

УДК 616.36-092:579.835.12

## Возможное участие бактерий рода *Helicobacter* в патогенезе гепатобилиарных заболеваний

Г.Ш. Исаева

*(Казанский государственный медицинский университет)*

### Possible involvement of *Helicobacter* spp. bacteria in pathogenesis of hepatobiliary diseases

G.Sh. Isayeva

**Цель обзора.** Представить анализ данных литературы о возможном участии бактерий рода *Helicobacter* в патогенезе заболеваний гепатобилиарной системы.

**Последние данные литературы.** В ходе научных исследований, проведенных в последнее время, бактерии выявлены в желчи, тканях печени, слизистой оболочке желчного пузыря и желчных протоков, что свидетельствует о их способности колонизировать органы гепатобилиарной системы. На существование возможной связи бактерий рода *Helicobacter* с развитием хронического холецистита, желчнокаменной болезни, холангио- и гепатокарциномы указывают многочисленные исследования с использованием молекулярных, гистологических, микроскопических, бактериологических, иммунологических методов, опыты на биологических моделях. Расшифровка патогенетических механизмов с участием этих микроорганизмов открывает перспективу применения антигеликобактерной терапии для лечения и профилактики заболеваний гепатобилиарной системы.

**Заключение.** Накопленные сведения о роли *H. pylori* и других видов рода *Helicobacter* в развитии патологии печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей позволяют сделать первоначальные выводы о их возможном участии в этих процессах. Несмотря на противоречивость мнений, это новое быстро развивающееся направление можно отнести к весьма перспективному и требующему продолжения исследований в данной области.

**Ключевые слова:** бактерии рода *Helicobacter*, гепатобилиарные заболевания.

**The aim of review.** To present analysis of literature data on possible participation of *Helicobacter* species in pathogenesis of diseases of hepatobiliary system.

**Recent literature data.** During recent studies, bacteria were revealed in bile, liver tissue, mucosa of the gallbladder and bile ducts that proves ability of *Helicobacters* to colonize hepatobiliary organs. Multiple investigations with application of molecular, histological, microscopic, bacteriological, immunologic methods, biological models experiments indicate the possible relation of *Helicobacter* spp. to development of chronic cholecystitis, cholelithiasis, cholangio- and hepatocarcinoma. Decoding of pathogenic mechanisms involving these microorganisms opens prospects for application of antihelicobacter therapy in treatment and prophylaxes of hepatobiliary diseases.

**Conclusion.** Cumulative data on the role of *H. pylori* and other species of *Helicobacter* genus in development of liver, gallbladder and biliary diseases allow to draw initial conclusions on their probable involvement in these processes. Despite equivocal opinions, this new rapidly educing trend may be rather perspective and require further studies in this area.

**Key words:** *Helicobacter* species bacteria, hepatobiliary diseases.

В последнее время внимание исследователей привлечено к проблеме возможной связи бактерий рода *Helicobacter* с внежелудочными заболеваниями. Опубликованные доклады позволяют сделать предположение о их участии в патогенезе заболеваний печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей, поджелудочной железы, кишечника, а также системных поражений сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, кожи и других органов [7].

### Энтерогепатические бактерии рода *Helicobacter*

Согласно Определителю бактерий Берджи к роду *Helicobacter* семейства *Helicobacteriaceae* I порядка отнесены двадцать три вида и два кандидата [28]. Описано еще восемь видов бактерий, которые в ближайшее время должны быть включены в это семейство, и список кандидатов на включение постоянно пополняется. Недавно опубликованы сообщения о выделении новых видов: *H. cynogastricus* [66], *H. callitrichis* [72], *H. equorum* [47], *H. anseris* [26], *H. brantae* [26].

В зависимости от занимаемой экологической ниши все бактерии рода *Helicobacter* условно разделяют на «желудочные» и «внежелудочные». Последние, а их насчитывается свыше двадцати видов, составляют большую часть известных на сегодняшний день представителей данного рода. Эволюционно эти виды приобрели способность колонизировать *слизистую оболочку* (СО) кишечника, желчного пузыря, желчевыводящих путей, а также печень, поэтому иначе их называют энтерогепатическими. Большинство *энтерогепатических геликобактерий* (ЭГГ) уреазоотрицательные и толерантны к действию желчи, что отличает их от «желудочных». Все известные виды указанных бактерий колонизируют организм животных, но некоторые из них обнаружены у человека [23]. Основной механизм передачи — фекально-оральный. «Внежелудочные» бактерии рода *Helicobacter* передаются преимущественно алиментарным путем при употреблении недостаточно термически обработанного мяса крупного рогатого скота, свиней или куриных продуктов. Возможен контактный путь заражения: наибольшему риску инфицирования подвержены люди, по роду своей деятельности связанные с животными (ветеринары, животноводы, работники мясоперерабатывающих предприятий), а также владельцы собак и кошек. Низкий социально-экономический уровень увеличивает вероятность заражения, особенно в тех странах, где в силу традиционных обычаев люди в сельской местности проживают под одной крышей с домашними животными и имеют с ними тесный контакт. Так, например, инфицированность бактериями рода *Helicobacter* в Китае и Таиланде достигает 3–14%, а в индуст-

риально развитых странах варьирует от 0,25 до 2% [76, 77].

Опубликованные исследования указывают на возможное участие в патогенезе заболеваний *гепатобилиарной системы* (ГБС) «внежелудочных» бактерий рода *Helicobacter*, в основном *H. hepaticus*, *H. bilis*, *H. rappini*, *H. pullorum*, и одного представителя «желудочных» — *H. pylori*. Для изучения патогенетических механизмов поражений ГБС, индуцированных бактериями рода *Helicobacter*, можно применять животные модели. Наилучшей из них являются линии чувствительных мышей, инфицированные *H. hepaticus*.

*H. hepaticus* был открыт в 1992 г. в ходе изучения аномально высокой частоты гепатоцеллюлярной карциномы у мышей линии А/JSr [22]. Эти бактерии в норме колонизируют кишечник мышей, но у чувствительных видов вызывают гепатиты и опухоли [24, 25]. У А/JSr мышей *H. hepaticus* приводит к развитию хронического воспаления печени, гепатомегалии, пролиферации желчных путей с дальнейшим формированием *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) [70].

