

УДК: 616.36-092:579.835.12

## О.В. Грузинський РОЛЬ «HELIKOBACTER» В ПАТОГЕНЕЗІ ХОЛЕЛІТІАЗУ

Білоцерківська районна лікарня

**Грузинський О.В.** Роль «Helikobakter» в патогенезі холелітіазу // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 47-51.

У статті проаналізовано літературні дані про можливу участь бактерій роду *Helicobacter* в патогенезі захворювань гепатобіліарної системи. За даними зарубіжних досліджень ці бактерії виявлені в жовчі, тканинах печінки, слизовій оболонці жовчного міхура і жовчних протоків, що свідчить про можливий зв'язок бактерій роду *Helicobacter* з холелітіазом.

Доведено, що найбільш чутливими методами діагностики бактерій роду *Helicobacter* на сьогодні є ПЛР та імуногістохімія.

**Ключові слова:** бактерії роду *Helicobacter*, холелітіаз, ПЛР, імуногістохімія.

**Грузинський О.В.** Роль «*Helikobakter*» в патогенезі холелітіаза // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 47-51.

В статье проанализированы литературные данные о возможном участии бактерий рода *Helicobacter* в патогенезе заболеваний гепатобилиарной системы. По данным зарубежных авторов эти бактерии выявлены в желчи, тканях печени, слизистой оболочке желчного пузыря и желчных протоков, что свидетельствует о возможной связи бактерий рода *Helicobacter* с развитием холелитиаза.

Доказано, что наиболее чувствительными методами диагностики бактерий рода *Helicobacter* на сегодня является ПЦР и иммуногистохимия.

**Ключевые слова:** бактерии рода *Helicobacter*, желчекаменная болезнь, ПЦР.

**Gruzinskiy A. V.** Role of «*Helikobakter*» species in cholelithiasis pathogenesis // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 47-51.

The paper deals with the analysis of literature data on possible participation of *Helicobacter* species in pathogenesis of hepatobiliary system. The research revealed the bacteria in bile, liver tissues, gallbladder mucosa and bile ducts which proves the possibility of relation between *Helicobacter* species and cholelithiasis development.

It is proved that PCR and immune histology are the most sensible methods of *Helicobacter* species diagnostics.

**Key words:** *Helicobacter* species, cholelithiasis, PCR.

Проблема жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) набула в наш час не тільки медичного, але й соціально-економічного значення, оскільки ця патологія досить поширена серед дорослого населення і в Європі, і в Північній Америці, і в Китаї. Існує чітко виражена тенденція до збільшення кількості пацієнтів за останні два-три десятиліття як серед дорослих, так і серед дітей [3].

На сьогодні процес формування жовчних каменів остаточно не встановлений: від первісної стадії утворення ядра до кінцевої стадії проходить тривалий час, що ускладнює динамічне спостереження за цим процесом, тому існує безліч теорій літогенезу. За даними літературних джерел відомо, що однією з основних умов формування жовчних каменів є перенасичення жовчі холестерином та порушення колоїдних властивостей жовчі з підвищеним продукуванням слизу і осадженням кристалів холестерину (ХС). При цьому слід зазначити, що різні порушення функції жовчного міхура є чинниками, які сприяють каменеутворенню. Насамперед до них належать функціональні моторно-тонічні порушення - дискінезії і дистонії жовчного міхура та сфінктерного апарату жовчовивідних шляхів [1, 2].

В публікаціях зарубіжних та вітчизняних авторів щодо механізму холестеринового літогенезу вирішальне значення надається жовчому міхуровому фактору, а саме хронічному запальному процесу в жовчному міхурі, внаслідок якого посилюються слизоутворення і застій жовчі (гіпокінезії), яка містить надмірну кількість холестерину при одночасному зниженні рівня жовчних кислот і фосфоліпідів, і це призводить до преципітації холестерину з утворенням (нуклеація) твердих кристалів [4,13,]. Вони стають основою холестеринових жовчних каменів, що утворюються шляхом злиття окремих кристалів у конгломераті, їх «цементування» муциновими глікопротеїнами. В подальшому камені збільшуються за рахунок утворення нових кристалів.

