

3
НОМЕР

БОНЦ

ISSN 2304-9081

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ
On-line версия журнала на сайте
<http://www.elmag.uran.ru>

БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН

Lycaena thersamon (Esper, 1784)
Червонец блестящий
Шовкун Д.Ф.



2019

УЧРЕДИТЕЛЬ
ОРЕНБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УРО РАН

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616.329.33.342-002-008.87:579.84

В.М. Червинец, Ю.В. Червинец, С.Н. Базлов

МИКРОБИОМ ЭЗОФАГОГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ЕЕ ПОРАЖЕНИЯХ

Тверской государственной медицинской университет, Тверь, Россия

Цель. Определить популяционный уровень микробиома и значение *Helicobacter pylori* при нормомикробиоценозе и дисбиозе мукозной микрофлоры эзофагогастроуденальной зоны.

Материал и методы. Обследовано 50 здоровых лиц-добровольцев, 106 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и 24 – желудка, 36 – хроническим гастритом и 24 – хроническим эзофагитом. Помимо общеклинического обследования, проведены гистологическое и микробиологическое исследования биоптатов слизистой оболочки различных отделов пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки с определением качественного и количественного состава мукозной микрофлоры.

Результаты. *H. pylori* входят в состав нормальной мукозной микробиоты пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Эти бактерии выполняют основные защитные функции нормофлоры желудочно-кишечного тракта. Обострение язвенной болезни, хронического гастрита и хронического эзофагита сопровождается избыточным ростом дисбионтной мукозной микрофлоры эзофагогастроуденальной зоны с уменьшением в большинстве случаев встречаемости *H. pylori*.

Заключение. Присутствие *H. pylori* в биоценозе мукозной микрофлоры эзофагогастроуденальной зоны не является инфекционным процессом, не имеет самостоятельного значения в развитии и рецидивирующем течении язвенной болезни, хронического гастрита, хронического эзофагита и не требует эрадикации.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, дисбактериоз, мукозная микрофлора, эзофагогастроуденальная зона.

V.M. Chervinets, Yu.V. Chervinets, S.N. Bazlov

MICROBIOM OF EZOPHAGOGASTRODUODENAL ZONE OF HEALTHY PEOPLE AND WITH INFLAMMATORY-EROSIVE-ULCERAL DISORDERS OF THIS AREA

Tver State Medical University, Tver, Russia

Aim. Revealing the level and significance of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in the normobiocenosis and disbacteriosis of mucosal microflora in the esophagogastroduodenal zone.

Material and methods. Qualitative and quantitative composition of the mucosal microflora was defined in biopsy specimens from different parts of oesophagus, stomach and duodenum in addition to clinical and histological examination in 50 healthy volunteers, 106 ulcer duodenum patients, 24 patients with gastric ulcer, 36 with chronic gastritis and 24 with chronic oesophagitis.

Results. *H. pylori* is involved into normomicrobiocenosis of the mucosal microbiota and take part of main defensive function of gastroduodenal tract. Exacerbation of peptic ulcer, chronic gastritis and oesophagitis is accompanied with the reduction *H. pylori* in most cases, though the scar formation occurs both with and without presence of *H. pylori*.

Conclusion. The colonization of the esophagogastroduodenal zone by *H. pylori* has no infection process and play the independent role in the development of the ulcer disease, gastritis and oesophagitis and does not require the eradication.

Key words: *Helicobacter pylori*, disbacteriosis, mucosal microflora, esophagogastroduodenal zone.

Введение

В настоящее время большинство исследователей рассматривают *Helicobacter pylori* в качестве этиологического фактора хронического гастрита, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки [1-7, 9, 10, 13]. А.А. Яриев и соавт. (2018) в подтверждение данного тезиса говорят о снижении случаев рецидивов язв на 5-10% вследствие проведения антихеликобактериальной терапии [14]. S.G. Mungazi et al. (2018) отмечают риск распространения язвенной болезни желудка и канцерогенеза в свете большого и неоднородного распространения *H. pylori*-ассоциированной инфекции вследствие гигиенических, социально-экономических факторов [17]. *H. pylori* встречается у больных с разной локализацией язвы, хотя намного реже при язве 12-перстной кишки. Однако у больных с данной патологией выявляются и другие микроорганизмы в большом разнообразии: *Streptococcus*, *Prevotella*, *Pseudomonas*, *Neisseria* [11]. X. Chen et al. (2018) и Ferreira et al. (2018) подтвердили преобладание этих микроорганизмов и при хроническом гастрите [20, 21].

По мнению А. Ахон (2014), *H. pylori* относится к числу патогенных бактерий. Однако их патогенность реализуется не всегда, а развитие заболеваний ЖКТ, как отмечалось ранее, является следствием влияния множества факторов, например, генетических или даже аутоиммунных факторов [15, 18].

По-видимому, *H. pylori* реализует свою патогенность путем регуляции экспрессии различных генов, ассоциированных с патогенностью, в той степени, в какой это диктуется реакцией макроорганизма. По мнению Я.С. Циммермана и соавт. (2013) и К. Robinson (2008), патогенное действие *H. pylori* на слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки возможно только у определенной части популяции, характеризующейся недостаточностью защитных, в первую очередь иммунных, механизмов [8, 16].

Данные литературы о роли мукозной микрофлоры эзофагогастроуденальной зоны и ее значении при эзофагите, хроническом гастрите и язвенной болезни практически отсутствуют. Мало разработанным остается вопрос об избирательной антимикробной терапии воспалительно-язвенных заболеваний пищевода и гастродуоденальной зоны, коррекции микрoэкологических нарушений и восстановления местного и общего иммунного статуса.

Целью настоящего исследования было изучить микробный пейзаж слизистой оболочки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у здоровых лиц и пациентов при воспалительно-эрозивно-язвенных поражениях пищево-

да, желудка и двенадцатиперстной кишки, а также определить характер нарушения микробиоценозов и значение выявленных сдвигов в патогенезе указанных патологических состояний.

Для достижения указанной цели решались следующие задачи:

1. Изучить качественный и количественный состав микрофлоры, включая *Helicobacter pylori*, слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у здоровых и пациентов с воспалительно-эрозивно-язвенными их поражениями.

2. Определить у микроорганизмов слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, выделенных у здоровых и больных эзофагитом, гастритом и язвенной болезнью, наличие признаков, ассоциированных с патогенностью и свойств, способствующих персистенции.

Материалы и методы

В основу работы положен анализ данных, полученных в результате комплексного обследования 50 здоровых лиц-добровольцев, 106 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ДПК) и 24 – желудка, 36 – хроническим гастритом и 24 – хроническим эзофагитом и 203 – язвенной болезнью, лечившихся в ЛПУ г. Твери. Возраст пациентов составлял от 18 до 62 лет.

Микробная обсемененность слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны определялась в биоптатах, взятых при фиброгастродуоденоскопии из периульцерозной зоны, антрального и фундального отдела желудка больных хроническим гастритом (ХГ), язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) и ДПК, а также из СО нижней трети пищевода больных эзофагитами. Фиброгастродуоденоскопию проводили больным натощак. Стерилизация инструмента осуществлялась по методике, рекомендованной фирмой «Olympus» и исключающей дополнительную контаминацию биоптатов.