Механизмы *H. hepaticus*-инфекции, повреждающие гепатоциты, не ясны, но они предположительно связаны с непосредственным воздействием различных токсических продуктов, выделяемых микроорганизмом, или опосредованно через стимуляцию иммунного ответа, который может вызывать как местные нарушения, так и системные, т. е. вдали от места локализации возбудителя. Одним из факторов патогенности *H. hepaticus* является способность к выработке уреазы, что объединяет этот вид с «желудочными» бактериями рода *Helicobacter*. Образующийся аммиак оказывает гепатотоксическое влияние [22]. *H. hepaticus* способен вырабатывать цитотоксин, вызывающий *in vitro* цитопатическое действие на культурах гепатоцитов [64]. Исследования этого токсина показали, что он относится к группе CDL-токсинов (*cytolethal distending toxin*), описанных у некоторых патогенов слизистых оболочек, — *Campylobacter jejuni* [35], других видов *Campylobacter* [54], некоторых вариантов *Escherichia coli* [35], *Shigella dysenteriae* [51] и т. д. Механизм токсического действия связан с остановкой клеточного цикла, аномальным накоплением актина в цитоскелете, прогрессирующим расширением клеток и их гибелью [78].

Описан другой токсин — гранулирующий цитотоксин (*granulating cytotoxin*) [64]. Его повреждающий эффект изучен также на клеточных культурах гепатоцитов и характеризуется появлением цитоплазматических гранул в пораженных клетках, что отличает его от вакуолизирующего цитотоксина VacA *H. pylori*. На других клеточных культурах, включая клетки HeLa, такого действия не обнаружено, что может свидетельствовать об избирательности гепато-

токсического действия этого белка. Кроме того, возможна роль СДТ *H. hepaticus* в модуляции иммунного ответа, что способствует персистенции указанной бактерии в организме. Другим патогенетическим механизмом может быть аутоиммунное повреждение: антитела на поверхностные антигенные детерминанты *H. hepaticus* способны реагировать на собственные гепатоциты и клетки эпителия желчных канальцев [70].

Экспериментальное воспроизведение гепатита, цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы при инфицировании ЭГГ животных моделей стимулировало изучение роли этих бактерий в патологии человека. Одним из первых сообщений на эту тему была статья J.G. Fox и соавт., опубликованная в 1998 г. [21]. Группу исследователей заинтересовала тенденция повышения числа случаев рака желчного пузыря среди женщин Чили: эту патологию наблюдали у них в 30 раз чаще, чем в других популяциях. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) с применением *Helicobacter*-специфических праймеров 16S рРНК показала присутствие ДНК бактерий рода *Helicobacter* в 13 из 23 образцов желчи и в 9 из 23 образцов ткани желчного пузыря. Анализ секвенированных нуклеотидных последовательностей доказал их принадлежность к *H. bilis*, *H. rappini*, *H. pullorum*. Эта работа явилась отправной точкой для проведения исследований в данном направлении.

На возможное участие ЭГГ в патогенезе заболеваний ГБС указывают работы по сравнению иммунного ответа у таких больных и у здоровых людей. О. Ananieva и соавт. обнаружили значительное превышение титров антител к поверхностным протеинам *H. bilis*, *H. hepaticus*, *H. pullorum* в группе пациентов с хроническими заболеваниями печени по сравнению с группой здоровых доноров [3]. Достоверную разницу между уровнем антител к *H. hepaticus* и *H. bilis* у больных с хроническими заболеваниями ГБС и у здоровых выявили Т. Vorobjova и соавт. [68]. В настоящее время накопленные факты, опубликованные в докладах независимых исследователей, позволяют предположить роль этих микроорганизмов в патологии ГБС — холецистите, желчнокаменной болезни и злокачественных новообразованиях — гепатоцеллюлярная карцинома (ГКЦ) и холангиокарцинома.

### Бактерии рода *Helicobacter* и гепатоканцерогенез

Канцерогенез — это многоступенчатый процесс. Пусковым моментом является хроническое воспаление, которое через последовательные этапы метаплазии, дисплазии трансформируется в неоплазию. Международным агентством по изучению рака (IARC) *H. pylori* в 1994 г. был отнесен к канцерогенам I типа [33]. Признавая его

роль бактериального канцерогена, запускающего каскад патологических реакций в СО желудка, можно предположить, что сходные процессы могут инициировать бактерии рода *Helicobacter* в других отделах ЖКТ.

Гепатоцеллюлярная карцинома — одна из форм рака, часто встречающаяся в мире (около 500 тыс.—1 млн новых случаев в год). Агентством IARC этиологическими факторами в большинстве наблюдений были признаны вирусы гепатитов В и С [33]. В развитых странах возникновение ГЦК преимущественно связано с хроническим гепатитом С, алкогольным циррозом и реже с хроническим гепатитом В [18]. В развивающихся странах факторами риска являются желчные трематоды *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis* [60]. Мало изучены наследственная предрасположенность, особенности питания и другие факторы окружающей среды.

Среди бактерий канцерогенным действием может обладать *Salmonella typhi*. Эта бактерия отличается от других энтеробактерий способностью к длительному персистированию в желчном пузыре. В ретроспективном исследовании «случай—контроль», проведенном в Нью-Йорке в 1979 г., были проанализированы данные о 471 наблюдении брюшного тифа с формированием бактерионосительства с 1922 по 1975 г. Контрольную группу неинфицированных составляли 942 человека, рандомизированных по полу и времени наступления смерти. Исследование показало, что в опытной группе смерть от гепатобилиарного рака встречалась в 6 раз чаще, чем в контроле ( $p < 0,001$ ) [71]. Другое ретроспективное исследование, выполненное в 1994 г., определило риск развития онкологических заболеваний билиарной системы у бактерионосителей *Salmonella typhi* и паратифов в 167 раз выше, чем у неинфицированных [11]. Проведенные эпидемиологические исследования могут служить аргументом в пользу гипотезы о том, что желчотолерантные бактерии, в том числе рода *Helicobacter*, длительно персистируя в гепатобилиарной системе, через хроническое воспаление могут запускать процессы неопластической трансформации.

