



УДК 616.329.33.342–002–008.87:579.84

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-169-178>



Микробиота пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки в норме и патологии. Присутствие *H. pylori* в биоценозе мукозной микробиоты не требует эрадикации

Червинец В. М., Червинец Ю. В., Ганзя Д. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4, Россия

Для цитирования: Червинец В. М., Червинец Ю. В., Ганзя Д. В. Микробиота пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки в норме и патологии. Присутствие *H. pylori* в биоценозе мукозной микробиоты не требует эрадикации. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;200(4): 169–178. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-169-178

Червинец Вячеслав Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии

Червинец Юлия Вячеславовна, д.м.н., профессор кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии

Ганзя Денис Викторович, ассистент кафедры неврологии, реабилитации и нейрохирургии

✉ Для переписки:

Червинец Вячеслав Михайлович
chetvinets@mail.ru

Резюме

Цель. Определить популяционный уровень микробиоты и значение *Helicobacter pylori* при нормомикробиоценозе и дисбиозе мукозной микробиоты пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Материал и методы. Обследовано 50 здоровых лиц-добровольцев, 106 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, 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 микробиоты.

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 дисбиотной мукозной микробиоты пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки с уменьшением в большинстве случаев встречаемости *H. pylori*.

Заключение. Присутствие *H. pylori* в биоценозе мукозной микробиоты пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки 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 микробиота, пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: TVPTY



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-169-178>

Mikrobiota esophagus, stomach and duodenal estate in normal and pathology

V.M. Chervinets, Yu.V. Chervinets, D.V. Ganzya

Tver State Medical University, 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

For citation: Chervinets V.M., Chervinets Yu.V., Ganzya D.V. Mikrobiota esophagus, stomach and duodenal estate in normal and pathology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;200(4): 169–178. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-169-178

✉ Corresponding author:

Vyacheslav M. Chervinets
chetvinets@mail.ru**Vyacheslav M. Chervinets**, MD, PhD, Head of Department of Microbiology and Virology with the Cypse of Immunology;
ORCID: 0000-0001-5304-1963**Yuliya V. Chervinets**, MD, PhD of Department of Microbiology and Virology with the Cypse of Immunology;
ORCID: 0000-0001-9209-7839**Ganzya Denis Viktorovich**, Assistant Department of Neurology, Rehabilitation and Neurosurgery; ORCID: 0000-0002-3376-6585

Summary

Aim. Revealing the level and significance of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in the normobiocenosis and disbacteriosis of mucosal microbiota in the esophagus, stomach and duodenum.

Material and methods. Qualitative and quantitative composition of the mucosal microbiota was defined in biopsy specimens from different parts of esophagus, 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 esophagitis.

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 esophagitis 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 esophagus, stomach and duodenum by *H. pylori* has no infection process and play the independent role in the development of the ulcer disease, gastritis and esophagitis and does not require the eradication.

Keywords: *Helicobacter pylori*, disbacteriosis, mucosal microbiota, esophagus, stomach, duodenum

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Масса микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составляет 2,5–3,0 кг, численность – 10^{12} клеток, что в 10 раз больше числа клеток организма. Состав микробиоты насчитывает 17 семейств, 45 родов, более 500 видов (по данным секвенирования генов 16S рРНК – 395 филогенетически обособленных групп). Соотношение анаэробов к аэробам составляет 1000:1, а общий геном – более 400.000 генов, в то время как геном человека – 25.000 генов [1–4]. Основные группы микробиоты состоят из доминирующей – (lg 10–11) – *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinobacteria*, (lg 7–10) *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*; субдоминирующей – (lg 7–9) *Lactobacillus*, (lg 6–10) *Clostridium*, (lg 6–8) *Enterococcus*, (lg 6–8) *Escherichia coli*; минорной – (lg 5–7) *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Veillonella*, (lg 3–4) *Helicobacter*, апатогенные *Bacillus spp.*, (lg < 3) метан- и сульфат-редуцирующие бактерии [5, 6, 7].

