

УДК: 616.36/.366:579.83/.84

ВПЛИВ *HELICOBACTER PYLORI* НА СТАН ТА ФУНКЦІЮ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

І.Б. Жакун

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, гепатобіліарна система, жовчовивідні шляхи, білірубін.

ВЛИЯНИЕ *HELICOBACTER PYLORI* НА СОСТОЯНИЕ И ФУНКЦИЮ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

И.Б. Жакун

В обзоре научных исследований систематизируются механизмы влияния *Helicobacter pylori* (HP) на гепатобилиарную систему. У пациентов с HP-ассоциированной гастродуоденальной патологией содержание билирубина крови часто изменяется во время обострения болезни. Причинами холестаза являются дуоденостаз, нарушения нейроэндокринной функции желудка и кишечника, непосредственное влияние HP на слизистую оболочку желчевыводящих путей и желчного пузыря с инициацией воспалительного процесса, камнеобразования, а также неправильно проводимая эрадикационная терапия. Факт наличия HP в желчи и гепатобилиарной системе человека был доказан многими исследователями. В обзоре представлены результаты исследований разных авторов, которые свидетельствуют о значительной роли HP в развитии заболеваний гепатобилиарной системы.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, гепатобилиарная система, желчевыводящие пути, билирубин.

THE INFLUENCE OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION ON THE STRUCTURE AND FUNCTION OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM

B. Zhakun

The article presents a review of the research, devoted to the problem of blood bilirubin level changes in patients with *Helicobacter pylori* (HP) associated with gastroduodenal diseases. These changes may be due to secondary cholestasis caused by mal-

function of the duodenum, duodenostasis, neuroendocrine disorders of the stomach and intestines, the influence of HP infection as a damaging factor to the mucous membrane of the biliary tract and the gallbladder with the initiation of the inflammatory process, stone formation, or incorrectly administered eradication therapy. The fact of the presence of *Helicobacter pylori* in the human bile and hepatobiliary system was proved by many researchers, who tend to associate it with the initiation of various pathological conditions of the gallbladder and biliary tract. Many research results suggested an important role of different types of HP in the development of hepatobiliary diseases, the main factors of its virulence and ability to survive in such an aggressive environment as bile. It has been shown that the blood bilirubin level may be an indicator of the presence of concomitant or comorbid hepatobiliary disease, severity of the cholestasis or inflammatory process in the duodenum. Both measurement of blood bilirubin levels and assessment of the prevalence of HP infection in patients with hepatobiliary diseases may be useful in determination of indications for eradication therapy.

Key words: *Helicobacter pylori*, hepatobiliary system, bile ducts, bilirubin level.

Відкриття інфекційної природи запалення та виразкування слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки стало поштовхом для досліджень, які вивчали роль *Helicobacter pylori* (HP) у розвитку локального запалення, вплив бактерій на процеси системного запалення, а також позашлункові прояви HP-інфекції. На сьогоднішній день багато дослідників розглядають HP як фактор, який асоціюється з екстрагастродуоденальними проявами: гематологічні хвороби (тромбоцитопенія, анемія), захворювання шкіри, порушення росту у дітей, ожиріння, жирова хвороба печінки; хвороби жовчовивідних шляхів, тощо [1; 2]. Першим було припущення про роль HP у виникненні захворювань гепатобілярної системи тварин [3]. Надалі окремі штами HP були ви-

явлені в жовчі людини, що викликало сумнів, чи насправді ці мікроорганізми можуть колонізувати жовчовивідні шляхи та викликати гепатобілярні хвороби в людей. Насьогодні виявлено понад 25 штамів бактерій роду *Helicobacter*, а також доведена їх роль як збудника хвороб шлунка, кишківника, а також печінки у людини та ссавців [4]. Хоча донедавна HP розглядався як патоген, що асоціювався лише з ураженням шлунка, недавні дослідження довели присутність різних його видів в гепатобілярній системі [5,6,7]. Найбільш причетними до виникнення гепатобілярних хвороб є *H. pylori*, *H. rodentium*, *Flexispira rappini* та *H. pullorum* [3]. Здатність HP викликати патологічні ефекти не лише в клітинах епітелію шлунка та дванадцятипалої кишки на даний час продовжує вивчатись [8].

Вміст білірубину крові є важливим показником, який характеризує

функцію печінки, органів гастроудоденальної зони, пігментний обмін та стан жовчовидільної системи, тому він може вважатися одним з критеріїв стану та функціонування гепатобілярної системи. Раніше було зауважено, що рівень загального білірубину крові у пацієнтів із НР-асоційованими хворобами шлунка та дванадцятипалої кишки, після проведеного лікування змінювався [9, 10]. Привернуло увагу істотне зниження (на 37 %) його вмісту в загальній групі пацієнтів після проведеної ерадикації НР. Про подібні зміни також повідомляють М.Н. Рустамов та Л.Б. Лазебник (2012), які стверджують, що ерадикація НР призводить до достовірного зниження вмісту білірубину, АСТ, АЛТ, лужної фосфатази, холестерину та тригліцеридів сироватки крові. Автори зазначають, що запропонована схема ерадикації із застосуванням інгібіторів протонної помпи в стандартній дозі та пробіотиків чинить гепатопротекторну дію та показана пацієнтам з виразкою дванадцятипалої кишки у поєднанні з патологією гепатобілярної системи та кишківника [11].