Огромный интерес вызывают многочисленные сообщения о выявлении нуклеиновых кислот бактерий рода *Helicobacter* в печени и желчных протоках пациентов с онкологическими заболеваниями ГБС. Р. Avenaud и соавт. показали присутствие ДНК *H. pylori* у 7 из 8 больных с первичной ГЦК [5]. Сходные результаты получены Н.О. Nilsson и соавт., которые идентифицировали бактерии рода *Helicobacter* у больных с холангиокарциномой и ГЦК [49]. X.G. Fan и соавт. при молекулярном исследовании тканей печени обнаружили ДНК *H. pylori* и других бактерий рода *Helicobacter* у 9 из 15 пациентов с

ГЦК [19]. М.Р. Dore и соавт. зарегистрированы аналогичные результаты [17]. К. Fukuda и соавт. выявили бактерии рода *Helicobacter* в 52,6% образцов печени больных с ГЦК, причем в 6 из 11 позитивных случаев найден *H. bilis*, в 4 — *H. hepaticus*, в одном — *H. pylori* [27]. К. Ito и соавт. при обследовании 15 японских пациентов у 13 из них обнаружили ДНК *H. pylori*, все контрольные образцы печени, полученные от умерших от сердечно-сосудистой патологии, были отрицательными по бактериям рода *Helicobacter* [35]. S.Y. Xuan и соавт. установили присутствие ДНК бактерий рода *Helicobacter* у 60,7% из обследованных ими китайских пациентов с ГЦК [75].

Механизмы патогенного действия бактерий рода *Helicobacter* при гепатобилиарном раке в настоящее время не известны. В ряде работ указывается на возможную кофакторную роль этих бактерий при инфицировании вирусами гепатитов В и С. А. Ponzetto и соавт. при обследовании больных хроническими активными гепатитами В и С обнаружили антитела к *H. pylori* в 90 и 73% случаев соответственно, тогда как в контроле (сыворотке крови неинфицированных доноров) — в 47–59% [55, 56]. Сходные результаты получены S.J. Kontrek и соавт. [39], P. Stalke и соавт. [61]. Серологические исследования демонстрируют у больных вирусными гепатитами В и С, инфицированных бактериями рода *Helicobacter*, преобладание тяжелых исходов (циррозов, ГЦК) по сравнению с контрольными группами. R. Pellicano и соавт. среди инфицированных вирусами гепатита С выявили достоверную разницу между частотой обнаружения диагностических титров антител к *H. pylori* в опытной группе (пациенты с циррозом печени) и контрольной (без цирроза) [53]. В работе M. Rocha и соавт. указывается на наличие возможной связи между присутствием в печени ДНК бактерий рода *Helicobacter* и развитием цирроза у больных гепатитом С. ДНК *H. pylori* и *H. pullorum* были обнаружены в 90,5% образцов печени у пациентов с циррозом и ГЦК, инфицированных вирусом гепатита С, тогда как в контрольной группе (инфицированные вирусом гепатита С без цирроза) — только в 3,5% случаев [57].

На основании полученных результатов можно предположить наличие кофакторной роли бактерий рода *Helicobacter* в развитии тяжелого течения вирусных гемоконтактных гепатитов и синергизма этой бактериально-вирусной ассоциации. Механизмы такого взаимодействия не ясны, но имеются предположения о влиянии белков бактерий рода *Helicobacter* на вирусный геном. M. Saganuma и соавт. описали новый мембранный белок *H. pylori* (HP-MP-I), который при соединении с вирусным онкогеном *ras* способен вызывать злокачественную трансформацию клеток [62]. Выявление корреляции между присут-

ствием ДНК бактерий рода *Helicobacter* и повышением клеточной пролиферации желчного эпителия подтверждает высокую вероятность участия этих бактерий в генезе гепатобилиарного рака [27].

### Бактерии рода *Helicobacter* и желчнокаменная болезнь

*Желчнокаменная болезнь* (ЖКБ) — широко распространенное заболевание. Процесс формирования желчных камней окончательно не установлен: от первоначальной стадии образования ядра до конечной стадии проходит длительное время, что затрудняет динамическое наблюдение за этим процессом. Существует множество теорий литогенеза, одной из них является гипотеза о бактериальной природе образования камней. Эта теория основывается на многочисленных сообщениях об обнаружении микроорганизмов в желчи и желчных камнях больных ЖКБ [31, 37, 42, 63, 67, 74]. Исследования указывают на смешанный характер бактериальной флоры камней: обнаруживают облигатные анаэробы (бактероиды, порфиромонады, превотеллы и др.), факультативные анаэробы (кокки, псевдомонады, клебсиеллы, акинетобактеры, коринебактерии и др.), микроаэрофилы (кампилобактеры, бактерии рода *Helicobacter*). Гипотеза бактериального участия в литогенезе основывается на предположении о влиянии микробной бета-глюкоконоридазы на процесс деконъюгации диглюкоконорида билирубина, в результате чего происходит осаждение нерастворимого неконъюгированного билирубина [43].

Имеются наблюдения, свидетельствующие о возможном участии бактерий рода *Helicobacter* в гепатохоледохолитиазе. H.J. Monstein и соавт. обнаружили в камнях ДНК смешанной бактериальной флоры, но в 50% случаев генетический материал принадлежал *H. pylori* [46]. W. Chen и соавт. в образцах желчи, полученной при холецистэктомии, ДНК бактерий рода *Helicobacter* выявили в 50% случаев, причем в 60% у больных с бессимптомным течением болезни — из 61 положительной пробы в 56 ДНК соответствовала *H. pylori* [14]. В работах отечественных исследователей показано, что *H. pylori* в желчных камнях у детей встречается достаточно часто, однако не во всех случаях. Кроме того, помимо ДНК *H. pylori* были обнаружены ДНК *H. muridarum*, *H. mustelae*, *H. felis*, *H. pametensis*, *H. nemestrinae* [1].