Биопсийный материал брали у вновь поступивших больных до начала лечения из периульцерозной зоны, из визуально неизмененного участка двенадцатиперстной кишки, а также из антрального и фундального отдела желудка. Выделение чистой культуры и идентификация проводились классическим бактериологическим методом.

Результаты и обсуждение

Микробиологическими исследованиями, проведенными на 50 практически здоровых добровольцах, установлено, что микрофлора эндоскопически интактной СО эзофаго-гастро-дуоденальной зоны немногочисленна как в ка-

ественном, так и количественном отношении. Микроорганизмы из биоптатов СО пищевода, фундального, антрального отделов желудка и луковицы ДПК были выделены у 96,4% лиц.

У обследованных практически здоровых людей выделялись, как правило, представители 11 родов микроорганизмов и бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (рис. 1).

Из СО пищевода наиболее часто выделялись стафилококки (в 100% случаев), *H. pylori* (в 60%), стрептококки (в 50%), лактобациллы (в 40%), несколько реже (10-30%) – бактероиды, стоматококки, энтеробактерии, коринебактерии, микрококки, нейссерии, вейлонеллы – в среднем количестве от 3,2 до 4,7 lg КОЕ/г.

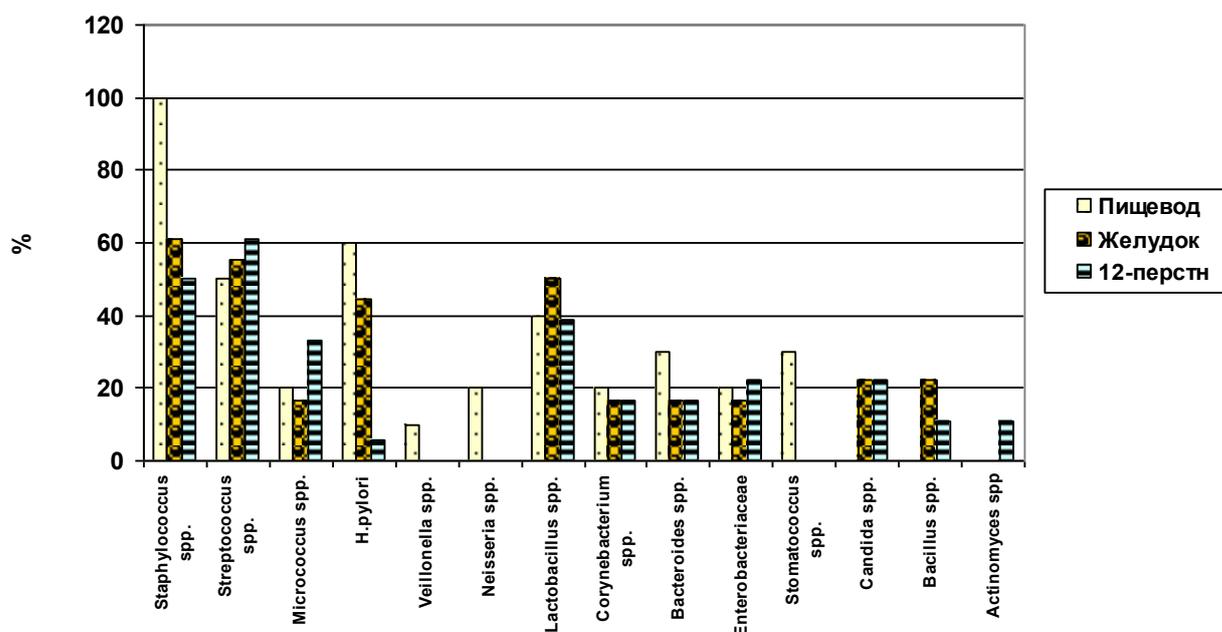


Рис. 1. Спектр и частота встречаемости микроорганизмов СО пищевода, желудка и 12-перстной кишки здоровых людей.

Из СО желудка и ДПК высевались микроорганизмы родов *Staphylococcus* (61,1% случаев), *Streptococcus* (44,0-55,5%), *Lactobacillus* (44,0-50,0%), *H. pylori* (5,5-44%), *Corynebacterium*, *Bacillus*, *Micrococcus*, бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, грибы рода *Candida* (22,2-27,7%), и у 5,5-16,7% обследованных – *Bacteroides*, *Actinomyces*, *Neisseria*. Количество микроорганизмов, как правило, не превышало 4 lg КОЕ/г и колебалось в преде-

лах 2,8-3,9 lg КОЕ/г.

Следует отметить, что *H. pylori* выделяли не только в антральном отделе желудка, но и в фундальном отделе, ДПК и пищеводе – соответственно в 44,4, 33,3, 5,5 и 60%. Количество *H. pylori* было относительно высоким и составляло 5,1-5,7 lg КОЕ/г как в пищеводе и желудке, так и ДПК. В монокультуре *H. pylori* не обнаруживался.

Из биоптатов СО пищевода, желудка и ДПК микроорганизмы выявлялись как в виде монокультуры, так и в ассоциациях – от 2 до 7 таксонов. В среднем сочетание выделенных культур составило 3,4±2,3. Микроорганизмы определялись в следующих ассоциациях: стафилококки, стрептококки, микрококки, лактобациллы, коринебактерии, бактероиды, энтеробактерии, бациллы, актиномицеты, грибы рода *Candida* и *H. pylori*.

Выделенные из СО эзофаго-гастро-дуоденальной зоны микроорганизмы имели узкий спектр ферментативной активности (уреаза, гемолизин), при невысокой частоте выявления данных свойств. Цитотоксичность эти бактерии не проявляли.

Исследованиями, проведенными нами в период обострения язвенной болезни (ЯБ), установлено, что в СО гастро-дуоденальной зоны (ГДЗ) наблюдалось увеличение как спектра, так и количественного состава микрофлоры, особенно это касалось периульцерозной зоны и антрального отдела желудка. Микроорганизмы родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Corynebacterium*, *Pseudomonas*, *Helicobacter*, *Candida* были выделены у всех обследованных больных.

Из биоптатов СО периульцерозной зоны (ПУЗ) больных язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) высевались бактерии 15 родов (рис. 2): *Staphylococcus spp.* – у 79,2% больных в среднем количестве 4,9 lg КОЕ/г; *Streptococcus spp.* – у 58,3% (5,4 lg КОЕ/г); *Corynebacterium spp.* – у 37,5% (3,7 lg КОЕ/г), *Candida spp.* – у 33,3% (4,6 lg КОЕ/г), *Bacteroides spp.* – у 42,86% (4,8 lg КОЕ/г). У 35,7% больных выделялись *Staphylococcus aureus* (3,2 lg КОЕ/г), у 29,2% – *Lactobacillus spp.* (4,8 lg КОЕ/г), у 33,3% – *Micrococcus spp.* (2,8 lg КОЕ/г), у 20,8% – бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (4,5 lg КОЕ/г) и *Veillonella spp.* (3,5 lg КОЕ/г). *Helicobacter pylori* выявлялся у 16,7% больных (4,3 lg КОЕ/г); *Actinomyces spp.* – у 12,5% (3,1 lg КОЕ/г). В 4,2% случаев выделялись *Neisseria spp.* (4,1 lg КОЕ/г), *Enterobacter spp.* (4,2 lg КОЕ/г) и *Bacillus spp.* (3,4 lg КОЕ/г).

