):1444-1449. doi:10.1111/jgh.12221
109. Jun YK, Kim JW, Kim BG, et al. Helicobacter pylori infection is not associated with portal

- hypertension-related gastrointestinal complications: A meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(1). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0261448
110. Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, Hunt RH. Is there an increased risk of GERD after helicobacter pylori eradication: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):1007-1013. doi:10.1038/ajg.2009.734
 111. Scida S, Russo M, Miraglia C, et al. Relationship between helicobacter pylori infection and GERD. *Acta Biomed*. 2018;89(Suppl 8):40-43. doi:10.23750/abm.v89i8-S.7918
 112. Graham D. The changing epidemiology of GERD: geography and Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(7):1462-1470. doi:10.1016/s0002-9270(03)00362-9
 113. Qian B, Ma S, Shang L, Qian J, Zhang G. Effects of Helicobacter pylori Eradication on Gastroesophageal Reflux Disease. *Helicobacter*. 2011;16(4):255-265. doi:10.1111/j.1523-5378.2011.00846.x
 114. Lu LJ, Hao NB, Liu JJ, Li X, Wang RL. Correlation between Helicobacter pylori infection and metabolic abnormality in general population: A cross-sectional study. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/7410801
 115. Longo-Mbenza B, Nkondi Nsenga J, Vangu Ngoma D. Prevention of the metabolic syndrome insulin resistance and the atherosclerotic diseases in Africans infected by Helicobacter pylori infection and treated by antibiotics. *Int J Cardiol*. 2007;121(3):229-238. doi:10.1016/J.IJCARD.2006.12.003
 116. Ndebi ME, Guimtsop YAT, Tamokou J-D-D. The assessment of risk factors, lipid profile, uric acid and alanine aminotransferase in Helicobacter pylori-positive subjects. *Int J Res Med Sci*. 2018;6(9):2889. doi:10.18203/2320-6012.ijrms20183623
 117. Gajewski P, Budaj A, Leśniak W, Ciećkiewicz J. *Interna Szczeklika Mały Podręcznik 2017/2018*. IX. Medycyna Praktyczna; 2017.
 118. Dash NR, Khoder G, Nada AM, Al Bataineh MT. Exploring the impact of Helicobacter pylori on gut microbiome composition. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218274. doi:10.1371/journal.pone.0218274
 119. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959-974. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.022
 120. Hu JK, Li XM, Gu BH, Zhang F, Li YM, Chen H. Helicobacter pylori and portal hypertensive gastropathy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2018;17(6):578-580. doi:10.1016/j.hbpd.2018.10.007