Большое место в образовании холестериновых камней занимает перенасыщение желчи холестерином. Процесс кристаллизации холестерина происходит при участии промоторов и ингибиторов. Как ингибиторы, так и промоторы имеют белковую природу. К промоторам относятся гликопротеины, содержащиеся в желчи, фосфолипаза С, иммуноглобулины классов А и М, трансферрин и др. G.D. Offner и соавт. установили,

что в желчи содержится белок с молекулярной массой 130 кДа, проявляющий аминопептидазную активность и являющийся промотором кристаллизации холестерина [50]. E. Apostolov и соавт. при воспалении эпителия желчного пузыря обнаружили присутствие цитотоксина CagA и VacA, кодируемых «островком патогенности» [4], а как известно, молекулярная масса CagA составляет 120–140 кДа. N. Figura и соавт. выявили антитела к CagA в 15 из 23 образцов желчи больных холелитиазом и в 53% случаев идентифицировали в желчи бактерии рода *Helicobacter* [20]. Ранее было отмечено, что иммуноглобулины, содержащиеся в желчи, повышают кристаллизацию холестерина. Таким образом, персистенция бактерий рода *Helicobacter* в желчи вызывает хронический воспалительный ответ, что может обуславливать участие этих микроорганизмов в процессе формирования камней. Также не исключена возможность того, что разрушенные под влиянием желчи молекулярные структуры бактерий рода *Helicobacter*, обладающие антигенными свойствами, могут вовлекаться в энтерогепатогенную циркуляцию и вызывать выработку антител [58]. На участие бактерий рода *Helicobacter* в патогенезе ЖКБ указывают данные о повышении пролиферации эпителия желчного пузыря при холелитиазе в случае инфицирования этими бактериями, тогда как в неинфицированном эпителии уровень пролиферации значительно ниже [41].

Механизм влияния рассматриваемой инфекции на литогенез остается не известным. Только обнаружение бактерий рода *Helicobacter* в желчи, печени и тканях желчных протоков и пузыря не является доказательством их участия в патогенезе ЖКБ. Поэтому экспериментальные работы, воспроизводящие процесс камнеобразования *in vitro* и *in vivo*, вызывают большой интерес. С. Belzer и соавт. при посеве различных видов уреазоположительных и уреазоотрицательных бактерий рода *Helicobacter* на агар с ионами кальция наблюдали осаждение последнего уреазоположительными видами *H. pylori*, *H. hepaticus*, *H. bilis*, *H. mustaelae*, что может свидетельствовать о их значении в формировании камней [6]. К. Mauger и соавт. воспроизвели на животных экспериментальный литогенез, для чего заражали линии мышей C57L/J различными видами энтерогепатических бактерий рода *Helicobacter* в сочетании с литогенной диетой. У 80% мышей, микст-инфицированных *H. bilis*, *H. hepaticus* и *H. rodentium*, через 8 нед литогенной диеты наблюдали образование желчных камней, тогда как при моноинфицировании *H. hepaticus*, *H. cinaedi* и *H. rodentium* — в 40, 30 и 20% случаев соответственно [45]. На основании проведенных исследований можно предположить значение определенных видов бактерий рода *Helicobacter* в формировании желчных камней и высказать

новую гипотезу литогенеза с участием трех групп факторов: влияние окружающей среды, наследственная предрасположенность и инфицирование «холелитогенными» бактериями рода *Helicobacter*.

### Возможные пути колонизации гепатобилиарной системы бактериями рода *Helicobacter*

Если для ЭГГ желчный пузырь является привычной средой обитания, то для *H. pylori* желчь — агрессивная среда. Ингибирующее воздействие желчных кислот на *H. pylori* было продемонстрировано в работе M.L. Hanninen, где под действием хенодезоксихолевой и дезоксихолевой кислот (основных компонентов желчи) происходило разрушение этого микроорганизма *in vitro* [30]. На ингибирующую активность желчи *in vivo* указывает исследование M.T.P. Caldwell и соавт., обнаруживших увеличение обсемененности СО желудка и двенадцатиперстной кишки *H. pylori* после холецистэктомии, что коррелировало также с утяжелением клинических проявлений [9].

На колонизацию ГБС бактериями рода *Helicobacter* могут оказывать влияние различные факторы: индивидуальные различия в концентрации желчных кислот и солей, присутствие особых поверхностных структур для адгезии микроорганизмов и др. С. Belzer и соавт. показали, что *H. pylori* сохранял жизнеспособность при низких концентрациях желчных кислот, а *H. hepaticus* — и при высоких не терял ее [6]. Китайские исследователи заметили, что у пациентов с хроническим калькулезным холециститом, инфицированных *H. pylori*, желчный рефлюкс встречается достоверно чаще, чем у здоровых лиц и у неинфицированных больных [12]. Высокая степень обсемененности СО желудка *H. pylori* при желчном рефлюксе указывает на существование желчотолерантных штаммов. Возможно, что заброс желчи в желудок может играть роль в селекции вариантов *H. pylori*, резистентных к желчи.

Определенное значение в выборе экологической ниши могут иметь поверхностные структуры *H. pylori* — сиалозависимые адгезины, различия в степени активности которых могут отражаться на процессах адгезии и колонизации эпителия желчного пузыря и желчевыводящих путей [32]. Существенную роль в процессах колонизации ГБС может играть желудочная метаплазия эпителия желчного пузыря. D.F. Chen и соавт. при гистологическом изучении препаратов из СО желчного пузыря у больных хроническим калькулезным холециститом в 31% случаев обнаружили желудочную метаплазию, которая коррелировала с *H. pylori*-инфекцией. При этом в местах скопления *H. pylori* выявлены нарушение целостности и апоптоз эпителиального слоя, очень сходные

с изменениями, возникающими в желудке [13]. Желчный пузырь и желудок, как известно, имеют общее происхождение (из эндобластов) и схожую структуру тканей слизистой оболочки, покрытой тонким слоем слизи. Результаты исследований указывают на возможность колонизации бактериями рода *Helicobacter* желчного пузыря за счет наличия в ЖКТ специфических рецепторов для этих бактерий, а желудочная метаплазия может обеспечивать наилучшие условия для этого.