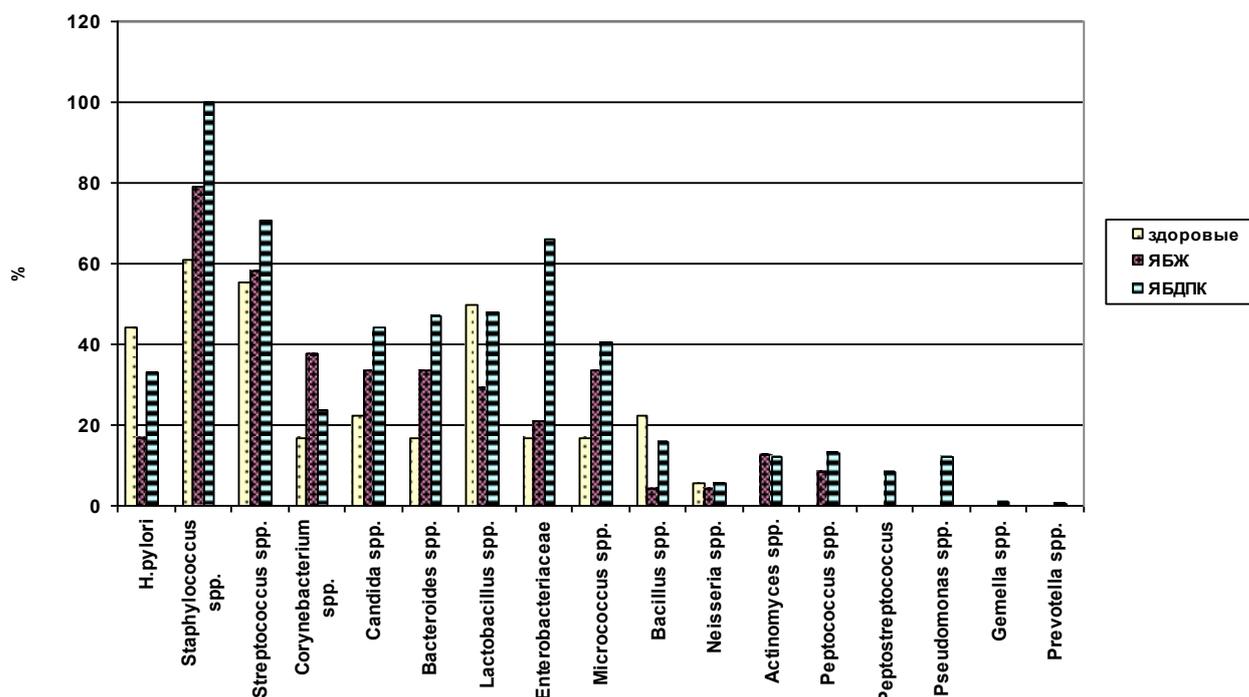


Рис. 2. Частота выделения микроорганизмов из биоптатов ПУЗ СО желудка и 12-перстной кишки здоровых и больных ЯБ.

Бактерии выделялись в сочетании от двух до восьми видов/родов, в среднем 5-6 культур в биоптате. Чаще выявлялись сочетания стафилококков со стрептококками, коринебактериями, кандидами, бактероидами, микрококками, энтеробактериями и *H. pylori*.

В отличие от здоровых в СО периульцерозной зоны у больных ЯБЖ появляются вейлонеллы, актиномицеты, пептококки, энтеробактеры, псевдомонады. Большинство выделенных микроорганизмов проявляли патогенный потенциал (гемолизин, лецитиназа, РНК-аза, протеаза, уреаза и др.), включая цитотоксические свойства.

Следует отметить, что активация мукозной флоры отмечалась не только в периульцерозной зоне, но и в отдаленных от нее участках СО. Так, в отдалении от язвы из визуально неизмененного участка СО микроорганизмы выявлялись существенно чаще, чем у здоровых, хотя несколько в меньшем количественном и качественном составе, чем из ПУЗ (рис. 3).

Staphylococcus spp. выделялись от 41,7% обследованных в количестве 4,8 lg КОЕ/г, *Streptococcus spp.* и *Corynebacterium spp.* – 20,8% (5,7 и 4,2 lg

КОЕ/г соответственно), *Bacteroides spp.*, *Enterobacteriaceae* и *Candida spp* – 12,5% (5,4, 4,8 и 2,8 lg КОЕ/г), *Lactobacillus spp.*, *Micrococcus spp* – 8,3% (4,2 lg КОЕ/г), *Veillonella spp.* – 7,1% (2,8 lg КОЕ/г), *Enterobacter spp.* и *Peptostreptococcus spp.* – 4,2% (3,1 и 4,9 lg КОЕ/г). *Helicobacter pylori* выделялся у небольшого числа больных – 8,3%, но в больших количествах – 5,5 lg КОЕ/г. Бактерии выделялись в сочетании от 2 до 7 культур, в среднем $4,4 \pm 2,6$. Чаще встречались бактероиды, энтеробактерии, стафилококки, стрептококки и лактобациллы.

