

летальных исходов. *Казанский мед. ж.* 2014; 95 (3): 356–361. [Hamitov R.F., Malova A.A., Grigorieva I.V. Community-acquired pneumonia treatment: predictors of fatal outcomes. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 95 (3): 356–361. (In Russ.)]

8. Цинзерлинг А.В., Цинзерлинг В.А. *Современные инфекции: патологическая анатомия и вопросы*

патогенеза. СПб.: Сотис. 2002; 346 с. [Tsinzerling A.V., Tsinzerling V.A. *Sovremennye infektsii: patologicheskaya anatomiya i voprosy patogeneza*. (Modern infections: pathological anatomy and questions of pathogenesis.) Saint Petersburg: Sotis. 2002; 346 p. (In Russ.)]

УДК 616-093/-098: 616.33-002.2: 616.342-002.2: 616-053.5

© 2017 Казакова М.А. и соавторы

ВИДОВОЙ СПЕКТР МИКРОФЛОРЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА И ЕЁ ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Мария Анатольевна Казакова^{1*}, Оскар Кимович Поздеев², Юлия Владимировна Валева¹,
Лидия Григорьевна Морозова², Резеда Абдулахатовна Файзуллина¹

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, Россия

Поступила 16.01.2017; принята в печать 02.05.2017.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-557

Цель. Изучение микробного пейзажа слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и порций жёлчи у детей с патологией верхнего отдела пищеварительного тракта.

Методы. Материалом для исследования служили 69 биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, полученных во время эзофагогастродуоденоскопии, и образцы жёлчи (106 проб), полученные при фракционном дуоденальном зондировании 106 детей. Использовали расширенный набор питательных сред (5% кровяной агар, среды Эндо, Плоскирева и жёлчно-щелочной агар) с последующей биохимической идентификацией, что позволяет выявить широкий спектр обсеменённости аэробными и факультативно-анаэробными микроорганизмами.

Результаты. Установлено, что у детей с изолированными формами хронического гастродуоденита и дисфункциональными нарушениями жёлчного пузыря частота выделения *H. pylori* достоверно выше по сравнению с детьми, у которых есть органические поражения билиарной системы в виде хронического холецистита.

Вывод. Пусковым механизмом развития сочетанной патологии верхних отделов пищеварительного тракта и билиарной системы является инфекционный фактор; при органических холепатиях более распространена микст-инфекция в сочетании с *H. pylori*-инфекцией.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, бактериологический метод, хронический гастродуоденит, сочетанная патология, дети.

SPECIES SPECTRUM OF MICROFLORA OF UPPER DIGESTIVE TRACT MUCOSA AND ITS EFFECT ON THE DEVELOPMENT OF PATHOLOGY IN CHILDREN

M.A. Kazakova¹, O.K. Pozdeev², Yu.V. Valeeva¹, L.G. Morozova², R.A. Fayzullina¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Aim. To study microbial landscape of duodenal mucosa and bile samples from children with disorders of the upper digestive tract.

Methods. The study material included 69 biopsy samples of duodenal mucosa obtained during upper endoscopy and bile samples (106 samples) obtained at fractional duodenal sounding of 106 children. An expanded set of growth media (5% blood agar, Endo's medium, Ploskireva's medium and alkaline bile agar) was used followed by biochemical identification, that allows revealing a wide range of contamination with aerobic and facultative anaerobic microorganisms.

Results. It was found that in children with isolated forms of chronic gastroduodenitis and functional gallbladder disorders the frequency of *H. pylori* detection was significantly higher compared to other children who have organic disease of biliary system in the form of chronic cholecystitis.

Conclusion. Infection is the trigger mechanism for the development of combined pathology of the upper digestive tract and the biliary system; in organic cholepathies mixed infection combined with *H. pylori* infection is more common.

Keywords: *Helicobacter pylori*, bacteriological method, chronic gastroduodenitis, combined pathology, children.

