

## HELICOBACTER SPP И БИЛИАРНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Ильченко А. А.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва



### РЕЗЮМЕ

В статье представлены последние сведения, касающиеся роли энтерогепатических хеликобактеров в этиологии и патогенезе холецистолитиаза, холецистита и рака желчного пузыря.

**Ключевые слова:** холецистолитиаз, холецистит, рак желчного пузыря, энтерогепатические хеликобактеры.

### SUMMARY

In this article presented the latest information about enterogepatic helicobacter's role in etiology and pathogenesis of cholecystolithiasis, cholecystitis and gallbladder cancer.

**Keywords:** cholecystolithiasis, cholecystitis, gallbladder cancer, enterogepatic helicobacters.

В настоящее время проблема хеликобактериоза вышла далеко за пределы желудка — основной экологической ниши *Helicobacter pylori*. В последние 7–10 лет стали появляться сообщения о возможной связи *Helicobacter pylori* (*Hp*) с другими заболеваниями — сердечно-сосудистыми (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, ишемическая цереброваскулярная болезнь, идиопатическая мигрень), аутоиммунными (синдром Шегрена, болезнь Паркинсона, Шенлейна — Геноха, аутоиммунный тиреоидит, тромбоцитопеническая пурпура), кожи (хроническая идиопатическая крапивница, прыщи, облысение) и другой патологией (печеночная энцефалопатия, хроническая идиопатическая сидеропения, железодефицитная анемия, задержка роста и внезапная смерть новорожденного) [7, 23, 24, 56 и др.].

Действительно, при колонизации слизистой оболочки *Hp* включаются различные факторы

специфической и неспецифической защиты, происходит иммунный ответ макроорганизма в виде производства огромного количества провоспалительных цитокинов, белков острой фазы, простагландинов, выработка специфических антител (см. рис.). Несмотря на то что убедительных данных, свидетельствующих о причинно-следственных связях между *Hp* и развитием внежелудочных эффектов, в настоящее время не получено, нельзя отрицать прямого или косвенного влияния микроба на различные органы и системы макроорганизма. Динамический кумулятивный эффект в результате действия различных факторов вирулентности *Hp* на чувствительные мишени во взаимодействии с неспецифическими и специфическими факторами естественной резистентности макроорганизма и составляет суть хеликобактериоза [2]. Прямые эффекты возбудителя, например на сосудистую стенку, включают повреждение эндотелия или его



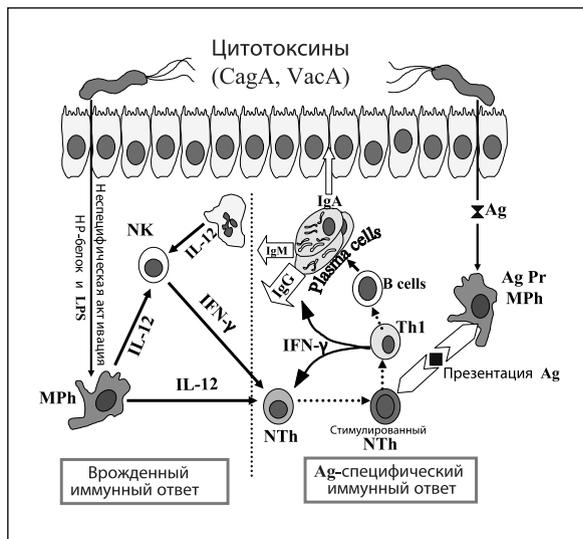


Рис. 1. Врожденный и антиген-стимулированный ответ на *Hp*-инфекцию

дисфункцию, связанные с циркуляцией в крови эндотоксинов, поражением гладкой мускулатуры и локальным воспалением. Косвенные эффекты связывают с медиаторами, обладающими провоспалительной, прокоагулянтной и атерогенной активностью, изменениями липидного профиля, факторами свертывания крови, метаболизмом антиоксидантов, продукцией перекрестно-реактивных антител, малабсорбции витаминов и компонентов пищи, а также нарушениями метаболизма, например с избыточной продукцией аммиака [7].

Учитывая тот факт, что инфицирование *Hp* часто происходит в детском возрасте, длительная антигенная стимуляция может приводить к существенным сдвигам в иммунном ответе и сопровождаться выработкой различных органоспецифических аутоантител. В связи с этим представляют интерес исследования, свидетельствующие о возможности выработки таких антител с последующим повреждением соответствующих органов-мишеней. Так, например, G. Guariso и соавт. [26] провели сравнение распространенности органоспецифических аутоантител среди 124 детей с диспепсией, инфицированных и не инфицированных *Hp*. Пробы сыворотки были тестированы на присутствие микросомальных аутоантител, аутоантител к париетальным клеткам, внутреннему фактору, тиреоглобулину, клеткам островков Лангерганса, декарбоксилазе глутаминовой кислоты, коре надпочечников, стероидпродуцирующим клеткам. Также были оценены уровни гастрина, пепсиногена А, пепсиногена С и антител к *Hp*. Частота выявления органоспецифических антител была выше у пациентов с наличием *Hp*, чем у неинфицированных детей. На этом основании авторы делают вывод, что *Hp*-инфекция может быть триггерным фактором в развитии клинически активного аутоиммунного гастрита и/или иных аутоиммунных

заболеваний. Примечательно, что наличие аутоантител не было связано с какими-либо клиническими или гуморальными проявлениями заболевания.

Неудивительно, что интерес к роли *Hp* в развитии внежелудочных поражений постоянно увеличивается. Об этом свидетельствует хотя бы тот факт, что только в конце прошлого века (в 1995, 1997 и 1999 гг.) было проведено три международных симпозиума, посвященных этой проблеме [34].

В настоящее время проблема внежелудочных поражений при хеликобактериозе приобретает междисциплинарное значение и требует скоординированных действий ученых. Несмотря на то что убедительных фактов, указывающих на роль *Hp* в этиологии и патогенезе внежелудочной патологии, подобных тем, что мы имеем в настоящее время при хеликобактерассоциированных заболеваниях, не получено, отрицать такую связь нельзя.