Жизнеспособность бактерий рода *Helicobacter* в желчи подтверждается успешным выделением данных микроорганизмов из ткани печени и желчного пузыря группой ученых под руководством D.M. de Magalhaes Queiroz [15]. Китайские исследователи из 28 образцов печени, отобранных от больных с ГЦК, смогли изолировать 3 штамма бактерий рода *Helicobacter*, идентифицировать по типичной морфологии, отношению к окраске по Граму, культуральным свойствам и уреазной активности [75]. С помощью сканирующей микроскопии эти бактерии были обнаружены и на гепатоцитах, но количество кокковидных форм превышало число палочковидных. Возможно, при попадании в желчный пузырь бактерии рода *Helicobacter* трансформируются из спиралевидной формы в кокковидную, обладающую повышенной резистентностью к неблагоприятным факторам окружающей среды и способствующую сохранению микроорганизмов. D.F. Chen и соавт. при микроскопии образцов ткани СО желчного пузыря, взятых от больных хроническим холециститом и окрашенных серебрением по Вартину—Старри, обнаружили извитые *u*- и *s*-образные бактерии, одиночно расположенные или образующие скопления на поверхности эпителиальных клеток, реже — в межклеточном пространстве. Принадлежность их к *H. pylori* была подтверждена иммуногистохимически с использованием специфических антител и ПЦР на обнаружение генов уреазы А и В [12]. Другим аргументом в пользу существования «желудочных» бактерий рода *Helicobacter* в желчи служат сообщения о выделении чистой культуры *H. pylori* из фекалий, что свидетельствует о способности этих бактерий преодолевать агрессивные барьеры желчного пузыря без потери жизнеспособности [38, 65].

Какими же путями происходит колонизация ГБС бактериями рода *Helicobacter*? Основной путь, по-видимому, это восходящий — из двенадцатиперстной кишки в желчные протоки из-за дуоденально-билиарного рефлюкса. M. Bulajic и соавт. выявили достоверную связь между обнаружением *H. pylori* в СО желудка, печени и желчи у больных с различными заболеваниями ГБС [8]. Сообщения об изоляции бактерий рода *Helicobacter* из крови при бактериемии указывают на существование другого пути — гематогенного [44, 52, 59].

Частота выявления дуоденальных язв при циррозе печени варьирует от 9,1 до 16,7%, что значительно превышает этот показатель (3,3—4%) у больных без поражения ГБС [74]. Патогенетические механизмы формирования язвенных дефектов СО желудка при циррозе печени остаются не изученными, но исследователи связывают их возникновение как с персистенцией *H. pylori*, так и с развитием портальной гипертензионной гастропатии либо с суммированием ulcerогенных эффектов этих двух факторов. С.М. J. Nieuwkerk и соавт. обнаружили устойчивую корреляцию между язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*-инфекцией, и развитием цирроза печени [48]. В исследовании А.В. Яковенко и соавт. выявлена прямая зависимость между частотой обнаружения *H. pylori* в СО желудка и степенью компенсации цирроза печени. При наличии портальной гипертензионной гастропатии авторы отмечают снижение степени обсемененности *H. pylori*, что объясняется неблагоприятными условиями для жизнедеятельности этих бактерий в застойной, с уменьшенным количеством защитной слизи, СО желудка [2]. Анатомо-физиологическая взаимосвязь гепатопанкреатодуоденальной зоны является одной из причин общности механизмов развития сочетанной патологии. В работах исследователей показано, что при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки изменяется не только функциональное состояние желчного пузыря, но и качественный состав желчи [29]. Причем при увеличении числа обострений язвенной болезни прогрессируют и патологические изменения в СО желчного пузыря. Одним из факторов развития этой сочетанной патологии исследователи называют инфицирование *H. pylori* [16].

Патогенетические механизмы участия *H. pylori* в развитии заболеваний ГБС не ясны. Возможно, этот микроорганизм выполняет роль кофактора в цепи последовательных превращений через хроническое воспаление, приводя к формированию его различных исходов. Гистологическое подтверждение хронического холецистита в виде дегенерации, некроза и воспалительной клеточной инфильтрации желчного эпителия обнаружено в участках колонизации *H. pylori*. Электронная микроскопия показала нарушения целостности клеточной мембраны эпителиоцитов, расширение митохондрий и эндоплазматической сети. При этом уровень интерлейкинов-1, 6 и 8 в гомогенатах СО желчного пузыря был значительно выше в группе *H. pylori*-инфицированных больных хроническим холециститом, чем в группе неинфицированных [13]. Эти данные указывают на схожесть процессов, происходящих в желчном пузыре и в желудке при *H. pylori*-инфекции. Такие факторы патогенности этого микроорганизма, как уреазы, липополисахарид клеточной

стенки, цитотоксины, белки теплового шока, могут активировать клетки желчного эпителия и эндотелия сосудов, экспрессию интерлейкинов и других цитокинов, стимулируя хемотаксис внутрисосудистых лимфоцитов и моноцитов к очагам *H. pylori*-инфицирования. Интерлейкин-6 может индуцировать дифференцировку Т-лимфоцитов и повышать активность моноцитов и естественных киллеров, приводящих к воспалению участков колонизации желчного эпителия этими бактериями.

На рассматриваемый процесс могут оказывать влияние как эндогенные факторы макроорганизма (генетические особенности человека, иммунный статус и т. д.), так и экзогенные, в том числе факторы окружающей среды (социально-экономические условия, характер питания и пр.). На течение заболевания может влиять и генотип микроорганизма. Как известно, штаммы *H. pylori* относятся к двум генотипам: тип I — имеющие *cagA* и экспрессирующие *CagA* и *VacA* цитотоксины и тип II — не экспрессирующие их. *CagA*-негативные штаммы обычно колонизируют слизистый слой и надэпителиальные клетки, а *cagA*-позитивные расположены вблизи эпителиальных клеток или в межклеточном пространстве [10]. Участие *CagA*-негативных и позитивных штаммов в патогенезе заболеваний ГБС очень противоречиво. По данным P. Avenaud и соавт., бактерии типа I превалируют над II типом бактерий при изучении геномов *H. pylori*, выделенных из ткани печени больных с первичной ГЦК [5]. E. Apostolov и соавт. продемонстрировали присутствие цитотоксинов *CagA* и *VacA* в эпителиальных клетках желчного пузыря при хроническом воспалении [4], но P. Stalke и соавт., используя иммуногистохимические и молекулярные методы, наряду с высокой частотой детекции *H. pylori* в печени и желудке *cagA*-штаммы в печени выявляли значительно реже, чем в желудке, и предположили возможную роль *cagA*-негативных штаммов в развитии заболеваний печени [61]. Другим патогенетическим механизмом может служить аутоиммунное повреждение клеток ГБС, при котором антитела к *H. pylori* из-за антигенной «мимикрии» микроорганизма способны вступать во взаимодействие с клетками эпителия желчных канальцев или гепатоцитами. Но *H. pylori* может действовать опосредованно, усиливая «чувствительность» гепатоцитов к алкоголю. Известно,

что 90% алкоголя метаболизируется в гепатоцитах с участием фермента алкогольдегидрогеназы, на долю желудочного изофермента приходится 10%. Установлено, что *H. pylori* снижает активность этого фермента, чем создает дополнительный фактор риска для повреждения гепатоцитов и развития алкогольного цирроза [40].

