

УДК 616-022.7/9: 616.37-002

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ *HELICOBACTER PYLORI* И ХАРАКТЕРА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Домрачева Е.В.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, Челябинск, e-mail: agelstar.es@gmail.com

Целью исследования стало изучение характера морфологических изменений слизистой оболочки желудка у больных с хроническим панкреатитом и с сопутствующим хроническим гастритом, ассоциированным с различными генотипами *Helicobacter pylori*. Обследовано 63 пациента с хроническим панкреатитом и сопутствующей *Helicobacter pylori*-инфекцией. Группу контроля составили 45 пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*. Диагностика инфекции *Helicobacter pylori* проводилась морфологическим методом, уреазным дыхательным тестом, методом иммуноблоттинга. Статистическая компьютерная обработка проводилась с использованием пакетов прикладных программ SPSS Statistic 17.0. В группе пациентов с хроническим панкреатитом преобладал хронический умеренной степени выраженности с начальными признаками атрофии низкой степени активности антральный гастрит со слабой *Helicobacter pylori*-обсемененностью. У больных с хроническим панкреатитом достоверно чаще встречались генотипы *Helicobacter pylori*, экспрессирующие уреазу А и белки наружной мембраны p30, p33, p 26, p19, p17 (достоверные различия получены при слабой степени атрофии и низкой активности воспаления слизистой оболочки). Штаммы *Helicobacter pylori* с «усиленным» гликокаликсом за счет наличия в составе белков p26, p30, p26, p19, p17, вызывая минимальные морфологические изменения на слизистой оболочке желудка, вероятно, способны активировать системные воспалительные реакции посредством взаимодействия с иммунокомпетентными клетками, запуская или усугубляя течение внежелудочной патологии (в данном случае хронический панкреатит).

Ключевые слова: *helicobacter pylori*, штаммы, хронический панкреатит

RELATIONSHIP GENETIC VARIANTS *HELICOBACTER PYLORI* AND CHARACTER OF MORPHOLOGICAL CHANGES GASTRIC MUCOSA IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

Domracheva E.V.

Federal State Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: agelstar.es@gmail.com

The aim of the study was to investigate the nature of morphological changes of gastric mucosa in patients with chronic pancreatitis and accompanied by chronic gastritis associated with different genotypes of *Helicobacter pylori*. The study involved 63 patients with chronic pancreatitis and concomitant *Helicobacter pylori*-infection. The control group consisted of 45 patients with chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection was performed by morphological, urease breath test, by immunoblotting. Statistical computer processing was carried out using software packages SPSS Statistic 17.0. In the group of patients with chronic pancreatitis prevalent chronic moderate severity with the initial signs of atrophy of the lower degree of activity of antral gastritis with weak *Helicobacter pylori*-insemination. In patients with chronic pancreatitis significantly more frequent genotypes *Helicobacter pylori*, expressing urease A and outer membrane proteins p30, p33, p 26, p19, p17 (obtained in significant differences in a low degree of atrophy and low activity mucosal inflammation). *Helicobacter pylori* strains with «enhanced» glycocalyx due to the presence in the p26 protein, p30, p26, p19, p17, causing minimal morphological changes in the gastric mucosa, probably capable of activating systemic inflammatory response through interaction with immune cells, triggering or aggravating for pathology other than stomach (in the case of chronic pancreatitis).

Keywords: *helicobacter pylori*, strain, chronic pancreatitis

Взрослое население Российской Федерации инфицировано *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в среднем в 30–90% случаев [1], дети до 7 лет – в 20% и старше 10 лет – в 30–40% случаев [5]. На сегодняшний день известны различные факторы патогенности и вирулентности *H. pylori*, некоторые из них активно изучаются. CagA – цитотоксин, маркер «острова патогенности» *H. pylori*, участвует в ремоделировании

тканей, ангиогенезе, язвообразовании, развитии атрофии, в процессе деградации и разрушения межклеточного матрикса и базальной мембраны, опухолевой инвазии, способствует повышению активности антрального гастрита. VacA – цитотоксин, фактор адгезии, увеличивает проницаемость мембран по отношению к анионам, снижает скорость реэпителизации экспериментальных язв и пролиферацию эпители-