Потенциальную роль *Hp* в патогенезе патологических изменений за пределами желудка и двенадцатиперстной кишки можно обосновать следующими положениями:

1. местный воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка может оказывать системные эффекты;
2. хроническая колонизация *Hp* слизистой оболочки желудка стимулирует иммунные ответы, которые сами по себе способны причинять повреждения вдали от очага инфекции;
3. уничтожение *Hp*-инфекции способствует регрессии внежелудочной патологии.

Общеизвестно широкое распространение *Hp*-инфекции, что в определенной степени объясняет распространенность хеликобактерассоциированной патологии верхних отделов пищеварительного тракта. Однако внедрение молекулярной диагностики дало возможность подтвердить гипотезу: внежелудочные эффекты могут быть обусловлены не только *Hp*, а, возможно, и другими, неидентифицированными видами *Helicobacter*.

В 1996 году японские исследователи сообщили об обнаружении у 41-летней женщины в резецированном по поводу холецистолитиаза желчном пузыре бактерий, близко напоминающих *Helicobacter pylori*, также окрашивающихся по Giemsa в синий и по Wartin — Starry в золотисто-коричневый цвет [31], но отличающихся по ряду признаков.

Эти данные послужили толчком для более пристального изучения рода *Helicobacter*, который стал постоянно расширяться за счет выявления все новых разновидностей. Так, к 1998 году их насчитывалось по крайней мере 18, из которых 11 колонизировали кишечный тракт млекопитающих и птиц [17]. К 2002 году — уже 31 вид, из них 22 — преимущественно с внежелудочной локализацией [27], а к 2008 году — 38, многие из которых являются патогенными или условно патогенными и были выделены от млекопитающих и птиц [29]. В табл. 1

представлены некоторые разновидности хеликобактеров, которые выделены из желчи, желчного пузыря или ткани печени некоторых животных, домашней птицы и человека.

Особое внимание привлекают микроорганизмы, являющиеся нормальными обитателями дистальных отделов тонкой, слепой и толстой кишки, которые при определенных условиях способны попадать в порталный кровоток, а затем и в печень, вызывая развитие патологического процесса. В настоящее время накоплены определенные факты, позволяющие говорить о роли так называемых энтерогепатических хеликобактеров в развитии гепатобилиарной патологии (холецистита, желчнокаменной болезни и рака желчного пузыря). О возможной транслокации микроорганизмов из кишечника свидетельствует тот факт, что в крови человека были обнаружены *H. fennelliae*, *H. cinaedi*, *H. westmeadii* [30, 49, 58, 59].

## HELICOBACTER И ХОЛЕЦИСТИТ

Хронический некалькулезный, или бескаменный, холецистит (ХБХ) — одно из самых распространенных заболеваний не только билиарного тракта, но и среди заболеваний органов пищеварения [5]. Этиология ХБХ до настоящего времени не выяснена. Большинство исследователей в развитии ХБХ ведущую роль отводят инфекции. Предполагается, что ХБХ может быть исходом острого холецистита, хотя не всегда в анамнезе у больных удается найти указание на эпизоды этого заболевания. ХБХ иногда развивается после острой гнойной инфекции органов брюшной полости — острого гнойного аппендицита, аднексита, тяжелой пищевой токсикоинфекции [9].

Начало заболевания связывают с нарушением моторной функции желчного пузыря, особенно в сочетании с дисхолией, что способствует развитию асептического воспаления в слизистой оболочке. Инфекция, вероятно, присоединяется на последующих этапах заболевания. Микроорганизмы могут попадать в желчный пузырь гематогенным, лимфогенным или энтерогенным путем (восходящая инфекция). Развивается различной степени выраженности хронический вялотекущий воспалительный процесс, в основном в желчном пузыре, приводящий к нарушению основных его функций — сократительной и концентрационной.

Посев желчи на стандартные питательные среды иногда помогает установить этиологический фактор воспалительного процесса и определить чувствительность микрофлоры к антибиотикам. Однако даже при выраженных деструктивных процессах в стенке желчного пузыря микрофлора в пузырной желчи выявляется не более чем в половине случаев [1, 8 и др.]. Причина высокого процента отрицательных результатов до настоящего времени остается неясной. В определенной мере этот факт мог быть

объяснен тем, что сама желчь обладает достаточно выраженными бактерицидными свойствами и мощными средствами иммунной защиты. Действительно, в хронизации патологического процесса и обострений ХБХ важная роль принадлежит состоянию иммунной системы. Инициация иммунного ответа в слизистых оболочках зависит в основном от антигенной стимуляции. Анализ состояния общего и местного гуморального иммунитета показывает, что при наличии воспалительного процесса в стенке желчного пузыря в крови отмечается повышение уровня всех классов иммуноглобулинов, в большей степени IgA [6]. Основная роль в реакциях местного гуморального иммунитета принадлежит секреторному иммуноглобулину А (sIgA), который является «первой линией обороны» на пути проникновения чужеродных агентов. SIgA препятствует адгезии микроорганизмов, их токсинов, лекарственных антигенов на эпителий слизистых оболочек, блокируя их проникновение во внутреннюю среду [6].

Известно, что состояние иммунной системы изменяется с возрастом. Хроническому течению холецистита способствует снижение иммунитета, более выраженное у пожилых больных. Исследования показывают, что факторы неспецифической защиты у больных пожилого возраста угнетаются больше, чем у лиц молодого и среднего возраста [10]. Однако причины изменения как клеточного, так и гуморального звена иммунитета оставались непонятны.

В 1996 году американские ученые С. L. Franklin и соавт. [21] выделили из желчного пузыря сирийских хомячков подвижные грамтрицательные бактерии, которые культивировались в микроаэрофильных условиях. По своим биологическим свойствам и нуклеотидной последовательности 16S rRNA они были близки к *Helicobacter pametensis*. Авторы предложили назвать этот микроб *Helicobacter cholecystus*.