Деякі дослідники вказують на те, що гіпокінезія жовчного міхура є фактором ризику для розвитку холелітіазу. Це збігається з думкою про єдиний процес розвитку ураження жовчного міхура, що послідовно проходить взаємопов'язані фази: дискінезія, хронічний холецистит, жовчнокам'яна хвороба. Окрім цього, дехто вважає причиною утворення холестеринових жовчних каменів запальний процес у жовчному міхурі. При цьому самі моторно-тонічні розлади можуть викликати розвиток запальних явищ у біліарному тракті, приводячи до формування «сладжа» [4].

Ми вважаємо, що окрім запальної і обмінної концепції генезу захворювань жовчного міхура, що передують розвитку хвороби, заслуговує на увагу гіпотеза про бактеріальну природу літогенезу, яка сьогодні набуває осо-

бливого поширення.

Ця теорія ґрунтується на масиві повідомлень про виявлення мікроорганізмів у жовчі і жовчних каменях хворих на ЖКХ за широкого використання молекулярних, гістологічних, мікроскопічних, бактеріологічних та імунологічних методів, зокрема ПЛР. Цими дослідженнями виявлені різні штами *Helicobacter*, що спричинюють асоційовані з ними захворювання. Штами першого типу викликають виразкову хворобу та рак шлунка, тоді як штами другого типу – хронічний гастрит. Інші автори підтверджують існування можливого зв'язку бактерій роду *Helicobacter* з розвитком хронічного холециститу, жовчнокам'яної хвороби, холангіту і гепатокарциноми. Зокрема, виявлення цих бактерій у слизовій оболонці (СО) жовчного міхура та жовчних протоків свідчить про їх здатність колонізувати органи гепатобілярної системи.

Незважаючи на суперечливість результатів досліджень, ця проблема є на сьогодні надзвичайно актуальною в різних країнах світу.

НР сьогодні одна із найпоширеніших інфекцій на землі, являє собою анаеробну, грамнегативну бактерію спіралеподібної форми із джгутиками, що належить до розряду повільних. Вони існують протягом багатьох років в організмі людини перед тим, як розвивається гастрит, виразкова хвороба або рак шлунка.

Природним резервуаром цього мікроорганізму є людина, але інфекція виявляється також у домашніх кішок та свиней. Зараження може відбутися через забруднену питну воду (НР виживає до двох тижнів у холодній морській та річковій воді), при вживанні в їжу сирих овочів, для поливу яких використовувалася необроблена стічна вода. Цей мікроб може заразити людей через поцілунки, брудний посуд тощо. НР добре виживає в зубному нальоті. Таким чином інфікування відбувається в основному харчовим, фекально-оральним та побутовим шляхами.

Бактеріальним клітина оточена шаром гелю – глікокалікса, який захищає її від дії соляної кислоти шлункового соку, тому потрапляючи в шлунок, НР знаходить там ідеальне середовище для існування та розмноження. Швидко рухаючись у шлунковому соці і у в'язкому шарі шлункового слизу, бактерії повністю заселяють слизову оболонку шлунка. Виробляючи ряд ферментів (уреаза, фосфоліпаза, протеаза гамма-ГТ), НР діє агресивно на мембрану епітеліоцитів. Мікроорганізм прикріплюється до поверхні епітелію та проникає в клітини. Під дією уреазу та других факторів патогенності пошкоджується слизова оболонка, посилюються запальні реакції та утворення цитокінів (радикалів кисню, окису азоту).

На Заході 30–50 % дорослого населення інфіковано НР. Гіпотеза щодо його участі у літогенезі ґрунтується на припущенні про існування впливу мікробної бета-глюкоронідази

на процес декон'югації диглюкороніду білірубину, внаслідок чого відбувається осадження нерозчинного некон'югованого білірубину [5].

