

## ВЫЯВЛЕНИЕ МАРКЁРОВ *H. PYLORI* У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

С.Н. Зуевская<sup>1</sup>, О.Ф. Белая<sup>1</sup>, О.А. Паевская<sup>1</sup>, Ю.А. Белая<sup>2</sup>, С.Г. Пак<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

<sup>2</sup> – Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва

### Revealing of *H. pylori* markers at patients with acute viral hepatitis

S.N. Zuevskaia<sup>1</sup>, O.F. Belaja<sup>1</sup>, O.A. Paevskaja<sup>1</sup>, Ju.A. Belaja<sup>2</sup>, S.G. Pak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – The first Moscow medical university by I.M. Setchenov, Moscow

<sup>2</sup> – Research Institute of epidemiology and microbiology by N.F. Gamaleja, Moscow

**Резюме.** У больных острыми вирусными гепатитами выявлены *O*-антигены *H. pylori* (57,7%), чаще у больных синдромом холестаза, чем без холестаза (в кале – 48,6% и 35,4%, в ЦИК – 14,8% и 4,5% соответственно, также *VacA* (43,5%) и комплекс высокомолекулярных белков (70,6%). В совокупности с высокими показателями лейкоцитарного индекса интоксикации и меньшим связыванием токсинов в ЦИК при холестазае эти данные свидетельствуют о важной патогенетической роли *H. pylori* в развитии холестаза, индуцированного воспалением.

**Ключевые слова:** *H. pylori*, острые вирусные гепатиты, антигены, токсины, иммунные комплексы.

**Введение.** Острые вирусные гепатиты (ОВГ) с синдромом холестаза остаются мало изученными с патогенетических позиций. Поиск факторов, способствующих развитию и поддержанию холестаза, является актуальным направлением исследований. Предполагается, что развитие холестаза включает иммунологические механизмы, обусловленные взаимодействием иммунокомпетентных клеток, макрофагов, про- и противовоспалительных цитокинов [1–3].

Воспалительные цитокины, продуцируемые в ответ на различные инфекционные и неинфекционные стимулы, являются потенциальными индукторами внутрипеченочного холестаза, определяемого как холестаз, индуцированный воспалением. Холестатический эффект цитокинов обусловлен, главным образом, подавлением экспрессии и функционирования гепатоцеллюлярных транспортных систем, а также воспалением портального и синусоидального тракта [4]. Мощным стимулятором цитокинов является липополисахарид грамотрицательной флоры кишечника. Постоянная циркуляция в портальной крови сравнительно небольшого количества липополисахарида нормальной флоры кишечника оказывает, в основном, иммуномодулирующий эффект [5, 6].

Системная циркуляция липополисахарида возникает при гепатитах, циррозах печени, кишечных инфекциях и других патологических состояниях в

**Abstract.** *O*-antigenes of *H. pylori* have been revealed at patients with acute viral hepatitis (AVH) (57,7%), more often at patients with a cholestasis, than without cholestasis (in feces – 48,6% and 35,4%, in CIC – 14,8% and 4,5%, accord., and *VacA* (43,5%) and a high-molecular fibers complex (70,6%). In aggregate with high indicators of LII and smaller linkage of toxins in the CIC in cholestasis, this data testifies to important pathogenetic role of *H. pylori* in development of cholestasis, induced by an inflammation.

**Key words:** *H. pylori*, acute viral hepatitis, antigenes, toxins, immune complexes.

связи с нарушением детоксицирующей функции печени и массивным поступлением эндотоксинов в кровь. У больных вирусными гепатитами циркуляция в организме эндотоксинов (ЛПС) кишечных бактерий создает избыточную нагрузку на Купферовские клетки печени и гепатоциты, изменяет баланс цитокинов, вызывает воспаление, нарушение функций и репарации печени, а вирусная инфекция, в свою очередь, может способствовать персистенции патогенных бактерий у больных, затрудняя формирование адекватного иммунного ответа на них [7].

Показано, что отдельные *Helicobacter* (*H. hepaticus*, *H. pullorum*, *H. bilis* и некоторые другие) и антитела к ним могут обнаруживаться у экспериментальных и диких животных, а также у пациентов с заболеваниями печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы, при внутрипечёночном холестазае [8–11].