Вместе с тем следует заметить, что в большинстве опубликованных работ указывается на невозможность получения чистой культуры возбудителей и результаты основаны лишь на молекулярных методах. Сообщения об успешном выделении бактерий рода *Helicobacter* из печени и желчи единичны. Трудности бактериологического метода исследования могут быть обусловлены различными факторами. Возможно, что исследуемый материал (биоптаты печени, желчного пузыря, желчь) содержит ингибиторы роста бактерий рода *Helicobacter* (желчные кислоты, ферменты и пр.). Не исключаются недостатки технического исполнения (длительная транспортировка, замораживание образцов, прямой посев материала и т. д.), а также особенности микроорганизмов (большинство ЭГГ относятся к некультивируемому и получить культуру возбудителя можно только при заражении животных). Отсутствие «золотого» стандарта микробиологического подтверждения наличия бактерий рода *Helicobacter* в тканях печени, желчного пузыря, в желчи может оказывать сдерживающий эффект в исследованиях по изучению этиологической значимости этих бактерий в патогенезе заболеваний ГБС. Отмеченную проблему можно решить созданием новых питательных сред для транспортировки и накопления содержащих адсорбенты ингибиторов роста, а также путем разработки новых методологических подходов.

## Заключение

Интенсивное изучение роли *H. pylori* и других видов этого рода в развитии патологии гепатобилиарной системы и накопленные сведения позволяют сделать первоначальные выводы о их возможном участии в указанных процессах. Несмотря на противоречивость мнений, это новое быстро развивающееся направление можно отнести к весьма перспективному и требующему продолжения исследований в данной области.

## Список литературы

1. Момыналиев К.Т., Смирнова О.В., Челищева В.В. и др. Идентификация *H. pylori* в желчных камнях у детей // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2003. — Т. 13, № 3 (прил. 19). — С. 17–20.
2. Яковенко А.В., Григорьев П.Я., Обуховский Б.И. и др. *Helicobacter pylori*-инфекция у больных циррозом

- печени: диагностика и вопросы терапии // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2006. — № 1. — С. 84–88.
3. Ananieva O., Nilsson I., Vorobjova T. et al. Immune responses to bile-tolerant *Helicobacter* species in patients with chronic liver diseases a randomized population group, and healthy blood donors // Clin. Diag. Lab. Immun. — 2002. — Vol. 9. — P. 1160–1164.