За даними деяких авторів у жовчі 50% хворих на холелітіазм визначаються *Helicobacter pylori*, а у 30% - *Helicobacter pullorum*. Бактеріальна ДНК, узята з ядра конкременту, виявлена в пігментних (87%, грамнегативні палички і анаероби), холестеринових (57%, в основному грампозитивні коки) і змішаних (67%, з них грамнегативні палички - 50%, грампозитивні коки - 40% , анаероби - 10%) каменях [3,8,10].

Н.Н. Monstein і співавт. у змішаний бактеріальній флорі каменів в 50 % випадків виявили *H. Pylori* [12]. М. Yoshimura. і співавт. в зразках жовчі, отриманої при холецистектомії, ДНК бактерій роду *Helicobacter* виявили в 50% випадків. Причому, в 60 % у хворих з безсимптомним перебігом хвороби встановили, що з 61 позитивної проби в 56 ДНК відповідала *H. pylori*. У цих дослідженнях також доведено, що *H. pylori* у жовчних каменях у дітей зустрічається досить часто. Крім ДНК *H. pylori* були виявлені ДНК *H. muridarum*, *X. mustelae*, *H. mustelae*, *H. felis*, *H. pametensis*, *H. Nemestrinae*.

Цими ж авторами доведена наявність антигену до СаgА у зразках жовчі хворих на холелітіаз і в 53% випадків ідентифікували в жовчі бактерії роду *Helicobacter*. Оскільки імуноглобуліни, що містяться в жовчі, підвищують кристалізацію холестерину, персистенція бактерій роду *Helicobacter* в жовчі спричиняє хронічну запальну відповідь, що може обумовлювати участь цих мікроорганізмів у процесі формування каменів. Також не виключена можливість того, що зруйновані під впливом жовчі молекулярні структури бактерій роду *Helicobacter*, які мають антигенні властивостями, можуть залучатися до ентерогепатогенної циркуляції і стимулювати вироблення антитіл [6,7,11]. На участь бактерій роду *Helicobacter* у патогенезі ЖКБ вказують дані про підвищення проліферації епітелію жовчного міхура при холелітіазі у випадку інфікування цими бактеріями, тоді як у неінфікованому епітелії рівень проліферації значно нижчий.

На колонізацію ГБС бактеріями роду *Helicobacter* можуть впливати різні фактори: індивідуальні відмінності в концентрації жовчних кислот і солей, присутність особливих поверхневих структур для адгезії мікроорганізмів та ін.

Рядом авторів доведено, що у пацієнтів з хронічним калькульозним холециститом, інфікованих *H. pylori*, жовчний рефлюкс зустрічається достовірно частіше, ніж у здорових осіб та у неінфікованих хворих [7, 10, 12]. Високий ступінь обсіменіння СО шлунка *H. pylori* при жовчному рефлюксі вказує на існування жовчотолерантних штамів. Можливо, що закид жовчі в шлунок може відігравати роль в мута-

ції варіантів *H. pylori*, резистентних до жовчі [8]. Очевидно, що бактерії роду *Helicobacter*, потрапляючи в жовчний міхур, трансформуються зі спиралеподібної форми в кокоподібну, що має підвищену резистентність до несприятливих факторів навколишнього середовища і сприяє збереженню мікроорганізмів. Іншим аргументом на користь існування «шлункових» бактерій роду *Helicobacter* у жовчі служать повідомлення про виділення чистої культури *H. pylori* з фекалій, що свідчить про здатність цих бактерій долати агресивні бар'єри жовчного міхура без втрати життєздатності [5].

Істотну роль у процесах колонізації ГБС може відігравати шлункова метаплазія епітелію жовчного міхура. Зокрема, D.F. Chen і співавт. при гістологічному вивченні препаратів із СО жовчного міхура у хворих на хронічний калькульозний холецистит в 31% випадків виявили шлункову метаплазію, яка корелювала з *H. pylori*-інфекцією. При цьому в місцях скупчень *H. pylori* виявлені порушення цілісності й апоптоз епітеліального шару, дуже подібні до змін, що виникають у шлунку [9]. Жовчний міхур і шлунок, як відомо, мають спільне походження (з ендобластів) і схожу структуру тканин слизової оболонки, покритої тонким шаром слизу. Це робить можливим колонізацію бактеріями роду *Helicobacter* жовчного міхура за рахунок наявності у ШКТ специфічних рецепторів для цих бактерій, а шлункова метаплазія може забезпечувати найкращі умови для цього.