Очевидно, зміни вмісту білірубину крові у пацієнтів з гастроудоденальною патологією, зокрема з НР-асоційованою, виникають внаслідок холестазу та порушень виділення жовчі, причиною яких є вторинне ураження жовчного міхура та жовчовивідних шляхів. Є припущення, що основними причинами зменшення рівня білірубину після лікування НР-асоційованої гастроудоденальної патології, можуть бути відновлення

моторної та секреторної функції дванадцятипалої кишки з покращенням пасажу жовчі після ліквідації запального процесу, а також нормалізація функції жовчовивідних шляхів.

Основними факторами, які відіграють значну роль у виникненні холестазу як прояву вторинної гепатобілярної дисфункції; безпосередньої дії на структуру та функціонування жовчовивідних шляхів та, відповідно, концентрацію білірубину крові у хворих з гастроудоденальною патологією, за даними літератури, можна вважати наступні:

1. Порушення моторної та секреторної функції дванадцятипалої кишки та шлунка внаслідок запальних процесів.
2. Вторинна гіпотонічна гіпокінезія жовчовивідних шляхів.
3. Безпосередній пошкоджуючий вплив НР на слизову оболонку гепатобілярної системи.
4. Вплив НР на утворення жовчних каменів.
5. Можливі побічні наслідки ерадикаційної терапії НР-інфекції.
6. Імунний компонент.

Порушення моторної та секреторної функції шлунка та дванадцятипалої кишки внаслідок запальних процесів і холестазу, а також виникнення вторинної асимптоматичної гіпотонічної гіпокінезії жовчовивідних шляхів спричинені тісним їх анатомічним та функціональним зв'язком [12, 13, 14]. Автори звертають увагу на спільність іннервації гладких м'язів та слизового шару кишківника та жовчовивідних шляхів, що може по-

яснити поєднаність ураження, а також спільні ланки нейроендокринної регуляції. Наприклад, ураження жовчного міхура та жовчовивідних протоків при гастродуоденітах та пептичній виразці шлунка може наступати опосередковано внаслідок порушення синтезу холецистокініну, порушення секреторної функції слизової дванадцятипалої кишки [15]. Окрім того, запальний набряк слизової оболонки, деформація дванадцятипалої кишки може спричинити функціональні чи органічні порушення діяльності системи сфінктерів, зокрема сфінктеру Одді; ослаблення м'язових компенсаторних механізмів жовчовивідних протоків, що може призвести до гіпотонічного розладу жовчовиділення [15, 16]. Мазурін А.В., Попов В.Г. та співавт., 1981, пов'язують зміни функції сфінктера Одді з градієнтом тиску в біліарній системі та дванадцятипалій кишці, що погіршує пасаж жовчі. У групі хворих з гастродуоденальною патологією дослідники спостерігали дуоденостаз та підвищення інтрадуоденального тиску, яке може викликати не лише холестаз; а й при надмірному його підвищенні та недостатності сфінктеру Одді – рефлюкс дуоденального вмісту у біліарну систему. Автори вказують, що порушення жовчовиділення при гастродуоденальній патології характеризується холестазом та зниженням пасажу жовчі по печінкових та позапечінкових жовчовивідних шляхах, а також порушенням концентраційної здатності жовчного міхура [15]. Іванчо Е.С., 1982, зазначає, що порушення моторики жовчо-

виділення, як правило, супроводжують загострення виразкової хвороби та є найбільш вираженими при локалізації виразки у ділянці дванадцятипалої кишки. Автор вказує, що дана локалізація виразки характеризується дуоденостазом та гіперсекрецією дуоденального соку, а також деяким зниженням рН міхурової жовчі. Діагностоване збільшення об'єму міхурової жовчі пояснюється гіпомоторною дискінезією жовчного міхура [12]. За даними Рейнгардт Б.К., Співак А.М., 1984, вторинні порушення гепатобіліарної системи на початкових стадіях гастродуоденальних уражень носять функціональний характер і не завжди є симптоматично окресленими [16]. Doğan Z., Filik L., Ergül B. et al., 2013, дослідили, що у НР-позитивних осіб печінково-селезінкове співвідношення (liver-to-spleen ratio) було значно нижчим порівняно з контрольною групою. Таким чином, воно може слугувати важливим фактором патогенезу хвороб гепатобіліарної зони [2]. Ряд авторів вказали на взаємозв'язок між інтенсивністю НР-інфекції та порушеннями жовчовиділення, функціонуванням жовчного міхура та проток [3, 13, 18, 19, 20]. Зокрема, дослідники Кліманська Н.В. та Орловський В.Ф., 1998, повідомили про те, що в 86,3 % хворих на виразку дванадцятипалої кишки у поєднанні з дискінезією жовчовивідних шляхів виявляли НР-інфікованість. Ступінь ураження слизової оболонки дванадцятипалої кишки корелював з вираженістю розладів функціонування гепатобіліарної системи. При більш вираженому ура-

женні у хворих розвивалась дискінезія жовчовивідних шляхів за гіпокінетичним типом [13].

Отже, ступінь вираженості запального процесу, виразкування в дванадцятипалій кишці може бути пов'язаний із ступенем вторинного порушення діяльності жовчного міхура та протоків. Патофізіологічні механізми: зниження рівня рН міхурової жовчі; дуоденостаз; зростання тиску в дванадцятипалій кишці; холестаз та зниження скоротливої здатності м'язового шару жовчного міхура можуть сприяти потраплянню НР у жовчні протоки і жовчний міхур, а також виживанню його у такому агресивному середовищі, як жовч.