В последние годы всё большее внимание исследователей привлекает вопрос о роли бактериохолии в возникновении заболеваний билиарной системы. Высказывают мнение, что небольшое количество микроорганизмов из кишечника постоянно попадает в жёлчь в результате дуоденобилиарного рефлюкса либо энтерогепатобилиарным путём [1]. В физиологических условиях их

избыточное размножение сдерживают бактерицидные свойства жёлчных кислот.

Нарушение оттока жёлчи при функциональных нарушениях жёлчных путей или их обтурации способствует развитию в них воспалительного процесса, снижает активность жёлчных кислот и увеличивает степень микробной обсеменённости. Спектр микроорганизмов, выделенных из жёлчи при различных заболеваниях, постоянно расширяется, что в первую очередь обу-

словлено совершенствованием методов их идентификации. В этом плане представлял интерес *Helicobacter pylori*, уже почти 30 лет находящийся в центре внимания гастроэнтерологов. Опубликованы сотни исследований о возможной связи этих бактерий при многих заболеваниях желудочно-кишечного тракта [2].

Многие из них, к сожалению, выглядят как научные спекуляции, но также немало данных, обоснованно позволяющих расширить «сферу влияния» *H. pylori* на здоровье человека [2–5]. В частности, к настоящему времени накоплен достаточно большой объём исследований об обнаружении этих бактерий при различных заболеваниях гепатобилиарной системы [6–8]. Некоторые авторы считают эти находки этиологически значимыми [4, 9], другие более осторожны в своих суждениях, допуская вовлечение этих бактерий в состав микробных ассоциаций, осложняющих течение патологии желчевыводящих путей [10–12].

В связи с вышеуказанным представлялось интересным изучить частоту обнаружения *H. pylori* в желчевыводящих путях у детей в г. Казани, а также оценить характер микробных ассоциаций содержимого жёлчных путей, их возможное участие в патогенезе заболеваний гепатобилиарной системы.

Целью настоящей работы было изучение микробного пейзажа слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СО ДПК) и порций жёлчи (А, В, С) у детей с патологией верхнего отдела пищеварительного тракта.

В исследование были включены дети в возрасте от 6 до 18 лет с абдоминальным синдромом. Все пациенты были условно разделены на три группы. В первую вошли дети (n=18) с диагнозом «изолированный хронический гастродуоденит». Вторая группа состояла из пациентов (n=33) с диагнозом «хронический гастродуоденит» в сочетании с функциональными нарушениями жёлчного пузыря. В третью группу вошли дети (n=35) с диагнозом «хронический гастродуоденит» в сочетании с хроническим холециститом. Группу сравнения составили 20 относительно здоровых детей идентичной возрастной категории.

Информированное согласие получено от всех пациентов. Работа была утверждена локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета.

Настоящая работа основана на результатах исследования 69 биоптатов СО ДПК,

полученных в ходе эзофагогастродуоденоскопии с помощью прицельной биопсии, и образцов порций жёлчи (106 проб), собранных при фракционном дуоденальном зондировании 106 детей с патологией гастродуоденальной и гепатобилиарной областей.

Жёлчь для исследования была получена посредством проведения фракционного дуоденального зондирования с соблюдением правил асептики: одноразовыми зондами с последующим микроскопическим и бактериологическим исследованием жёлчи. Отбор образцов СО ДПК (5 мг) производили из области патологии и прилегающей визуально неизменённой слизистой оболочки. Биоматериал доставляли в лабораторию не позднее 2–3 ч в 3–5 мл транспортной полужидкой тиогликолевой среды.

Бактериологический метод исследования служит важнейшим методом микробиологической диагностики хеликобактериоза. В ходе нашего исследования применяли комплексный метод, включающий микроскопию мазков-отпечатков, окрашенных по Граму и фуксином Пфайфера, постановку уреазного теста и выделение культур бактерий. При проведении бактериологического метода из гомогенизированного образца СО ДПК, посеянного на искусственную питательную среду, выделяли *H. pylori* путём посева на кровяной агар, кровяной агар с амфотерицином В и эритроцит-кровяной агар с амфотерицином В. В работе использовали кровь барана, так как кровь человека часто содержит антитела к *H. pylori* [13].