Уакооб J зі співавторами виявили вірогідний зв'язок між виявленням *H. pylori* в СО шлунка, печінки і жовчі у хворих з різними захворюваннями ГБС і довели, що очевидним шляхом попадання бактерій є висхідний - з дванадцятипалої кишки у жовчні протоки через дуоденально-біліарний рефлюкс. Повідомлення про виявлення бактерій роду *Helicobacter* у крові при бактеріемії вказують на існування іншого шляху – гематогенного [15].

Ряд дослідників вважають інфікування *H. pylori* однією з причин розвитку поєднаної патології через анатоμο-фізіологічний взаємозв'язок гепатопанкреатодуоденальної зони [6, 12, 14]. Зокрема, при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки змінюється не тільки функціональний стан жовчного міхура, але й якісний склад жовчі. Причому при збільшенні випадків загострень виразкової хвороби прогресують і патологічні зміни в СО жовчного міхура. І хоча патогенетичні механізми участі *H. pylori* у розвитку захворювань ГБС вірогідно не обґрунтовані, вважаємо, що цей мікроорганізм виконує роль кофактора в ланцюгу послідовних перетворень через хронічне запалення, приводячи до формування його різних фіналів. Гістологічне підтвердження хронічного холециститу у вигляді де-

генерації, некрозу і запальної клітинної інфільтрації жовчного епітелію виявлено в ділянках колонізації *H. pylori*. Електронна мікроскопія показала порушення цілісності клітинної мембрани епітеліоцитів, розширення мітохондрій та ендоплазматичної мережі. При цьому рівень інтерлейкінів-1, 6 і 8 у гомогенатах СО жовчного міхура був значно вищим у групі *H. pylori*-інфікованих хворих на хронічний холецистит, ніж у групі неінфікованих. Ці дані вказують на схожість процесів, що відбуваються в жовчному міхурі і в шлунку при *H. pylori*-інфекції. Такі фактори патогенності цього мікроорганізму, як уреаза, ліпополісахарид клітинної стінки, цитотоксини, білки теплового шоку можуть активувати клітини жовчного епітелію й ендотелію судин, експресію інтерлейкінів та інших цитокінів, стимулюючи хемотаксис внутрішньосудинних лімфоцитів і моноцитів до вогнищ *H. pylori*. Незважаючи відсутність єдиної методики мікробіологічного дослідження наявності бактерій роду *Helicobacter* в тканинах печінки, жовчного міхура, і в жовчі дещо стримує вивчення етіологічної значущості цих бактерій в патогенезі захворювань ГБС. Проте, посилений інтерес дослідників до можливого зв'язку наявності бактерій роду *Helicobacter* з позашлунковими захворюваннями та велика кількість позитивних підтверджень цього ученими Німеччини, Австрії, Японії, Бразилії, Литви дозволяє зробити припущення про участь цих бактерій у патогенезі захворювань печінки, жовчного міхура і жовчовивідних шляхів.

Згідно з визначника бактерій Берджі до роду сімейства *Helicobacter Helicobacteriaceae* віднесені двадцять три види [3]. Описано ще вісім видів бактерій, які найближчим часом мають бути включені в це сімейство, і список кандидатів на включення постійно поповнюється. Нещодавно опубліковані повідомлення про виділення нових видів: *H. cynogastricus*, *X. callitrichis*, *X. equorum*, *X. Anseris*, *X. brantae*. Залежно від займаної екологічної ніші всі бактерії роду *Helicobacter* умовно поділяють на «шлункові» і «позашлункові» [14]. Останні, а їх налічується понад двадцять видів, становлять більшу частину відомих на сьогоднішній день представників цього роду. Еволюційно ці види мають здатність колонізувати слизову оболонку кишечника, жовчного міхура, жовчовивідних шляхів, а також печінки, тому їх ще називають ентерогепатичними. Більшість ентерогепатичних гелікобактерій (Егг) уреазо-негативні і толерантні до дії жовчі, що відрізняє їх від «шлункових». Усі відомі види значених бактерій колонізують організм тварин, але деякі з них виявлені у людини. Основний механізм передачі фекально-оральний. «Позашлункові» бактерії роду *Helicobacter* передаються переважно аліментарним шляхом при вживанні недостатньо термічно обробленого м'яса великої рогатої худоби, свиней або куря-