Цікавими виявилися результати досліджень, які свідчать про можливий прямий патологічний вплив НР, як інфекційного агента, на слизову оболонку жовчного міхура та жовчовивідних шляхів. Проведені дослідження з виділення штамів *Helicobacter* з різних органів людського тіла. Присутність ДНК *Helicobacter pylori* в жовчі пацієнтів з гепатобіліарними хворобами стало предметом вивчення після того, як попередні дослідження підтвердили асоціацію НР із зростанням частоти гепатобіліарних хвороб [21].

Мікроорганізми, схожі на НР, вперше були виявлені в 1996 році в слизовій оболонці видаленого жовчного міхура пацієнта з жовчнокам'яною хворобою [22]. Також із слизової оболонки жовчного міхура і жовчі хворих на хронічний холецистит були виділені стійкі до дії жовчі печінкові види

Helicobacter, такі як *H.bilis*, *H.pullorum*, *Flexispira rappini*, що підтверджувало ключову роль цих елементів у розвитку різних хвороб жовчного міхура, в тому числі, раку жовчного міхура. Гепатит і гепатома експериментально були викликані *H.hepaticus* у мишей, а *H.pullorum*, *Flexispira rappini* та *H. Canis*, виділені у пацієнтів з діареєю, вказують на можливість зоонозів [4]. Це наводить на думку, що *Helicobacter* може бути пусковим агентом хвороб печінки, незважаючи на те, що *H. pylori* є чутливим до дії жовчних кислот, тому жовч є несприятливим середовищем для його росту. Але, шляхом виявлення *Helicobacter*, стійких до дії жовчі в жовчному соці та жовчному міхурі багатьох тварин, було доведено, що багато бактерій, таких як *Flexispira rappini*, *H.hepaticus*, *H.bilis*, *H.canis*, *H.cholecystus* і *H.pullorum* мають змогу та здатність рости і вижити в жовчі. У мишей, інфікованих *H.hepaticus*, може розвиватися хронічний гепатит, набряк печінки та гіперплазія жовчних протоків. Huang Y., Tian X.F., Fan X.G. et al. (2009), довели, що НР, який оральним шляхом потрапляє в організм, може досягати гепатобіліарної системи і спричинити запалення у мишей, як незалежний етіологічний фактор. Тварини, інфіковані *H.cholecystus*, можуть мати панкреатит і фіброз біліарних шляхів [4].

Встановлено, що деякі види *Helicobacter*, зокрема НР, виявляються у жовчі та стінці жовчного міхура чи жовчовивідних протоків людини [7, 18, 24, 25]. Не зважаючи на те, що виділення чистої культури НР in

in vitro пов'язане із значними труднощами, доведена можливість присутності НР в жовчному міхурі. За допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) частинки НР були виявлені у хворих, оперованих з приводу гепатоцелюлярної карциноми [26]. Антигени НР, антитіла до нього та ДНК *Helicobacter pylori* були виділені з жовчі, отриманої під час лапаротомії [3]. В іншому дослідженні у 23 хворих на хронічний холецистит, *Helicobacter* був знайдений в 9 випадках в слизовій жовчного міхура і 13 випадках – в жовчі. У цьому дослідженні *Helicobacter* визначали методом секвенування ДНК: були виявлені *H. bilis*, *H. pullorum* і *Frappini*. Це бактерії роду *Helicobacter*, резистентні до дії жовчі, які тісно пов'язані з раком жовчного міхура. *Helicobacter pylori* був виявлений в біліарній системі, що також підтверджує його важливу етіологічну роль у формуванні жовчних каменів. Дослідники використовували ПЛР з метою встановлення наявності бактеріальної ДНК, включно з ДНК частинок НР, в жовчному камінні, жовчі та слизовій жовчовивідних шляхів у пацієнтів з жовчокам'яною хворобою [4]. Nilson H.O., Taneera J., Castedal M., 2000, також вивчали взаємозв'язок між НР-інфекцією та первинним біліарним цирозом, первинним біліарним склерозуючим холангітом. В результаті, НР був знайдений в тканині печінки, на відміну від *H. bilis*, *H. pullorum* та *H. hepaticus* [27].

Отже, факт присутності НР в жовчі та гепатобіліарній системі люди-

ни є доведеним багатьма дослідниками, які, як правило, пов'язують його з ініціацією різноманітних патологічних станів жовчовивідних шляхів та жовчного міхура. Було проведено багато досліджень впливу різних видів *Helicobacter* на розвиток захворювань біліарної зони. У дослідженні, що визначало присутність гена уреазу А за допомогою ПЛР у жовчі, відібраної транскутанно з печінки, у 3-ох з 7-ми випадків, виявлено позитивні результати, що підтвердило те, що НР може бути причиною субклінічного холангіту [4]. За даними W. Boonyanugomol, C. Chomvarin, B. Sripra et al., 2012, НР-інфекція асоціюється з багатьма хворобами гепатобіліарного тракту, включаючи карциному епітеліальних клітин жовчовивідних шляхів [8]. В інших дослідженнях демонструється асоціація НР-інфекції з хронічним холециститом [18, 28, 29]. Ю. В. Валеєва, О. К. Поздєєв, Е. Р. Абузарова, 2010, доводять, що НР здатний часто колонізувати жовч і жовчовивідні шляхи хворих на хронічний холецистит, що підтверджено виділенням чистих культур і виявленням ДНК бактерій, домінуючим генотипом виділених штамів НР представлений ureC+, vacA, +cagA +babA-. Як стверджує автор, мікробну колонізацію супроводжують більш виражені патоморфологічні зміни слизової оболонки жовчовивідних шляхів. Можна припустити, що в розвитку подібних морфологічних змін певна роль належить і НР, оскільки виявлення його в досліджуваних гістологічних препаратах дає підставу думати про його

го участь у підтримці запалення слизової оболонки жовчного міхура. На можливу етіологічну значущість НР може вказувати факт виділення бактерій з жовчовивідних шляхів хворих на хронічні холециститу у вигляді монокультури, за відсутності інших мікроорганізмів. За даними дослідників, у пацієнтів з хронічним некалькульозним холециститом, частота виявлення НР бактеріологічним методом склала, в середньому, 17,5%, серед хворих жовчнокам'яною хворобою – в середньому 25%. Присутність ДНК *H.pylori* виявлене у 25% обстежених пацієнтів з хронічним некалькульозним холециститом і у 66,6% хворих жовчнокам'яною хворобою. Дослідники рекомендують проведення діагностики наявності НР пацієнтам з хронічною запальною патологією жовчовивідних шляхів, оскільки визначення поширеності НР може служити підставою для призначення ерадикаційної терапії цій групі хворих [30]. Yakoob J., Khan M.R., Abbas Z. et al., 2011, стверджують, що частинки НР у пацієнтів з патологією гастродуоденальної зони колонізують біліарний тракт, тому вони вивчали взаємозв'язок НР-інфекції та холециститу. У випадках хронічного холециститу, карциноми жовчного міхура, асоційованих з холедохолітазом, авторами були визначені частинки ДНК *H.pylori* в тканині жовчного міхура та жовчних каменях [31]. T. T. Lin, C. T. Yeh, C. S. Wu, Y. F. Liaw, 1995, вважають, що присутність НР у біліарній системі може стати причиною асимптоматичних холангітів [32]. Нецо-

давно було доведено, що НР-інфекція асоціюється не тільки з хворобами гастродуоденальної зони, а й з іншими екстрагастродуоденальними захворюваннями, такими, як кардіоваскулярні хвороби печінки та жовчного тракту [33]. Дослідники вказують на те, що НР-інфекція є одним із незалежних факторів ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки.

Таким чином, ряд авторів спостерігали виражену асоціацію наявності НР у жовчі з холестатичними станами, а також довели, що НР, який може колонізувати біліарний тракт, на даний час розглядається як фактор, що може бути причиною гепатобіліарних хвороб (хронічний холецистит, первинний біліарний холангіт, карцинома жовчного міхура та первинна карцинома печінки). Дослідниками була визначена стійка асоціація присутності частинок НР в жовчі з холестатичними станами [3, 27, 34]. Окрім того, T. Kuroki, K. Fukuda, K. Yamanouchi et al., 2002, вказують на те, що НР, який знаходиться у біліарних трактах хворих на холедохолітаз, може стимулювати проліферативну активність епітеліальних клітин слизової жовчовивідних протоків та бути причиною пухлин жовчовивідних протоків [35]. На противагу попереднім, інші дослідники не підтверджують значення НР у розвитку хвороб гепатобіліарної системи, вказуючи на те, що дане питання потребує більш детального вивчення [7, 25, 36, 37].

Біліарна система людини в нормі має бути стерильною, але достатньо часто ця стерильність буває поруше-

на. Шляхи проникнення патологічних мікроорганізмів в гепатобіліарну зону не є чітко визначеними, однак, оскільки більшість вказаних видів НР присутні в ШКТ та не зустрічаються в системі портального кровотока лімфоплину, то висхідний шлях проникнення інфекції більшістю вчених вважається найбільш ймовірним [3]. Натомість, Jin-Woo Lee, Don Haeng Lee, Jung Il Lee et al., 2010, зазначають, що основними шляхами проникнення інфекції є як висхідний (через папілярний сфінктер дванадцятипалої кишки), так і низхідний (через портальну систему). Наприклад, бактеріальна інфекція була виявлена в жовчі (20%) і печінці (17%) у оперованих осіб без будь-якої патології печінково-жовчних шляхів. Окрім того, в 32% пацієнтів, які зазнали процедури небіліарної абдомінальної хірургії, визначали бактеріальну інфікованість портальної крові [4]. Дослідження *in vivo* виявили зворотню кореляцію між частотою дуоденогастрального жовчного рефлюксу та концентрацією НР в шлунку хворих, які перенесли часткову гастроектомію і в тих, хто її не мав [38].

Відомо, що жовч є агресивним середовищем стосовно виживання в ній НР. Жовчні кислоти, як правило, інгібують адгезію та ріст НР *in vitro*. Якщо НР дійсно може вижити в жовчних шляхах, він повинен мати захисні механізми, спрямовані проти несприятливого лужного рН жовчі та дії жовчних кислот. Бактеріостатична дія жовчі *in vitro* відрізнялась від подібної *in vivo* тим, що підтверджує наяв-

ність адаптивних можливостей НР [3]. Останні дослідження виявили експресію факторів вірулентності різними видами НР, які можуть дозволити їм вижити в різних середовищах [39]. Доведено, що НР краще виживає у середовищі жовчних кислот, кон'югованих з таурином, ніж з гліцином. Таурин-кон'юговані жовчні кислоти є більш стабільними, ніж гліцин-кон'юговані в кислому середовищі, що може сприяти виживанню НР. Інше дослідження показало, що більш низьке значення рН жовчі було більш сприятливим для виживання НР. Такі стани, як інфекції біліарного тракту іншого генезу, звуження чи обструкція протоки жовчного міхура, гострий холецистит ініціюють зниження рН жовчі, тому різні види *Helicobacter* можуть розглядатись як вторинний фактор у патогенезі гепатобіліарних хвороб [3]. Деякими дослідниками було встановлено, що саме ділянка *cag*-патогенності (*cagPAI*) передбачає патогенність НР стосовно епітеліальних клітин шлунка та гепатобіліарної системи, що вказує на здатність НР до провокування запальних процесів в епітеліальних клітинах жовчовивідних шляхів. Саме *cagA* та *cagE* гени НР асоціюються з патогенезом розвитку гепатобіліарних хвороб [8]. Pellicano R., Mazzaferro V., Grigioni W.F. et al., 2004, стверджують, що різні частинки НР секретують специфічний гепатотоксин, який спричиняє некроз гепатоцитів в тканинній культурі й може бути причетним до пошкодження паренхіми печінки *in vivo* [26]. Дослідження Boonyanugomol W., Chomvarin C., Song J. et al., 2012,

підтверджують той факт, що гама-лутамілтранспептидаза бактерії НР може бути причиною порушення кінетики клітин епітелію гепатобіліарної системи, ініціювати запальні процеси, індуюючи апоптоз та стимулюючи секрецію інтерлейкіну-8 [40].

Окрім безпосереднього впливу на слизову оболонку гепатобіліарної системи з провокацією запальних процесів, НР може бути пусковим фактором у виникненні жовчних каменів. Деякі автори стверджують, що НР та його присутність у жовчі та стінці проток свідчать про важливу роль НР у виникненні холестеринових та інших конкрементів жовчного міхура та холедохолітазу [41, 42].

Спроби культивувати бактерії, виділені з холестеринових жовчних каменів, часто виявляються невдалими, ймовірно через те, що ріст каменів займає багато часу, впродовж якого бактерії можуть ушкоджуватися або гинути. Тим більше, існують дослідження інфекційних агентів, які відіграють роль у патогенезі формування жовчних каменів. Прийнято вважати, що бактерії приймають участь у формуванні пігментних каменів, але точні механізми каменеутворення залишаються неясними. Глюкуронідаза, яку виробляють деякі *Enterobacteriaceae*, може декон'югувати білірубін диглюкуронід і привести до преципітації білірубінату кальцію та формуванню каменів [3]. Деякі вчені, застосувавши ПЛР, ідентифікували бактеріальні агенти в жовчних каменях, а *E. coli* та *Pseudomonas* були визначені причинним фактором в патогенезі формуван-

ня каменів [4]. Leung J.W., Sung J.Y., Costerton J.W., 1989, знайшли бактерії на внутрішній поверхні зрізу 84% пігментних жовчних, але не холестеринових каменів за допомогою електронної мікроскопії [43]. У своєму дослідженні Jin-Woo Lee, Don Haeng Lee, Jung Il Lee et al., 2010, виділили бактеріальну ДНК із зразків каменів, жовчі та слизової жовчного міхура і ідентифікували ДНК частинок *Helicobacter*: 27,7 % – в слизовій оболонці жовчного міхура, 25 % – в жовчі і 11,4 % – в камінні жовчного міхура за допомогою НР родоспецифічних маркерів. Більшість з них були підтверджені як НР за допомогою методу секвенування ДНК [4]. Попередні дослідження вказують на важливу роль бактеріальної інфекції в формуванні коричневих пігментних жовчних каменів і на те, що формування чистих холестеринових каменів, в основному, залежить від насиченості та розчинності холестерину. На даний час бактеріальна інфекція розглядається як фактор преципітації в формуванні жовчних каменів. Як зазначалось, останні дослідження виявили присутність частинок НР в гепатобіліарній системі [3]. Дослідження N. Figura, F. Cetta, M. Angelico et al., 1998, теж вказувало на причетність НР як преципітуючого фактору у формуванні жовчних каменів, виявивши антитіла до НР в жовчі хворих на жовчнокам'яну хворобу [44]. Також повідомлялось про присутність НР в рефлюксній жовчі та його зв'язок з утворенням каменів у жовчному міхурі [3]. Натомість, Chen W., Li D., Cannan R.J., Stubbs R.S., 2003, стверджу-

ють, що присутність частинок НР не є важливим фактором формування каменів. Результати їх досліджень не виключають спроможності НР виступати в процесі утворення конкрементів в ролі кофактора [41]. Маркери гелікобактеріальної інфекції були виявлені в змішаних каменях жовчного міхура та в коричневих каменях загального жовчного протоку, але не в чорних або виключно холестеринових каменях. Jin-Woo Lee, Don Haeng Lee, Jung Il Lee et al., 2010, розглядають бактеріальну інфекцію як важливий преципітуючий фактор в патогенезі формування саме змішаних холестеринових каменів, оскільки бактеріальна ДНК була виявлена в 69,4% змішаних холестеринових каменів в порівнянні з лише 10% чистого холестеринового каміння [3]. Отже, роль бактеріальної інфекції у формуванні чистих холестеринових жовчних каменів до цих пір не є чітко визначеною. Підтвердження наявності різних видів бактерій стосувалися змішаних холестеринових жовчних каменів, але подібне рідко повідомлялось стосовно чистих холестеринових жовчних каменів [41, 42]. Натомість, наявність ДНК *Helicobacter pylori* в жовчних каменях була підтверджена за допомогою ПЛР в багатьох дослідженнях [5, 42, 45]. Виявлення НР в жовчі сприяло припущенню, що різні види НР є етіологічними чинниками у формуванні каменів у жовчному міхурі. Іншими причинними факторами є зміни складу β -глюкуронідази та фосфоліпази жовчі, що провокується діяльністю бактерій; надлишкове продукування муцину епітеліальними клі-

тинами жовчного міхура, викликаних продукцією ліпополісахаридів грамнегативними бактеріями; запуск процесу нуклеації шляхом активації імунної системи самою бактерією [4, 7].

Впродовж тривалого часу вивчаються специфічні механізми, за допомогою яких НР може впливати на утворення жовчних каменів. Відомо, що амінопептидаза N в жовчі збільшувала кристалізацію холестерину [3]. Більшість штамів НР також володіють пептидазною активністю, а CagA білок НР має подібний розмір, як і амінопептидаза N. N. Figura, F. Cetta, M. Angelico et al., 1998, довели, що антитіла до НР та CagA антигена можуть збільшувати ризик жовчнокам'яної хвороби [44]. Хоча точний механізм, за допомогою якого бактеріальні інфекції сприяють утворенню холестеринових жовчних каменів не є достеменно відомим. Деякі автори припускають, що бактеріальні біоплівки, які складаються з глікокаліксу, відіграють значну роль в якості фактора нуклеації у формуванні холестеринових жовчних каменів, наприклад, таких як муцин [4].

На даний час вплив ерадикаційної терапії на функцію та діяльність жовчовидільної системи є недостатньо вивченим. Ми знайшли в літературі повідомлення про те, що лікування НР-інфекції з використанням кларитроміцину чи еритроміцину може прискорювати і покращувати стан жовчного міхура [46]. Ці дані підтверджують і результати досліджень Ю.В. Валеевої, О.К. Поздеева, А.М. Хромової та ін. (2010), оскільки

ки штами *H. pylori*, виділені з слизової оболонки жовчного міхура, проявляють чутливість принципово схожу з такою у ізолятів бактерій, виділених з різних порцій жовчі. Виділені штами проявляли чутливість до амоксициліну, кларитроміцину, еритроміцину, ципрофлоксацину [47]. Але дослідження Вахрушева Я.М, Муфаздалової І.В. (2005), вказують на те, що антигелікобактерна терапія може призвести до порушення функціонування гепатобіліарної системи – зниження скоротливої здатності жовчного міхура, поглиблення його гіпомоторики, наростання холестазу. Подібний ефект автори пов'язують з надмірним використанням антацидів, що призводить до зниження кислотності шлункового вмісту та наступного порушення секреторної функції дванадцятипалої кишки, у тому числі й нейроендокринної [14]. Отже, неправильно проведена та малоефективна ерадикаційна терапія теж може бути причиною розвитку холестазу та зростання рівня білірубину крові.

Існують гіпотези про участь імунологічного механізму у виникненні уражень жовчовидільного тракту при НР-інфекції. У формуванні конкрементів жовчного міхура надають велику роль присутності у жовчі антигена НР та антитіл до нього [14]. Nilsson H.O., Taneera J., Castedal M. et al., 2000, у розвитку гепатобіліарних дизфункцій надають значення перехресним реакціям між антитілами до *Helicobacter hepaticus* та антигенами *Helicobacter pylori* [27]. Вважається, що частинки НР окрім впливу на

жовч за допомогою продукції гідролізуючих ферментів можуть спонукати нуклеацію таких білків, як імуноглобуліни, в такому випадку НР або слиз можуть виступати в якості антигена [48, 49, 50].

Отже, у хворих на гастродуоденальну патологію вміст білірубину може зростати під час загострення чи тривалого перебігу хвороби. Дані зміни можуть бути наслідком вторинного холестазу, причиною якого є порушення функціонування дванадцятипалої кишки, дуоденостаз, порушення нейроендокринної функції шлунка та кишківника, впливу НР як інфекційного ушкоджуючого фактору на слизову оболонку жовчовивідних шляхів та жовчного міхура з ініціацією запального процесу, каменеутворення або неправильно підбраної ерадикаційної терапії. Таким чином, у пацієнтів даної групи вміст білірубину може бути своєрідним показником супутньої або коморбідної патології гепатобіліарної зони, вираженості холестазу та запального процесу слизової дванадцятипалої кишки. У свою чергу, вивчення поширеності НР-інфекції за допомогою різноманітних сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження у пацієнтів з патологією гепатобіліарної зони дасть можливість більш точно визначити покази до призначення ерадикаційної терапії.

Література

1. Extragastric diseases and *Helicobacter pylori* / B. C. Roubaud, F. Franceschi, N. Salles, A. Gasbarrini // *Helicobacter*. – 2013. – № 18, Suppl 1. – P. 44–51.
2. Association between *Helicobacter pylori* and liver-to-spleen ratio: a randomized-controlled single-blind study / Z. Doğan, L. Filik, E. B. Lee [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* // 2013. – № 25. – P. 107–110.
3. Leong R. W. L. *Helicobacter* species and hepatobiliary diseases / R. W. L. Leong., j. J. Y. Sung // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2002. – Vol. 16, Issue 6. – P. 1037–1045.
4. Identification of *Helicobacter pylori* in Gallstone, Bile, and Other Hepatobiliary Tissues of Patients with Cholecystitis / Jin-Woo Lee, Don Haeng Lee, Jung Il Lee [et al.] // *Gut and Liver*. – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. 60–67.
5. Identification of *Helicobacter pylori* DNA in Iranian patients with gallstones / S. Farshad, A. Alborzi, S. A. Malek Hosseini [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2004. – № 132. – P. 1185–1189.
6. Multiple displacement amplification of isolated DNA from human gallstones: molecular identification of *Helicobacter* DNA by means of 16S rDNA-based pyrosequencing analysis / I. Nilsson, I. Shabo, J. Svanvik, H. J. Monstein // *Helicobacter*. – 2005. – № 10. – P. 592–600.
7. DNA sequences and proteic antigens of *H. pylori* in cholecystic bile and tissue of patients with gallstones / V. Neri, M. Margiotta, V. de Francesco [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – № 22. – P. 715–720.
8. Molecular analysis of *Helicobacter pylori* virulent-associated genes in hepatobiliary patients / W. Boonyanugomol, C. Chomvarin, B. Sripa [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2012. – № 14. – P. 754–763.
9. Жакун І. Б. Вплив магнітотерапії на загальні неспецифічні адаптаційні реакції у пацієнтів з гіпо-, нормо- та гіперхолестеринемією: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.02 – «Внутрішні хвороби»; / Жакун Ірина Богданівна; Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. – Львів. – 2011. – 20 с.
10. Жакун І.Б. Зміни біохімічних параметрів у пацієнтів з хворобами гастродуоденальної зони під впливом різних методів терапії. / І.Б. Жакун // Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії. – Харків. – 2013. – С. 106.
11. Рустамов М. Н. Эрадикация *Helicobacter pylori* при дуоденальной язве. Возможности использования пробиотиков / М. Н. Рустамов, Л. Б. Лазебник // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2012. – № 4. – С. 30.
12. Иванчо Э.С. Функциональное состояние гепатобилиарной системы у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Э. С. Иванчо // *Врачебное дело*. – 1982. – № 2. – С.23–25.
13. Климанская Н. В. Взаимосвязь сократительной функции желчного пузыря, морфологического состояния слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и ее обсеменности *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Н. В. Климанская, В. Ф. Орловский // *Лікарська справа*. – 1998. – № 8. – С. 79–83.
14. Вахрушев Я. М. Исследование функционального состояния гепатобилиарной системы в динамике лечения больных язвенной болезнью / Я. М. Вахрушев, И. В. Муфаздалова // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2005. – № 2. – С. 44–48.
15. Филимонов Р. М. Применение пелоидотерапии низких температур и экстракта артишока (Хофитола) в комплексном восстановительном лечении дискинезий желчевыводящих путей в санаторно-курортных условиях (предварительное сообщение) / Р. М. Филимонов, Н. С. Дивнич, Н. А. Тимохина // *Гепатология*. – 2005. – № 2. – С. 18–23.
16. Рейнгардт Б.К. Изменения в гепатобилиарной системе у больных язвенной болезнью желудка и хроническим гастродуоденитом / Б.К. Рейнгардт, А.М. Спивак // *Врачебное дело*. – 1984. – № 4. – С.10–13.

17. Современные оценки функционального состояния гепатобилиарной системы при гастродуоденальных заболеваниях у детей / А.В. Мазурин, В.Г. Попов, А. М. Запруднов, В. И. Попов // Педиатрия. – 1981. – № 5. – С. 7–11.
18. Association of the presence of *Helicobacter* in gallbladder tissue with cholelithiasis and cholecystitis / C.P. Silva, J.C. Pereira-Lima, A.G. Oliveira [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2003. – Vol. 41, № 12. – P. 5615–5618.
19. Relation of gallbladder function and *Helicobacter pylori* infection to gastric mucosa inflammation in patients with symptomatic cholecystolithiasis / P. Stathopoulos, B. Zundt, F. W. Spelsberg [et al.] // Digestion. – 2006. – Vol. 73, № 2–3. – P. 69–74.
20. A comparative study of clinicopathological features between chronic cholecystitis patients with and without *Helicobacter pylori* infection in gallbladder mucosa / D. Zhou, W. B. Guan, J.D. Wang [et al.] // PLoS One. – 2013. – № 22. – P. e70265.
21. *Helicobacter pylori* у больных с заболеваниями гепатобилиарной системы / Г. Ш. Исаева [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2009. – № 2. – С. 96–101.
22. Bacteria closely resembling *Helicobacter pylori* detected immunohistologically and genetically in resected gallbladder mucosa / M. Kawaguchi, T. Saito, H. Ohno [et al.] // J. Gastroenterol. – 1996. – № 31. – P. 294–298.
23. The pathological effect of *Helicobacter pylori* infection on liver tissues in mice / Y. Huang, X.F. Tian, X.G. Fan [et al.] // Clin Microbiol Infect. – 2009. – № 15. – P. 843–849.
24. Ferenci P. The importance of *Helicobacter* – beyond the stomach too / P. Ferenci // Acta Med. Austriaca. – 2000. – № 27. – P. 109–111.
25. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human biliary tree and its association with hepatolithiasis / S. J. Myung, M. H. Kim, K. N. Shim [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2000. – № 45. – P. 1405–1412.
26. *Helicobacter* species sequences in liver samples from patients with and without hepatocellular carcinoma / R. Pellicano, V. Mazzaferro, W.F. Grigioni [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2004. – № 10. – P. 598–601.
27. Identification of *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species by PCR, hybridization, and partial DNA sequencing in human liver samples from patients with primary sclerosing cholangitis or primary biliary cirrhosis / H. O. Nilsson, J. Taneera, M. Castedal [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2000. – № 38. – P. 1072–1076.
28. Цуканов В.В. Ассоциация *Helicobacter pylori* и хронического холецистита / В. В. Цуканов, Н. Н. Грищенко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 6. – С. 80–82.
29. *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species in gallbladder and liver of patients with chronic cholecystitis detected by immunological and molecular methods / E. Apostolov, W. A. Al-Soud, I. Nilsson [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2005. – № 40. – P. 96–102.
30. Валеева Ю. В. Выделение ДНК *Helicobacter pylori* и генотипирование штаммов при заболеваниях гепатобилиарной системы / Ю.В. Валеева, О.К. Поздеев, Э.Р. Абузарова: Материалы XXII научно-практической конференции Поволжского региона «Окружающая среда и здоровье населения». – Казань, 2010. – С. 23–26.
31. *Helicobacter pylori*: association with gall bladder disorders in Pakistan / J. Yakoob, M.R. Khan, Z. Abbas [et al.] // Br. J. Biomed. Sci. – 2011. – № 68. – P. 59–64.
32. Detection and partial sequence analysis of *Helicobacter pylori* DNA in the bile samples / T. T. Lin, C. T. Yeh, C. S. Wu, Y. F. Liaw // Dig. Dis. Sci. – 1995. – № 40. – P. 2214–2219.
33. Takuma Y. *Helicobacter pylori* infection and liver diseases / Y. Takuma // Gan. To Kagaku Ryoho. – 2011. – № 38. – P. 362–364.
34. Messini F. *Helicobacter pylori* and hepatobiliary diseases / F. Messini // Clin. Ter. – 2003. – № 154. – P. 55–56.

35. *Helicobacter pylori* accelerates the biliary epithelial cell proliferation activity in hepatolithiasis / T. Kuroki, K. Fukuda, K. Yamanouchi [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2002. – № 49. – P. 648–665.
36. The establishment and characterization of the first canine hepatocellular carcinoma cell line, which resembles human oncogenic expression patterns / S.Y. Boomkens, B. Spee, J. Ijzer [et al.] // *Comp. Hepatol*. – 2004. – №3. – P. 9.
37. *Helicobacter* DNA in bile: correlation with hepato-biliary diseases / C. A. Fallone, S. Tran, M. Semret [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2003. – № 17. – P. 453–458.
38. Kawai Y. Bile acid reflux and possible inhibition of *Helicobacter pylori* infection in subjects without gastric surgery / Y. Kawai, S. Tazuma, M. Inoue // *Dig. Dis. Sci*. – 2001. – № 46. – P. 1779–1783.
39. Hynes S. O. Potential for proteomic profiling of *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* spp. using a ProteinChip array / S. O. Hynes, J. McGuire, T. Wadstrom // *Immunology and Medical Microbiology*. – 2003. – № 36. – P. 151–158.
40. Effects of *Helicobacter pylori* γ -glutamyltranspeptidase on apoptosis and inflammation in human biliary cells / Boonyanugomol W., Chomvarin C., Song J. [et al.] // *American journal of digestive diseases*. – 2012. – № 57(10) – P. 2615–24.
41. Common presence of *Helicobacter* DNA in the gallbladder of patients with gallstone diseases and controls / W. Chen, D. Li, R. J. Cannan, R. S. Stubbs // *Dig. Liver. Dis*. – 2003. – №35. – P. 237–243.
42. *Helicobacter pylori* in the etiology of cholesterol gallstones / B. Abayli, S. Colakoglu, M. Serin [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol*. – 2005. – № 39. – P. 134–137.
43. Bacteriological and electron microscopy examination of brown pigment stones / J. W. Leung, J. Y. Sung, J. W. Costerton // *J. Clin. Microbiol*. – 1989. – № 27. – P. 915–921.
44. 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? / N. Figura, F. Cetta, M. Angelico [et al.] // *Dig. Dis. Sci*. – 1998. – № 43. – P. 854–862.
45. Identification of *Helicobacter pylori* DNA in human cholesterol gallstones / H. J. Monstein, Y. Jonsson, J. Zdolsek, J. Svanvik // *Scand. J. Gastroenterol*. – 2002. – № 37. – P. 112–119.
46. Acalovschi M. Oral clarithromycin enhances gallbladder emptying induced by a mixed meal in healthy subjects / M. Acalovschi, D. L. Dumitrascu, C. Hagi // *Eur. J. Intern. Med*. – 2002. – № 13. – P. 104–107.
47. Морфологические изменения слизистой оболочки желчного пузыря при воспалительных заболеваниях на фоне инфицирования *Helicobacter pylori* / Ю. В. Валеева, О. К. Поздеев, А. М. Хромова и др.: Материалы XXII научно-практической конференции Поволжского региона «Окружающая среда и здоровье населения». – Казань, 2010. – С. 26–29.
48. *Helicobacter pylori* in the bile could play a facilitating role in the pathogenesis of some types of gallstones / F. Cetta, N. Figura, G. Montalto [et al.] // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 118, Issue 4, Part 1. – P. A7.
49. Pigment gallstone pathogenesis: slime production by biliary bacteria is more important than beta-glucuronidase production / L. Stewart, R. Ponce, A. L. Oesterle [et al.] // *J. Gastrointest. Surg*. – 2000. – № 4. – P. 547–553.
50. The role of bacteria in gallstone pathogenesis / A. Swidsinski, S. P. Lee // *Front. Biosci*. – 2001. – № 6. – P. 93–103.