Показано, что колонизация кишечника мышей *H. hepaticus* является достаточной для развития гепатоцеллюлярной карциномы, обусловленной действием афлатоксинов и переносом генов HCV. При этом не требовалось ни транслокации бактерий в печень, ни индукции гепатита. Из ниши в слое слизи кишечника *H. hepaticus* активировал регулирующую ядерным фактором карраВ (NF-карраВ) схему, связанную с естественным и Th1 типом приобретённого иммунитета как в кишечнике, так и в печени [9].

В отношении *H. pylori* при гепатобилиарной патологии данные противоречивы и малочисленны. Так, в экспериментальном исследовании после орального заражения мышей *H. pylori* бактериальная ДНК методом ПЦР была выявлена в печени, желчи и крови в 40%, 60% и 20% соответственно, при полной идентичности полученного ПЦР-продукта из печени с культурой *H. pylori* из слизистой желудка и штаммом, использованным для заражения. Наряду с обнаружением *H. pylori* в ткани печени в 26,7% случаев и в желчном пузыре в 40% случаев, отмечена инфильтрация лимфоцитарными клетками по ходу печёночных синусоидов и в меньшей степени — инфильтрация вокруг интерлобулярных артерий и вен, а также баллонная дегенерация некоторых гепатоцитов. Это свидетельствовало, по мнению авторов, о том, что *H. pylori*, введённые перорально, могут достигать печени, возможно гематогенно и/или диссеминацией по желчным путям, и вызывать воспаление в качестве независимого инфекционного фактора [12, 13]. Предполагается, что *H. pylori* является кофактором развития гепатита у ВГС-инфицированных больных, инфекция достоверно чаще документировалась у больных при формировании цирроза печени, полагают, что *H. pylori* играет определённую роль в эволюции хронических болезней печени [14]. Как *H. pylori*, так и HCV оказывают патогенное воздействие на желудочный и печёночный эпителий, включая риск злокачественной трансформации. Отдельные работы подтверждают потенциальную корреляцию инфекции *H. pylori* и рака печени [15]. В то же время другие авторы считают, что ещё не получено чётких указаний на вовлечение штаммов *Helicobacter* при заболеваниях гепатобилиарной системы [16].

Наиболее патогенные *H. pylori*-штаммы (1 типа) ассоциированы с CagA (протеином вирулентности) вместе с активным VacA-цитотоксином, но рациональное объяснение этой связи неизвестно. CagA, прямо вводимый бактерией в колонизированный эпителий посредством 4 типа секреции, ведёт к клеточным морфологическим и провоспалительным эффектам. VacA через апоптоз и внутриклеточный трафик вызывает апоптоз эпителиальных клеток и вакуолизацию. CagA, кроме того, угнетает VacA-обусловленный апоптоз. Тирозин-фосфорилированный CagA предотвращает достижение пиноцитированным VacA своих внутриклеточных мишеней. Нефосфорилированный CagA проявляет антиапоптотическую активность, блокирующую VacA-обусловленный апоптоз на уровне митохондрий без нарушения внутриклеточного трафика токсина. Таким образом, CagA — это антагонист апоптоза, вызванного VacA. VacA-токсин играет роль в ходе колонизации желудка *H. pylori*, и его апоптотическое

действие может оказаться нежелательным для выживания *H. pylori* на слизистой. Совместное действие CagA и VacA, очевидно, является стратегией защиты микроорганизмом своей экологической ниши, с одновременно негативными последствиями для человека [17].

Таким образом, в условиях известной широкой циркуляции *H. pylori* в человеческой популяции при доказанной роли этого возбудителя в качестве патогена желудка роль *H. pylori* при патологии печени и желчевыводящих путей, в развитии воспаления и холестатического синдрома у больных острыми вирусными гепатитами окончательно не определена и требует дальнейшего изучения.

**Цель работы** — определить клинико-патогенетическое значение циркуляции маркёров токсинов *H. pylori* в биосредах больных острыми вирусными гепатитами.