оцитов за счет нарушения функции клетки, связанных с целостностью ее цитоскелета, стимулирует апоптоз клеток. Уреаза – еще один фактор патогенности – обеспечивает длительное персистирование *H. pylori* в желудке, усиливает воспалительные реакции посредством активации моноцитов, нейтрофилов, секреции цитокинов, образования свободных радикалов и окиси азота. В генном кластере уреазы *H. pylori* обнаружено семь генов: *ureA*, *ureB* (кодируют структурные субъединицы уреазы), *ureE*, *ureF*, *ureG*, *ureH* (кодируют дополнительные белки, необходимые для сборки и включения ионов Ni^{2+}), *ureI* (кодирует канал уреазы для H^+). [6]. *H. pylori* наделен достаточно плотной гладкой клеточной стенкой, кнаружи от которой определяется капсулоподобная оболочка – гликокаликс. В его состав входят углеводсодержащие полимеры (липополисахариды) и белки, необходимые для адгезии *H. pylori* на поверхности эпителиоцитов, вызывающие развитие воспаления слизистой желудка [8]. Генетическими маркерами, ответственными за биосинтез липополисахаридов оболочки *H. pylori*, являются *alga*, *rfaJ*, *lpxB*. [9]. Для систематизации знаний о генетических и фенотипических особенностях *H. pylori* объединяют многочисленные штаммы в группы: тип 1 – *sagA+* и *vacA+* и тип 2 – *sagA-* и *vacA-*. В исследованиях неоднократно показано, что в группе больных с язвенной болезнью достоверно чаще встречаются штаммы *H. pylori* с комбинацией генотипов 1-го типа (*sagA+* и *vacA+*), определяющей высокую вирулентность *H. pylori* [4].

В литературе появляются данные о том, что *H. pylori* оказывает не только местное влияние на слизистую оболочку желудка (СОЖ), но и реализует системные эффекты. В частности, обнаруживаются факты возможного вовлечения в патологический процесс поджелудочной железы (ПЖ). В ходе некоторых исследований выявлено увеличение базальной и стимулированной желудочной кислотной секреции у *H. pylori*-позитивных пациентов с хроническим панкреатитом (ХП), другие исследования продемонстрировали гиперацидность в желудке посредством суточного мониторинга pH у больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ [10]. Установлено что аммиак, выделяемый *H. pylori*, стимулирует базальную панкреатическую секрецию, вероятно посредством увеличенного выделения гастрина. Вакуолизирующий токсин *H. pylori* вызывает дозозависимое снижение секреции амилазы. Имеются данные о том, что частота обсемененности *H. pylori* у больных ХП составляет 86,5%, причем

у всех больных отмечены воспалительные или эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны [3]. В исследованиях показано, что инфицирование *H. pylori* отягощает течение ХП, подтверждением чему служит большая выраженность болевого синдрома, диспепсических явлений и повышение ферментативной активности ПЖ (Губина А.Л., 2006).

Таким образом, бактерия *H. pylori* реализует свое действие посредством факторов патогенности – вырабатывает ряд ферментов: уреазу, фосфатазу, протеазу, гемолизин, вакуолизирующий цитотоксин, белки адгезины и прочее. Продукты жизнедеятельности *H. pylori* вызывают развитие воспалительных процессов в СОЖ и системные эффекты. Однако одни и те же штаммы *H. pylori* вызывают неодинаковые морфологические последствия. Вероятно, играют роль длительность персистенции, особенности иммунного ответа хозяина, наличие сопутствующих заболеваний, способных прямо или косвенно влиять на качество среды пребывания *H. pylori*, а так же на защитные и репаративные свойства СОЖ. Длительная персистенция *H. pylori* на СОЖ способствует развитию атрофических изменений, появлению кишечной метаплазии и, как следствие, канцерогенезу. Механизмы формирования тех или иных изменений на СОЖ при инфицировании *H. pylori* изучены не полностью. Требуют уточнения вопросы особенностей морфологической картины СОЖ при инфицировании различными штаммами *H. pylori* в условиях сопутствующей внежелудочной патологии. Это и послужило предпосылкой для нашего исследования. Важно раскрыть особенности *H. pylori*, определяющие морфологические изменения СОЖ у больных ХП с дальнейшими перспективами разработки алгоритма диагностики и лечения *H. pylori*-инфекции у данной группы больных.