Морфологическую идентификацию *H. pylori* осуществляли, учитывая характерный вид колоний, изучение морфологии бактерий в мазках из колоний, окрашенных по Граму или фуксином. Характерная для *H. pylori* «винтообразная подвижность» определялась при помощи фазово-контрастной микроскопии приготовленных препаратов «раздавленной капли».

Критерии уровня обсеменённости:

- выявление в мазках до 20 микробных клеток — слабая обсеменённость (+);
- от 20 до 50 микробных клеток — умеренная обсеменённость (++);
- более 50 микробных клеток — высокая степень обсеменённости (+++).

С помощью оксидазной, каталазной и уреазной активности выполняли биохимическую идентификацию *H. pylori*.

Положительным результат обнаружения *H. pylori* считали только по совокупности результатов бактериоскопического, бактерио-

логического и биохимических исследований.

При выявлении в мазках-отпечатках характерных грамтрицательных палочек, положительно реагирующих в CLO-тесте (от англ. *Campylobacter-Like Organism test*), также выдавали ответ об обнаружении *H. pylori*. При отрицательной бактериоскопии и отсутствии роста, характерного для *H. pylori*, но при положительном CLO-тесте результат расценивали как отрицательный, поскольку CLO-тест может быть положительным при исследовании других уреазопродуцирующих микроорганизмов (протеев, стафилококков, кандид и т.д.).

Для индикации и идентификации аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов в жёлчи проводили посев на 5% кровяной агар, среды Эндо, Плоскирева и жёлчно-щелочной агар с последующей биохимической идентификацией. Индикацию и идентификацию проводили посевом.

Методика посевов была следующей: по 0,1 мл порции жёлчи (А, В и С) высевали на чашки с кровяным агаром; по 0,5 мл — на чашки со средой Эндо; в соотношении 1:9 — на селенитовый бульон (среда накопления). Посевы культивировали при 37 °С. Через 24 ч оценивали результаты посевов. При наличии роста на кровяном агаре подсчитывали количество колоний каждого вида, пересчёт производили на 1 мл исследуемого материала. После бактериоскопии мазков, окрашенных по Граму, проводили дальнейшую идентификацию культур.

Верификацию *H. pylori* в жёлчи осуществляли следующим образом. Отбор порций А, В, С производили в асептических условиях в сухие стерильные пробирки и в течение 2 ч доставляли в лабораторию. С помощью внесения одной капли осадка жёлчи (0,05 мл) на плотную среду с последующим рассеиванием стерильной петлёй по поверхности чашки Петри выполняли посев *H. pylori*.

В работе использовали те же среды, что и при посеве биоптатов. Культивирование посевов проводили в микроаэрофильных и капнофильных условиях с последующей идентификацией культур.

Степень микробной обсеменённости выражали в колониеобразующих единицах (КОЕ) в 1 мл (для пересчёта на 1 мл жёлчи) по формуле $A:20$, где А — количество выросших колоний, 20 — количество капель в 1 мл.

Принадлежность культур к *H. pylori* определяли по характерной морфологии колоний и морфологии бактерий при микроскопии мазков из выросших колоний,

окрашенных по Граму или разведённым фуксином, путём изучения «винтообразной подвижности» в препарате «раздавленная капля» методом фазово-контрастной микроскопии, способности к росту в микроаэрофильных условиях, а также определением оксидазной, каталазной и уреазной активности. Бактериологическое исследование проводили в соответствии с методическим пособием «Диагностика, профилактика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*-инфекцией» [14].

Технология полимеразной цепной реакции (ПЦР) открыла новые перспективы бактериологической диагностики хеликобактериоза: дала возможность идентификации *H. pylori* не только в чистых культурах, но и непосредственно в исследуемом материале.

Молекулярно-генетический метод применяли для диагностики *H. pylori* в биоптатах и трёх порциях жёлчи, полученных путём фракционного дуоденального зондирования. Для молекулярно-генетического анализа образцы клинического материала помещали в стерильную пробирку типа эппендорф вместимостью 1,5 мл с транспортной средой и отправляли в генетическую лабораторию.

ПЦР-диагностику проводили на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Казанского государственного медицинского университета (заведующая профессор И.И. Сёмина). Обнаружение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) *H. pylori* осуществляли методом, предложенным НПФ «Литех». Экстракцию и очистку ДНК *H. pylori* из биоптатов и образцов жёлчи проводили сорбентным методом в соответствии с прилагаемой инструкцией с помощью комплекта реагентов для выделения ДНК «АмплиПрайм ДНК-сорб-АМ» ООО «НекстБио» (г. Москва).

Аmplификацию специфических фрагментов ДНК определяли наборами реагентов «Хеликопол» НПФ «Литех» (Россия).

Проводили амплификацию по следующей программе. Тщательно перемешивали и проводили амплификацию: при 94 °С — 60 с (1 цикл); 94 °С — 30 с, 60 °С — 30 с, 72 °С — 30 с в течение 5 циклов; 92 °С — 5 с, 50 °С — 10 с, 72 °С — 15 с в течение 40 циклов.

На следующем этапе проводили разделение смеси продуктов амплификации, полученной на 2-й стадии, методом горизонтального электрофореза в агарозном геле. Для этого в камеры геля вносили по 10 мкл амплификата в последовательности, соответствующей нумера-

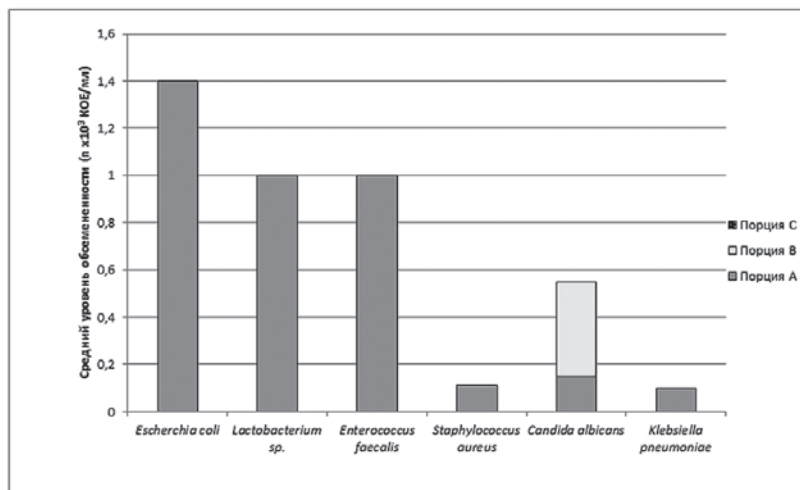


Рис. 1. Видовой спектр микроорганизмов и средний уровень обсеменённости аэробными и факультативно-анаэробными микроорганизмами, выделенными из жёлчи пациентов, страдающих гастродуоденитом и холециститом; за 1 принято 100%

ции проб. Проводили электрофоретическое разделение продуктов амплификации в направлении от катода (–) к аноду (+) под действием напряжённости электрического поля 10–15 В/см геля. Контроль электрофоретического разделения осуществляли визуально по движению полосы красителя.

Наряду с этими сложными методами верификации *H. pylori* существуют и более простые. Так, одним из них служит применение скринингового дыхательного хелик-теста (ООО «АМА», г. Санкт-Петербург). При постановке дыхательного теста как положительный результат рассматривали прирост изменения окраски индикаторной трубки после приёма карбамида пациентом на 2 мм и более.

Итоговым положительным результатом, свидетельствующим об инфицированности *H. pylori*, считали совокупность положительного дыхательного хелик-теста, бактериологического и молекулярно-генетического методов. В связи с трудностью забора биологического материала у всех обследованных пациентов нами были получены положительные результаты в биоптате СО ДПК и порциях жёлчи А и В.

Статистическую обработку, применяемую для оценки достоверности результатов, проводили при помощи программных пакетов Microsoft Excel 2003. Для всех относительных величин были найдены ошибки репрезентативности и 95,5% вероятность безошибочного прогноза. Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по F-критерию Фишера. Критический уровень значимости (p) при проверке статистичес-

ких гипотез в исследовании принимали равным 0,05.

При бактериологическом исследовании образцов жёлчи у пациентов третьей группы были обнаружены аэробные и факультативно анаэробные бактерии. В двух пробах базальной жёлчи (порция А) и одном образце пузырной порции жёлчи (порция В) обнаружены аэробные и факультативно анаэробные бактерии, а также грибы рода *Candida*. В то же время рост микроорганизмов не выявлен в протоковой жёлчи (порция С) (рис. 1).

По результатам дыхательного уреазного теста были получены следующие данные: в третьей группе положительный результат теста был у 100% обследованных (42 пациента), во второй группе — у 95% (40 из 42 пациентов), в первой группе — у 71% (15 из 21 обследованного). Однако мы выявили положительные результаты уреазного теста в контрольной группе: у 2 пациентов из 20 обследованных. При этом другие методы исследования не выявили присутствия *H. pylori* у обследованных контрольной группы. Положительный уреазный дыхательный тест у пациентов из группы контроля, скорее всего, связан с уреазопродуцирующими бактериями рото- и носоглотки.

H. pylori был обнаружен в образцах базальной жёлчи пациентов второй группы в 18 (55%) образцах. Также *H. pylori* был выявлен в 14 пробах пузырной и 12 пробах протоковой жёлчи, что составило 42 и 36% соответственно ($F=2,59$, $p < 0,05$). Среди пациентов третьей группы бактерии были об-

Таблица 1

Рост *H. pylori* на эритрит-кровяном агаре с амфотерицином В и кровяном агаре с амфотерицином В с жёлчи порции А у обследованных (n=106)

| Среда | Первая группа (n=18) | Вторая группа (n=33) | Третья группа (n=35) | Контроль (n=20) | P _{3-к} |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------|------------------|
| Рост на эритрит-кровяном агаре с амфотерицином В, 10 ⁴ КОЕ/мл | 0,08±0,05 | 1,31±0,16 | 9,17±0,17 | 0,012±0,01 | <0,05 |
| Рост на кровяном агаре с амфотерицином В, 10 ⁴ КОЕ/мл | 0,87±0,16 | 0,91±0,17 | 1,26±0,19 | 0,01±0,008 | <0,05 |

Примечание: p_{3-к} — статистическая значимость различий между третьей и контрольной группами.

Таблица 2

Рост *H. pylori* на эритрит-кровяном агаре с амфотерицином В и кровяном агаре с амфотерицином В с жёлчи порции В у обследованных (n=106)

| Среда | Первая группа (n=18) | Вторая группа (n=33) | Третья группа (n=35) | Контроль (n=20) | P _{3-к} |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------|------------------|
| Рост на эритрит-кровяном агаре с амфотерицином В, 10 ⁴ КОЕ/мл | 2,93±0,15 | 1,03±0,17 | 4,47±0,17 | Отсутствует рост микроорганизмов | <0,05 |
| Рост на кровяном агаре с амфотерицином В, 10 ⁴ КОЕ/мл | 1,74±0,16 | 0,66±0,19 | 2,47±0,19 | Отсутствует рост микроорганизмов | <0,05 |

Примечание: p_{3-к} — статистическая значимость различий между третьей и контрольной группами.

Таблица 3

Рост *H. pylori* на эритрит-кровяном агаре с амфотерицином В и кровяном агаре с амфотерицином В с жёлчи порции С у обследованных (n=106)

| Среда | Первая группа (n=18) | Вторая группа (n=33) | Третья группа (n=35) | Контроль (n=20) | P _{3-к} |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------|------------------|
| Рост на эритрит-кровяном агаре с амфотерицином В, 10 ⁴ КОЕ/мл | 2,32±0,15 | 0,42±0,18 | 7,20±0,14 | Отсутствует рост микроорганизмов | <0,05 |
| Рост на кровяном агаре с амфотерицином В, 10 ⁴ КОЕ/мл | 1,87±0,16 | 0,26±0,17 | 2,20±0,20 | Отсутствует рост микроорганизмов | <0,05 |

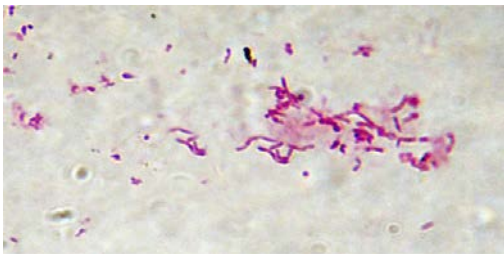


Рис. 2. Мазки из чистой культуры *H. pylori*, выделенной из порции протоковой жёлчи. Окраска по Граму. Увеличение ×100

наружены в 22 (63%) образцах жёлчи порции А, 6 (17%) образцах порции В и 5 (14%) образцах порции С.

Мы достоверно чаще выявляли высокие показатели обсеменённости *H. pylori* у пациентов третьей группы по сравнению с пациентами второй группы. В частности,

при посевах на эритрит-кровяной агар с амфотерицином В она составила в среднем 9,17±0,17×10⁴ КОЕ/мл, на кровяной агар с амфотерицином В — 1,26±0,19×10⁴ КОЕ/мл (табл. 1).

Уровни обсеменённости *H. pylori* при посевах на эритрит-кровяной агар с амфотерицином В образцов пузырной порции жёлчи пациентов составили в среднем 4,47±0,17×10⁴ КОЕ/мл, на кровяной агар с амфотерицином В — 2,47±0,19×10⁴ КОЕ/мл (табл. 2).

Средние уровни обсеменённости *H. pylori* в образцах протоковой жёлчи составили при посевах на эритрит-кровяной агар с амфотерицином В 7,2±0,14×10⁴ КОЕ/мл, при посевах на кровяной агар с амфотерицином В — 0,24±2,20×10⁴ КОЕ/мл (табл. 3, рис. 2).

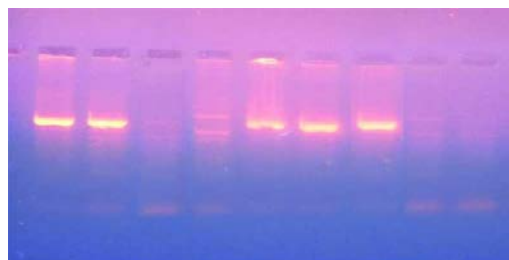


Рис. 3. Электрофореграмма результатов определения *H. pylori*. Присутствие ДНК возбудителя выявлено в лунках 1, 4, 5, 6. ДНК *H. pylori* не обнаружено в лунках 2, 3, 7. К+ и К- — положительный и отрицательный контроль соответственно

тогового трансиллюминатора. Фрагменты анализируемой ДНК проявлялись в виде светящихся ярко-синих полос. В отрицательном контрольном образце (К-) полосы отсутствовали. В положительном контрольном образце (К+) выявлялась одна полоса, соответствующая положительному контролю (рис. 3).

Были выявлены положительные результаты образцов жёлчи у 29 (28%) пациентов (рис. 4). Полученные результаты показали, что частота обнаружения ДНК *H. pylori* в желчевыводящих путях у пациентов с сопутствующей холепатией превышает таковую у пациентов с изолированным гастродуодени-

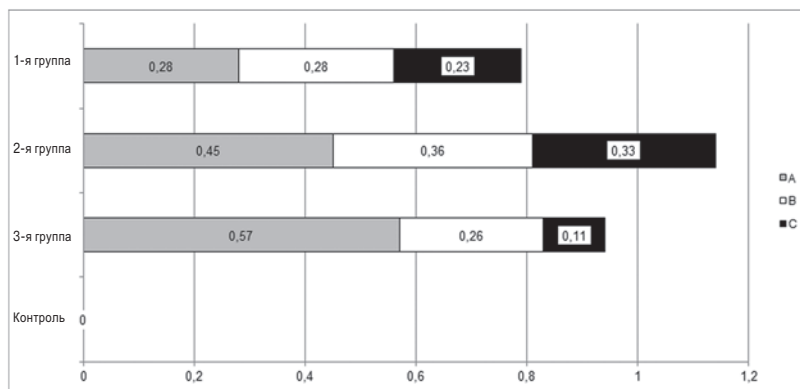


Рис. 4. Частота выявления ДНК *H. pylori* в порциях жёлчи обследованных пациентов; за 1 принято 100%

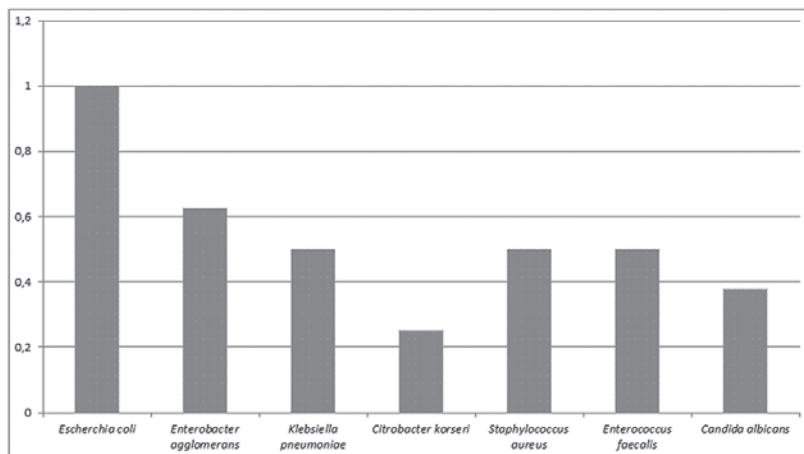


Рис. 5. Видовой спектр и частота выделения аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов из биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (n=8); за 1 принято 100%

Результаты бактериологических исследований на обсеменённость *H. pylori* были проверены определением ДНК методом ПЦР. ДНК *H. pylori* идентифицировали по наличию гена *ure C*. Индикацию гена *ure C* в пробе ДНК *H. pylori* определяли по наличию полос длиной 492 п.н.о. [11].

Визуализацию результатов электрофореза проводили на стекле ультрафиоле-

том, и это различие достигает границ статистической значимости ($p < 0,05$).

Бактериологическое исследование биоптатов СО ДПК показало, что во всех 8 образцах присутствуют аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы, в частности у 6 пациентов из первой группы, 1 из второй группы и 1 из третьей группы (рис. 5).

Частота выделения *H. pylori* из 69 био-

платов СО ДПК выявила присутствие данного микроорганизма только в 28 (40%) образцах. Анализ уровня обсеменённости показал достаточно высокую степень колонизации бактериями эпителия СО ДПК. При посевах на эритрит-кровяной агар с амфотерицином В средний уровень обсеменённости составил около $3,015 \pm 0,20 \times 10^5$ КОЕ/г, при посевах на кровяной агар с амфотерицином В — $2,14 \pm 0,18 \times 10^4$ КОЕ/г ($p < 0,05$) с одинаковой распространённостью в обследованных группах.

Исследование биоптатов СО ДПК на наличие ДНК *H. pylori* показало присутствие гена *ure C* у 28 обследуемых, что составило 40% общего количества обследуемых.