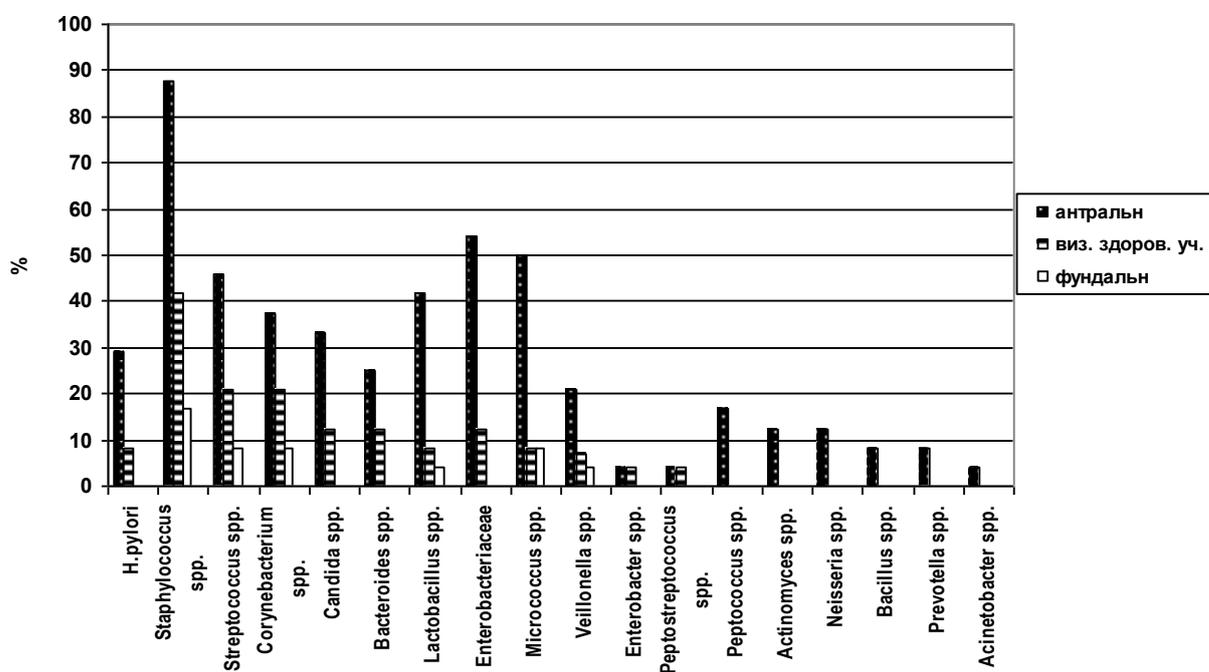


Рис. 3. Спектр и частота выделения микроорганизмов из СО отдаленного от язвы участка больных ЯБЖ.

Из фундального отдела желудка микрофлора выделялась в 4,2-16,7% случаев в сочетании 2-3 культур: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Peptococcus* и грибы рода *Candida*. Количество выделенных микроорганизмов находилось в пределах 2,8-3,4 lg КОЕ/г. *H. pylori* в фундальном отделе не обнаруживался.

В антральном отделе желудка микробный пейзаж был сходен с таковым области язвы. При этом *H. pylori* выделялся от 29,2% больных в количестве 5,2 lg КОЕ/г, то есть почти в 2 раза чаще, чем из периульцерозной зоны.

Из биоптатов слизистой оболочки периульцерозной зоны при рецидиве язвенной болезни ДПК выделены представители 28 различных родов микроорганизмов (рис. 2).

В 40,6-100% случаев выделялись стафилококки, стрептококки, энтеробактерии, бактероиды, лактобактерии, микрококки, грибы рода *Candida*. Реже (в 12,3-23,6% случаев) высевались коринебактерии, вейлонеллы, актиномицеты, пептококки, бациллы, псевдомонады. Менее чем в 8% обнаруживались пептострептококки, нейссерии, превотеллы, гемофильные бактерии, цитробактеры, гемеллы, ацинетобактеры и др. Бактерии *H. pylori* выделялись у 33% больных в количестве 4,7 lg КОЕ/г.

Доминирующими в количественном отношении (4,4-5,4 lg КОЕ/г) были *H. pylori*, бактерии родов *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Gemella*, *Prevotella*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, бактерии семейства *Enterobacteriaceae*. В меньших количествах (3,2-4,4 lg КОЕ/г) выявлялись грибы рода *Candida*, бактерии родов *Veillonella*, *Peptococcus*, *Corynebacterium*, *Neisseria*, *Pseudomonas*, *Alcaligenes*, *Haemophilus*, *Porphyromonas*, *Actinomyces*, *Bifidobacterium* и др. Из биоптата СО, взятого из ПУЗ, микроорганизмы выделялись в ассоциациях от 2 до 10 культур.

Микробный пейзаж изменяется при язвенном поражении ДПК и в слизистой оболочке желудка. Так, в антральном отделе желудка больных ЯБДПК на 10-20% чаще, чем у здоровых, выделялись энтеробактерии, бактероиды, микрококки, грибы рода *Candida*. В количественном отношении превышали 4 lg КОЕ/г бактерии родов *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Corynebacterium*, *Peptococcus*, семейства *Enterobacteriaceae* и грибы рода *Candida*. В количестве также более 4 lg КОЕ/г выявлялись микроорганизмы родов *Porphyromonas*, *Pseudomonas*, *Proteus*. В то же время на 10% реже выделялись *H. pylori* (34,4%), хотя и в больших количествах (5,2 lg КОЕ/г). Основная масса микроорганизмов изолировалась в сочетании от 3 до 6 культур, что превышало аналогичный показатель у здоровых людей.

При исследовании биоптатов из воспаленной СО больных хроническим гастритом, установили, что чаще выявлялись стафилококки, стрептококки и бактерии семейства *Enterobacteriaceae* – соответственно в 96,2%, 69,2 и 57,7% случаев (рис. 4).

В 38,5% – грибы рода *Candida*, в 34,6% – лактобациллы, в 23,1% – микрококки и бактероиды, в 11,5% – коринебактерии, актиномицеты и нейссе-

рии, в 7,7% – вейлонеллы, в 3,8% – бациллы, клебсиеллы, протеи и *Rhodotorula*.

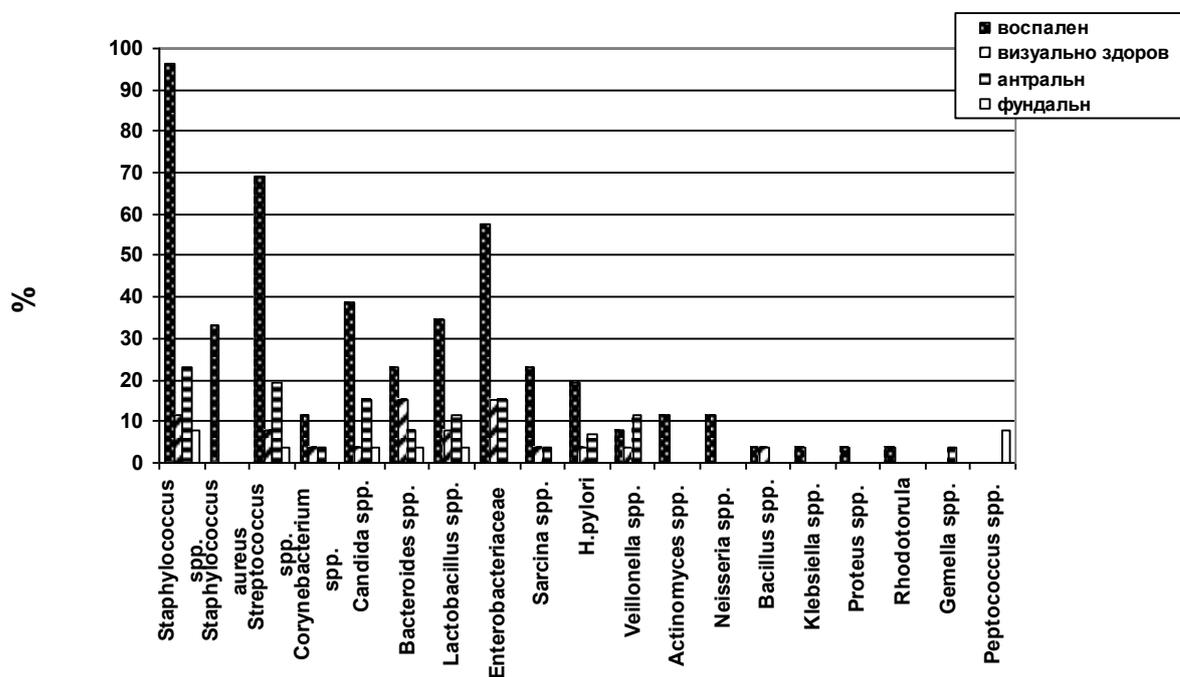


Рис 4. Спектр и частота выделения микроорганизмов из СО желудка у больных ХГ.

Всего выделены представители 17 родов и видов микроорганизмов в количестве от 2,6 lg КОЕ/г у микрококков, бацилл и клебсиелл до 4,6 lg КОЕ/г у нейссерий, которое в среднем составляло 3,4±0,5 lg КОЕ/г. В количестве более 4 lg КОЕ/г выделяли стрептококки, бактероиды, энтеробактерии, вейлонеллы, нейссерии, лактобациллы. *H. pylori* выделялся в 19,2% случаев в количестве 4,6 lg КОЕ/г.

Из визуально неизмененного участка СО рядом с зоной гиперемии во всех случаях высевались представители тех же родов бактерий, количество которых в среднем составляло 3,6±0,5 lg КОЕ/г, но в меньшем проценте случаев. Причем *H. pylori* из этого участка СО выделялся редко (3,8%), но в достаточно большом количестве (4,2 lg КОЕ/г).

При исследовании биоптатов СО антрального отдела желудка у больных хроническим гастритом (ХГ) чаще выделялись бактерии рода *Staphylococcus* (23,1% случаев). У 19,2% больных выявлялись стрептококки, у 15,4% – бактерии семейства *Enterobacteriaceae* и грибы рода *Candida*, у 11,5% –

микроорганизмы родов *Veillonella* и *Lactobacillus*, у 7,7% – *Bacteroides*, у 3,8% – *Corynebacterium*, *Gemella* и *Micrococcus*. Количество микроорганизмов колебалось от 2,8 lg КОЕ/г до 4,3 lg КОЕ/г и в среднем составляло $3,6 \pm 0,5$ lg КОЕ/г. Бактерии *H. pylori* выделялись только у 7% обследованных в количестве 4,3 lg КОЕ/г.

Из фундального отдела желудка при ХГ спектр микроорганизмов был небольшим. Количество микроорганизмов колебалось от 2,9 lg КОЕ/г (*Candida spp.*) до 4,3 lg КОЕ/г (*Peptococcus spp.*) и в среднем составляло $3,8 \pm 0,5$ lg КОЕ/г. В количестве более 4 lg КОЕ/г выделялись стрептококки, пептококки и лактобациллы. *H. pylori* ни в одном случае выявлен не был.

В зоне атрофии слизистой оболочки желудка при ХГ у всех больных обнаруживались стрептококки, в 83,3% случаев – стафилококки, бактерииды, энтеробактерии, в 50% – грибы рода *Candida*, в 3,3% – вейлонеллы, лактобациллы, золотистый стафилококк, в 8,3% – микрококки, коринебактерии и псевдомонады. Количество микроорганизмов колебалось от 2,7 lg КОЕ/г (коринебактерии) до 5,3 lg КОЕ/г (энтеробактерии) и в среднем составляло $3,8 \pm 0,8$ lg КОЕ/г. *H. pylori* выделялся у 33,3% больных в количестве 4,2 lg КОЕ/г.

Микробиологические исследования биоптатов пищевода больных эзофагитом показали, что из зоны воспалительно измененной СО выделяются представители 15 родов микроорганизмов, что на 4 рода больше, чем у здоровых лиц (рис. 5).

Наиболее часто (у 50,0-93,8% больных) выделялись бактерии родов *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, семейства *Enterobacteriaceae*. Реже (в 12,5-43,8% случаев) обнаруживались микроорганизмы родов *Corynebacterium*, *Micrococcus*, *Bacillus*, *Veillonella*, *Neisseria*, *Pseudomonas*, грибы рода *Candida*. Еще реже, у 6,25% больных выделяли стоматokokки, клебсиеллы и *H.pylori*. Частота выделения стоматokokков, стафилококков и нейссерий была на 7,5-23,8% ниже, чем у здоровых людей ($p > 0.05$). Повышение частоты выделения на 17,5-45,0% отмечено у стрептококков, бактериидов, энтеробактерий, коринебактерий и микрококков ($p < 0.05$). Появились новые бактерии родов *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, грибы рода *Candida*. Количество микроорганизмов находилось в пределах от 3,2 lg КОЕ/г (*Corynebacterium spp.*) до 6,2 lg КОЕ/г (*Stomatococcus spp.*) и в среднем составляло $4,6 \pm 0,8$ lg КОЕ/г, что больше, чем у здоровых людей на $0,6 \pm 0,9$ ($p = 0,048$).

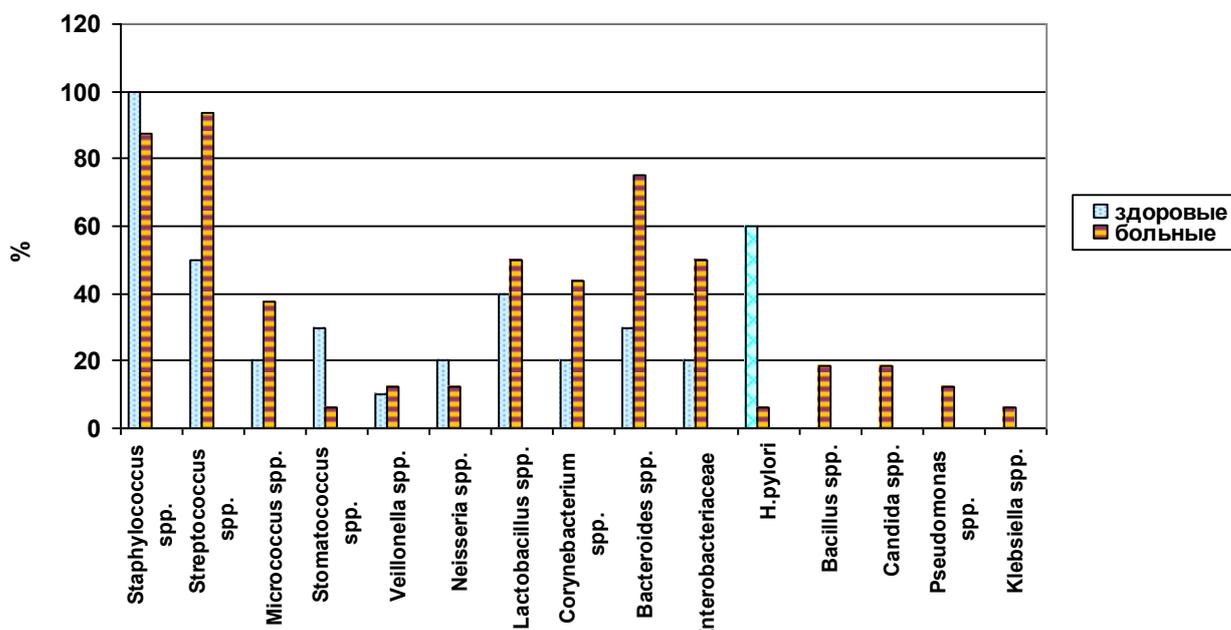


Рис. 5. Спектр и частота выделения микроорганизмов из СО пищевода здоровых и больных эзофагитом.

Следует отметить, что частота выделения *H. pylori* снизилась с 60,0% до 6,3% ($p < 0.05$) по сравнению со здоровой группой, а количество с 5,7 lg КОЕ/г до 4,5 lg КОЕ/г. В виде монокультуры *H. pylori* не выявлялся.

Микроорганизмы определялись в ассоциации из 3-8 культур, и чаще сочетались стрептококки, бактероиды, энтеробактерии, лактобациллы, грибы рода *Candida*, коринебактерии, бациллы, вейлонеллы, клебсиеллы и стафилококки.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в зоне воспалительно-язвенных поражений пищевода, в периульцерозной зоне у больных ЯБЖ и ЯБДК формируется дисбиоз, который выражается в увеличении спектра и количественного состава микрофлоры, появлении нетипичных для данного эпитопа бактерий. Микробиоценоз включал в себя до 28 родов микроорганизмов с некоторым уменьшением выделения *H. pylori*.

По частоте встречаемости и по количеству на первом плане находятся микроорганизмы родов *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Enterobacteriaceae*, грибы рода *Candida*. В очаге поражения появляются микроорганизмы в количестве больше 4 lg КОЕ/г, что, очевидно, указывает на их причастность к неблаго-

приятному развитию заболевания.

Изучение биохимических свойств выделенной из пораженных участков СО эзофаго-гастро-дуоденальной зоны микрофлоры показало, что микроорганизмы имеют высокие показатели признаков, коррелирующих с патогенностью. Так, по сравнению с бактериями, выделенными из СО здоровых людей, в большем числе случаев обнаруживаются гемолитические стафилококки и стрептококки. Появляются штаммы бактерий с гемолитической активностью представители родов: *Neisseria*, *Pseudomonas*, *Veillonella*, *Peptococcus*, *E. coli*, *Bacillus*. Выделяются бактерии, обладающие лецитиназной активностью: стафилококки, стрептококки, бациллы, коринебактерии, псевдомонады и энтеробактерии.

Выявляются также штаммы, обладающие РНК-азной активностью: псевдомонады, стафилококки, стрептококки и даже лактобациллы. Казеинолитическая активность отмечалась у псевдомонад, стрептококков и бактериоидов. Фермент уреазы кроме *H. pylori* продуцировался пептококками, микрококками стрептококками, стафилококками, криптококками, псевдомонадами и грибами рода *Candida*.

Цитотоксическими свойствами обладало большинство выделенных микроорганизмов из СО больных людей: *H. pylori*, стафилококки, стрептококки, пептококки, микрококки, лактобактерии, актиномицеты, псевдомонады, энтеробактерии (цитробактеры, серрации, кишечная палочка), ацинетобактерии и грибы рода *Candida*.

Исследования по определению цитотоксического действия микроорганизмов на клетки НЕР-2 подтверждают положение о том, что условно-патогенная микрофлора может быть причастна к развитию патологического процесса в зоне воспалительно-язвенного поражения слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки [22, 23, 26-29].

Грамположительная кокковая микрофлора, выделенная из СО пищевода, желудка и ДПК у больных эзофагитом, ХГ и ЯБЖи ДПК, в 85,7-94,7% случаев не обладала антилизосимной активностью (АЛА). У грамположительных аэробных палочек рода *Corynebacterium* отсутствие АЛА отмечалось в 62,5% случаев. Полученный результат указывает на то, что грамположительная микрофлора, по-видимому, обладает признаками бактериальной персистенции, отличными от АЛА.

С другой стороны, в 14,3-33,3% случаев выделялись стафилококки и

стрептококки, продуцирующие лизоцим, что позволяет отнести этот признак к факторам, сообщающим селективные преимущества бактериям при выживании в микробиоценозе. Данное положение согласуется с мнением В.М. Бондаренко (2011) о том, что продукция *E. coli* и представителями рода *Lactobacillus* бактериоцинов и микроцинов важна для выживания в микробиоценозе [30]. Дополнительно в отношении *Lactobacillus* можно сказать, что представители этого рода (*L. johnsonii*, *L. murinus* и *L. reuteri*) могут негативно воздействовать на ассоциантов, в том числе и на *H. pylori*, посредством выделения ингибирующих рост веществ [25].

Помимо указанных признаков, практически у всех исследуемых бактерий выявлялись адгезивные свойства. Более высокие средние показатели адгезии (СПА) – 3-5 бактерий на клетке – обнаружены у представителей родов *Escherichia*, *Serratia*, *Alcaligenes*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, тогда как у *H. pylori* СПА был ниже и в среднем составлял 1,5.

Заключение

Выявленный характер микробиоценоза в зоне воспалительно-язвенных поражений пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки при эзофагите, ХГ и ЯБ позволяет утверждать, что речь идет о дисбактериозе, который выражается в увеличении качественного и количественного состава микрофлоры, появлении нетипичных для данного эпитопа бактерий с выраженными признаками патогенности (гемолитическая, лецитиназная, РНК-азная, казеинолитическая, каталазная, уреазная и цитотоксическая активности).

У больных с анализируемой патологией доминирующая микрофлора в пораженной слизистой оболочке, кроме *H. pylori*, представлена агрессивными штаммами стрептококков, стафилококков, пептококков, псевдомонад, лактобактерий, бацилл, коринебактерий и других условно-патогенных и «нормальных» микроорганизмов, которые могут быть причастны к утяжелению патологического процесса. В пораженной слизистой оболочке происходит селекция среди бактерий – нормальных обитателей пищеварительного тракта штаммов с повышенным патогенным потенциалом и их усиленным размножением.

Нарушение экологического баланса и возникновение дисбиоза могут приводить не только к увеличению возможности заражения патогенными микробами, но и колонизации условно-патогенными представителями транзитной нормальной микрофлоры.

Результаты проведенных нами исследований позволяют утверждать, что при обострении язвенной болезни, хронического гастрита и эзофагита в зоне воспалительно-эрозивно-язвенного процесса имеется микробный дисбаланс, который выражается в увеличении спектра и количества выделяемых условно-патогенных микроорганизмов с усилением у них выраженности признаков патогенности. Трудно представить, что *H. pylori* в этих условиях выступает в качестве лидирующего агента в ассоциации с другими патогенными штаммами стрептококков, стафилококков, энтеробактерий, грибов рода *Candida* и других представителей условно-патогенной флоры данных эпителиев. Наши данные указывают на возможность реализации в пищеварительном тракте больных признаков патогенности у выявляемых микроорганизмов. По-видимому, при обострении изучаемых нами заболеваний следует говорить о наличии в СО пораженных органов сформировавшегося паразитоценоза, обусловленного снижением факторов местной и общей резистентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Marshall B.J. *Helicobacter pylori*: what does it taste like? *Med J Aust.* 2014. 201(1): 22.
2. Salama N.R., Hartung M.L., Müller A. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen *Helicobacter pylori*. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013. 11: 385-399.
3. Montano V., Didelot X., Foll M. et al. Worldwide population structure, long-term demography, and local adaptation of *Helicobacter pylori*. *Genetics.* 2015. 200: 947-963.
4. Mégraud F. *Helicobacter pylori* infection: Review and practice. *Presse Med.* 2010. 39(7-8): 815-822 (doi: 10.1016/j.lpm.2010.04.004).
5. Kienesberger S., Cox L.M., Livanos A., Zhang X.S., Chung J., Perez-Perez G.I., Gorkiewicz G., Zechner E.L., Blaser M.J. Gastric *Helicobacter pylori* Infection Affects Local and Distant Microbial Populations and Host Responses. *Cell Rep.* 2016. 14(6): 1395-1407.
6. Чернин В.В., Бондаренко В.М., Червинец В.М., Базлов С.Н. Дисбактериоз мукозной микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны. М.: МИА, 2011. 145 с.
7. Бондаренко В.М., Базлов С.Н., Червинец В.М., Чернин В.В. Терапия дисбактериоза мукозной микрофлоры гастродуоденальной зоны при ее воспалительно-эрозивно-язвенных поражениях. *Терапевтический архив.* 2011. № 2: С.12-16.
8. Циммерман Я.С. Проблема растущей резистентности микроорганизмов к антибактериальной терапии и перспективы эрадикации *Helicobacter pylori*. *Клиническая медицина.* 2013. № 6: 14-20.
9. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Суворов А.Н., Хавкин А.И., Шендеров Б.А. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015. Т. 5, Вып. 117: 13-50.
10. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., Агафонова Н.А. Пилорический геликобактериоз: современные подходы к диагностике и лечению. *Клиницист.* 2008. № 4: 29-33.
11. Chen X., Xia C., Li Q., Jin L., Zheng L., Wu Z. Comparisons Between Bacterial Communities in Mucosa in Patients With Gastric Antrum Ulcer and a Duodenal Ulcer. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018. 8: 126 (URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5952031>)
12. Quaglia N.C., Dambrosio A. *Helicobacter pylori*: A foodborne pathogen?. *World journal of gastroenterology.* 2018. 24 (31): 3472-3487 (doi:10.3748/wjg.v24.i31.3472).

13. Gravina A.G., Zagari R.M., De Musis C., Romano L., Loguercio C., Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol*. 2018. 24(29): 3204-3221 (doi:10.3748/wjg.v24.i29.3204).
14. Яриев А.А., Каримов Х.Я., Бабаев А.Т. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: история вопроса и современные взгляды на патогенез заболевания (обзор литературы). *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2018. Т. 3, №2.
15. Axon A. *Helicobacter pylori* and public health. *Helicobacter*. 2014. Suppl 1: 68-73.
16. Robinson K., Kenefick R., Pidgeon E.L., Shakib S., Patel S., Polson R.J., Zaitoun A.M., Atherton J.C. *Helicobacter pylori*-induced peptic ulcer disease is associated with inadequate regulatory T cell responses. *Gut*. 2008. 57: 1375-1385.
17. Mungazi S.G., Chihaka O.B., Muguti G.I. Prevalence of *Helicobacter pylori* in asymptomatic patients at surgical outpatient department: Harare hospitals. *Annals of Medicine and Surgery*. 2018. Vol. 35: 153-157 (doi: 10.1016/j.amsu.2018.09.040).
18. Асатуров А.В., Варзин С.А., Строев Ю.И. и др. Роль аутоиммунологической реактивности в патогенезе осложненных форм язвенной болезни у детей и взрослых. *Педиатр*. 2018. Т. 9, № 6: 93-100 (doi: 10.17816/PED9693-100).
19. Chmiela M., Gonciarz W. Molecular mimicry in *Helicobacter pylori* infections. *World J Gastroenterol*. 2017. 23(22): 3964-3977 (doi:10.3748/wjg.v23.i22.3964).
20. Chen X., Xia C., Li Q., Jin L., Zheng L., Wu Z. Comparisons Between Bacterial Communities in Mucosa in Patients With Gastric Antrum Ulcer and a Duodenal Ulcer. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018. 8: 126 (doi:10.3389/fcimb.2018.00126).
21. Ferreira R.M., Pereira-Marques J., Pinto-Ribeiro I. et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut*. 2017. 67(2): 226-236 (doi:10.1136/gutjnl-2017-314205).
22. Омаров Т.Р., Омарова В.А., Омарова Л.А., Сарсенова С.В. Условно-патогенные грибы и язвенная болезнь. *Клиническая медицина Казахстана*. 2014. №2 (32) (URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/uslovno-patogennye-griby-i-yazvennaya-bolezn>).
23. Бондаренко В.М., Петровская В.Г. Ранние этапы развития инфекционного процесса и двойственная роль нормальной микрофлоры. *Российской академии медицинских наук*. 1997. №3: 7-10.
24. Hsieh, Yung-Yu et al. Increased Abundance of *Clostridium* and *Fusobacterium* in Gastric Microbiota of Patients with Gastric Cancer in Taiwan. *Scientific reports*. 2018. 8 (1): 158 (doi:10.1038/s41598-017-18596-0).
25. Исаева Г.Ш., Вакатова Л.В., Ефимова Н.Г., Бурханов Р.Р., Валиуллина И.Р. Желудочная микробиота при морфологических изменениях гастродуоденального тракта, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*. *Бактериология*. 2017. Т. 2, №1: 14-19.
26. Бухарин О.В., Гриценко В.А. Экологическая детерминированность внутривидового разнообразия патогенных бактерий. *Журн. микробиол*. 2000. №1: 103-106.
27. Бухарин О.В., Гриценко В.А., Дерябин Д.Г. Место внутривидового фенотипического разнообразия в экологии *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1997. №3: 34-40.
28. Лыкова Е.А., Бондаренко В.М., Воробьев А.А. и др. Сочетанная антибактериальная и пробиотическая терапия хеликобактерассоциированных заболеваний у детей. *Журнал микробиол*. 1999. №2: 76-81.
29. Ying Le et al. Understanding immune phenotypes in human gastric disease tissues by multiplexed immunohistochemistry. *Journal of translational medicine*. 2017. 15 (1): 206 (doi:10.1186/s12967-017-1311-8).
30. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. *Издательство «Триада»*. М., 2011. 88 с.

Поступила 7 августа 2019 г.

(Контактная информация: Червинец Вячеслав Михайлович – д.м.н., профессор,

заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; адрес: 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4; тел. +7 (4822) 34-55-98; e-mail: chervinets@mail.ru.

LITERATURA

1. Marshall B.J. *Helicobacter pylori*: what does it taste like? *Med J Aust.* 2014. 201(1): 22.
2. Salama N.R., Hartung M.L., Müller A. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen *Helicobacter pylori*. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013. 11: 385-399.
3. Montano V., Didelot X., Foll M. et al. Worldwide population structure, long-term demography, and local adaptation of *Helicobacter pylori*. *Genetics.* 2015. 200: 947-963.
4. Mégraud F. *Helicobacter pylori* infection: Review and practice. *Presse Med.* 2010. 39(7-8): 815-822 (doi: 10.1016/j.lpm.2010.04.004).
5. Kienesberger S, Cox LM, Livanos A, Zhang XS, Chung J, Perez-Perez GI, Gorkiewicz G, Zechner EL, Blaser MJ. Gastric *Helicobacter pylori* Infection Affects Local and Distant Microbial Populations and Host Responses. *Cell Rep.* 2016 Feb 16;14(6):1395-1407
6. Chernin V.V., Bondarenko V.M., Chervinets V.M., Bazlov S.N. Dysbacteriosis of mucous microflora of esophagogastrointestinal zone. M.: MIA, 2011. 145 p.
7. Bondarenko V.M., Bazlov S.N., Chervinets V.M., Chernin V.V. Therapy of dysbacteriosis of mucous microflora of the gastrointestinal zone with its inflammatory-erosive-ulcerative lesions. *Therapeutic Archive.* 2011. № 2: 12-16.
8. Zimmerman Ya.S. The problem of the growing resistance of microorganisms to antibiotic therapy and the prospects for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clinical medicine.* 2013. № 6: 14-20.
9. Ardatskaya M.D., Belmer S.V., Dobriza V.P., Zaharenko C.M., Lazebnik L.B., Minushkin O.N., Oreshko L.S., Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Suvorov A.N., Havkin A.I., Shenderov B.A. Intestinal dysbiosis: the current state of the problem, comprehensive diagnosis and therapeutic correction. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2015. 5 (117): 13-50.
10. Grigoriev P.Ya., Yakovenko E.P., Agafonova N.A. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., Агафонова Н.А. Pyloric helicobacteriosis: modern approaches to diagnosis and treatment. *Clinician.* 2008. № 4: 29-33.
11. Chen X, Xia C., Li Q., Jin L., Zheng L., Wu Z. Comparisons Between Bacterial Communities in Mucosa in Patients With Gastric Antrum Ulcer and a Duodenal Ulcer. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018. 8: 126 (URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5952031>)
12. Quaglia N.C., Dambrosio A. *Helicobacter pylori*: A foodborne pathogen?. *World journal of gastroenterology.* 2018. Vol. 24 (31): 3472-3487 (doi:10.3748/wjg.v24.i31.3472).
13. Gravina A.G., Zagari R.M., De Musis C., Romano L., Loguercio C., Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol.* 2018. 24(29): 3204-3221 (doi:10.3748/wjg.v24.i29.3204).
14. Yariev A.A., Karimov X.Ya., Babaev A.T. Peptic ulcer of the stomach and duodenum: history and current views on the pathogenesis of the disease (literature review). *Bulletin of emergency and reconstructive surgery.* 2018. V. 3, №2.
15. Axon A. *Helicobacter pylori* and public health. *Helicobacter.* 2014. Suppl 1: 68-73.
16. K. Robinson, R. Kenefick, E.L. Pidgeon, S. Shakib, S. Patel, R.J. Polson, A.M. Zaitoun, J.C. Atherton *Helicobacter pylori*-induced peptic ulcer disease is associated with inadequate regulatory T cell responses *Gut,* 57 (2008), pp. 1375-1385
17. Mungazi S.G., Chihaka O.B., Muguti G.I. Prevalence of *Helicobacter pylori* in asymptomatic patients at surgical outpatient department: Harare hospitals. *Annals of Medicine and Surgery.* 2018. Vol. 35: 153-157 (doi: 10.1016/j.amsu.2018.09.040).
18. Asaturov A.V., Varzin S.A., Stroev Yu.I. etc. The role of autoimmunological reactivity in

- the pathogenesis of complicated forms of peptic ulcer in children and adults. *Pediatrician*. 2018. V. 9. № 6: 93-100 (doi: 10.17816/PED9693-100).
19. Chmiela M., Gonciarz W. Molecular mimicry in *Helicobacter pylori* infections. *World J Gastroenterol*. 2017. 23(22): 3964-3977 (doi:10.3748/wjg.v23.i22.3964).
 20. Chen X., Xia C., Li Q., Jin L., Zheng L., Wu Z. Comparisons Between Bacterial Communities in Mucosa in Patients With Gastric Antrum Ulcer and a Duodenal Ulcer. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018. 8: 126 (doi:10.3389/fcimb.2018.00126).
 21. Ferreira R.M., Pereira-Marques J., Pinto-Ribeiro I. et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut*. 2017. 67(2): 226-236 (doi:10.1136/gutjnl-2017-314205).
 22. Omarov T.R., Omarova V.A., Omarova L.A., Sarsenova S.V. Conditionally pathogenic fungi and peptic ulcer. *Clinical medicine of Kazakhstan*. 2014. №2 (32) (URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/uslovno-patogennye-griby-i-yazvennaya-bolezn>).
 23. Bondarenko V.M., Petrovskaya V.G. The early stages of the development of the infectious process and the dual role of normal microflora. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 1997, 3: 7-10.
 24. Hsieh, Yung-Yu et al. Increased Abundance of *Clostridium* and *Fusobacterium* in Gastric Microbiota of Patients with Gastric Cancer in Taiwan. *Scientific reports*. 2018. Vol. 8, 1: 158 (doi:10.1038/s41598-017-18596-0).
 25. Isaeva G.Sh. Vakotova L.V. Efimova N.G., Burhanov R.R. Valiullina I.R. Gastric microbiota with morphological changes in the gastroduodenal tract associated with *Helicobacter pylori* infection. *Bacteriology*. 2017. V. 2, №1: 14-19.
 26. Buharin O.V., Gricenko V.A. Ecological determination of the intraspecific diversity of pathogenic bacteria. *Journal of Microbiology*. 2000. № 1: 103-106.
 27. Buharin O.V., Gricenko V.A. Deryabin D.G. The place of intraspecific phenotypic diversity in the ecology of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 1997. № 3: 34-40.
 28. Lyikova E.A., Bondarenko V.M. Vorobiev A.A. et al. Combined antibacterial and probiotic therapy of *Helicobacter*-associated diseases in children. *Journal of Microbiology*. 1999. №2: 76-81.
 29. Ying Le et al. Understanding immune phenotypes in human gastric disease tissues by multiplexed immunohistochemistry. *Journal of translational medicine*. 2017. 15 (1): 206 (doi:10.1186/s12967-017-1311-8).
 30. Bondarenko V.M. The role of opportunistic bacteria in chronic inflammatory processes of various localization. Publishing house "Triad". M., 2011. 88 p.

Образец ссылки на статью:

Червинец В.М., Червинец Ю.В., Базлов С.Н. Микробиом эзофагогастроуденальной зоны здоровых людей и при воспалительно-эрозивно-язвенных ее поражениях. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2019. №3. 15с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2019-3/Articles/ChVM-2019-3.pdf>).

DOI: 10.24411/2304-9081-2019-13002.