Цель исследования

Изучить характер морфологических изменений СОЖ у больных с ХП с сопутствующим хроническим гастритом (ХГ), ассоциированным с различными генотипами *H. pylori*.

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 63 пациента с ХП и сопутствующей *H. pylori*-инфекцией. Группу контроля составили 45 пациентов с ХГ, ассоциированным с *H. pylori*. В исследование не были включены пациенты с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Диагностика инфекции *H. pylori* проводилась тремя методами: морфологическим, уреазным дыхательным тестом, методом иммуноблоттинга. Диагноз ХП устанавливался на основании анамнестических,

клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования (УЗИ, МРТ, МСКТ). Методом иммуноблоттинга IgG определяли генетические особенности штаммов *H. pylori* и спектр неспецифических и специфических антигенов *H. pylori*, в том числе: неспецифические белки, к числу которых относятся белки с молекулярной массой 75 кДа, 50 кДа, 41 кДа, 57 кДа, 67 кДа, 66 кДа, 54 кДа; далее – видоспецифические и предположительно специфические белки: 19 кДа, 17 кДа, 33 кДа, 30 кДа; а также высокоспецифические белки – 120 кДа(CagA), 95 кДа(VacA), 29 кДа(UreA), 26 кДа. Всем больным проводилось эндоскопическое исследование желудка по общепринятой методике с использованием гастроскопов Olympus (Япония). Оценивалось состояние слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны и состояние БДС в соответствии с рекомендациями Савельева В.С. и соавт. (1985). Во время ЭГДС пациентам выполнялась биопсия в 2х точках из антрального отдела желудка на расстоянии 2-3 см от привратника и со средней трети тела желудка по большой и малой кривизне. Для выявления *H. pylori* тканевые срезы окрашивались 0,1% водным раствором метиленового голубого. Степень обсемененности *H. pylori* оценивали согласно критериям Аруин Л.И. с соавт. (1993). Оценку морфологических изменений СОЖ в антральном отделе и в теле желудка проводили по визуальной – аналоговой шкале (Dixon M.F. et al., 1994). Состав и плотность клеточного инфильтрата в биоптате СОЖ определяли в 1 мм² гистологического среза (1 мм = 1000 мкм). Статистическая компьютерная обработка проводилась с использованием пакетов прикладных программ SPSS Statistic 17.0. Достоверность различий оценивали непараметрическими методами Пирсона (χ^2), Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для оценки силы взаимосвязи между признаками проводили вычисление коэффициента корреляции t-Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведен анализ морфологических изменений СОЖ у больных ХП и без ХП. У всех пациентов выявлены отличия в мор-

фологической картине СОЖ в антральном отделе и в теле желудка. Бактерии *H. pylori* обнаруживались преимущественно в СО антрального отдела желудка у всех пациентов, причем в обеих группах больных преобладала слабая степень бактериальной обсемененности (72,2% больных). У больных с ХП по сравнению с группой контроля достоверно чаще отмечена слабая степень *H. pylori*-обсемененности СО антрального отдела желудка (отмечена у 88,9% больных ХП и 48,9% больных ХГ). Так же в группе ХП достоверно реже встречалась умеренная степень обсемененности в сравнении с группой больных с ХГ без ХП (6,4% больных ХП и 35,6% больных в группе ХГ без ХП). У подавляющего большинства больных атрофия СОЖ отмечена только в антральном отделе (91,7% всех больных), без достоверных различий в группах, при этом преобладала атрофия слабой степени выраженности (83,3% больных). В обеих группах больных в СО антрального отдела желудка отмечен преимущественно умеренно выраженный (91,7% случаев), а в СО тела желудка – слабо выраженный хронический воспалительный процесс (74,1% случаев), между группами больных достоверных различий не выявлено. В большинстве случаев в СО антрального отдела желудка выявлен активный воспалительный процесс (81,6% всех больных). Следует отметить, что в обеих группах больных преобладала низкая активность воспаления СО антрального отдела желудка, но достоверно чаще оно отмечено в группе больных с ХП (69,4% больных ХП и 8,3% больных ХГ). В СО тела желудка в обеих исследуемых группах воспалительный процесс был, как правило, неактивным (91,7% больных).