Эти результаты послужили толчком для более углубленных исследований в клинике. С. P. Silva и соавт. в 2003 году [55] с помощью ПЦР и бактериологического исследования изучили образцы желчи и операционный материал 46 холецистэктомий у бразильских пациентов с холецистолитиазом. В качестве контроля были отобраны 18 пациентов без холецистолитиаза (доноры печени и пациенты, которым холецистэктомия была произведена в связи с ожирением). При посеве материала не удалось выделить никакой разновидности *Helicobacter*, в то время как хеликобактерная ДНК была выявлена в ткани желчного пузыря и желчи соответственно в 31,3 и 42,9%. Статистическая обработка материала показала корреляцию холелитиаза с женским полом,



Таблица 1

ИДЕНТИФИЦИРОВАННЫЕ РАЗНОВИДНОСТИ <i>HELICOBACTER</i> , ОБНАРУЖЕННЫЕ В ЖЕЛЧИ, ЖЕЛЧНОМ ПУЗЫРЕ ИЛИ ТКАНИ ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА, НЕКОТОРЫХ ЖИВОТНЫХ, ПТИЦЫ И ЧЕЛОВЕКА		
<i>Helicobacter</i>	Резервуар обитания	Автор, год
<i>H. pullorum</i>	Домашняя птица	J. Stanley, 1994 [57]
<i>H. canis</i>	Собака	J. G. Fox, 1996 [19]
<i>H. cholecystus</i>	Сирийские хомяки	C. Franklin, 1996 [21]
<i>H. rappini</i>	Овцы	C. A. Kirkbride, 1985 [32]
<i>H. hepaticus</i>	Мыши	J. G. Fox, 1995 [20]
<i>H. bilis</i>	Мыши	J. M. Ward, 1994 [60]
<i>H. pylori</i>	Человек	T. Lin, 1995 [37]; J. G. Fox, 1998 [18]; H. Nilsson, 2001 [48]

увеличением возраста и присутствием хеликобактерной ДНК в ткани желчного пузыря. В желчи присутствие хеликобактерной ДНК не коррелировало с холелитиазом. Существенная ассоциация выявлена между присутствием хеликобактерной ДНК в эпителии желчного пузыря и морфологически подтвержденным холециститом. Нуклеотидная последовательность 16S rRNA была > 99%, аналогичной *Helicobacter pylori*. Эти результаты позволили авторам поддержать гипотезу о том, что *Helicobacter* участвует в патогенезе холелитиаза и холецистита.

В 2005 году шведские ученые опубликовали результаты обследования 22 украинских пациентов с хроническим холециститом. С помощью молекулярной диагностики и иммуногистохимического исследования были изучены ткани желчного пузыря и материалы пункционной биопсии печени [12]. Хеликобактерная ДНК в образцах желчного пузыря была выявлена у 16 из 22 пациентов (73%) и у 11 из 22 (50%) в ткани печени. Иммуногистохимический анализ выявил хеликобактерные цитотоксины Cag A и Vac A в эпителиальных клетках желчного пузыря. На этом основании авторы заключают, что *Helicobacter* может быть причиной развития хронического холецистита.

### HELICOBACTER И ХОЛЕЛИТИАЗ

Роль инфекции при желчнокаменной болезни изучалась достаточно длительно, однако не нашла существенного подтверждения. Лишь в образовании коричневых (пигментных) желчных камней, локализующихся преимущественно в желчных протоках, их формирование связывали с инфицированием желчных путей (кишечная палочка, клостридии, бактероиды и др.). Механизм образования таких камней объясняли тем, что под влиянием  $\beta$ -глюкоронидазы бактерий происходит деконъюгация диглюкоронида билирубина, в результате чего осаждается нерастворимый неконъюгированный билирубин [3].

Немногочисленные публикации, касающиеся роли *Helicobacter* при гепатохоледохолитиазе, не дают однозначного ответа. Так, R. Boosendaal и соавт. [52] обследовали 31 пациента с механической желтухой, у 28 из которых причиной желтухи был холедохолитиаз. В желчи, полученной при ЭРХ-ПГ при ПЦР-диагностике, лишь в одном случае был выявлен *H. pylori* 16S rDNA. В южнокорейском исследовании, насчитывающем 43 наблюдения с различными гепатобилиарными заболеваниями, с помощью ПЦР ни в одном случае не удалось выявить *Hp* ни в желчи, ни в ткани желчных протоков, ни в камнях внутрипеченочных желчных протоков [46]. Японские исследователи [28] изучили с помощью ПЦР образцы желчи, слизистой оболочки желчного пузыря и желчных протоков 69 пациентов с гепатолитиазом, холедохолитиазом, холецистолитиазом и с неизменными желчными пузырями. Род *Helicobacter* был выявлен в 13% при гепатолитиазе и в 10% при холедохолитиазе. Напротив, род *Campylobacter* был обнаружен в 21% в образцах желчи и в 63% в тканях при гепатолитиазе, а при холецистолитиазе — и в желчи, и в тканях желчного пузыря в 13% случаев. Анализ нуклеотидной последовательности *Campylobacter* показал, что он был близок к *C. rectus* или *C. showae*.

Таким образом, в настоящее время вопрос о возможном участии *Helicobacter* в патогенезе гепатолитиаза остается открытым.

Значительно больше работ посвящено изучению роли *Helicobacter* при холецистолитиазе. По данным бразильских исследований [55], несмотря на то что *Helicobacter* не удалось выделить в чистой культуре, хеликобактерная инфекция с помощью ПЦР была выявлена из ткани желчного пузыря и пузырной желчи соответственно в 31,3 и 49,9% случаев. В шведском исследовании [44], с помощью полимеразной цепной реакции изучены 20 холестериновых камней желчного пузыря. У 9 из 20 выявлены разновидности *Helicobacter*, в том числе у 3 — *H. pylori*. В итальянском исследовании ДНК *H. pylori* в желчи больных с холецистолитиазом

Таблица 2

**ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ В ЖЕЛЧИ *H. BILIS* СРЕДИ ЯПОНСКИХ И ТАЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ  
С РАКОМ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ИЛИ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ, %**

Пациенты	Патология		
	рак	ЖКБ	контроль
Японские	87	50	29
Тайские	79	38	

тиазом была обнаружена в 51,5% случаев. При этом была отмечена положительная корреляция с присутствием *Hr* в гомогенате ткани желчного пузыря, наличием антигена *Hr* в стуле и колонизацией *Hr* в желудке [47]. Исследователи из Новой Зеландии [16] обследовали образцы желчного пузыря 122 пациентов после холецистэктомии по поводу различных заболеваний билиарного тракта. Хеликобактерная ДНК была обнаружена в 50% случаев. В 48,3% она выявлена у пациентов с симптоматическими желчными камнями, в 60% с бессимптомным течением и в 73% — с другими заболеваниями. Исследование нуклеотидной последовательности ДНК изученных образцов ткани желчного пузыря позволило установить, что из 61 хеликобактерположительных пациентов в 56 образцах был идентифицирован *H. pylori* и только у остальных 5 — другие разновидности *Helicobacter*, но не *Helicobacter bilis*. В турецком исследовании В. Абаули и соавт [11], изучив с помощью выделения чистой культуры, гистологического исследования и ПЦР 77 холестериновых камней и желчных пузырей, в 22 случаях обнаружили различную микрофлору (в большинстве случаев кишечную палочку), в 6 образцах был выявлен *H. pylori*, а в 7 — *Helicobacter spp.* Эти результаты позволили авторам высказать предположение о возможном участии в билиарном литогенезе и *Helicobacter pylori*.