4. Apostolov E., AbuAl-Soud W., Nilsson I. et al. *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species in gallbladder and liver of patients with chronic cholecystitis detected by immunological and molecular methods // Scand. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 40. – P. 96–102.
5. Avenaud P., Marais A., Monteiro L. et al. Detection of *Helicobacter* species in the liver of patients with and without primary liver carcinoma // Cancer. – 2000. – Vol. 89. – P. 1431–1439.
6. Belzer C., Stoof J., Beckwith C.S. et al. Differential regulation of urease activity in *Helicobacter hepaticus* and *Helicobacter pylori* // Microbiology. – 2006. – Vol. 151, N 12. – P. 3989–3995.
7. Bohr U.R.M., Annibale B., Franceschi F. et al. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* and other *Helicobacters* // Helicobacter. – 2007. – Vol. 12, N 1. – P. 45–53.
8. Bulajic M., Maisonneuve P., Schneider-Brachert W. et al. *Helicobacter pylori* and the risk of benign and malignant biliary tract disease // Cancer. – 2002. – Vol. 95. – P. 1946–1953.
9. Caldwell M.T.P., McDermott M., Jazrawi S. et al. *Helicobacter pylori* infection increases following cholecystectomy // Ir. J. Med. Sci. – 1995. – Vol. 164. – P. 52–55.
10. Camorlinga-Ponce M., Romo C., Gonzalez-Valencia G. et al. Topographical localisation of cagA positive and cagA negative *Helicobacter pylori* strains in the gastric mucosa; an in situ hybridisation study // J. Clin. Pathol. – 2004. – Vol. 57. – P. 822–828.
11. Caygill C.P.J., Hill M.J., Braddick M. et al. Cancer mortality in chronic typhoid and paratyphoid carriers // Lancet. – 1994. – Vol. 343. – P. 83.
12. Chen D.F., Hu L., Yi P., Fang D.C. et al. *H. pylori* exist in the gallbladder mucosa of patients with chronic cholecystitis // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, N 10. – P. 1608–1611.
13. Chen D.F., Hu L., Yi P., Liu W.W. et al. *H. pylori* are associated with chronic cholecystitis // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, N 7. – P. 1119–1122.
14. Chen W., Li D., Caman R.J., Stubbs R.S. Common presence of *Helicobacter* DNA in the gallbladder of patients with gallstone diseases and controls // Dig. Liver Dis. – 2003. – Vol. 35. – P. 237–243.
15. De Magalhaes Queiroz D.M., Santos A. Isolation of a *Helicobacter* strain from the human liver // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 121. – P. 1023–1024.
16. Dore M.P., Graham D.Y. Pathogenesis of duodenal ulcer disease: the rest of story // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 14, N 1. – P. 97–107.
17. Dore M.P., Realdi G., Mura D. et al. *Helicobacter* infection in patients with HCV-related chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma // Dig. Dis. Sci. – 2002. – Vol. 47. – P. 1638–1643.
18. El-Serag H.B. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States // Hepatology. – 2002. – Vol. 36 – P. 74–83.
19. Fan X.G., Peng X.N., Huang Y. et al. *Helicobacter* species ribosomal DNA recovered from the liver tissue of Chinese patients with primary hepatocellular carcinoma // Clin. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 35. – P. 1555–1557.
20. Figura N., Cetta F., Angelico M. et al. Most *Helicobacter pylori* – infected patients have specific antibodies, and some also have *H. pylori* antigens and genomic material in bile: Is it a risk factor for gallstone formation? // Dig. Dis. Sci. – 1998. – Vol. 48. – P. 854.
21. Fox J.G., Dewhirst F.E., Shen Z. et al. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 114. – P. 755–763.
22. Fox J.G., Dewhirst F.E., Tully J.G. et al. *Helicobacter hepaticus* sp. nov., a microaerophilic bacterium isolated from livers and intestinal mucosal scrapings from mice // J. Clin. Microbiol. – 1994. – Vol. 32. – P. 1238–1245.
23. Fox J.G., Lee A. The role of *Helicobacter* species in gastrointestinal tract diseases of animals // Lab. Anim. Sci. – 1997. – Vol. 47. – P. 222–255.
24. Fox J.G., Li X., Yan L. et al. Chronic proliferative hepatitis in A/JCr mice associated with persistent *Helicobacter hepaticus* infection: a model of *Helicobacter*-induced carcinogenesis // Infect. Immun. – 1996. – Vol. 64. – P. 1548–1558.
25. Fox J.G., Li X., Yan L. et al. Persistent hepatitis and enterocolitis in germfree mice infected with *Helicobacter hepaticus* // Infect. Immun. – 1996. – Vol. 64. – P. 3673–3681.
26. Fox J.G., Taylor N.S., Nowe S. et al. *Helicobacter anseris* sp. nov. and *Helicobacter brantae* sp. nov., isolated from feces of resident Canada geese in the greater Boston area // Appl. Environ. Microbiol. – 2006. – Vol. 72. – P. 4633–4637.
27. Fukuda K., Kuroki T., Tajima Y. et al. Comparative analysis of *Helicobacter* DNAs and biliary pathology in patients with and without hepatobiliary cancer // Carcinogenesis. – 2002. – Vol. 23. – P. 1927–1931.
28. Garrity G.M., Bell J.A., Liburn T., Family I.I. *Helicobacteriaceae* fam. nov. // Brennen D.J., Krieg N.R., Staley J.T. / Bergey's manual of determinative bacteriology. – N.-Y.: Springer, 2005. – P. 1168–1194.
29. Graham D.Y., Osato M.S. *H. pylori* in the pathogenesis of duodenal ulcer: interaction between duodenal acid load, bile, and *H. pylori* // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95, N 1. – P. 87–91.
30. Hanninen M.L. Sensitivity of *Helicobacter pylori* to different bile salts // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 1991. – Vol. 10. – P. 515–518.
31. Harada K., Ozak S., Kono N. et al. Frequent molecular identification of *Campylobacter* but not *Helicobacter* genus in bile and biliary epithelium in hepatolithiasis // J. Pathol. – 2001. – Vol. 193. – P. 218–223.
32. Hynes S.O., Teneberg S., Roche N. et al. Glycoconjugate binding of gastric and enterohepatic *Helicobacter* spp. // Infect. Immun. – 2003. – Vol. 71. – P. 2976–2980.
33. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenesis Risks to Humans. Monographs. Lyon. – 1994. – Vol. 61. – P. 1–241.
34. Ito K., Nakamura M., Toda G. et al. Potential role of *Helicobacter pylori* in hepatocarcinogenesis // Int. J. Mol. Med. – 2004. – Vol. 13. – P. 221–227.
35. Johnson W.M., Lior H. A new heat-labile cytolethal distending toxin (CLDT) produced by *Campylobacter* spp. // Microb. Pathog. – 1988. – Vol. 4. – P. 115–126.
36. Johnson W.M., Lior H. A new heat-labile cytolethal distending toxin (CLDT) produced by *Escherichia coli* isolates from clinical material // Microb. Pathog. – 1988. – Vol. 4. – P. 103–113.
37. Kawai M., Iwahashi M., Uchiyama K. et al. Gram positive cocci are associated with the formation of completely pure cholesterol stones // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97. – P. 83–88.
38. Kelly S.M., Pitcher M.C.L., Farmery S.M. et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from feces with dyspepsia in the United Kingdom // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 107. – P. 1671–1674.
39. Kontrek S.J., Gonciarz M., Gonciarz Z. et al. Progastrin and its products from patients with chronic viral hepatitis and liver cirrhosis // Scand. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 38. – P. 643–647.
40. Kuntz E., Kuntz H.D. Hepatology. Principles and practice. – Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006.
41. Kuroki T., Fukuda K., Yamanouchi K. et al. *Helicobacter pylori* accelerates the biliary epithelial cell proliferation activity in hepatolithiasis // Hepatogastroenterology. – 2002. – Vol. 49. – P. 648–651.
42. Lee D.K., Tarr P.I., Haigh W.C. et al. Bacterial DNA in mixed cholesterol gallstones // Am. J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 94, N 12. – P. 3502–3506.