Таблица 1

Сила взаимосвязи генетических вариантов *H. pylori* и ХП

Генетическое представление-гель-ство <i>H. pylori</i>	Группа пациентов с ХП n = 63		Группа пациентов с ХГ ² без ХП ¹ n = 45		ОШ ³	Критерий хи-квадрат	P	Критерий V Крамера	Сила связи
	абс.	%	абс.	%					
CagA (p120)	41	65,1%	38	84,4%	0,34	5,01	P < 0,05	0,22	средняя
VacA (p95)	24	38,1%	27	60%	0,41	5,05	p < 0,05	0,22	средняя
p33	42	66,7%	17	37,8%	3,29	8,84	p < 0,01	0,27	средняя
p30	46	73%	22	48,9%	2,83	6,55	p < 0,05	0,25	средняя
Уреаза А (p29)	49	77,8%	27	60%	2,33	3,98	p < 0,05	0,19	слабая
p26	51	81%	25	55,6%	3,40	8,12	p < 0,01	0,27	средняя
p19	51	81%	25	55,6%	3,40	8,12	p < 0,01	0,27	средняя
p17	49	77,8%	25	55,6%	2,80	6,01	p < 0,05	0,24	средняя

Таблица 2

Генетическое разнообразие *H. pylori* у больных с ХП и в контрольной группе с разной степенью выраженности *H. pylori*-обсемененности СОЖ

Генетическое представительство <i>H. pylori</i>	Слабая обсемененность				Умеренная обсемененность				Высокая обсемененность			
	ХП N=56	ХГ N=22	Chi-квадрат Пирсона	p	ХП N=4	ХГ N=16	Chi-квадрат Пирсона	p	ХП N=3	ХГ N=7	Chi-квадрат Пирсона	p
CagA (p120)	64,3%	72,7%	0,51	> 0,05	100%	93,8%	0,26	> 0,05	33,3%	100%	5,83	< 0,05
VacA (p95)	37,5%	63,6%	4,36	< 0,05	25%	56,3%	1,25	> 0,05	66,7%	57,1%	0,08	> 0,05
p33	66,1%	40,9%	4,13	< 0,05	50%	31,3%	0,50	> 0,05	100%	42,9%	2,86	> 0,05
p30	73,2%	50%	3,83	> 0,05	75%	56,3%	0,47	> 0,05	66,7%	28,6%	1,27	> 0,05
Уреаза А (p29)	78,6%	59,1%	3,05	> 0,05	75%	68,8%	0,06	> 0,05	66,7%	42,9%	0,48	> 0,05
p26	80,4%	54,5%	5,35	< 0,05	75%	56,3%	0,47	> 0,05	100%	57,1%	1,84	> 0,05
p19	80,4%	54,5%	5,35	< 0,05	75%	56,3%	0,47	> 0,05	100%	57,1%	1,84	> 0,05
p17	78,6%	54,5%	4,50	< 0,05	75%	56,3%	0,47	> 0,05	66,7%	57,1%	0,08	> 0,05

Таблица 3

Влияние генотипа *H. pylori* на выраженность атрофии СОЖ

Генетическое представительство <i>H. pylori</i>	Слабая атрофия				Умеренная атрофия			
	ХП N=52	ХГ N=38	χ^2 Пирсона	p	ХП N=11	ХГ N=7	χ^2 Пирсона	p
CagA (p120)	57,7%	81,6%	5.736	p < 0,05	100%	100%	-	-
VacA (p95)	42,3%	60,5%	2.915	p > 0,05	18,2%	57,1%	2.922	p > 0,05
p33	61,5%	36,8%	5.359	p < 0,05	90,9%	42,9%	4.923	p < 0,05
p30	78,8%	50%	8.221	p < 0,01	45,5%	42,9%	0.012	p > 0,05
Уреаза А (p29)	78,8%	63,2%	2.694	p > 0,05	72,7%	42,9%	1.606	p > 0,05
p26	84,6%	50%	12.527	p < 0,01	63,6%	85,7%	1.039	p > 0,05
p19	84,6%	50%	12.527	p < 0,01	63,6%	85,7%	1.039	p > 0,05
p17	80,8%	50%	9.518	p < 0,01	63,6%	85,7%	1.039	p > 0,05