чих продуктів. Можливий контактний шлях зараження: до групи ризику інфікування найчастіше потрапляють люди, за родом своєї діяльності пов'язані з тваринами, а також власники собак і кішок. Низький соціально-економічний рівень підвищує ймовірність зараження, особливо в тих країнах, де в силу традиційних звичаїв люди в сільській місцевості проживають під одним дахом з тваринами і мають з ними тісний контакт. Так, наприклад, інфікованість бактеріями роду *Helicobacter* в Китаї і Таїланді досягає 3–14 %, а в індустріально розвинутих країнах коливається від 0,25 до 2 %.

Опубліковані дослідження вказують на можливу участь у патогенезі захворювань гепатобіліарної системи «позашлункових» бактерій роду *Helicobacter*, в основному *H. hepaticus*, *X. Bilis*, *X. rappini*, *H. Pullorum*, і одного представника «шлункових» – *H. pylori*, що виявлені в жовчі, тканинах печінки, слизовій оболонці жовчного міхура та жовчних протоків. Виявлення ДНК бактерій роду *Helicobacter* в жовчі і тканинах жовчного міхура стало можливим при застосуванні *Helicobacter*-специфічних праймерів 16S рРНК в полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР). Ця робота стала відправною точкою для проведення досліджень у цьому напрямі

Дослідження відділення гастроентерології університету Адана, Туреччина (Abaulı B., Colakoglu S., Serin M., Erdogan) довели, роль *H. pylori* та інших бактерій у формуванні холестеринових каменів жовчного міхура. Ними ж встановлено зв'язок каменеутворення з наявністю бактерій, включаючи *H. pylori*, у 31% хворих [16].

Дослідження зарубіжних учених щодо ролі бактеріальних структур в утворенні холестеринових жовчних каменів і, зокрема *Helicobacter* SPP (H. Monstein HJ., Jonsson Y., Zdolsek J., Svanvik J. та ін., лабораторія молекулярної біології-ЖІО, Швеція), підтверджують наявність ДНК зі змішаної бактеріальної популяції, у тому числі *H. pylori*, в холестеринових жовчних каменях, причому *H. pylori* є основною складовою флори каменів жовчного міхура, колонізація *H. pylori* жовчних шляхів спричиняє формування жовчних холестеринових каменів. Вони твердять, що інфекція відіграє важливу роль у формуванні каменів жовчного міхура [12].

Тести полімеразної ланцюгової реакції, розроблені науково-дослідною лабораторією, кафедри мікробіології Університету Західної Австралії, значно покращили чутливість діагностики інфекції *Helicobacter* у жовчному міхурі, а тому їхніми дослідженнями також доведена роль цієї інфекції у каменеутворенні.

Cıntia Presser Silva, Júlio Carlos Pereira-Lima, Adriana Goncalves Oliveira виявили присутність видів *Helicobacter* ДНК в епітелії жовчних шляхів хворих з захворюваннями жовчного міхура у 31,3–42,9 % пацієнтів. У мо-

делі логістичної регресії жовчнокам'яна хвороба була позитивною і незалежно пов'язана з жіночою статтю ( $P = 0,02$ ), віком ( $p = 0,002$ ) і наявністю *Helicobacter* ДНК в жовчному міхурі тканини ( $P = 0,009$ ). Спостерігався статистично значущий зв'язок між наявністю *Helicobacter* ДНК в епітелії жовчного міхура і гістологічним холециститом. Ці результати підтверджують гіпотезу, що *Helicobacter* пов'язана з патогенезом жовчнокам'яної хвороби та холециститом [6].