Помимо *H. pylori*, микрофлора биоптатов желудка содержит бактерии 6 таксонов, включая: *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroides*, *Fusobacteria* и *Deinococcus*. Позитивная роль микробиоты связана с синтезом органических кислот, лизоцима, бактериоцинов и перекиси водорода, конкуренцией за источники питания и рецепторы адгезии, с усилением барьера, подавляющего транслокацию микробов из просвета кишечника во внутреннюю среду макроорганизма, нейтритализацией токсинов и токсических веществ [8]. Стимуляция иммунитета происходит за счет повышения параметров Т- и В-клеточного иммунитета, увеличения avidности антител сыворотки крови к связыванию антигенов патогенных микробов и их токсинов, регуляции синтеза 6-ти провоспалительных и 2-х противовоспалительных (IL-4 и IL-10) цитокинов.

Позитивное действие микробиоты сказывается на мембранном транспорте питательных веществ, процессах окислительного фосфорилирования и конкурентного поглощения витаминов, электролитном обмене, преципитации холестерина и гидролизе холестерина в кишечнике, показателях систолического и диастолического кровяного давления [9].

Лактобациллы синтезируют белки p40 и p75, выполняющие сигнальные функции посредством “Cross-talking” механизма, активирующие Akt киназу, стимулирующую рост эпителиоцитов и играющую ключевую роль в процессах выживания клеток слизистой при действии повреждающих факторов [10, 11].

Нормальная микрофлора обеспечивает колонизационную резистентность, проявляет антимутагенную активность, стимулирует и усиливает иммунный ответ, снижает местную воспалительную реакцию, определяет доставку лактазы в кишечник, участвует в деконъюгировании желчных кислот, подавляет развитие атеросклероза.

Микрофлору ЖКТ можно разделить на внутрипросветную и пристеночную (мукозную). В верхних отделах ЖКТ (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка (ДПК)) преобладает мукозная микрофлора в основном в составе биопленок. В нижних отделах (особенно в толстой кишке) – внутрипросветная.

Основные функции микрофлоры ЖКТ: метаболическая, детоксикационная, синтетическая, пищеварительная, иммуномодулирующая, колонизационная резистентность, антимутагенная, антиканцерогенная. За счет выделения экзоферментов мукозная и внутрипросветная микрофлора участвует в симбиотном пищеварении наряду с ферментами макроорганизма и ферментами пищевых продуктов.

В качестве этиологического фактора хронического гастрита, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки большинство исследователей рассматривают *Helicobacter pylori* (Hp) [12, 13, 14, 16, 18, 20, 21, 24]. Однако у больных данной патологией встречаются и другие микроорганизмы: *Prevotella*, *Neisseria*, *Streptococcus*, *Pseudomonas* [22]. (Chen X, 2018), Ferreira et al. (2018) подтвердили

преобладание этих микроорганизмов и при хроническом гастрите [31, 32].

H. pylori относится к числу патогенных бактерий, однако патогенность их реализуется не всегда, а развитие заболеваний ЖКТ является следствием влияния множества факторов, например, генетических или даже аутоиммунных факторов [26, 29].

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 Циммермана Я. С. и соавт. (2013) и K. 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 [19, 27].

Данные литературы о роли мукозной микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны и ее значении при эзофагите, хроническом гастрите и язвенной болезни практически отсутствуют.

Целью настоящего исследования было изучить микробный пейзаж слизистой оболочки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у здоровых и пациентов при воспалительно-эрозивно-язвенных поражениях пищевода, 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, 24 – желудка, 36 – хроническим гастритом, 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, язвенной болезнью желудка

и двенадцатиперстной кишки (ДПК), а также из слизистой оболочки 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 качественном, 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.

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 пределах 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 $3,4 \pm 2,3$. 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) наблюдается увеличение как спектра, так и количественного состава микрофлоры, особенно это касается 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).

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 слизистой оболочки. Так, в отдалении от язвы из визуального неизмененного участка слизистой оболочки микроорганизмы выявлялись существенно чаще, чем у здоровых, хотя несколько в меньшем количестве 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.