Таблица 4

Влияние генотипа *H. pylori* на выраженность воспаления в СОЖ

Генетическое представительство <i>H. pylori</i>	Умеренно выраженный процесс				Значительно выраженный процесс			
	ХП N=57	ХГ N=42	χ^2 Пирсона	p	ХП N=6	ХГ N=3	χ^2 Пирсона	p
CagA (p120)	61,4%	83,3%	5.615	p < 0,05	100%	100%	-	-
VacA (p95)	40,4%	57,1%	2.734	p > 0,05	16,7%	100%	5.625	p < 0,05
p33	64,9%	35,7%	8.267	p < 0,01	83,3%	66,7%	0.321	p > 0,05
p30	75,4%	52,4%	5.702	p < 0,05	50%	-	2.250	p > 0,05
Уреаза А (p29)	80,7%	64,3%	3.365	p > 0,05	50%	-	2.250	p > 0,05
p26	82,5%	52,4%	10.356	p < 0,01	66,7%	100%	1.286	p > 0,05
p19	82,5%	52,4%	10.356	p < 0,01	66,7%	100%	1.286	p > 0,05
p17	80,7%	52,4%	9.018	p < 0,01	50%	100%	2.250	p > 0,05

При анализе штаммов *H. pylori* выявлены существенные достоверные отличия в исследуемых группах больных. CagA-позитивные штаммы *H. pylori* в группе больных с ХП встречались на 19,3% реже по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). VacA-позитивные штаммы в исследуемой группе также встречались реже (на 21,9%, $p < 0,05$). Штаммы *H. pylori*, наделенные вакуолизирующим цитотоксином VacA и островком патогенности CagA, «сосредоточены» на местном влиянии на СОЖ (активное участие в развитии воспалительного процесса СОЖ). У больных с ХП достоверно чаще встречались генотипы *H. pylori*, экспрессирующие такие факторы адгезии и патогенности, как уреазы А и белки наружной мембраны p30, p33, p26, p19, p17 (табл. 1).

Следует отметить, что данная тенденция сохраняется и при анализе штаммов *H. pylori*, выделенных от больных со слабой, умеренной и высокой бактериальной обсемененностью СОЖ. Однако достоверные отличия получены в подгруппе больных со слабой обсемененностью СОЖ *H. pylori* (табл. 2).

Штаммы *H. pylori*, имеющие в составе оболочечной мембраны белки p33, p30, p26, p19, p17, при слабой атрофии СОЖ выявлены чаще у больных с ХП (табл. 3). Этот факт демонстрирует большую причастность белков наружной мембраны *H. pylori* к системным процессам макроорганизма, чем к морфологическим изменениям СОЖ. CagA-позитивные штаммы преобладали в группе больных с ХГ (81,6% против 57,7% больных с ХП, $p < 0,05$), что логично объясняет преимущественно локальные эффекты при наличии у *H. pylori* островка патогенности CagA.

Получены достоверные отличия в характеристиках *H. pylori* среди больных с ХП и с ХГ без ХП с умеренно выраженными и значительно выраженными хроническими воспалительными явлениями СО антрального отдела желудка (табл. 4).

Хронический умеренно выраженный воспалительный процесс в группе больных с ХГ ассоциировался с CagA-позитивными штаммами достоверно чаще, чем в группе больных с ХП (61,4%, больных с ХП и 83,3% больных с ХГ без ХП). Бактерии *H. pylori*, наделенные островком патогенности CagA, активно реализуют на СОЖ местные воспалительные реакции, приводят к накоплению СОЖ клеток иммунной системы и цитокинов, запускающих хронизацию воспалительного процесса. У больных со значительно выраженным хроническим воспалением СО антрально-

го отдела желудка достоверно отличилась частота встречаемости цитотоксина VacA (16,7%, среди больных с ХП и 100% больных с ХГ без ХП). Вакуолизирующий цитотоксин активно повреждает СОЖ, запуская и поддерживая воспалительный процесс преимущественно на местном (органном) уровне. В группе больных с ХП цитотоксин VacA встречается достоверно ниже по сравнению с контрольной группой, что объясняет отсутствие ярких морфологических событий в СОЖ при ХП.