В то же время в других исследованиях, из Германии [53] и Мексики [42], сообщается о неудачных попытках обнаружения хеликобактерной ДНК в желчи или ткани желчного пузыря при заболеваниях билиарного тракта.

Таким образом, анализ литературы показывает противоречивость результатов при исследовании роли *Helicobacter* в билиарном литогенезе. Этот факт может быть обусловлен несколькими причинами.

Во-первых, исследования проводились на различных группах больных без учета их социального статуса, местности проживания (городские или сельские жители, имеющие различную степень контакта с животными или птицей), характером и частотой применения антибактериальной терапии перед холецистэктомией, часто без группы контроля.

Во-вторых, чувствительностью методов, используемых для обнаружения *Helicobacter*. Как известно, чувствительность ПЦР по выявлению *Hr* по 16S

rRNA весьма низка и дает положительные результаты только тогда, когда содержание бактерий превышает  $10^3$  колониеобразующих единиц 1 мл [55]. Наоборот, кишечная разновидность *Helicobacter* была обнаружена с помощью обычной ПЦР, если сопровождалась ДНК-гибридизацией [18, 38]. Эти факты позволяют предполагать, что в билиарном тракте человека присутствуют различные виды *Helicobacter*, отличающиеся количеством микробов, а их общее число может превышать *H. pylori*.

В-третьих, кишечная разновидность *Helicobacter* (такие виды, как *H. rappini*, *H. bilis*, *H. canis*, *H. cholecystus* и *H. pullorum*) *in vitro* устойчива к желчи, что позволяет ей лучше приспособливаться к обитанию в билиарном тракте.

Следует сказать, что даже обнаружение *Helicobacter* в различных биологических субстратах (желчи, ткани пузыря и желчных протоков, камнях) еще не является доказательством участия этих микроорганизмов в билиарном литогенезе. В связи с этим чрезвычайный интерес представляют экспериментальные данные, полученные К. Maurer и соавт. и опубликованные в журнале *Gastroenterology* в апреле 2005 года [39]. Мыши линии C57L/J (чувствительные к литогенной диете) были инфицированы различными энтерогепатическими видами *Helicobacter* и получали пищу, вызывающую образование камней. У мышей, которые были инфицированы *H. bilis* или *H. hepaticus* + *H. rodentium*, на фоне литогенной диеты за 8 недель в 80% случаев образовались желчные камни. При тех же условиях моноинфицирование *H. hepaticus*, *H. cinaedi* и *H. rodentium* привело к образованию камней соответственно в 40, 30 и 20%. На этом основании авторы предполагают, что энтерогепатические хеликобактеры играют важную роль в формировании холестериновых желчных камней у мышей и, возможно, человека. И предлагают назвать этот вид хеликобактеров «холелитогенным».

В ответ на многочисленные публикации, свидетельствующие о возможной роли *Hr* в билиарном литогенезе, эти же авторы в 2006 году провели экспериментальное исследование на этой же линии мышей, но с инфицированием их *Hr*. Инфицирование *Hr* не вызывало формирования кристаллов моногидрата холестерина. *Hr* были не в состоянии



стимулировать накопление муцина в желчном пузыре или изменять его размеры. У зараженных *Нр* мышей линии C 57L/J на 12-й неделе выявляли лишь характерные изменения в желудке в виде выраженного гастрита. На этом основании авторы делают заключение, что *Нр* не играют роли в формировании холестериновых желчных конкрементов у мышей [40].

Известно, что *Нр* колонизируют только желудочный эпителий или очаги желудочной метаплазии, которые могут располагаться и в других органах. В связи с этим особый интерес представляют данные индийских исследователей [43]. Для подтверждения возможной роли *Нр* в билиарном литогенезе авторы изучили 111 желчных пузырей с очагами желудочной метаплазии в слизистой оболочке желчного пузыря. *Нр* были выявлены в 45% случаев (у 50 из 111). Вероятно, только через этот путь может происходить инфицирование желчного пузыря, что позволяет вполне обоснованно говорить о возможном участии *Нр* в билиарном литогенезе.

Остается неясным, на какие звенья билиарного литогенеза влияет хеликобактерная инфекция. Известно, что желчь, перенасыщенная холестерином и особенно кристаллами холестерина, стимулирует продукцию муцина слизистой оболочкой желчного пузыря. Муцин относят к пронуклеирующим факторам, кроме того, муцин является своеобразным «цементирующим» раствором, который, скрепляя кристаллы холестерина вместе, формирует желчные камни. В последние годы было доказано, что в билиарном литогенезе продукция слизи бактериями имеет даже более важное значение, чем их глюкоронидазная активность. В связи с этим нельзя исключить, что присутствие хеликобактерной инфекции в желчном пузыре влияет именно на это звено билиарного литогенеза. В эксперименте К. Maurer и соавт. [39] было показано, что у мышей, инфицированных *Helicobacter*, в слизистой оболочке желчного пузыря развивается воспаление, которое также сопровождается повышенной продукцией муцина. Косвенным подтверждением этой гипотезы является факт быстрого формирования желчных камней (в течение 8 недель). Нельзя исключить и тот факт, что бактерии могут вырабатывать растворимый антиген или антигены, которые способны модулировать ключевые гены, ответственные как за продукцию слизи, так и за формирование литогенной желчи [36, 50].