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 микробиоценозом области язвы. При этом *H. pylori* выделялся от 29,2% больных

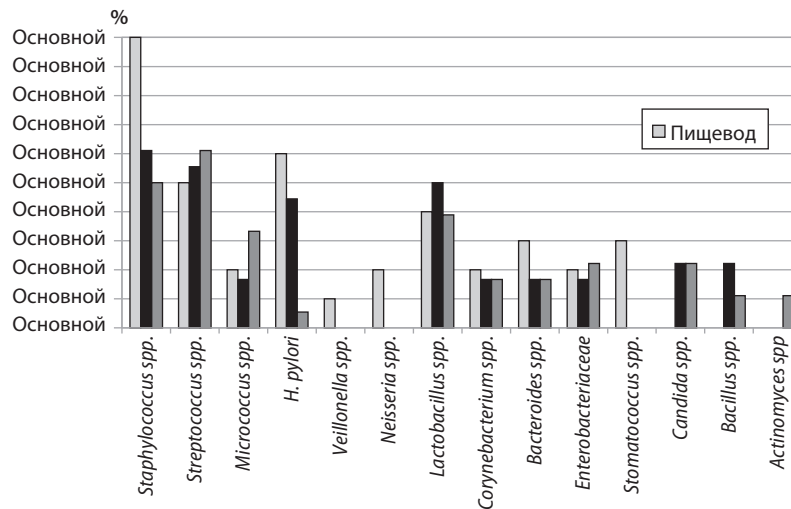


Рисунок 1.
Спектр и частота встречаемости микроорганизмов слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки здоровых людей.

Figure 1.
The spectrum and frequency of occurrence of microorganisms of the mucous membrane of the esophagus, stomach and duodenal intestine of healthy people.

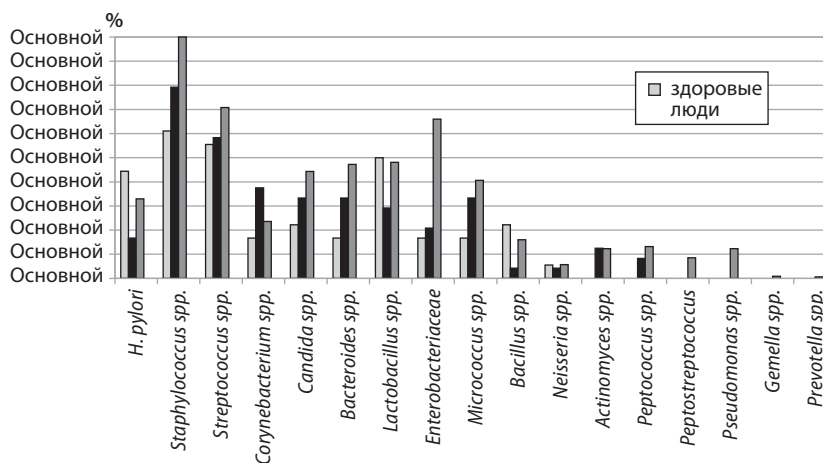


Рисунок 2.
Частота выделения микроорганизмов из биоптатов периульцерозной зоны слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки здоровых и больных язвенной болезнью.

Figure 2.
The frequency of occurrence of microorganisms from the biopsies of the periulcerous zone of the stomach mucosa and the duodenum of healthy and patients with ulcerative disease.

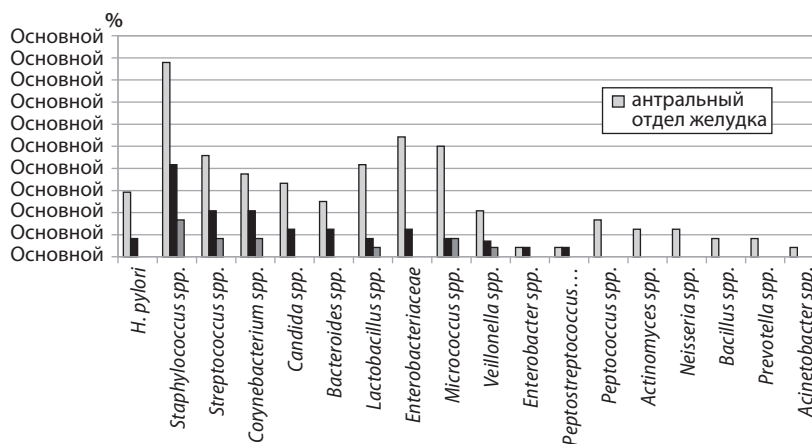


Рисунок 3.
Спектр и частота выделения микроорганизмов из слизистой оболочки отдаленного от язвы участка больных язвенной болезнью желудка.

Figure 3.
Spectrum and frequency of occurrence of microorganisms from the mucous membrane distantly from the ulcer of patients with stomach ulcer.

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 двенадцатиперстной кишки выделены представители 28 различных родов микроорганизмов (рис. 2).