Заключение

Проведен анализ морфологической картины СОЖ у больных с инфекцией *H. pylori* с ХП и ХГ без ХП. В группе пациентов с ХП преобладал хронический умеренной степени выраженности с начальными признаками атрофии низкой степени активности антральный гастрит со слабой *H. pylori*-обсемененностью. Анализ взаимосвязи генетических свойств *H. pylori* и характера морфологических изменений СОЖ показал у больных с ХП преобладание генетических вариантов *H. pylori* с преимущественным представительством белков наружной мембраны (p33, p30, p26, p19, p17) и минимальный характер повреждения СОЖ в антральном отделе, в то время как у больных с ХГ определялись генетические маркеры *H. pylori*, позволяющие реализовывать локальные эффекты (CagA, VacA антигены) на СОЖ в виде преобладания воспаления умеренной степени выраженности и слабой степени атрофических изменений на момент нашего исследования.

Вызывает также большой научный интерес потенциально возможное влияние *H. pylori* на функциональную активность и состояние ПЖ. *H. pylori* ингибирует синтез и выброс желудочными D-клетками соматостатина, что приводит к повышению желудочной кислотной секреции через увеличение плотности G-клеток и усиление синтеза гастрина в антральном отделе желудка. Ацидификация двенадцатиперстной кишки может стимулировать панкреатическую секрецию посредством выделения секретина, а гастрин проявляет слабый холецистокинин-подобный эффект.

Белки наружной мембраны p33, p30, p26, p19, p19, вероятно, способны вызывать системные воспалительные реакции посредством активации моноцитов, нейтрофилов, секреции цитокинов, активно взаимодействуя с иммунной системой человека, запуская или усугубляя течение внежелудочной патологии (в данном случае ХП). Однако, нельзя исключать и теоретически возможную обратную связь – изменение защитно-регенераторных свойств СОЖ на

фоне ХП посредством влияния на микроциркуляторное русло, состав и свойства желчи и панкреатического секрета, особенно при нарушениях двигательной активности желудка и двенадцатиперстной кишки, и, как следствие, персистенцию определенных штаммов *H. pylori* у этих больных.

Список литературы

1. Белова О.Л., Богословская С.И., Белова И.М. Критическая проблема клинической патогенности *Helicobacter pylori* в гастроэнтерологии // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 96–102.
2. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. – М.: Анахарсис, 2003. – 136 с.
3. Маев И.В. Хронический панкреатит. – М.: Медицина, 2005. – 240 с.
4. Нижевич А.А. Клинико-морфологическая характеристика, генетические маркеры, диагностика и лечение *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Москва, 2010. – С. 45.
5. Сварваль А.В., Ферман Р.С., Жебрун А.Б. Анализ превалентности инфекции *Helicobacter pylori* среди детей в современный период // ЖМЭИ. – 2012. – № 1. – С. 83–88.
6. Фадеенко Г.Д. Инфекция *Helicobacter pylori*: итоги 20-летнего изучения ее патогенности // Вестник Харьковского нац. универс., 2004. – № 614. – С. 115–119.
7. Шкитин В.А., Шпирна Г.Н., Старовойтов Г.Н. Роль *Helicobacter pylori* в патологии человека // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 128–145.
8. Юшук Н.И. Инфекция *Helicobacter pylori* / Н.И. Юшук, В.Т. Ивашкин, И.В. Маев // Мед. газета, 2006. – № 40. – С. 8–9.
9. Hirschi A.M., Makrithathis A. Methods to detect *Helicobacter pylori*: from culture to molecular biology // *Helicobacter*. – 2007. – Vol. 12, suppl.2. – P. 6–11.
10. Potamianos S., Koutroubakis I.E., Chatzicostas C et al. Idiopathic fibrosing pancreatitis and Crohn's disease: an interesting association // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – Vol. 12. – P. 1021–1024.