43. Leung J.W., Liu Y.L., Leung P.S. et al. Expression of bacterial beta-glucuronidase in human bile: an *in vitro* study // *Gastrointest. Endosc.* — 2001. — Vol. 54, N 3. — P. 346–350.
44. Mammen M.P.J., Aronson N.E., Edenfield W.J. et al. Recurrent *Helicobacter cinaedi* bacteremia in a patient infected with human immunodeficiency virus: case report // *Clin. Infect. Dis.* — 1995. — Vol. 21. — P. 1055.
45. Maurer K.J., Ihrig M.M., Rogers A.B. et al. Identification of cholelithogenic enterohepatic *Helicobacter* species and their role in murine cholesterol gallstone formation // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 93, N 7. — P. 1023–1033.
46. Monstein H.J., Jonsson Y., Zdolsek J. et al. Identification of *Helicobacter pylori* DNA in human cholesterol gallstones // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 37, N 1. — P. 112–119.
47. Moyaert H., Decostere A., Vandamme P. et al. *Helicobacter equorum* sp. nov., a urease-negative *Helicobacter* species isolated from horse feces // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* — 2007. — Vol. 57. — P. 213–218.
48. Nieuwkerk C.M.J., Kuipers E.J. Liver cirrhosis and peptic ulcer disease: a correlation with *Helicobacter pylori*? // *Neth. J. Med.* — 2000. — Vol. 56. — P. 203–205.
49. Nilsson H.O., Mulchandani R., Stenram U. et al. *Helicobacter* species identified in liver from patients with cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 120. — P. 323–324.
50. Offner G.D., Gong D., Afdhal N.H. Identification of a 130 kilodalton human biliary concanavalin A binding protein as aminopeptidase N // *Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 106. — P. 755–762.
51. Okuda J., Kurazono H., Takeda Y. Distribution of the cytolethal distending toxin A gene (cdtA) among species of *Shigella* and *Vibrio*, and cloning and sequencing of the cdt gene from *Shigella dysenteriae* // *Microb. Pathog.* — 1995. — Vol. 18. — P. 167–172.
52. Orlicek S.L., Welch D.F., Kuhls T.L. *Helicobacter fennelliae* bacteremia in a child with leukemia // *Infect. Dis. Clin. Pract.* — 1994. — Vol. 3. — P. 450–451.
53. Pellicano R., Leone N., Berrutti M. et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in hepatitis C virus positive patients with cirrhosis // *J. Hepatol.* — 2000. — Vol. 33. — P. 648–650.
54. Pickett C.L., Pesci E.C., Cottle D.L. et al. Prevalence of cytolethal distending toxin production in *Campylobacter jejuni* and relatedness of *Campylobacter* sp. cdtB gene // *Infect. Immun.* — 1996. — Vol. 64. — P. 2070–2078.
55. Ponzetto A., Pellicano R., Leone N. et al. *Helicobacter pylori* infection in cirrhotic patients with hepatitis B virus infection // *Neth. J. Med.* — 2000. — Vol. 56. — P. 206–210.
56. Ponzetto A., Pellicano R., Pedaelli A. et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with hepatitis C virus positive chronic liver diseases // *New Microbiol.* — 2003. — Vol. 26. — P. 321–328.
57. Rocha M., Avenaud P., Menard A. et al. Association of *Helicobacter* species with hepatitis C cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 396–401.
58. Silva C.P., Pereira J.C., Goncalves Oliveira A. et al. Association of the presence of *Helicobacter pylori* in gallbladder tissue with cholelithiasis and cholecystitis // *J. Clin. Microbiol.* — 2003. — Vol. 41. — P. 5615–5618.
59. Sorlin P., Vandamme P., Nortier J. et al. Recurrent *Flexispira rappini* bacteremia in an adult patient undergoing hemodialysis: case report // *J. Clin. Microbiol.* — 1999. — Vol. 37. — P. 1319–1323.
60. Srivatanakul P. Epidemiology of liver cancer in Thailand // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2001. — Vol. 2. — P. 117–121.
61. Stalke P., Abu Al-Soud W., Bielawski K.P. et al. Detection of *Helicobacter* species in liver and stomach tissues of patients with chronic liver disease using polymerase chain reaction — denaturing gradient gel electrophoresis and immunohistochemistry // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 40. — P. 1032–1041.
62. Suganuma M., Kurusu M., Okabe S. et al. *Helicobacter pylori* membrane protein 1: a new carcinogenic factor of *Helicobacter pylori* // *Cancer Res.* — 2001. — Vol. 61. — P. 6356–6359.
63. Swidsinski A., Lee S.P. The role of bacteria in gallstone pathogenesis // *Front. Biosci.* — 2001. — Vol. 1, N 6. — P. 93–103.
64. Taylor N.S., Fox J.G., Yan L. *In vitro* hepatotoxic factor in *Helicobacter hepaticus*, *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species // *J. Med. Microbiol.* — 1995. — Vol. 42. — P. 48–52.
65. Thomas J.E., Gibson G.R., Darboe M.K. et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from human feces // *Lancet.* — 1995. — Vol. 340. — P. 1194–1195.
66. Van den Bulck K., Decostere A., Baele M. et al. *Helicobacter cynogastricus* sp. nov., isolated from the canine gastric mucosa // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* — 2006. — Vol. 56. — P. 1559–1564.
67. Vitetta L., Best S.P., Sali A. Single and multiple cholesterol gallstones and the influence of bacteria // *Med. Hypotheses.* — 2000. — Vol. 55, N 6. — P. 502–506.
68. Vorobjova T., Nilsson I., Terjajev S. et al. Serum antibodies to enterohepatic *Helicobacter* spp. in patients with liver diseases and a population with high prevalence of *H. pylori* infection // *Dig. Liver Dis.* — 2006. — Vol. 38. — P. 171–176.
69. Ward J.M., Anver M.R., Haines D.C. et al. Chronic active hepatitis in mice caused by *Helicobacter hepaticus* // *Am. J. Pathol.* — 1994. — Vol. 145. — P. 959–968.
70. Ward J.M., Fox J.G., Anver M.R. et al. Chronic active hepatitis and associated liver tumors in mice caused by a persistent bacterial infection with a novel *Helicobacter* species // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1994. — Vol. 86. — P. 1222–1227.
71. Welton J.C., Marr J.S., Friedman S.M. Association between hepatobiliary cancer and typhoid carrier state // *Lancet.* — 1979. — Vol. 14. — P. 791–794.
72. Won Y.S., Vandamme P., Yoon J.H. et al. *Helicobacter callitrichus* sp. nov., a novel *Helicobacter* species isolated from the feces of the common marmoset (*Callithrix jacchus*) // *FEMS Microbiol. Lett.* — 2007. — Vol. 271. — P. 239–244.
73. Wu C.S., Lin C.Y., Liaw Y.F. et al. *Helicobacter pylori* in cirrhotic patients with peptic ulcer disease: a prospective case-controlled study // *Gastrointest. Endosc.* — 1995. — Vol. 42. — P. 424–427.
74. Wu X.T., Xiao L.J., Li X.Q., Li J.S. Detection of bacterial DNA from cholesterol gallstones by tested primers polymerase chain reaction // *World J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 4. — P. 234–237.
75. Xuan S.Y., Li N., Qiang X. et al. *Helicobacter* infection in hepatocellular carcinoma tissue // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12, N 15. — P. 2335–2340.
76. Yali Z., Yamada M., Wen M. et al. *Gastrospirillum hominis* and *Helicobacter pylori* infection in Thai individuals: comparison of histopathological changes of gastric mucosa // *Pathol. Int.* — 1998. — Vol. 48. — P. 507–511.
77. Yang H., Goliger J.A., Song M. et al. High prevalence of *Helicobacter heilmannii* infection in China // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — Vol. 43. — P. 1493.
78. Young V.B., Knox A.K., Schauer D.B. Cytolethal distending toxin sequence and activity in the enterohepatic pathogen *Helicobacter hepaticus* // *Infect. Immun.* — 2000. — Vol. 68, N 1. — P. 184–191.