В 100–40,6% случаев выделялись стафилококки, стрептококки, энтеробактерии, бактероиды, лактобактерии, микрококки, грибы рода *Candida*. Реже (в 23,6–12,3% случаев) высевались коринебактерии, вейлонеллы, актиномицеты, пептококки, бациллы,

псевдомонады. Менее чем в 8% обнаруживались пептострептококки, нейссерии, превотеллы, гемофильные бактерии, цитробактеры, гемеллы, ацинетобактерии и др. *H. pylori* выделялись у 33% больных в количестве 4,74 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

Рисунок 4.

Спектр и частота выделения микроорганизмов из слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом.

Figure 4.

Spectrum and frequency of occurrence of microorganisms from the stomach mucosa in patients with chronic gastritis.

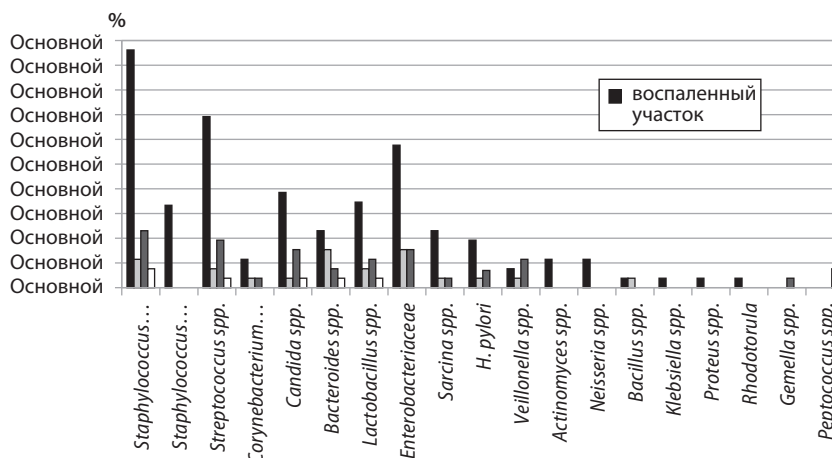
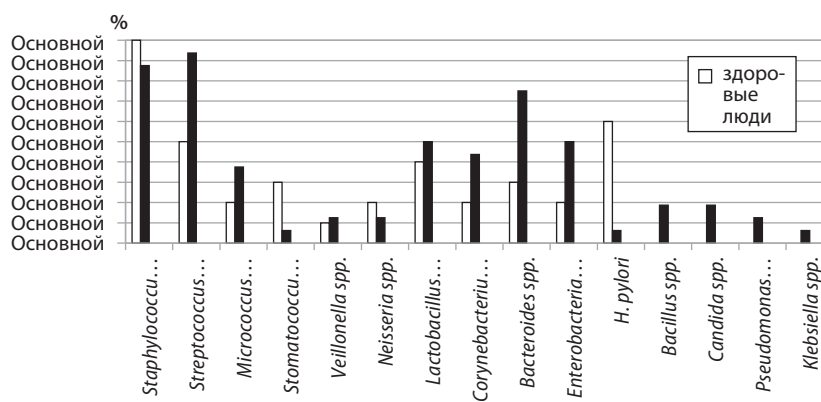


Рисунок 5.

Спектр и частота выделения микроорганизмов из слизистой оболочки пищевода здоровых и больных эзофагитом.

Figure 5.

Spectrum and frequency of occurrence of microorganisms from the esophagus mucus membrane of the healthy people and patients with esophagitis.



Candida, бактерии родов *Veillonella*, *Peptococcus*, *Corynebacterium*, *Neisseria*, *Pseudomonas*, *Alcaligenes*, *Haemophilus*, *Porphyromonas*, *Actinomyces*, *Bifidobacterium* и др. Из биоптата СО, взятого из ПУЗ, микроорганизмы выделялись в ассоциации от 2 до 10 культур.

Микробный пейзаж изменяется при язвенном поражении ДПК и в слизистой оболочке желудка. Так, в антральном отделе желудка больных ЯБДК на 10–20% чаще, чем у здоровых, выделяются энтеробактерии, бактероиды, микрококки, грибы рода *Candida*. В количественном отношении превышают 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 появляются микроорганизмы родов *Pseudomonas*, *Proteus*, *Porphyromonas*. В то же время на 10% реже выделяется *H. pylori* (34,4%), хотя и в больших количествах (5,2 lg КОЕ/г). Основная масса микроорганизмов выделялась 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 нейссерии, в 7,7% – вейлонеллы, в 3,8% – бациллы, клебсиеллы, протеи и *Rhodotorula*.