ВЫВОДЫ

1. Пусковым механизмом развития сочетанной патологии верхних отделов пищеварительного тракта и билиарной системы является инфекционный фактор.

2. При органических холепатиях более распространена микст-инфекция в сочетании с *H. pylori*-инфекцией.

3. Установлена бактериальная обсеменённость жёлчи *Escherchia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Candida albicans* и *Helicobacter pylori* у больных, имеющих органические поражения билиарной системы (хронический холецистит). Во всех изученных образцах доминировали *Escherchia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus faecalis*.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sung J.Y., Costerton J.W. Defense system in the biliary tract against bacterial infection. *Digestive Dis. Sci.* 1992; 37 (5): 689–696. DOI: 10.1007/BF01296423.
2. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection the

Maastricht IV / Florence Consensus Report. *Gut.* 2012; 61 (5): 646–664. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084.

3. Muhammad J.S., Sugiyama T., Zaidi S.F. Gastric pathophysiological and outs of *Helicobacter pylori*: a review. *J. Pak. Med. Assoc.* 2013; 63 (12): 1528–1533. PMID: 24397100.

4. Suzuki H., Marshall B.J., Hibi T. Overview: *Helicobacter pylori* and extragastric disease. *Int. J. Hematol.* 2006; 84 (4): 291–300. DOI: 10.1532/IJH97.06180.

5. Franceschi F., Zuccala G., Roccarina D., Gasbarrini A. Clinical effects of *Helicobacter pylori* outside the stomach. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 11 (4): 234–242. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.243.

6. Fukuda K., Kuroki T., Tajima Y. et al. Comparative analysis of *Helicobacter* DNAs and biliary pathology in patients with and without hepatobiliary cancer. *Carcinogenesis.* 2002; 23 (11): 1927–1931. DOI: 10.1093/carcin/23.11.1927.

7. Leong R.W., Sung J.J. Review article: *Helicobacter* species and hepatobiliary diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16 (6): 1037–1045. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01282.x.

8. Waluga M., Kukla M., Iorniak M. et al. From the stomach to other organs: *Helicobacter pylori* and the liver. *World J. Hepatol.* 2015; 28; 7 (18): 2136–2146. DOI: 10.4254/wjh.v7.i18.2136.

9. Lee J.W., Lee D.H., Lee J.I. et al. Identification of *Helicobacter pylori* in gallstone, bile, and other hepatobiliary tissues of patient with cholecystitis. *Gut Liver.* 2010; 4 (1): 60–67. DOI: 10.5009/gnl.2010.4.1.60.

10. Jahani Sherafat S., Tajeddin E., Reza Seyyed Majidi M. et al. Lack of association between *Helicobacter pylori* infection and biliary tract diseases. *Pol. J. Microbiol.* 2012; 61 (4): 319–322.

11. Kandelaki S., Kordzaia D. *Helicobacter* and hepatobiliary diseases: conceptual view and review of the literature. *Georgian Med. News.* 2014; (232–233): 92–98. PMID: 25214281.

12. Boonyanugomol W., Chomvarin C., Sripa B. et al. Molecular analysis of *Helicobacter pylori* virulent — associated genes in hepatobiliary patients. *HPB (Oxford).* 2012; 14 (11): 754–763. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2012.00533.x.

13. Дорофейчук В.Г., Потехин П.П., Закомерный А.Г. Неинвазивный способ диагностики пилорического хелиобактериоза. *Клин. лаб. диагностика.* 1997; (8): 42–44. [Dorofeychuk V.G., Potekhin P.P., Zakomernyy A.G. Noninvasive diagnostic method for *H. pylori* infection. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 1997; (8): 42–44. (In Russ.)]

14. Рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1998; (1): 105–107. [Guidelines for the diagnosis and treatment of *H. pylori* infection in adults with gastric ulcer and duodenal ulcer. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 1998; (1): 105–107. (In Russ.)]