Нині для виявлення *Helicobacter* sp. найбільш широко використовується ПЛР, культури, імуногістохімія та ІФА методи. ІФА є недорогим і простим тестом, проте через обмеження на специфічність та перехресну реактивність *Helicobacter* і *Campylobacter*, не сильна кореляція може бути встановлена між наявністю *Helicobacter* специфічного IgG у сироватці крові та наявністю *H. pylori* в біліарній системі [5,10].

ПЛР є високочутливим методом, який дає змогу виявляти присутність ДНК *H. pylori* безпосередньо від біопсії. Встановлені також різна чутливість і специфічність цих праймерів, а також вплив типів зразків [6].

На сьогодні деякими дослідженнями підтверджена наявність *H. pylori* в біліарній системі за допомогою імуногістохімії. Процедура зафарбування гематоксилін-еозином не зовсім підходить для виявлення хелікобактерної інфекції через слабкий контраст між бактеріями і слизом. Warthin-Starry – пляма забезпечує кращу візуалізацію бактерій, але ця процедура важка у виконанні. Цей метод є трудомістким і вимагає моментального приготування відповідних реагентів Примітно, що цими ж авторами доведено, що використання Warthin-Starry – плями продемонструвало більш високу наявність *H. pylori* в утворенні каменів ( $P = 0,007$ ) [9].

Культура залишається остаточним методом, щоб довести життєздатність *H. pylori*, хоча дослідження цих же авторів показали, що *H. pylori* в жовчі спостерігається тільки у 3,02 % . Це може бути пов'язано з використанням замороженої жовчі як зразка і сильно гальмує ефект жовчних кислот. Автори вважають, що виконання декількох тестів може призвести до збільшення частоти виявлення *H. Pylori* [5].

Найбільш перспективно технологією, що підтверджує роль *H. pylori* в утворенні жовчних каменів (завдяки своїй високій чутливості), є ПЛР. І хоча – за використання лише одного тесту в дослідженні було виявлено всього 25,41% в групі, при виконанні принаймні двох методів, рівень виявлення підвищується до 33,22 % у групі [6].

Щодо поширеності хелікобактерної інфекції в межах країн, то вона широко коливається. У країнах, що розвиваються, таких як Індія, Пакистан, країни Латинської Америки та Африки інфіковано становить приблизно 80%

населення у віці 20 років. І навпаки, у розвинутих країнах цей показник становить всього 10-20% у [6]. Низька поширеність *H. pylori* в промислово розвинених країнах пояснюється більш високим рівнем гігієни та соціально-економічних стандартів. Аналіз зарубіжних літературних джерел виявив тенденцію до збільшення наявності *H. pylori* при жовчнокам'яній хворобі у пацієнтів, які мешкають у регіонах, що розвиваються, де ця бактерія дуже поширена [7].

Слід звернути увагу, що в переліку країн особливе місце посідає Японія. Хоча вона належить до розвинутих країн, має високі стандарти гігієни навколишнього середовища, проте тут виявлено відносно високий рівень зараження *Helicobacter* – від 30% до 60% – у пацієнтів жовчокам'яною хворобою. Наводиться значна кореляція між наявністю бактерій та утворенням каменів жовчного міхура. Цікаво, що у молодого покоління в Японії реєструється така ж поширеність інфекції, як і в розвинутих країнах світу, а старше покоління має більш високий показник інфікованості у країнах, що розвиваються. Наприклад, рівень інфікування гелікобактером дітей віком до 10 років становить менше 5% і поступово збільшується: приблизно на 20% у людей 10–19 років;

25% – 20–29 років, 40% у 30–39 років; більш як на 60% у людей 50 років і старше [3]. Це може бути пов'язано з тим, що високий рівень санітарних умов, зокрема чисті громадські системи водопостачання були введені в Японії після 1950 року.

Узагальнюючи проаналізовані літератури, можна твердити висновок, що моторно-евакуаторні порушення жовчовивідної системи і запалення жовчного міхура відіграють основну роль у каменеутворення, проте на основі досліджень зарубіжних авторів можна припустити, що певну роль у формуванні жовчних каменів відіграють окремі види бактерій роду *Helicobacter*. На цій підставі можна висловити нову гіпотезу літогенезу за участю трьох груп факторів: навколишнього середовища, спадкової схильності та інфікування холелітогенними бактеріями роду *Helicobacter*.