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±0,5 lg КОЕ/г. *H. pylori* выделялся 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 KOE/г (*Candida spp.*) до 4,3 lg KOE/г (*Peptococcus spp.*) и в среднем составляло $3,8 \pm 0,5$ lg KOE/г. В количестве более 4 lg KOE/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, бактериоиды, 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 KOE/г (коринебактерии) до 5,3 lg KOE/г (энтеробактерии) и в среднем составляло $3,8 \pm 0,8$ lg KOE/г. *H. pylori* выделялся у 33,3% больных в количестве 4,2 lg KOE/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 стоматококки, клебсиеллы и *H. pylori*. Частота выделения стоматококков, 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, бактериоидов, 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 KOE/г (*Corynebacterium spp.*) до 6,2 lg KOE/г (*Stomatococcus spp.*) и в среднем составляло $4,6 \pm 0,8$ lg KOE/г, что больше, чем у здоровых людей на $0,6 \pm 0,9$ ($p = 0,048$).

Следует отметить, что частота выделения *H. pylori* снизилась с 60% до 6,3% ($p < 0,05$) по сравнению со здоровой группой, а количество с 5,7 lg KOE/г до 4,5 lg KOE/г. В виде монокультуры *H. pylori* не выявлялся.

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

Полученные данные свидетельствуют, что в зоне воспалительно-язвенных поражений пищевода, в периульцерозной зоне у больных ЯБЖ и ЯБДК выявлен 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 выделяются микрооргани-

змы 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 KOE/г, что указывает на причастность их к неблагоприятному развитию заболевания.

Изучение биохимических свойств выделенной из пораженных участков СО эзофаго-гастроуденальной 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*, *Bacillus*, *Veillonella*, *Peptococcus*, *Pseudomonas*, *E. coli*. 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 бактерий 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 [33, 34, 37, 38, 39, 40].

Грамположительная кокковая микрофлора, выделенная из СО пищевода, желудка и ДПК у больных эзофагитом, ХГ и ЯБ, в 85,7–94,7% случаев не обладала антилизотической 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.

Однако в 14,3–33,3% случаев выделяются стафилококки и стрептококки, продуцирующие фермент 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 [41]. 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 [36].

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 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

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*, а у *H. pylori* СПА в среднем составлял 1,5.

патогенными микробами, но и колонизации условно-патогенными представителями транзиторной 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, коринебактерий, энтеробактерий, грибов рода *Candida* и других представителей условно-патогенной флоры данных эпитопов. 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 | References

- Ley R.E., Lozupone C., Hamady M., Knight R., Gordon J.I. Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota. *Nature Rev Microbiol.* 2008; 6: 776–788.
- Backhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L., et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science.* 2005; 307:1915–1920.
- Hooper L.V., Midtvedt T., Gordon J.L. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu. Rev. Nutr.* 2002; 22: 283–307.
- Wang J., Li D., Dangott L.J., Wu G. Proteomics and its role in nutrition research. *Journal of Nutrition.* 2006; 136: 1759–1762.
- Shenderov B. A. Functional and personal food. Modern state and prospects. *Gastroenterology of St. Petersburg.* 2010; 2–3: 2–5 (In Russ.)
Шендеров Б. А. Функциональное и персональное питание. Современное состояние и перспективы. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2010; 2–3: 2–5.
- Pflughoeft K.J., Versalovic J. Human Microbiome in Health and Disease. *Ann Rev Pathol Mech Dis.* 2012; 7: 99–122.
- Shenderov B. A. Probiotics and Functional Foods. 2011. In Food Engineering, Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS). Developed under the Auspices of the UNESCO, Eolss Publishers, Oxford, UK. 2011.
- Chervinets V.M., Mironov A. Yu., Chervinets Yu.V., Bazlov S.N. The state and value of the microbiocenoses of the esophagus, stomach, duodenum with ulcerative disease, chronic gastritis, esophagitis. *Clinical laboratory diagnostics.* 2020; 65(1):42–49. (In Russ.) doi:10.18821/0869–2084–2020–65–1–42–49
Червинец В. М., Миронов А. Ю., Червинец Ю. В., Базлов С. Н. Состояние и значение микробиоценозов пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни, хроническом гастрите, эзофагите. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2020; 65(1): 42–49. doi: 10.18821/0869–2084–2020–65–1–42–49
- Chernin V.V., Parfenov A.I., Bondarenko V.M., et al. Symbiotic digestion of man. Physiology. Clinic, diagnosis and treatment of its violations. Triad Publ. 2013. 232 p. (In Russ.)
Чернин В. В., Парфенов А. И., Бондаренко В. М. и соавт. Симбионтное пищеварение человека. Физиология. Клиника, диагностика и лечение его нарушений. *Монография.* 2013; Изд. «Триада»: 232 с.

10. Chervinets Yu.V., Cervinets V. M., Mironov A. Yu. Symbiotic relationships of lactobacilli and microorganisms of the gastrointestinal tract. Tver. Center. Tver state medical university Publ., 2016. 214 p. (In Russ.)
Червинец Ю. В., Червинец В. М., Миронов А. Ю. Симбиотические взаимоотношения лактобацилл и микроорганизмов желудочно-кишечного тракта. Монография. Тверь. 2016; ред.-изд. Центр Твер.гос. мед.ун-та: 214 с.
11. Yulia Chervinets, Vyacheslav Chervinets, Boris Shenderov, et al. Adaptation and probiotic potential of lactobacilli, isolated from the oral cavity and intestines of healthy people. Probiotics and antimicrobial proteins. Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature. – *Probiotics and antimicrobial proteins*. Springer Science+Business Media LLC, part of Springer Nature. doi:10.1007/s12602-017-9348-9. 2017
12. Marshall B. J. *Helicobacter pylori*: what does it taste like? *Med J Aust.* 2014; 201(1): 22.
13. 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.
14. 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.
15. Mégraud F. *Helicobacter pylori* infection: Review and practice. *Presse Med.* 2010; 39(7–8): 815–822. doi: 10.1016/j.lpm.2010.04.004
16. Kienesberger S., Cox L. M., Livanos A., et al. Gastric *Helicobacter pylori* Infection Affects Local and Distant Microbial Populations and Host Responses. *Cell Rep.* 2016;14(6):1395–1407.
17. Chernin V.V., Bondarenko V. M., Chervinets V. M., Bazlov S. N. Dysbacteriosis of the mucous microflora of the esophagogastric zone. Moscow. MIA Publ., 2011, 145 p. (In Russ.)
Чернин В. В., Бондаренко В. М., Червинец В. М., Базлов С. Н. Дисбактериоз мукозной микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны. М.: МИА, 2011; 145 с.
18. Bondarenko V. M., Bazlov S. N., Chervinets V. M., Chernin V. V. Therapy of the dysbacteriosis of the mucous microflora of the gastroduodenal zone in its inflammatory-erosive-ulcerative lesions. *Therapeutic archive.* 2011; 2: 12–16. (In Russ.)
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: 12–16.
19. Zimmerman Ya. S. The problem of growing resistance of microorganisms to antibacterial therapy and the perspective of the eradication of *Helicobacter Pylori*. *Clinical medicine.* 2013; 6: 14–20. (In Russ.)
Циммерман Я. С. Проблема растущей резистентности микроорганизмов к антибактериальной терапии и перспективы эрадикации *Helicobacter pylori*. *Клиническая медицина.* 2013; 6: 14–20.
20. Ardatskaya M. D., Belmer S. V., Dobyzyn V. P., Zakharenko S. M., et al. Dysbiosis (dysbacteriosis) of intestine: the current state of the problem, comprehensive diagnostics and therapeutic correction. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2015; 5 (117): 13–50. (In Russ.)
Ардатская М. Д., Бельмер С. В., Добрыца В. П., Захаренко С. М. и соавт. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015; 5 Вып. (117): 13–50.
21. Grigoriev P. Ya., Yakovenko E. P., Agafonova N. A. Pyloric helicobacteriosis: Modern approaches to diagnosis and treatment. *Clinician.* 2008; 4: 29–33. (In Russ.)
Григорьев П. Я., Яковенко Э. П., Агафонова Н. А. Пилорический геликобактериоз: современные подходы к диагностике и лечению. *Клиницист.* 2008; 4: 29–33.
22. Chen X., Xia C., Li Q., et al. Comparisons Between Bacterial Communities in Mucosa in Patients With Gastric Antrum Ulcer and a Duodenal Ulcer. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:126. Published 2018 May 8. doi:10.3389/fcimb.2018.00126
23. Quaglia N.C., Dambrosio A. *Helicobacter pylori*: A food-borne pathogen?. *World journal of gastroenterology.* 2018; 24 (31): 3472–3487. doi:10.3748/wjg.v24.i31.3472
24. Gravina A.G., Zagari R. M., De Musis C., et al. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(29): 3204–3221. doi:10.3748/wjg.v24.i29.3204
25. Yariev A. A., Karimov Kh. Ya., Babayev A. T. Ulcer disease of the stomach and duodenum: the history of the question and modern views on the pathogenesis of the disease (review of literature). *Bulletin of urgent and recovery surgery.* 2018; 3: 2. (In Russ.)
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; 3: 2.
26. Axon A. *Helicobacter pylori* and public health. *Helicobacter.* 2014;19 (Suppl 1):68–73.
27. Robinson K., Kenefeck R., Pidgeon E. L., et al. *Helicobacter pylori*-induced peptic ulcer disease is associated with inadequate regulatory T cell responses. *Gut.* 2008; (57): 1375–1385.
28. 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; 35: 153–157. doi: 10.1016/j.amsu.2018.09.040
29. Asaturov A.V., Warzin S. A., Stroyev Yu. I., et al. The role of autoimmunologic reactivity in the pathogenesis of complicated forms of ulcerative disease in children and adults. *Pediatrician.* 2018; 9 (6): 93–100. (In Russ.) doi: 10.17816 / PED9693-100
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; 9(6): 93–100. doi: 10.17816 / PED9693-100
30. 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
31. Chen X., Xia C., Li Q., et al. 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
32. 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

33. Omarov T.R., Omarova V. A., Omarova L. A., Sarsenova S. V. Conditional pathogenic mushrooms and ulcerative disease. *Clinical medicine of Kazakhstan*. 2014; 2 (32): 49–53. (In Russ.)
Омаров Т. Р., Омарова В. А., Омарова Л. А., Сарсенова С. В. Условно-патогенные грибы и язвенная болезнь. *Клиническая медицина Казахстана*. 2014; 2 (32): 49–53.
34. Bondarenko V.M., Petrovskaya V. G. Early stages of the development of an infectious process and the dual role of normal microflora. *Bulletin of the Russian Academy of Medical sciences*. 1997; (3): 7–10. (In Russ.)
Бондаренко В. М., Петровская В. Г. Ранние этапы развития инфекционного процесса и двойственная роль нормальной микрофлоры. *Вестник Рос. Акад. мед. наук*. 1997; 3: 7–10.
35. 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
36. Isaeva G. Sh., Vakatova L. V., Efimova N. G., et al. Gastric microbiota with morphological changes in the gastrointestinal tract associated with Helicobacter Pylori infection. *Bacteriology*. 2017; 2 (1): 14–19. (In Russ.)
Исаева Г. Ш., Вакатова Л. В., Ефимова Н. Г. и соавт. Желудочная микробиота при морфологических изменениях гастроинтестинального тракта, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*. *Бактериология*. 2017; 2 (1): 14–19.
37. Bukharin O.V., Gritsenko V. A. Environmental determination of intraspecific diversity pathogenic bacteria. *Journal Microbiol*. 2000; 1: 103–106. (In Russ.)
Бухарин О. В., Гриценко В. А. Экологическая детерминированность внутривидового разнообразия патогенных бактерий. *Журн. микробиол*. 2000; 1: 103–106.
38. Bukharin O.V., Gritsenko V. A., Dlyabin D. G. The place of intraspecific phenotypic diversity in Escherichia Coli ecology and Staphylococcus aureus. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 1997; 3: 34–40. (In Russ.)
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.
39. Lykova E.A., Bondarenko V. M., Vorobev A. A., et al. Combined antibacterial and probiotic therapy of Helicobacter- associate diseases in children. *Journal Microbiol*. 1999; 2: 76–81. (In Russ.)
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.
40. 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
41. Bondarenko V.M. The role of conditionally pathogenic bacteria in chronic inflammatory processes of various localization. Publishing House «Triad». Moscow, 2011, 88 p. (In Russ.)
Бондаренко В. М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. Издательство «Триада». М., 2011; 88 с.