**Материалы и методы.** Обследовано 97 больных острыми вирусными гепатитами различной этиологии (HBV — 37; HAV — 17; HCV — 6; HDV — 6 больных, миксты — 31 (HDV + HCV — 11; HBV + HCV — 18; HAV + HBV — 1; HAV + HCV — 1). В исследование были включены лица мужского пола с отсутствием указаний на хронические заболевания гепато-дуоденальной зоны. Основная масса больных находилась в возрасте до 30 лет, что уменьшает возможность изменений в холестериновом обмене, характерных для старших возрастных групп. Заболевание у всех обследованных больных оценено как средней степени тяжести.

Среди больных ОВГ различной этиологии желтушной формы наблюдалось 30 человек с холестатическим синдромом (далее — холестаза) и 67 человек — без него. Группа больных с холестазом сформирована по клинико-биохимическим критериям на основании Приказа № 408 МЗ РФ от 12.07.89 г.: длительная, более 4 недель желтуха, переходящий кожный зуд, повышенный уровень билирубина в сыворотке крови на фоне снижающихся в динамике аминотрансфераз (АЛАТ, АСАТ), при исключении внепечёночных факторов холестаза по данным ультразвукового обследования.

Обследование проводилось в динамике заболевания: в момент поступления, что, как правило, соответствовало разгару заболевания, а также повторно в периоды ранней (через 7–10 дней после госпитализации) и поздней (перед выпиской из стационара) реконвалесценции.

Антигены *H. pylori* выявляли в биосредах больных с помощью реакции коаггутинации (РКА) на стекле с тест-системой к маркёру *H. pylori* (O-антигену) и к другим возбудителям кишечных инфекций: *S. sonnei*, *S. flexneri*, *S. newcastle*; *Salmonella* B, C1, C2, D, E серогрупп; *Y. pseudotuberculosis* I, III; *Y. enterocolitica* O3, O9, O7,8, O4,33, O6,30; *E. coli* O157; *Campylobacter* [18],

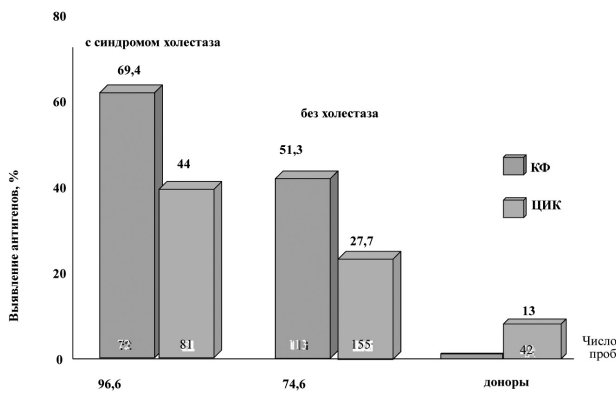
а также использовались тест-системы для выявления *VacA* и высокомолекулярных белков (ВМБ) *H. pylori* при постановке РКА на планшете [19].

От каждого больного в РКА исследовано от 2 до 5 проб копрофильтратов (КФ) и от 2 до 6 проб ЦИК, осаждённых из сыворотки крови.

В качестве группы контроля обследовано 32 практически здоровых донора крови.

**Результаты и обсуждение.** В результате проведённых исследований установлено, что в целом у больных ОВГ наблюдается значительная циркуляция О-антигенов изученных возбудителей в КФ и ЦИК сыворотки крови — у 81 % больных. Среди них антигены *H. pylori* выявлены с наибольшей частотой — у 57,7%, антигены сальмонелл — у 45,4%, антигены иерсиний — у 44,3% больных. Значительно реже выявлялись антигены шигелл (17,5%), а антигены кампилобактерий и эшерихий O157 — в единичных случаях.

В группе больных с синдромом холестаза средняя частота выявления различных О-антигенов (в нескольких исследованных пробах) была достоверно выше, чем в группе без холестаза, и значительно превышала таковую у доноров как в копрофильтратах, так и в ЦИК (рис. 1).

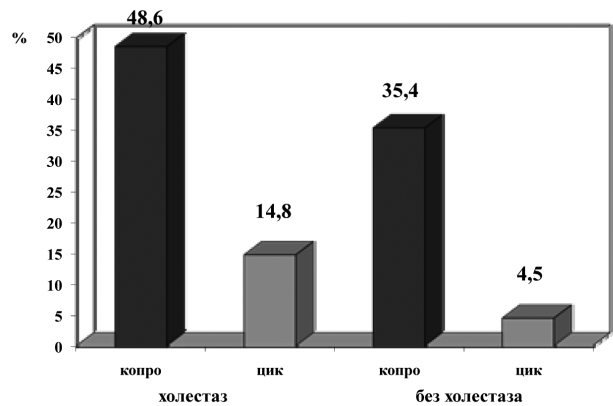


**Рис. 1.** Частота выявления О-антигенов кишечных бактерий у больных острыми вирусными гепатитами с холестатическим синдромом

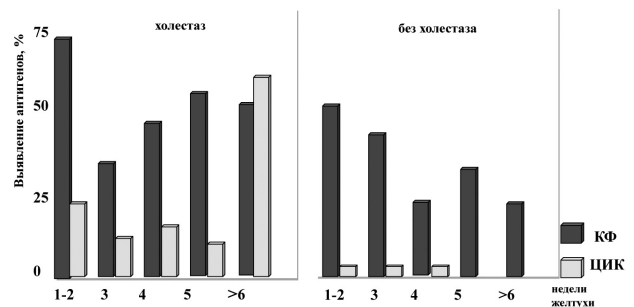
О-антиген *H. pylori* у больных с синдромом холестаза в КФ выявлен в 48,6% случаев, у больных без холестаза — в 35,4% ( $p > 0,05$ ), в составе ЦИК — у 14,8% и 4,5% больных соответственно ( $p < 0,01$ ) (рис. 2).

В группе больных ОВГ с холестазом максимальное выявление антигенов *H. pylori* было отмечено на I—II неделях от начала желтухи — в 72,2%, что

было в 1,5 раза выше, чем в группе без холестаза — в 48,5% проб КФ. На III неделе от начала желтухи в группе с холестазом обнаружение антигенов *H. pylori* в КФ уменьшилось до 29,2% ( $p < 0,01$ ), а в группе без холестаза осталось почти на прежнем уровне (41,4%). На IV неделе желтухи у больных с холестазом выявление антигенов *H. pylori* слегка возросло до 46,6%, а в группе без холестаза — немного снизилось (20,0%) по сравнению с III неделей, но значительно — по сравнению с I—II неделями ( $p < 0,01$ ). На V и VI неделях желтухи у больных ОВГ в группе с холестазом выявление антигенов *H. pylori* в КФ было чаще, чем в группе без холестаза, приблизительно в 2 раза: на V неделе желтухи — в 54,50% проб КФ, на VI неделе — в 50,0% проб. В группе без холестаза на V и VI неделях желтухи отмечались незначительные колебания частоты выявления антигенов *H. pylori* в КФ (33,3% и 20,0% соответственно) (рис. 3).



**Рис. 2.** Частота выявления *H. pylori* у больных ОВГ



**Рис. 3.** Динамика циркуляции О-антигенов *H. pylori* у больных ОВГ в копрофильных и ЦИК

В составе ЦИК выявление антигенов *H. pylori* в целом было невысоким, в группе с холестазом колебалось от 13,0% до 20,0%, за исключением VI недели (60,0%), а в группе без холестаза оставалось низким (0—5%).

Для уточнения роли циркуляции антигенов *H. pylori* у больных ОВГ в поддержании воспалительного процесса в печени, желчевыводящих путях и формировании холестаза все больные были разделены на четыре группы:

- I группа – больные ОВГ с синдромом холестаза и присутствием в КФ маркера *H. pylori*;
- II группа – больные ОВГ с синдромом холестаза без маркера *H. pylori* в КФ;
- III группа – больные ОВГ без холестаза с маркером *H. pylori* в КФ;
- IV группа – больные ОВГ без холестаза и без маркера *H. pylori* в КФ

Частота выявления в копрофильтратах О-АГ возбудителей кишечных инфекций в I группе больных была значительно выше, чем в других группах. В среднем, у больных I группы в одной пробе КФ было найдено 4,9 О-антигенов, в то время как во II группе – 1,1 антигена, в III группе – 2,6, в IV – 0,8 (табл. 1).

Число выявленных О-АГ *H. pylori*, обнаруженных в КФ у больных одновременно с О-Аг других возбудителей, было наибольшим в I группе, несколько ниже – в III. Выявление моно О-АГ *H. pylori* было несколько выше в III группе по сравнению с I группой. О-антигены других возбудите-

лей выявлялись достоверно чаще в I группе, чем в других ( $p < 0,01$ ).

Частота выявления *H. pylori* в составе ЦИК в группе больных с холестатическим синдромом при выявлении *H. pylori* в кале (группа I) была значительно выше, чем у больных без холестаза ( $p < 0,01$ ).

При анализе показателя лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) у больных ОВГ в четырёх указанных выше группах установлено, что в динамике заболевания у больных с отсутствием антигенов *H. pylori* в КФ отмечена тенденция к снижению показателей ЛИИ, в то время как у больных с присутствием антигенов *H. pylori* в КФ, но без синдрома холестаза, показатели ЛИИ в динамике практически не изменялись, а при наличии синдрома холестаза имели тенденцию к повышению в поздние сроки реконвалесценции (рис. 4).

Представляло интерес изучить у больных ОВГ присутствие других важных факторов патогенности – VacA цитотоксина и ВМБ (маркёров островка патогенности, включая CagA), свидетельствующих об активности *H. pylori*. С этой целью была обследована небольшая группа из 39 больных ОВГ различной этиологии (13 – с синдромом холестаза и 26 – без него) в динамике заболевания.

Таблица 1

**Частота выявления у больных ОВГ О-антигенов *H. pylori* и других возбудителей в зависимости от присутствия *H. pylori* в копрофильтратах и холестатического синдрома**

Варианты течения ОВГ	С холестазом (n = 27)		Без холестаза (n = 55)	
	<i>H. pylori</i> (+)	<i>H. pylori</i> (–)	<i>H. pylori</i> (+)	<i>H. pylori</i> (–)
Н. <i>pylori</i> в КФ:				
№ группы	I	II	III	IV
<b>Копрофильтрата</b>	n = 55	n = 17	n = 65	n = 48
О-Аг других возбудителей (без учёта <i>H. pylori</i> )	111%	47,05% *	48,9%*	43,7%*
	96,8%		45,1%	
Моно О-Аг <i>H. pylori</i>	21,8%	0	36,9%	0
	16,7%		21%	
Микст О-Аг (Н. <i>pylori</i> и других возбуд.)	45,5%	0	27,7%	0
	34,7%		15,9%	
Итого О-антигены:	178%	47,05% *	110,8%	43,7%**
Аг-нагрузка на больного	98/20 (4,9Аг)	8/7 * (1,1Аг)	72/28 (2,6Аг)	21/27 ** (0,8Аг)
<b>ЦИК</b>	n = 59	n = 17	n = 64	n = 64
О-Аг <i>H. pylori</i>	20,3%	35,3%	4,7% # *	3,13% # *
	32,4%		7,1%	
Корреляция нагрузки О-Аг в КФ и ЦИК	отсутствует		r = 0,34 p = 0,007	

**Примечание:** достоверность различий:

- \* – в сравнении с I группой больных ( $p < 0,01$ );
- # – в сравнении со II группой больных ( $p < 0,01$ );
- \*\* – в сравнении с III группой больных ( $p < 0,01$ ).

Таблица 2

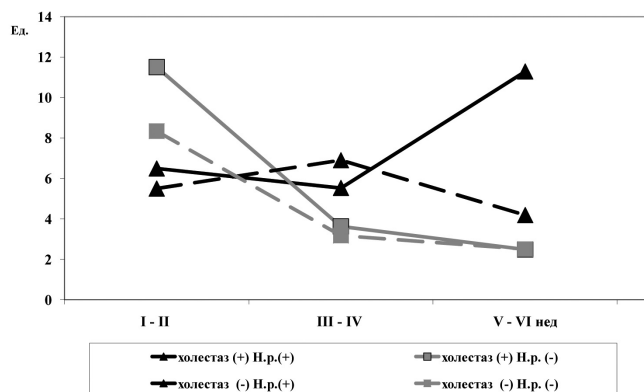


Рис. 4. Показатели ЛИИ у больных ОВГ в динамике желтухи

Всего из числа обследованных больных частота выявления *VacA* в ЦИК составляла 38,5%, ВМБ — 68,1% ( $p < 0,01$ ). У больных с холестазом частота выявления *VacA* составляла 33,3%, ВМБ — 70,0% ( $p < 0,01$ ), а у больных без холестаза — 41% и 67,2% соответственно ( $p < 0,01$ ).

У больных ОВГ как с синдромом холестаза, так и без него уровни маркера ВМБ в составе ЦИК были также достоверно выше, чем *VacA* ( $p < 0,01$ ). Кроме того, у больных ОВГ с холестазом на I неделе желтухи уровни ВМБ и *VacA* были достоверно выше, чем в группе без холестаза ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

В динамике заболевания уровни маркеров *VacA* и ВМБ в составе ЦИК сыворотки крови достоверно нарастали ко II неделе желтухи в группе больных без холестатического синдрома и не изменялись в группе больных с синдромом холестаза.

При корреляционном анализе показателей выявления О-антигенов *H. pylori* в копрофильтратах и их выявления в составе ЦИК (см. табл. 1) в I группе больных связь этих показателей отсутствовала, в то время как во II–IV группах связь была достоверной, но слабой ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,007$ ), что свидетельствовало, видимо, о неадекватно низком, по сравнению с высокой антигенной нагрузкой в кале, связывании антигенов в ЦИК.

**Заключение.** В условиях широкой циркуляции *H. pylori* в человеческой популяции при доказанной роли этого возбудителя в качестве патогена желудка, роль *H. pylori* при патологии печени и желчевыводящих путей окончательно не определена. Появляется всё больше исследований, посвящённых изучению роли *Helicobacter* в гепатобилиарной патологии. Однако результаты противоречивы и немногочисленны, что может быть обусловлено тем, что возбудитель высоко изменчив, его штаммы различаются по экспрессии факторов патогенности — *VacA*, *CapA* и др.

Динамика маркёров *VacA* и ВМБ в составе ЦИК сыворотки крови у больных ОВГ

Группы больных	С холестазом	Без холестаза
Недели желтухи	<i>VacA</i> n = 13	<i>VacA</i> n = 26
I	0,3705 ± 0,0846	0,1852 ± 0,0503 #
II	0,3344 ± 0,0784	0,4378 ± 0,0551 *
III	0,4013 ± 0,071	0,3265 ± 0,071
IV	0,4013 ± 0,2655	—
	ВМБ n = 13	ВМБ n = 26
I	0,8104 ± 0,0926 +	0,521 ± 0,0738 # +
II	0,8361 ± 0,1486 +	0,944 ± 0,0996 * +
III	0,7023 ± 0,1 +	0,833 ± 0,1031 +
IV	0,903 ± 0,1738	—

Примечание: достоверность различий в сравнении:

\* — с I неделей ( $p < 0,01$ );

# — с группой холестаза ( $p < 0,05$ );

+ — с *VacA* ( $p < 0,05$ ).

Проведённые нами исследования позволили установить значительное присутствие маркёров *H. pylori* в содержимом кишечника (в копрофильтратах) в разгар заболевания и в период реконвалесценции у больных ОВГ различной этиологии. У больных с синдромом холестаза как в КФ, так и в ЦИК частота выявления маркера *H. pylori* была выше, чем у больных без холестаза. Кроме того, динамика выявления маркера *H. pylori* в разгар заболевания и в период реконвалесценции у больных с синдромом холестаза значительно отличалась от таковой у больных без холестаза и характеризовалась высокими показателями выявления маркера *H. pylori* в КФ, начиная с первой недели возникновения желтухи и вплоть до выписки больных из стационара.

Показатели лейкоцитарного индекса интоксикации у больных ОВГ с синдромом холестаза и циркуляцией маркера *H. pylori* свидетельствовали о сохранении воспалительной реакции на протяжении длительного периода.

У больных ОВГ с синдромом холестаза при выявлении *H. pylori* в копрофильтратах общая антигенная нагрузка была значительно выше, чем в других группах.

В организме больных ОВГ было выявлено присутствие и других важных факторов патогенности, свидетельствовавших об активности *H. pylori*, таких как *VacA* — 43,5%, и комплекса высокомолекулярных белков (ВМБ) — 70,6% ( $p < 0,01$ ). Уровни маркёров *VacA* и ВМБ в составе ЦИК в динамике заболевания в подгруппе больных с синдромом хо-

лестазы оставались на одном уровне, а у больных без холестатического синдрома повышались ко II неделе желтухи. Отсутствие корреляции между О-антигенной нагрузкой *H. pylori* в КФ и в составе ЦИК, выявленное нами в группе больных с холестазами, в отличие от других групп, где наблюдается слабая достоверная корреляция, свидетельствует о неадекватности иммунного ответа в виде продукции специфических антител и связывания ими О-антигенов *H. pylori* в ЦИК на фоне высокой антигенной нагрузки в кале.

Мы полагаем, что полученные нами данные и данные литературы свидетельствуют о важной патогенетической роли *H. pylori* в развитии холестаза, индуцированного воспалением. Возможно, что это влияние обусловлено О-АГ (ЛПС) *H. pylori*, наряду с ЛПС возбудителей других кишечных инфекций. Не исключено воздействие таких важных факторов патогенности *H. pylori* как *VacA*, *CagA* и др., влияющих на продукцию цитокинов, в первую очередь ИЛ-8, цитотоксический эффект, апоптоз и т.д. Задачей дальнейших исследований является изучение возможностей проведения эрадикационной терапии в отношении *H. pylori* с целью коррекции интоксикации и воспаления у больных ОВГ.

#### Выводы:

1. У больных ОВГ наблюдается частое выявление О-антигенов возбудителей кишечных инфекций в КФ и ЦИК сыворотки – у 81% больных. Антигены *H. pylori* выявлены с наибольшей частотой, у 57,7% больных, в сравнении с антигенами сальмонелл (45,4%), иерсиний (44,3%), шигелл (17,5%).
2. У больных ОВГ с синдромом холестаза как в КФ, так и в ЦИК частота выявления маркера *H. pylori* была выше, чем у больных без холестаза.
3. Показатели лейкоцитарного индекса интоксикации у больных ОВГ с синдромом холестаза и циркуляцией маркера *H. pylori* свидетельствуют о сохранении воспалительной реакции на протяжении длительного периода.
4. У больных ОВГ выявлено присутствие маркеров *VacA* (38,5%) и комплекса высокомолекулярных белков (68,1%) – важных факторов патогенности, свидетельствующих об активности *H. pylori*, однако их уровни в составе ЦИК были относительно низкими.

#### Литература

1. Reichen, J. Cholestasis / J. Reichen [et al.] // *Biology and Pathobiology*. – New York: Raven Press Ltd, 1994. – P. 1291 – 1325.
2. Crawford, J.M. Clinicopathology Conferences: Inflammation – Induced Cholestasis / J.M. Crawford, J.L. Boyer // *Hepatology*. – 1998. – V. 28, № 1. – P. 253 – 259.

3. Trauner, M. Inflammation-induced cholestasis / M. Trauner, P. Fickert, R.E. Stauber // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – V. 14, № 10. – P. 946 – 959.
4. Шерлок, Ш. Холестаз / Ш. Шерлок, Дж. Дули // *Заболевание печени и желчных путей*. – М., 1999. – С. 254 – 255.
5. Людеритц, О., Бактериальные антигены / О. Людеритц, Б.А. Дмитриев // *Проблемы инфектологии*; под ред. С.В. Прозоровского. – М., 1991.
6. Яковлев, М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточности барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления / М.Ю. Яковлев // *Казанский мед. журнал*. – 1988. – №5. – С. 353 – 358.
7. Пак, С.Г. Опыт и перспективы изучения синдрома интоксикации в инфекционной патологии / С.Г. Пак [и др.] // *Журнал инфектологии*. – 2009. – V. 1, № 1. – С. 9 – 17.
8. Boutin, S.R. Different *Helicobacter hepaticus* strains with variable genomic content induce various degrees of hepatitis / S.R. Boutin [et al.] // *Infect. Immun.* – 2005. – V. 73, № 12. – P. 8449 – 8452.
9. Fox, J.G. Gut microbes define liver cancer risk in mice exposed to chemical and viral transgenic hepatocarcinogens / J.G. Fox [et al.] // *Gut*. – 2010. – V. 59, № 1. – P. 88 – 97.
10. Stalke, P. Detection of *Helicobacter* species in liver and stomach tissues of patients with chronic liver diseases using polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis and immunohistochemistry / P. Stalke [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2005. – V. 40, № 9. – P. 1032 – 1041.
11. Casswall, T.H. *Helicobacter* species DNA in liver and gastric tissues in children and adolescents with chronic liver disease / T.H. Casswall [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2010. – V. 45, № 2. – P. 160 – 167.
12. Tian, X.F. Experimental study on the pathological effect of *Helicobacter pylori* on liver tissues / X.F. Tian [et al.] // *Zhonghua Gan Zang Bing ZA Zhi*. – 2005. – V. 13, № 10. – P. 780 – 783.
13. Huahg, Y. The pathological effect of *Helicobacter pylori* infection on liver tissues in mice / Y. Huahg [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2009. – V. 15, № 9. – P. 843 – 849.
14. Mamum-Al-Mahtab. State of the Globe: *Helicobacter pylori* and Hepatitis C Together Hamper Health / Mamum-Al-Mahtab // *J. Glob. Infect. Dis.* – 2010. – V. 2, № 1. – P. 1 – 3.
15. Chen, R. Status of *H. pylori* infection in the hepatic tissue of patients with hepatocarcinoma / R. Chen [et al.] // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. – 2010. – V. 30, № 5. – P. 1028 – 1030.
16. Rasmussen, M.E. Role of *Helicobacter* species in hepatobiliary diseases / M.E. Rasmussen, L.E. Lauritsen, L.P. Andersen // *Ugeskr Laeger*. – 2008. – V. 170, № 23. – P. 2010 – 2015.
17. Oldani, A. *Helicobacter pylori* counteracts the apoptotic action of its *VacA* toxin by injecting the *CagA* protein into gastric epithelial cells / A. Oldani [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2009. – V. 5, № 10. – P. e1000603.
18. Белая, О.Ф. Реакция коагуляции при кишечных инфекционных заболеваниях: метод, рекоменд. МЗ СССР / О.Ф. Белая [и др.]. – М., 1990. – 12 с.
19. Патент 2232989. Способ получения тест-системы для определения антигенов цитотоксинассоциированных белков *Helicobacter pylori* в биологическом материале инфицированных лиц реакцией коагуляции / Белая, Ю.А. [и др.]; зарег. в Госреестре изобретений 20 июля 2004 г.

*Авторский коллектив:*

*Зуевская Светлана Николаевна* – младший научный сотрудник лаборатории по изучению токсических и септических состояний при кафедре инфекционных болезней МПФ Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н., тел. 8(916)628-97-93, e-mail: zuevskiy-alex@mail.ru;

*Белая Ольга Федоровна* – заведующая лабораторией по изучению токсических и септических состояний при кафедре инфекционных болезней МПФ Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, тел. 8(903)160-78-79, e-mail: ofbelaya@mail.ru;

*Паевская Ольга Андреевна* – старший научный сотрудник лаборатории по изучению токсических и септических состояний при кафедре инфекционных болезней МПФ Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н., тел. 8(903)742-96-59, e-mail: paevskajao@rambler.ru;

*Белая Юлия Алексеевна* – руководитель группы иммунологии энтеральных инфекций Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, д.м.н., профессор, тел. 8(915)284-49-22, e-mail: ofbelaya@mail.ru;

*Пак Сергей Григорьевич* – заведующий кафедрой инфекционных болезней МПФ Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, тел. 8(495)365-25-11, e-mail: Infection\_mma@mail.ru.