Інтенсивне вивчення ролі *Helicobacter* в розвитку патології гепа-тобіліарної системи і накопичені відомості дозволяють зробити початкові висновки про можливу участь цих бактерій у зазначених процесах. Незважаючи на суперечливість думок, цей напрям є надзвичайно актуальним і потребує подальших досліджень у цій галузі.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. **Вахрушев Я.М.** Желчнокаменная болезнь / Я.М.Вахрушев. Ижевск: "Экспертиза". -2004г. -75 с.
2. **Иванченкова Р.А.** Хронические заболевания желчевыводящих путей / Москва: "Атмосфера", 2006. 416 с.
3. **Исаева Г.Ш.** Возможное участие бактерий рода *Helicobacter* в патогенезе гепатобилиарных заболеваний //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2008.-№ 4.-С.14-22
4. **Мараховский Ю.Х.** Желчнокаменная болезнь сегодня: от патофизиологии к практическому менеджменту // Медицинская панорама.-2003.-№2.-С.49-54.
5. Adherence, Internalization, and Persistence of *Helicobacter pylori* in Hepatocytes / **Kyoko Ito, Yoshio Yamaoka, Hiroyoshi Ota [et al]** //Dig Dis Sci, 2008. 53(9).P. 2541–2549.
6. Association of the Presence of *Helicobacter* in Gallbladder Tissue with Cholelithiasis and Cholecystitis /**Cíntia Presser Silva, Júlio Carlos Pereira-Lima, Adriana Gonçalves Oliveira, [et al]** //Clin Microbiol. 2003. 41(12). P. 5615–5618.
7. Association between the presence of *H. pylori* in the liver and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis / **S. Y. Xuan et al.** // World J. Gastroenterol. 2008. - Vol. 14, N 2. - P. 307-312.
8. A case of acute gastric mucosal lesions associated with *Helicobacter heilmannii* infection / **M. Yoshimura [et al.]** // *Helicobacter*. 2002. - Vol. 7, N 5. - P. 322-326.
9. Chronic *Helicobacter* Infection of the Human Liver and Bile Are Common and May Trigger Autoimmune Disease. / **Torkel Wadström, Åsa Ljungh, MD** //Current Gastroenterology Reports 2002.– № 4.–P. 2002.– № 4.–P. 349–350
10. Detection of *Helicobacter* in the liver of patients with chronic cholestatic liver diseases. /**Nilsson HO, Castedal M, Olsson R, Wadström T.** J //Physiol Pharmacol. 1999 Dec;50(5):875-82.
11. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human biliary tree and its association with hepatolithiasis / **S. J. Myung [et al.]** // Dig. Dis. Sei. 2000. -Vol. 45, N7.-P. 1405-1412.
12. Identification of *Helicobacter pylori* DNA in human cholesterol gallstones / **Monstein HJ, Jonsson Y, Zdolsek J, Svanvik J. Scand J Gastroenterol.** 2002 Jan;37(1):112-9.
13. Isolation of a *Helicobacter* strain from the human liver / **D. M. De Magalhaes Queiroz, A. Santos** // Gastroenterology. -2001.-Vol. 121, N4.-P. 1023-1024.
14. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis. /**Fox JG, Dewhirst FE, Shen Z, Feng Y** // Division of Comparative Medicine, 1998, V. 114(4).-P.755-763.
15. *Helicobacter pylori*: association with gall bladder disorders in Pakistan. /**Yakoob J, Khan MR, Abbas Z, Jafri W, Azmi R, Ahmad Z, Naem S, Lubbad L** //Br J Biomed Sci. Adana 2011.–68(2).P. 59-64.
16. *Helicobacter pylori* in the etiology of cholesterol gallstones. / **Abayli B, Colakoglu S, Serin M, et al.** // J Clin Gastroenterol. 2005, №:39(2) P.134-137.

Надійшла: 17.04.2013 р.  
Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак