

ХЕЛИКОБАКТЕРЫ В ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА

Поздеева А.О.¹, Поздеев О.К.^{1,2}, Валеева Ю.В.², Сайфутдинов Р.Г.¹

¹ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Казань;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Казань, e-mail: val_iulia@mail.ru

В обзоре рассмотрены бактерии рода *Helicobacter*, отличные от *H. pylori*, колонизирующие желчевыводящие пути и желчный пузырь различных животных. Проанализированы механизмы, обуславливающие способность бактерий вызывать различные поражения гепатобилиарной системы у своих природных хозяев. Показано, что повреждающее действие бактерий реализуется как через непосредственное действие цитотоксинов, так и опосредованно, через стимуляцию местного воспалительного ответа. Приведены данные по высокой частоте обнаружения данных микроорганизмов у лиц, страдающих различными формами патологии гепатобилиарной системы. Показано, что её колонизация «внежелудочными» хеликобактерами происходит восходящим путем из 12-перстной кишки через желчевыводящие пути посредством дуоденально-билиарного рефлюкса. В частности, микроорганизмы были выявлены у пациентов, страдающих циррозами печени, желчекаменной болезнью, аутоиммунными поражениями гепатобилиарной системы, при первичных гепатоцеллюлярных карциномах. Довольно часто их обнаруживали в биоптатах экзокринных и нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, а также в образцах, полученных от пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии поджелудочной железы. Несмотря на довольно ограниченный объем данных, можно полагать, что в основе возможного участия «внежелудочных» хеликобактеров в патогенезе лежит способность микроорганизмов поддерживать хроническое воспаление в поражённых тканях.

Ключевые слова: хеликобактеры, отличные от *H. pylori*, заболевания гепатобилиарной системы.

HELICOBACTERS IN HUMAN HEPATOBILIARY SYSTEM DISEASES

Pozdeeva A.O.¹, Pozdeev O.K.^{1,2}, Valeeva J.V.², Saifutdinov R.G.¹

¹Kazan state medical academy, Kazan

²Kazan state medical university, Kazan, e-mail: val_iulia@mail.ru

Helicobacter species, other than *H. pylori*, which may colonize the biliary tract and gallbladder of different animals, have been considered. The mechanisms that contribute the ability of these bacteria to induce various diseases of hepatobiliary system in their natural hosts have been discussed. The pathological action of bacteria implemented through direct action of cytotoxins and indirectly, through stimulation of the local inflammatory response has been shown. The evidence about the high frequency of detection of these microorganisms in individuals, suffering from various forms of pathology of the hepatobiliary system has been presented. The ability of such «non-gastric» helicobacters to colonize hepatobiliary system realizes thorough ascended upward from duodenum via duodeno-biliary reflux. Such microorganisms in patients with cirrhosis of the liver, gallbladder diseases, autoimmune lesions of the hepatobiliary system, primary hepatocellular carcinomas have been identified. They often in biopsies of exocrine and neuroendocrine tumors of the pancreas, as well as in samples from patients with multiple pancreatic endocrine neoplasia syndrome have been found. Despite the relatively limited volume of data it can be assumed that the possible involvement of «nongastric» helicobacters in the pathogenesis bases on the ability of microorganisms to maintain chronic inflammation in the affected tissues.

Keywords: *Helicobacter* species «other than *H. pylori*», hepatobiliary diseases.

Буквально сразу же после организации рода *Helicobacter* появилась информация о способности его представителей вызывать заболевания гепатобилиарной системы у животных. Первыми были получены данные о возможной связи инфицирования *H. hepaticus* и развитием злокачественных образований у грызунов. Было установлено, что бактерии входят в состав кишечной микрофлоры мышей, но у чувствительных инбредных животных способны вызывать хронический гепатит, гепатомегалию и избыточную пролиферацию

эпителия желчевыводящих путей. У мышей линии A/JCr экспериментальное заражение *H. hepaticus* с аномально высокой частотой приводило к развитию гепатоцеллюлярной карциномы [45]. Авторы предположили, что онкогенный эффект может быть связан с инвазией микроорганизмов в эпителий желчевыводящих путей либо действием их метаболитов, в том числе через индукцию местного воспалительного ответа, приводящего как к местным, так и системным нарушениям.

Морфологически *H. hepaticus* представлен извитыми палочками-амфитрихами с двумя жгутиками, расположенными на полюсах клетки. Микроорганизмы не способны к синтезу уреазы, не растут при 42 °С и трудны для культивирования *in vitro*. Интересной особенностью *H. hepaticus* является способность к выработке уреазы, что «роднит» этот вид с «желудочными» хеликобактерами [12].

Позднее также была установлена способность *H. rodentium*, *H. bills* и *H. pullorum* вызвать аналогичные заболевания гепатобилиарной системы (ГБС) у различных мелких млекопитающих [24; 37]. В свою очередь сообщения об обнаружении этих микроорганизмов у пациентов с различными заболеваниями гепатобилиарной системы также не заставили себя долго ждать. Одним из первых стало исследование J.G. Fox с соавт. (1998), обнаруживших ДНК *H. bilis*, *H. pullorum* и *H. rappini* в 13 из 23 образцов желчи и в 9 из 23 образцов биоптатов желчного пузыря больных хроническим холециститом [16]. О. Ananieva и соавт. (2002) обнаружили статистически достоверное увеличение титров антител к поверхностным антигенам *H. bilis*, *H. hepaticus* и *H. pullorum* среди пациентов с хроническими заболеваниями печени по сравнению со здоровыми лицами. Аналогичные результаты в разнице между титрами антител к *H. hepaticus* и *H. bilis* у больных с хроническими заболеваниями ГБС и у здоровых волонтеров [43].

Можно полагать, что колонизация ГБС «внежелудочными» хеликобактерами происходит восходящим путем из 12-перстной кишки через желчевыводящие пути посредством дуоденально-билиарного рефлюкса. Ранее такой механизм проникновения уже был установлен для *H. pylori* у больных с различными заболеваниями ГБС. В то же время желчь является агрессивной средой для этих бактерий, что подтверждено *in vitro* [18] и *in vivo* [6]. В частности, показано, что холецистэктомия нередко приводит к увеличению уровней обсемененности слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки *H. pylori* [6]. Определенное влияние на колонизацию ГБС хеликобактерами оказывают индивидуальные различия в бактерицидных свойствах желчи, а также наличие патологий желчевыводящих путей, способствующих их нарушениям. На эволюционную способность микроорганизмов инфицировать желчевыводящие пути указывает тот факт, что *H. hepaticus* сохраняет жизнеспособность при высоких концентрациях желчных кислот, а также успешное

выделение культур этих микроорганизмов из желчи и биоптатов желчного пузыря пациентов [33].

Циррозы печени. Факт обнаружения ДНК *H. pylori* в паренхиме печени стимулировал поиск подтверждений гипотезы о возможной связи инфицирования (ЭГХ) с развитием циррозов печени. Было показано, что у пациентов с хроническими заболеваниями печени титры антител к антигенам *H. bilis* и *H. hepaticus* намного превышали таковые у здоровых лиц. В частности, N.O. Nilsson с коллегами (2003) выявили присутствие IgG к антигенам *H. hepaticus* в периферической крови 39% пациентов с циррозами печени [33]. Также бактерии были выделены из тканей печени пациентки, страдающей циррозом на фоне болезни Вестфал-Вильсона-Коновалова [30]. (Если это болезнь патологии церулоплазмينا, то клиницисты ее называют болезнью Вильсона-Коновалова.)

В то же время механизмы повреждения гепатоцитов при инфицировании *H. hepaticus* остаются до конца не изученными. Установлено наличие у *H. hepaticus* лектиновых адгезинов-гемагглютининов, специфичных к сиаловым рецепторам на поверхности клеток паренхимы печени, обуславливающих микробную колонизацию [20]. В геноме бактерий выделен «остров патогенности» HHGI1. Пути передачи и его роль остаются до конца не изученными, но показано, что штаммы *H. hepaticus*, у которых отсутствует HHGI1, лишены вирулентных свойств и не способны вызывать поражения печени и кишечника у мышей. «Остров патогенности» HHGI1 *H. hepaticus* содержит кластер 11 идентифицированных генов, гомологичных сердцевинному компоненту секрети VI типа (T6SS), включая *vgrG1* (HH0242), *hcp* (HH0243), *vasa* (HH0245), *vasB* (HH0244), *vipA*, *vipB* (HH0248, HH0247), *icmH*, *icmF* (HH0251, HH0252), *fha* (HH0253) и *vase* (HH0250) [17]. Кроме того, повреждения гепатоцитов могут быть связаны с непосредственным действием токсических метаболитов, выделяемых бактериями в ходе их жизнедеятельности. В частности, *H. hepaticus* продуцирует токсин CDT, являющийся Ca^{2+} - и Mg^{2+} -зависимой нуклеазой [48]. Его активность реализуется через блокаду клеточного цикла, аномальное накопление актина в цитоскелете, увеличение гепатоцитов в объеме с последующим их разрушением [25]. Также показано, что инкубирование клеток INT407 с рекомбинантным CDT *H. hepaticus* в течение 12-24 часов стимулирует взаимодействие проапоптозного протеина Вах с митохондриальной мембраной в контактном сайте, что вызывает высвобождение цитохрома *c* и апоптоз-индуцирующего фактора AIF. Цитохром *c* и AIF активируют каспазы 3/7 и 9, что приводит к запуску апоптоза по митохондриальному пути. Действие второго, так называемого гранулирующего, цитотоксина (*granulating cytotoxin*) *in vitro* характеризуется появлением «зернистости» цитоплазмы в пораженных гепатоцитах [41]. Показано, что его активность медирует синтез CDT [49].

Также повреждающее действие бактерий реализуется и опосредованно, через стимуляцию местного воспалительного ответа. С одной стороны — за счет повреждающего действия цитотоксинов, с другой — липополисахарид (эндотоксин) бактерий инициирует синтез целого комплекса провоспалительных субстанций. Наконец, контакт с рецепторным аппаратом эпителия желчевыводящих путей и протоков индуцирует синтез интерлейкинов и других цитокинов. Суммарно действия этих стимулов resultируются в развитии локального воспаления [11].

Первоначально *H. bilis* был идентифицирован как вид, патогенный для мышей, и в настоящее время он входит в группу ЭГХ, вызывающих заболевания у грызунов (также включает *H. hepaticus*, *H. muridarum*, *H. rodentium*, *H. typhlonicus* и др.). Морфологически *H. bilis* представлен извитыми бактериями, снабженными 3-14 биполярно расположенными жгутиками, окруженными чехлами, а также периплазматическими фибриллами, спирально обернутыми вокруг тела бактерии. В отличие от *H. hepaticus* бактерии способны к синтезу уреазы. Способность *H. bilis* к адгезии на гепатоцитах обусловлена наличием лектиновых адгезинов-гемагглютининов, специфичных к сиаловым рецепторам на поверхности клеточ-мишеней [20]. Основными факторами патогенности бактерий являются экзотоксин CDT, эндотоксин и высокая инвазивная активность [2]. Прочие факторы, обуславливающие возможное участие *H. bilis* в развитие циррозов, остаются не изученными, но, как было указано выше, антитела к антигенам *H. bilis* были обнаружены у подобных пациентов [30].

Следует отметить, что данные, демонстрирующие факт инфицирования ЭГХ больных с циррозами печени, нельзя рассматривать как окончательные. Эти исследования выполнены на небольшой группе пациентов, страдающих к тому же сопутствующими заболеваниями. Ряд исследователей предполагает, что инфицирование хеликобактерами на фоне заражения вирусом гепатита С (ВГС) может играть роль кофактора в развитии более тяжелых исходов течения хронического гепатита. А. Ponzetto с соавт. (2000) выявили наличие антител к *H. pylori* у 77% больных циррозом печени, инфицированных ВГС, при этом среди здоровых лиц они были обнаружены у 59% обследованных. Аналогичные результаты были получены R. Pellicano с соавт. (2000), S.J. Konturek и др. (2003) и P. Stalke с соавт. (2005), установившими преобладание более тяжелых исходов в виде циррозов, по сравнению с контрольными группами, среди больных вирусными гепатитами, инфицированных *H. pylori*. Что касается роли ЭГХ, то V. Lonngren и др. (2009), изучая наличие антител к поверхностным антигенам ЭГХ среди лиц, инфицированных ВГС, установили, что у 18% обследованных присутствовали антитела к *H. pullorum*, а у 8% пациентов — к *H. bills*. Здоровые лица были серонегативными [26]. M. Rocha с соавт. (2005) установили наличие ДНК ЭГХ в биоптатах печени у 68% пациентов с циррозами печени, инфицированных ВГС. При этом у больных с циррозами, но без ВГС-

инфекции, ДНК бактерий была обнаружена лишь у 4,2% обследованных. Исследование здоровых лиц выявило ДНК ЭГХ у 3,5%. К сожалению, авторам не удалось точно идентифицировать их видовую принадлежность, и они ограничились их определением как *H. pullorum*-подобных [38]. Вполне можно предположить, что токсические метаболиты и липополисахариды ЭГХ способны не только повреждать гепатоциты, но и стимулировать и поддерживать хроническое воспаление в печени.

Таким образом, к настоящему времени информация об обнаружении ЭГХ у пациентов, инфицированных ВГС, достаточно скудная. Поэтому делать какие-либо определенные умозаключения относительно синергизма патогенного воздействия при инфицировании ВГС и ЭГХ на паренхиму печени в настоящее время представляется преждевременным.

Первичная гепатоцеллюлярная карцинома. Международным агентством по изучению рака (IARC) в 1994 г. *H. pylori* был отнесен к канцерогенам I класса. Принимая во внимание канцерогенные свойства *H. pylori* было высказано предположение и о возможном участии ЭГХ в патогенезе злокачественных заболеваний. К настоящему времени известно множество исследований, проведенных методом «случай-контроль», выявивших наличие ДНК ЭГХ в тканях печени пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Это заболевание является достаточно распространенной онкопатологией, и ежегодно в мире регистрируют 500 тыс. - 1 млн новых случаев. Одним из основных этиологических факторов, предрасполагающих к ее развитию, IARC признает ВГС, в меньшей степени риск развития ГЦК имеют лица, инфицированные вирусом гепатита В. Среди ЭГХ, ДНК которых наиболее часто выявляют у подобных пациентов, идентифицированы *H. bills* и *H. hepaticus*. Также генетический материал бактерий обнаружен в метастазах опухоли толстой кишки, диссеминировавших в печень [35]. С. Verhoef с соавт. (2003) установили, что колонизация желудка хеликобактерами прямо связана с развитием гепатокарцином, что реализуется либо через непосредственную колонизацию желчевыводящих путей, либо через секрецию токсинов популяцией, дислоцированной в желудке. Однако видовая принадлежность бактерий не была установлена [42].

Позднее была предпринята попытка установить этиологическую значимость *H. pylori* и ЭГХ в развитии ГЦК с привлечением широкого набора тестов (выделение чистой культуры, электронная микроскопия, ПЦР, гибридизация ДНК *in situ*, секвенирование ДНК). ДНК хеликобактеров была обнаружена у 60,7% пациентов. Идентификация *H. pylori* по наличию генов *vacA* и *cagA* показала присутствие бактерий только в 3 случаях гепатокарцином. При этом отмечено существенное доминирование кокковидных морфотипов [46].

До настоящего этиологическая значимость ЭГХ в патогенезе ГЦК остается предметом

дискуссии, т.к. разными авторами получены весьма разноречивые результаты [36]. В частности, Y. Huang с соавт. (2004) сообщили об обнаружении ДНК этих бактерий в биоптатах печени пациентов с ГЦК при отсутствии таковой в образцах, полученных от здоровых добровольцев [19]. С другой стороны, была выявлена корреляция между находками ДНК ЭГХ у пациентов с циррозами и отсутствие таковой у пациентов с ГЦК [38]. В исследовании J. Yang с соавт. (2013) высокие титры IgG к антигенам *H. hepaticus* были обнаружены у 50,0% обследованных пациентов с первичной ГЦК. В то же время их присутствие было выявлено лишь у 7,7% больных с доброкачественными опухолями печени и 6,3% здоровых лиц. В девяти образцах (36,0%) биоптатов тканей печени, полученных от серопозитивных пациентов, обнаружен ген 16S рРНК *H. hepaticus*. При этом в четырех образцах обнаружен ген *cdtB*, кодирующий синтез СДТ, тогда как в группе обследованных с доброкачественными опухолями печени и здоровых лиц обнаружить его не удалось [47].

Относительно значения ЭГХ в развитии ГЦК высказано несколько предположений. Их роль связывают со способностью микроорганизмов поддерживать хроническое воспаление через индукцию секреции цитокинов, способствующее дальнейшему повреждению гепатоцитов [28], другие - через непосредственное влияние цитотоксинов бактерий, действующих подобно ДНКазам [13]. С другой стороны, обнаружение ДНК микроорганизмов, при отсутствии выделения культур ЭГХ, вызывает некоторые сомнения в реальном значении инфицирования ЭГХ и сохранении ими жизнеспособности в паренхиме печени [39].

Тем не менее высокая частота обнаружения генетического материала и антигенов ЭГХ при гепатокарциномах не позволяет отбросить подозрения о высокой вероятности участия этих бактерий с развитием болезней злокачественного роста гепатобилиарной системы, что требует дальнейших исследований.

Желчекаменная болезнь. Принято считать, что образование конкрементов в желчевыводящих путях обусловлено нарушением обмена холестерина и/или билирубина. Окончательно механизмы холелитиаза не выяснены, т.к. от образования ядра до формирования конкрементов проходит достаточно много времени, что затрудняет наблюдение за этим процессом в динамике. Среди существующих теорий литогенеза одна предполагает участие микроорганизмов в образовании камней, основываясь на многочисленных данных обнаружения микроорганизмов в желчи и желчных камнях [1]. Известно, что важное значение в образовании камней играет перенасыщение желчи холестерином, что само по себе сопровождается замедленной эвакуацией желчи из желчного пузыря, т.к. диффузия холестерина в плазматические мембраны гладкомышечных клеток приводит к нарушению сократительной способности [9]. Кристаллизация холестерина

проходит под контролем белковых промоторов и ингибиторов. К промоторам относят гликопротеины, содержащиеся в желчи, фосфолипазу С, иммуноглобулины классов А и М, трансферрин и др. В желчи пациентов, страдающих холелитиазом, обнаружена аминоксидиназа М.м. 130 кДа, медирующая кристаллизацию холестерина [32].

Что касается хеликобактеров, то для *H. pylori* показано, что 90% штаммов синтезируют белок CagA, гомологичный этому ферменту [3]. Кроме того, усиление литогенеза может стимулировать выделение провоспалительных цитокинов и аккумуляция микробных антигенов, подавляющих экспрессию гепатобилиарных генов, например *tuc*. Определенное значение имеют антитела к *H. pylori*, содержащиеся в желчи и повышающие кристаллизацию холестерина [10]. К настоящему времени имеется достаточно много данных по выделению различных представителей рода *Helicobacter* из желчи пациентов с различными патологиями гепатобилиарной системы, а также клинически здоровых лиц. Потенциальная значимость хеликобактеров в литогенезе была изучена в различных исследованиях. С применением различных методов (ПЦР, обнаружение антител, выделение культур микроорганизмов) в различном клиническом материале (кровь, желчь, слизистая желчного пузыря), полученном от пациентов с желчекаменной болезнью, установлено присутствие *H. bilis* [28], *H. pullorum* [22], *H. hepaticus* [10] и *H. ganmani* [7]. Установлено, что инфицирование *H. hepaticus* утраивает вероятность развития холелитиаза [50]. При этом частота обнаружения ДНК ЭГХ в биоптатах желчного пузыря была достаточно вариабельной: в Чили она составила 39% [15], тогда как в Германии не превышала 2% [5]. Эти несоответствия могли быть связаны с географическими различиями, социально-гигиеническими условиями и, соответственно, различной распространенностью ЭГХ, а также с применением разных методов исследования.

Очевидно, что персистенция различных микроорганизмов, в том числе и хеликобактеров, в желчи вызывает хронический воспалительный ответ, что включает бактерии в процесс формирования камней [1; 8]. На участие ЭГХ в патогенезе холелитиаза также указывают данные об усилении пролиферации эпителия желчного пузыря при инфицировании этими бактериями, тогда как в неинфицированном эпителии уровень пролиферации значительно ниже [23]. Определенную роль в поддержании воспалительного процесса играет способность бактерий инвазировать в гепатоциты.

Особый интерес привлекают исследования, моделирующие процесс камнеобразования *in vitro* с возможным участием ЭГХ. Belzer С. с коллегами (2006) после высева различных видов уреазоположительных и уреазотрицательных хеликобактеров на агар с Ca^{2+} наблюдали выпадение осадка Ca^{2+} в присутствии уреазоположительных *H. pylori*, *H. hepaticus*, *H. bilis* и *H. mustaelae*, что может свидетельствовать об их значении в

формировании камней [4]. На возможность колонизации могут оказывать влияние различные факторы: индивидуальные различия в концентрации желчных кислот и солей, присутствие особых поверхностных структур для адгезии микроорганизмов. Жизнеспособность хеликобактеров в желчи подтверждается успешным выделением этих микроорганизмов из ткани печени и желчного пузыря [12]. Вероятно, основной путь колонизации восходящий — из 12-перстной кишки в желчные протоки через сфинктер Одди, но также имеются сообщения о выделении хеликобактеров из крови при бактериемии, что допускает вероятность гематогенной транслокации [34].

Следует подчеркнуть, что обнаружение ЭГХ в желчи, печени и ткани желчных протоков и пузыря не является прямым доказательством участия этих микроорганизмов в патогенезе желчекаменной болезни. Поэтому в настоящее время нет оснований отводить хеликобактерам ведущую роль в развитии холелитиаза у человека. Отмечено, что снижение рН желчи способствует выживанию в ней различных микроорганизмов. Можно полагать, что повышение кислотности желчи, имеющее место при холециститах и желчекаменной болезни, способствует колонизации различных микроорганизмов, приводящей к развитию либо поддерживающей воспаление в желчевыводящих путях.

Аутоиммунные заболевания гепатобилиарной системы. Типичными проявлениями подобных патологий являются первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и первичный билиарный цирроз печени неинфекционной природы. Этиология этих хронических поражений печени остается до конца неясной, но большинство авторов ведущую роль в их развитии отводит аутоиммунным процессам. При исследовании биоптатов печени, полученных от подобных больных методами ПЦР, ДНК гибридизации и ДНК секвенирования, в 20 были обнаружены бактерии рода *Helicobacter*, а 9 были положительны на ДНК *H. pylori*. Кроме того, присутствие хеликобактеров обнаружено в купферовских клетках [44]. У пациентов с ПСХ I. Nilsson и др. (2003) установили присутствие антител (АТ) к антигенам (АГ) *H. pullorum* (38%), *H. bills* (22%) и *H. hepaticus* (25%). Аналогичные результаты были получены при исследовании периферической крови больных аутоиммунным гепатитом: у 30% пациентов обнаружены АТ к АГ *H. pullorum*, у 22% к *H. bills* и у 12% к *H. hepaticus*. При этом у подобных пациентов были выявлены достоверно более высокие уровни щелочной фосфатазы и удлинение протромбинового времени. Уровни общего билирубина оставались аналогичными таковым у здоровых лиц. Наконец, при исследовании сывороток больных с хроническими заболеваниями печени и желчевыводящих путей в Эстонии были обнаружены антитела к *H. bilis*, *H. hepaticus* и *H. pullorum*, что указывает на участие «кишечных» хеликобактеров в патогенезе подобных поражений [44]. Необходимо признать, что во всех подобных исследованиях изучалась сравнительно небольшая выборка больных и их результаты нельзя

расценивать как окончательные.

Заболевания поджелудочной железы. В настоящее время предметом обсуждения является предположение о возможном участии бактерий рода *Helicobacter* в развитии заболеваний поджелудочной железы. При этом фокус основной дискуссии направлен на изучение их онкогенного потенциала в контексте развития рака поджелудочной железы. В ряде исследований у подобных больных выявлены высокие титры АТ к АГ *H. pylori* [40]. Что касается роли ЭГХ, то R. Jenawski и др. (2010) не удалось обнаружить ДНК хеликобактеров в панкреатическом соке и тканях поджелудочной железы у пациентов с аденокарциномами поджелудочной железы [49]. Тогда как Н.О. Nilsson с соавт. (2006) обнаружили ДНК микроорганизмов в 75% образцов биоптатов экзокринных и в 57% нейроэндокринных опухолей, а также в 60% образцов, полученных от пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии [29]. Предложены несколько механизмов реализации онкогенного потенциала хеликобактеров, но, к сожалению, ни один из них не подтвержден на молекулярном уровне. В то же время не следует отрицать принципиальную способность этих бактерий индуцировать различные аутоиммунопатологии, что показано при заболеваниях гепатобилиарной системы. В этом плане также высказано предположение о возможной роли хеликобактеров в патогенезе аутоиммунного панкреатита, но до настоящего времени ему нет очевидных доказательств [29].

Приведенные сведения указывают на высокий интерес различных исследовательских групп к изучению роли ЭГХ в развитии гепатобилиарных патологий у человека, и в ближайшее время можно ожидать новые открытия. Учитывая тот эффект, который оказало изучение этиологической значимости *H. pylori* в патогенезе заболеваний желудка и 12-перстной кишки на развитие современной гастроэнтерологии, нечто подобное можно ожидать и при дальнейшем изучении патогенного потенциала хеликобактеров, отличных от *H. pylori*.

Список литературы

1. Abeysuriya V., Deen K.I., Wijesuriya T., Salgado S.S. Microbiology of gallbladder bile in uncomplicated symptomatic cholelithiasis // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* — 2008. — Vol. 7. — N 6. — P. 633-637.
2. Andersen L.P. New *Helicobacter* species in humans. *Dig Dis.* — 2001. — 19 (2):112-5.
3. Apostolov E. 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. — N 1. — P. 96-102.

4. Belzer C., Kusters J.G., Kuipers E.J., van Vliet A.H. Urease induced calcium precipitation by *Helicobacter* species may initiate gallstone formation. // *Gut*. — 2006. — Vol.55. — N11. — P.1678-1679.
5. Bohr U.R. et al. Low prevalence of *Helicobacteraceae* in gall-stone disease and gall-bladder carcinoma in the German population // *Clin Microbiol Infect*. — 2007. — Vol. 13. — N 5. — P. 525–531.
6. Caldwell M.T. et al. *Helicobacter pylori* infection increases following cholecystectomy // *Ir J Med Sci*. — 1995. — Vol. 164. — N 1. — P. 52-55.
7. Casswall T.H. et al. *Helicobacter* species DNA in liver and gastric tissues in children and adolescents with chronic liver disease // *Scand J Gastroenterol*. — 2010. — Vol. 45. — N 2. — P. 160–167.
8. Chen D.F. et al. *H pylori* are associated with chronic cholecystitis // *World J Gastroenterol*. — 2007. — Vol. 13. — N 7. — P. 1119-1122.
9. Chen Q., Amaral J., Biancani P., Behar J. Excess membrane cholesterol alters human gallbladder muscle contractility and membrane fluidity // *Gastroenterology*. — 1999. — Vol. 116. — N 3. — P. 678-685.
10. Chen W., Li D., Cannan 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. — N 4. — P. 237-243.
11. Chien C.C. et al. Identification of homologues and cytolethal distending toxin activity in enterohepatic *Helicobacter* spp. // *J Med Microbiol*. — 2000. — Vol. 49. — N 6. — P. 525–534.
12. de Magalhães Queiroz D.M., Santos A. Isolation of a *Helicobacter* strain from the human liver // *Gastroenterology*. — 2001. — Vol.121. — N4. — P.1023-1024.
13. Fox J.G. et al. Gut microbes define liver cancer risk in mice exposed to chemical and viral transgenic hepatocarcinogens // *Gut*. — 2010. — Vol.59. — N1. — P.88–97.
14. Fox 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. — N5. — P.1238–1245.
15. Fox J.G. et al. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis. // *Gastroenterology*. — 1998. — Vol.114. — N.4. — P.755–763.
16. Fox J.G. et al. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis // *Gastroenterology*. — 1998. — Vol.114. — N4. — P.755–763.
17. Ge Z. et al. *Helicobacter hepaticus* HHG11 is a pathogenicity island associated with typhlocolitis in B6.129-IL10 tm1Cgn mice // *Microbes Infect*. — 2008. — Vol.10. — N7. — P.726–733.

18. Hänninen M.L. Sensitivity of *Helicobacter pylori* to different bile salts. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 1991. – Vol.10. – N6. – P.515-518.
19. Huang Y, Fan XG, Wang ZM, Zhou JH, Tian XF, Li N. Identification of helicobacter species in human liver samples from patients with primary hepatocellular carcinoma // *J Clin Pathol.* – 2004. - 57, 12:1273–7.
20. Hynes S.O. et al. Glycoconjugate binding of gastric and enterohepatic *Helicobacter* spp. // *Infect Immun.* – 2003. – Vol.71. – N5. – P.2976– 2980.
21. Jesnowski R. et al. *H. pylori* in autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. // *Pancreatology.* — 2010. — Vol.10. — N4. — P.462-466.
22. Kobayashi T., Harada K., Miwa K., Nakanuma Y. *Helicobacter* genus DNA fragments are commonly detectable in bile from patients with extrahepatic biliary diseases and associated with their pathogenesis // *Dig Dis Sci.* — 2005. — Vol.50. — N5. — P.862–867.
23. Kuroki T. et al. *Helicobacter pylori* accelerates the biliary epithelial cell proliferation activity in hepatolithiasis // *Hepatogastroenterology.* — 2002. — Vol.49. — N45. — P.648-651.
24. Leung R.W., Sung J. Review article: *Helicobacter* species and hepatobiliary diseases. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2002. – Vol.16. – N7. – P.1017-1045.
25. Liyanage N.P. et al. Contribution of *Helicobacter hepaticus* cytolethal distending toxin subunits to human epithelial cell cycle arrest and apoptotic death in vitro. // *Helicobacter.* – 2013. – Vol.18. – N.6. – P.433–443.
26. Lönngren V. et al. High levels of serum antibodies to cell surface proteins of *Helicobacter pullorum* and *Helicobacter pylori* in hepatitis C virus-infected patients. // *Scand J Gastroenterol.* – 2009. – Vol.44. – N4. – P.505-506.
27. Macarthur M., Hold G.L., El-Omar E.M. Inflammation and Cancer II. Role of chronic inflammation and cytokine gene polymorphisms in the pathogenesis of gastrointestinal malignancy. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2004. – Vol.286. – N4. – G515–520.
28. Matsukura N. et al. Association between *Helicobacter bilis* in bile and biliary tract malignancies: *H. bilis* in bile from Japanese and Thai patients with benign and malignant diseases in the biliary tract. // *Jpn J Cancer Res.* — 2002. — Vol.93. — N7. — 842-847.
29. Nilsson H.O., Stenram U., Ihse I., Wadstrom T. *Helicobacter* species ribosomal DNA in the pancreas, stomach and duodenum of pancreatic cancer patients. // *World J Gastroenterol.* — 2006. — Vol.12. — N19. — P.3038-3043.
30. Nilsson I., et al. Increased prevalence of seropositivity for non-gastric *Helicobacter* species in patients with autoimmune liver disease. // *J Med Microbiol.* – 2003. – Vol.52. – Pt. 11. – P.949-953.
31. Nilsson I., et al. Serum antibodies to *Helicobacter hepaticus* and *Helicobacter pylori* in

- patients with chronic liver disease. // *Gut*. – 2000. – Vol.46. – N3. – P.410-414.
32. Offner G.D., Gong D., Afdhal N.H. Identification of a 130-kilodalton human biliary concanavalin A binding protein as aminopeptidase. // *Gastroenterology*. — 1994. — Vol.106. — N3. — P.755-762.
33. Okoli A.S., Raftery M.J., Mendz G.L. Effects of human and porcine bile on the proteome of *Helicobacter hepaticus*. // *Proteome Sci*. – 2012. – Vol.25. – N10. –27. doi: 10.1186/1477-5956-10-27.
34. Orlicek S.L., Welch D.F., Kuhls T.L. Septicemia and meningitis caused by *Helicobacter cinaedi* in a neonate. // *J Clin Microbiol*. — 1993. — Vol.31. — N3. — P.569-571.
35. Pellicano R., et al. *Helicobacter* species sequences in liver samples from patients with and without hepatocellular carcinoma. // *World J Gastroenterol*. – 2004. – Vol.10. – N4. – P.598–601.
36. Pellicano R., Ménard A., Rizzetto M., Mégraud F. *Helicobacter* species and liver diseases: association or causation? *Lancet Infect Dis*. 2008; 8:254–60.
37. Rice J.M. *Helicobacter hepaticus*, a recently recognized bacterial pathogen, associated with chronic hepatitis and hepatocellular neoplasia in laboratory mice. // *Emerg Infect Dis*. – 1995. – Vol.1. – N.4. – P.129–131.
38. Rocha M., et al. Association of *Helicobacter* species with hepatitis C cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma. // *Gut*. – 2005. – Vol.54. –N3. –P.396–401.
39. Rybicka M., et al. Host response to the presence of *Helicobacter* spp. DNA in the liver of patients with chronic liver diseases. // *Pol J Microbiol*. – 2011. – Vol.60. – N2. – P.175-178.
40. Stolzenber-Salomon R.Z., et al. *Helicobacter pylori* seropositivity as a risk factor for pancreatic cancer. // *J Natl Cancer Inst*. — 2001. — Vol. 93. — N12. — P.937-941.
41. Taylor N.S., Fox J.G., Yan L. In vitro hepatotoxic factor in *Helicobacter hepaticus*, *H. pylori* and other *Helicobacter* species. // *J Med Microbiol*. – 1995. – Vol.42. – N1. – P.48–52.
42. Verhoef C., et al. Detection of identical *Helicobacter* DNA in the stomach and in the non-cirrhotic liver of patients with hepatocellular carcinoma. // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2003. – Vol.15. – N11. – P.1171–1174.
43. Vorobjova T. et al. Serum antibodies to enterohepatic *Helicobacter* spp. in patients with chronic liver diseases and in a population with high prevalence of *H. pylori* infection. // *Dig Liver Dis*. – 2006. – Vol.38. – N3. – P.171-176.
44. Wadstrom T., Ljungh A., Willen R. Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis are of infectious origin. // *Gut*. — 2001. — Vol. 49. — N3. — P.454.
45. Ward J.M. 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. – N.16. – P.1222-1227.

46. Xuan S.Y. et al. Helicobacter infection in hepatocellular carcinoma tissue. *World J Gastroenterol.* – 2006. – Vol.12. – N15. – P.2335–2340.
47. Yang J, Ji S, Zhang Y, Wang J. Helicobacter hepaticus infection in primary hepatocellular carcinoma tissue. *Singapore Med J.* 2013 Aug;54(8):451-7.
48. Young V.B., Knox K.A., 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.
49. Young V.B. et al. In vitro and in vivo characterization of *Helicobacter hepaticus* cytolethal distending toxin mutants. // *Infect Immun.* – 2004. – Vol.72. – N5. – P.2521-2527.
50. Zhou D. et al. Are *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species infection associated with human biliary lithiasis? A meta-analysis. // *PLoS One.* 2011. — Vol.6. — N11. — 27390.