Недавние исследования показали, что при инфицировании желчного пузыря развивается адаптивный иммунный ответ, сопровождающийся увеличением экспрессии гена, ответственного за продукцию слизи и накопление муцина. Кроме того, установлено, что Т-лимфоциты и кристаллы моногидрата холестерина вызывают провоспалительную экспрессию генов в желчном пузыре, способствующую развитию дисфункции желчно-

го пузыря [41]. В связи с этим можно предполагать, что значение приобретенного иммунитета и воспаления в холелитогенезе будет возрастать и, возможно, они станут критическими факторами в патогенезе холестериновых желчных камней.

Учитывая экологическую нишу энтерогепатических хеликобактеров, вполне логично предположить, что они могут модулировать и энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот, влияя прямо или косвенно (через генную регуляцию энтероцита) на процессы абсорбции в кишке.

К другим возможным факторам, влияющим на процессы билиарного литогенеза, можно отнести и различные медиаторы воспаления, секретируемые в ответ на антигенную стимуляцию, которые способны изменять фазовое равновесие желчи и тем самым ускорять образование кристаллов холестерина.

Слабым местом в изложенной концепции является тот факт, что микробы удается обнаружить не у всех больных с холелитиазом, а также они выявляются и у части пациентов без желчных камней. Эти веские аргументы позволяют говорить, что инфекция не является обязательным фактором билиарного литогенеза, а, скорее всего, выступает в качестве кофактора. Вместе с тем по мере накопления фактов уже в ближайшее время можно предполагать появление новой гипотетической биологической модели холелитиаза, демонстрирующей три основных патофизиологических фактора (окружающая среда, наследственность и инфицирование энтерогепатическими хеликобактерами), каждый из которых вносит свой вклад в образование холестериновых желчных камней, способствует развитию воспаления, метаплазии, дисплазии и, возможно, потенцирует развитие рака желчного пузыря.

## HELICOBACTER И РАК ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Длительное камненосительство традиционно считается фактором риска по раку желчного пузыря. Например, среди чилийских женщин, где распространенность желчнокаменной болезни достигает 47%, смертность от рака желчного пузыря стоит на первом месте [20]. В последнее время интерес к этой проблеме особенно возрос. Это связано с двумя причинами.

Во-первых, внедрение в широкую клиническую практику лапароскопической холецистэктомии привело к значительному увеличению числа холецистэктомий. В связи с этим во время операции или после нее все чаще стали выявляться так называемые «непредвиденные» случаи рака желчного пузыря [35, 61, 62].

Во-вторых, в последние годы появились исследования, свидетельствующие о том, что выявляемые в желчном пузыре разновидности хеликобактеров

могут принимать участие в билиарном канцерогенезе.

Этиология злокачественных опухолей билиарного тракта остается неясной. Однако давно отмечено, что рак желчного пузыря значительно чаще встречается на фоне холецистолитиаза. Частота обнаружения желчных камней у больных раком желчного пузыря достигает 80–90%. Особенно высокий риск развития злокачественной опухоли имеется у лиц с длительным камненосителеством. В связи с этим рак желчного пузыря наиболее часто встречается в возрасте 65–70 лет.

Считалось, что основная причина развития раковой опухоли в желчном пузыре связана с длительным механическим раздражением стенки желчного пузыря. Однако в последующем было показано, что роль холецистолитиаза в канцерогенезе значительно сложнее. Длительное камненосителество сопровождается нарушением желчеоттока, способствует застою желчи и присоединению инфекции, которая в свою очередь изменяет энтерогепатическую циркуляцию как первичных, так и вторичных желчных кислот, являющихся коканцерогенными факторами и способных запускать процессы канцерогенеза. Так, по данным V. Sharma и соавт. [54], уровни первичных (холевой и хенодеоксихолевой) желчных кислот были статистически достоверно снижены, а вторичных (деоксихолевой и оксихолановой (литохолевой)) были повышены при раке желчного пузыря (7,268, 9,183, 14,468, 3,312 мг/мл соответственно), чем при холелитиазе (17,50, 13,80, 6,07, 2,05 мг/мл) и в контрольной группе (19,85, 16,53, 2,71, 1,128 мг/мл соответственно).

Однако убедительных признаков этиологической связи между ЖКБ и раком желчного пузыря до настоящего времени не получено. Несмотря на то что действительно у подавляющего большинства больных раком желчного пузыря находят желчные камни, лишь примерно у 1% камненосителей в последующем развивается рак. Замечено, что развитию опухоли желчного пузыря может способствовать и другая патология: неспецифический язвенный колит, аномалии слияния вирсунгова протока с общим желчным протоком, патологические рефлюксы панкреатического сока в билиарный тракт. Вероятность развития опухоли (до 20–25%) возрастает у пациентов с кальцифицированным («фарфоровым») желчным пузырем.

Роль микрофлоры в билиарном канцерогенезе изучена относительно мало. Имеются лишь отдельные указания, что, например, при тифо-паратифозной инфекции желчного пузыря риск развития blastomatozного процесса в нем увеличивается в 167 раз [15]. В связи с этим особый интерес представляют сведения, свидетельствующие об обнаружении различных видов *Helicobacter* у пациентов со злокачественными заболеваниями билиарного тракта. В настоящее время в качестве нового фак-

тора риска развития рака желчного пузыря рассматривается колонизация гепатобилиарной системы устойчивыми к воздействию желчи разновидностей *Helicobacter*. Имеются данные, свидетельствующие о том, что эти микробы часто выявляют в странах с высокой распространенностью рака желчного пузыря.

По данным разных авторов, при раке желчного пузыря частота обнаружения хеликобактерной ДНК в образцах желчи или ткани билиарного тракта составляет 28–86% [22, 33, 45]. Среди немногочисленной литературы по этой проблеме особый интерес представляют результаты японских авторов [38], изучавших частоту обнаружения *H. bilis* среди японских и тайских больных раком желчного пузыря или желчных протоков (табл. 2), так как известно, что в этих странах распространенность билиарного рака и ЖКБ наиболее высокая. В более поздних исследованиях другими японскими авторами было показано, что частота выявления *H. bilis* при злокачественных поражениях билиарного тракта составляет 28,6% [45]. Немецкие ученые [14] обследовали на наличие *H. pylori* 89 пациентов с различной билиарной патологией (63 — с желчными камнями, 15 — раком билиарного тракта и 11 пациентов — без камней и рака) и установили, что *H. pylori* встречается при желчных камнях в 3,5 раза чаще, а при билиарном раке — в 9,9 раза чаще по сравнению с контролем.

В другом, более позднем немецком исследовании, проведенном в 2007 году и включающем 99 пациентов, перенесших холецистэктомию (57 случаев ЖКБ, 20 случаев рака желчного пузыря и 22 пациента контроля), наличие *Helicobacter* spp. было изучено с помощью выделения чистой культуры, иммуногистохимии и ПЦР с определением 16S rRNA всех известных в настоящее время хеликобактеров. Хеликобактерная инфекция не была обнаружена с помощью выделения чистой культуры или иммуногистохимии. Только у одного из них она была выявлена с помощью ПЦР, показавшая гомологию к 16S rRNA, наиболее близкую к последовательности, характерную для *Helicobacter ganmani*. Низкая распространенность хеликобактерной инфекции в исследованных желчных пузырях позволила авторам утверждать об отсутствии преобладающей роли ее в патогенезе ЖКБ и рака желчного пузыря в немецкой популяции. Низкая распространенность хеликобактерной инфекции, возможно, объясняется относительно низкой частотой рака желчного пузыря среди немецкой популяции, несмотря на то что ЖКБ является главным фактором риска для рака желчного пузыря [13].

В других исследованиях, наоборот, представлены данные, указывающие на высокую частоту обнаружения хеликобактерной инфекции при зло-



качественных поражениях желчного пузыря. Так, по данным S. B. Pradhan и S. Dali [51], *Helicobacter hepaticus* был найден в 82% удаленных желчных пузырях и в 87,5% случаев злокачественных поражений. Авторы утверждают, что *Helicobacter hepaticus* может быть одной из причин, способствующих формированию желчных камней, и в итоге приводит к злокачественному поражению желчного пузыря. На этом основании авторы считают *H. hepaticus* одним из факторов риска по билиарному литогенезу и раку желчного пузыря и предлагают проводить исследование на наличие этой инфекции в клинической практике.

Лишь единичные работы указывают возможные пути реализации канцерогенного эффекта энтерогапатических хеликобактеров — через ускорение клеточного обновления, метаплазию и дисплазию эпителия слизистой оболочки желчного пузыря.

Таким образом, в настоящее время нельзя однозначно ответить, какова роль хеликобактерной инфекции в билиарном канцерогенезе, как и нет убедительных доказательств, указывающих, на какие конкретно звенья патологического процесса могла бы оказывать влияние колонизация билиарного тракта энтерогапатическими хеликобактерами. Дальнейшее накопление знаний в этом направлении позволит уточнить роль этих микроорганизмов в развитии злокачественных поражений билиарного тракта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Богомаз, В. М. Микробиологическое исследование желчи при хроническом холецистите. Материалы девятой Российской гастроэнтерологической недели 20–23 октября 2003, Москва/В. М. Богомаз//Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2003; 5 (13). — С. 101.
2. Жуховицкий, В. Г. Язвенная болезнь и *Helicobacter pylori*/В. Г. Жуховицкий//Язвенная болезнь. Новые аспекты патогенетической терапии/А. С. Логинова, Л. И. Аруина, А. А. Ильченко. — М.: ЦНИИГ, 1993. — 230 с.
3. Ильченко, А. А. Желчнокаменная болезнь/А. А. Ильченко. — М.: Анахарсис, 2004. — 200 с.
4. Ильченко, А. А. Роль *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Патогенетическая терапия: дисс.... докт. мед. наук/А. А. Ильченко. — М., 1991. — 297 с.
5. Ильченко, А. А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей/А. А. Ильченко. — М.: Анахарсис, 2006. — 500 с.
6. Ильченко, А. А. Состояние местного и общего гуморального иммунитета при холецистолитиазе и билиарном сладже/А. А. Ильченко, Т. В. Вихрова, М. М. Зотина//Рос. гастроэнтерол. журн. — 2001. — № 1. — С. 10–15.
7. Исаков, В. А. Хеликобактериоз/В. А. Исаков, И. В. Домарадский. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 411 с.
8. Катанов, Е. С. Современные особенности микрофлоры желчи желчного пузыря при остром и хроническом воспалении. Материалы 6-го Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург — Гастро-2004»/Е. С. Катанов, А. Е. Леонтьев, П. В. Родин и др.//Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2004. — № 2–3. — М58.
9. Руководство по гастроэнтерологии. Под ред. Ф. И. Комарова. — М.: Медицина, 1995. — Т. 2.
10. Шапкин, В. Е. Особенности иммунного статуса при хроническом холецистите у больных пожилого возраста. Материалы восьмой Российской гастроэнтерологической недели 18–21 ноября 2002, Москва/В. Е. Шапкин, Е. В. Власенко, А. А. Заздравнов и др.//Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — Т. 5, № 12. — С. 110.
11. Abayli, B. *Helicobacter pylori* in the etiology of cholesterol gallstones/B. Abayli, S. Colakoglu, M. Serin et al.//J. Clin. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 39, № 2. — P. 134–137.
12. Apostolov, E. *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. — Vol. 40, № 1. — P. 96–102.
13. Bohr, U. R. Low prevalence of *Helicobacteriaceae* in gall-stone disease and gall-bladder carcinoma in the German population/U. R. Bohr, D. Kuester, F. Meyer et al.//Clin. Microbiol. Infect. 2007. — Vol. 13, № 5. — P. 525–531.
14. Bulajic, M. *Helicobacter pylori* and the risk of benign and malignant biliary tract disease/M. Bulajic, P. Maisonneuve, W. Schneider-Brachert et al.//Cancer. 2002. — Vol. 95, № 9. — P. 1946–1953.
15. Caygill, C. P. J. Cancer mortality in chronic typhoid and paratyphoid carriers/C. P. J. Caygill, M. J. Hill, M. Braddick et al.//Lancet. — 1994. — Vol. 343. — P. 83.
16. Chen, W. Common presence of *Helicobacter* DNA in the gallbladder of patients with gallstone diseases and controls/W. Chen, D. Li, R. J. Cannan et al.//Dig. Liver. Dis. — 2003. — Vol. 35, № 4. — P. 237–243.
17. Fox, J. Enterohepatic *Helicobacters*: natural and experimental models/J. Fox//Ital. J. Hepatol. — 1998, Suppl. 3. — S. 264–269.
18. Fox, J. G. *Helicobacter bilis* sp. nov., a novel *Helicobacter* isolated from bile, livers, and intestines of aged, inbred mouse strains/J. G. Fox, L. Yan, F. E. Dewhirst et al.//J. Clin. Microbiol. — 1995. — Vol. 33. — P. 445–454.
19. Fox, J. *Helicobacter canis* isolated from a dog liver and multifocal necrotizing hepatitis/J. Fox, R. Drolet, R. Higgins et al.//J. Clin. Microbiol. — 1996. — Vol. 34. — P. 2479–2482.
20. Fox, J. G. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis/J. G. Fox, F. E. Dewhirst, Z. Shen et al.//Gastroenterology. — 1998. — Vol. 114. — P. 755–763.
21. Franklin, C. L. Isolation of a novel *Helicobacter* species, *Helicobacter cholecystus* sp. nov., from the gallbladders of Syrian hamsters with cholangiofibrosis and centrilobular pancreatitis/C. L. Franklin, C. S. Beckwith, R. S. Livingston et al.//J. Clin. Microbiol. — 1996. — Vol. 34, № 12. — P. 2952–2958.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время проблема пилорического хеликобактериоза вышла за пределы первоначальной экологической ниши — ведется интенсивное изучение не только внежелудочных его проявлений, но и оценивается роль других видов *Helicobacter* в развитии различной гастроэнтерологической патологии, и билиарной в частности. Несмотря на то что это новое, стремительно развивающееся научное направление приносит еще много достаточно противоречивых результатов, его нельзя считать бесперспективным.

Если оглянуться на два десятилетия назад, можно вспомнить, с какой долей скепсиса воспринимались первые результаты, оценивавшие роль *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни. Развитие этого направления, сделавшего настоящую революцию в гастроэнтерологии, встречало определенное сопротивление в научном мире. По этому поводу была опубликована масса статей под общим названием: «*Helicobacter pylori* — сапрофит, сателлит или патоген?»

Применительно к билиарной патологии по крайней мере три направления, оценивающие роль *Helicobacter spp.* в развитии хронического холецистита, холелитиаза и рака желчного пузыря, можно считать весьма перспективными.

22. Fukuda, K. Comparative analysis of *Helicobacter* DNAs and biliary pathology in patients with and without hepatobiliary cancer/K. Fukuda, T. Kuroki, Y. Tajima et al.//Carcinogenesis. — 2002. — Vol. 23, № 11. — P. 1927–1931.
23. Gasbarrini, A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases — other helicobacters/A. Gasbarrini, E. Carloni, G. Gasbarrini et al.//Helicobacter. — 2003. — Vol. 8, Suppl. 1. — P. 68–76.
24. Gasbarrini, A. Extradiagnostic manifestation of *Helicobacter pylori* gastric infection/A. Gasbarrini, F. Franceschi, A. Armuzzi et al.//Gut. — 1999. — Vol. 45. — P. 19–112.
25. Goodwin, C. S. Campylobacter pyloridis, gastritis and peptic ulceration/C. S. Goodwin, J. A. Armstrong, B. J. Marshall//Aus. J. Clin. Pathol. — 1986. — Vol. 39, № 4. — P. 353–365.
26. Guariso, G. Organ-specific autoantibodies in children with *Helicobacter pylori* infection/G. Guariso, F. Brotto, D. Basso et al.//Helicobacter. — 2004. — Vol. 9. — P. 622–628.
27. Ha, S. L. Extragastric *Helicobacter* species/S. L. Ha, S. Hynes, T. Wadstrom//Helicobacter. — 2002. Suppl. 1. — P. 63–67.
28. Harada, K. Frequent molecular identification of *Campylobacter* but not *Helicobacter* genus in bile and biliary epithelium in hepatolithiasis/K. Harada, S. Ozaki, N. Kono//J. Pathol. — 2001. — Vol. 193. — P. 218–223.
29. Harbour, S. Immunogenicity and pathogenicity of *Helicobacter* infections of veterinary animals/S. Harbour, P. Sutton//Vet. Immunol. Immunopathol. — 2008. — Vol. 122, № 3–4. — P. 191–203.
30. Hung, C. C. Bacteremia caused by *Helicobacter cinaedi* in an AIDS patient/C. C. Hung, P. R. Hsueh, M. Y. Chen et al.//J. Formosan Med. Assoc. — 1997. — Vol. 96. — P. 558–560.
31. Kawaguchi, M. Bacteria closely resembling *Helicobacter pylori* detected immunohistologically and genetically in resected gallbladder mucosa/M. Kawaguchi, T. Saito, H. Ohno et al.//J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 31, № 2. — P. 294–298.
32. Kirkbride, C. A. Ovine abortion associated with an anaerobic bacterium/C. A. Kirkbride, C. E. Gates, J. E. Collins et al.//J. Am. Vet. Med. Assoc. — 1985. — Vol. 186. — P. 789–791.
33. Kobayashi, T. *Helicobacter* genus DNA fragments are commonly detectable in bile from patients with extrahepatic biliary diseases and associated with their pathogenesis/T. Kobayashi, K. Harada, K. Miwa et al.//Dig Dis Sci. — 2005. — Vol. 50, № 5. — P. 862–867.
34. Konturek, S. I. Role of *Helicobacter pylori* infection in extragastrroduodenal disorders: introductory remarks/S. I. Konturek, P. C. Konturek, P. Pieniazek et al.//J. Physiol. Pharmacol. — 1999. — Vol. 50, № 5. — P. 683–694.
35. Lam, C. M. Gallbladder cancer presenting with acute cholecystitis: a population-based study/C. M. Lam, A. W. Yuen, A. C. Wai et al.//Surg. Endosc. — 2005. — Vol. 19, № 5. — P. 697–701.
36. Lee, S. P. Role of gallbladder mucus hypersecretion in the evolution of cholesterol gallstones/S. P. Lee, J. T. LaMont, M. C. Carey//J. Clin. Invest. — 1981. — Vol. 67. — P. 1712–1723.
37. Lin, T. T. Detection and partial sequence analysis of *Helicobacter pylori* DNA in the bile samples/T. T. Lin, C. T. Yeh, C. S. Wu et al.//Dig. Dis. Sci. — 1995. — Vol. 40. — P. 2214–2219.
38. Matsukura, N. 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/N. Matsukura, S. Yokomuro, S. Yamada et al.//Jpn. J. Cancer Res. — 2002. — Vol. 93, № 7. — P. 842–847.
39. Maurer, K. J. Identification of cholelithogenic enterohepatic *Helicobacter* species and their role in murine cholesterol gallstone formation/K. J. Maurer, M. M. Ihrig, A. B. Rogers et al.//Gastroenterology. — 2005. — Vol. 128, № 4. — P. 1023–1033.
40. Maurer, K. J. *Helicobacter pylori* and cholesterol gallstone formation in C57L/J mice: a prospective study/K. J. Maurer, A. B. Rogers, Z. Ge et al.//Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2006. — Vol. 290, № 1. — G175–182.
41. Maurer, K. J. T-cell function is critical for murine cholesterol gallstone formation/K. J. Maurer, V. P. Rao, Z. Ge et al.//Gastroenterology. — 2007. — Vol. 133, № 4. — P. 1304–1315.
42. Mendez-Sanchez, N. Lack of association between *Helicobacter* sp. colonization and gallstone disease/N. Mendez-Sanchez, R. Pichardo, J. Gonzalez et al.//J. Clin. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 32. — P. 138–141.
43. Misra, V. *Helicobacter pylori* in areas of gastric metaplasia in the gallbladder and isolation of *H. pylori* DNA from gallstones/V. Misra, S. P. Misra, M. Dwivedi et al.//Pathology. — 2007. — Vol. 39, № 4. — P. 419–424.
44. Monstein, H. J. Identification of *Helicobacter pylori* DNA in human cholesterol gallstones/H. J. Monstein, Y. Jonsson, J. Zdolsek et al.//Scand. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 37, № 1. — P. 112–119.
45. Murata, H. *Helicobacter bilis* infection in biliary tract cancer/H. Murata, S. Tsuji, M. Tsujii et al.//Aliment Pharmacol Ther. — 2004. — Vol. 20, Suppl. 1. — P. 90–94.
46. Myung, S. J. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human biliary tree and its association with hepatolithiasis/S. J. Myung, M. H. Kim, K. N. Shim//Dig. Dis. Sci. — 2000. — Vol. 45, № 7. — P. 1405–1412.
47. Neri, V. 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. — Vol. 22, № 8. — P. 715–720.
48. Nilsson, H. O. 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. Caastedal et al.//J. Clin. Microbiol. — 2000. — Vol. 38. — P. 1072–1076.
49. Orlicek, S. L. Septicemia and meningitis caused by *Helicobacter cinaedi* in a neonate/S. L. Orlicek, D. F. Welch, T. L. Kuhls//J. Clin. Microbiol. — 1993. — Vol. 31. — P. 569–571.
50. Paigen, B. Gallstones/B. Paigen, M. C. Carey//R. A. King, J. I. Rotter, A. G. Motulsky, eds.//The genetic basis of common diseases. 2nd ed. — New York, NY: Oxford University Press, 2002. — P. 298–335.
51. Pradhan, S. B. Relation between gallbladder neoplasm and *Helicobacter hepaticus* infection/S. B. Pradhan, S. Dali//Kathmandu Univ. Med J (KUMJ). — 2004. — Vol. 2, № 4. — P. 331–335.
52. Roosendaal, R. *Helicobacter* species are not detectable by 16S rDNA PCR in bile from Dutch patients with common bile duct stones/R. Roosendaal, E. J. Kuipers, C. M. Vandenbroucke-Grauls et al.//Digestion. — 2002. — Vol. 66, № 2. — P. 89–91.
53. Rudi, J. *Helicobacter* sp. are not detectable in bile from German patients with biliary disease/J. Rudi, A. Rudy, M. Maiwald et al.//Gastroenterology. — 1999; 116. — P. 1016–1017.
54. Sharma, V. Role of bile bacteria in gallbladder carcinoma/V. Sharma, V. S. Chauhan, G. Nath et al.//Hepatogastroenterology. — 2007. — Vol. 54, № 78. — P. 1622–1625.
55. Silva, C. P. Association of the *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.
56. Solnick, J. V. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection — other *Helicobacter* species/J. V. Solnick, F. Franceschi, D. Roccarina et al.//Helicobacter. — 2006. — Vol. 11, Suppl. 1. — P. 46–51.
57. Stanley, J. *Helicobacter pullorum* sp. nov.-genotype and phenotype of a new species isolated from poultry and from human patients with gastroenteritis/J. Stanley, M. Linton, A. P. Burnens et al.//Microbiology. — 1994. — Vol. 140. — P. 3441–3449.
58. Sullivan, A. K. Recurrent *Helicobacter cinaedi* cellulites and bacteremia in a patient with HIV infection/A. K. Sullivan, M. R. Nelson, J. Walsh et al.//Int. J. STD AIDS. — 1997. — Vol. 8. — P. 69–70.
59. Trivett-Moore, N. L. *Helicobacter westmeadii* sp. nov., a new species isolated from blood cultures of two AIDS patients/N. L. Trivett-Moore, W. D. Rawlinson, M. Yuen et al.//J. Clin. Microbiol. — 1997. — Vol. 35. — P. 1144–1150.
60. Ward, J. M. Chronic active hepatitis and associated liver tumors in mice caused by a persistent bacterial infection with a novel *Helicobacter* species/J. M. Ward, J. G. Fox, M. R. Anver et al.//J. Natl. Cancer Inst. — 1994. — Vol. 86. — P. 1222–1227.
61. Weinstein, D. Incidental finding of gallbladder carcinoma/D. Weinstein, M. Herbert, N. Bendet et al.//Isr. Med. Assoc. J. — 2002. — Vol. 4, № 5. — P. 334–336.
62. Zhang, L. Analysis of the treatment of unexpected gallbladder cancer/L. Zhang, F. Han, C. S. Huang et al.//Zhonghua Wai Ke Za Zhi. — 2005. — Vol. 43, № 7. — P. 460–462.