

3. Pries A. R., Habazettl H., Ambrosio G. et al. A review of methods for assessment of coronary microvascular disease in both clinical and experimental settings. *Cardiovasc. Res.* 2008; 80 (2): 165—174.
4. Bugiardini R., Manfredi O., De Ferrari G. M. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 1391—1395.
5. Pepine C. J., Kerensky R. A., Lambert C. R. et al. Some thoughts on the vasculopathy of women with ischemic heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47 (3): 30—35.
6. Yang E. H., Lerman A. Angina pectoris with a normal coronary angiogram. *Herz* 2005; 30 (1): 17—25.
7. Humphries K. H., Pu A., Gao M. et al. Angina with «normal» coronary arteries: sex differences in outcomes. *Am. Heart J.* 2008; 155 (2): 375—381.
8. Kaski J. C. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Circulation* 2004; 109: 568—572.
9. Лупанов В. П. Кардиальный синдром X. Справочник поликлин. врача 2007; 15: 15—18.
10. Браверман Л. И. Болезни щитовидной железы. М.: Медицина; 2000.
11. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
12. Шиллер Н., Осипов М. А. Клиническая эхокардиография. М.: Практика; 2005.
13. Prasad S. B., Richards D. A., Sadick N. et al. Clinical and electrocardiographic correlates of normal coronary angiography in patients referred for primary percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102 (2): 155—159.
14. Bhatt A. B., Stone P. H. Current strategies for the prevention of angina in patients with stable coronary artery disease. *Curr. Opin. Cardiol.* 2006; 21 (5): 492—502.
15. Cohn P. F., Fox K. M., Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003; 108 (10): 1263—1277.
16. Johnson B. D., Kelsey S. F., Bairey Merz C. N. Clinical risk assessment in women: chest discomfort: report from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. In: Shaw L. J., Redberg R. F., eds. *Coronary disease in women: Evidence-based diagnosis and treatment.* Totowa, NJ: Humana Press; 2003. 129—142.
17. Erbel R., Ge J., Bockisch A. et al. Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 880—889.
18. Кузнецов В. А., Ярославская Е. И., Зырянов И. П. и др. Сравнительная характеристика больных ИБС среднего и пожилого возраста при отсутствии гемодинамически значимых стенозов эпикардальных коронарных артерий. *Сердце* 2010; 3 (9): 150—155.
19. Коркушко О. В. Гериатрические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний. В кн.: Чазов Е. И. (ред.). *Болезни сердца и сосудов.* М.: Медицина; 1992; т. 4: 5—33.
20. Cappola A. R., Ladenson P. W. Hypothyroidism and Atherosclerosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (6): 2438—2444.
21. Razvi S., Shakoob A., Vanderpump M. et al. The influence of age in the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J. Clin. Endocrinol.* 2008; 93: 2998—3007.
22. van der Meer I. M., Iglesias del Sol A., Hak A. E. et al. Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke* 2003; 34 (10): 2374—2379.
23. Baycan S., Erdogan D., Caliskan M. et al. Coronary flow reserve is impaired in subclinical hypothyroidism. *Clin. Cardiol.* 2007; 30 (11): 562—566.
24. Squizzato A., Gerdes V. E., Brandjes D. P. et al. Thyroid diseases and cerebrovascular disease. *Stroke* 2005; 36 (10): 2302—2310.

Поступила 26.12.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.33-002-092:612.32-018.73:579

## МИКРОФЛОРА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА, ЕЕ СВОЙСТВА И РОЛЬ В РАЗВИТИИ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Я. С. Циммерман, Ю. А. Захарова, В. Е. Ведерников

ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера

*Изучена микрофлора желудка у 28 пациентов с острыми и хроническими гастритами, включая факторы патогенности и чувствительность к антибактериальным препаратам. Выделено 55 видов микроорганизмов с преобладанием стрептококков; Helicobacter pylori занимали скромное место. Из штаммов выделенных микроорганизмов 27,3 ± 6,0% обладали уреазной активностью, 36,3 ± 6,5% — природными или приобретенными факторами вирулентности, 45,5 ± 6,7% — устойчивостью к препаратам эрадикационной терапии.*

*Ключевые слова:* острые и хронические гастриты, биотоп желудка, штаммы микроорганизмов их состав и свойства, антибактериальная терапия

### MICROFLORA OF GASTRIC MUCOSA, ITS PROPERTIES AND ROLE IN THE DEVELOPMENT OF ACUTE AND CHRONIC GASTRITIS

Ya.S. Tsimmerman, Yu.A. Zakharova, V.E. Vedernikov

E.A. Vagner Perm State Medical Academy

*Gastric microflora was studied in 28 patients suffering acute and chronic gastritis with reference to the factors of pathogenicity and sensitivity to antibacterial preparations. A total of 55 bacterial species were isolated. The microflora was dominated by streptococci while Helicobacter pylori occurred rather rarely. 27.3±6.5% of the isolated strains showed urease activity, 36.3±6.5% natural or acquired virulence, 45.5±6.7% resistance to eradication therapy.*

*Key words:* acute and chronic gastritis, gastric biotopes, properties and composition of microorganisms, antibacterial therapy

Развитие острого гастрита (ОГ) связывают чаще всего с воздействием на слизистую оболочку желудка (СОЖ) различных экзогенных и эндогенных повреждающих факторов: концентрированных растворов алкоголя, пищевых продуктов с избыточным содержи-

ем острых приправ и специй (горчица, перец, уксус и др.), пережаренной или недоброкачественной пищи, в том числе инфицированной различными патогенными микроорганизмами (стафилококки, стрептококки, сальмонеллы, иерсинии, клебсиеллы и др.), а также с ау-

тоинтоксикацией (например, у больных с хронической почечной недостаточностью), с приемом некоторых медикаментов, оказывающих раздражающее и повреждающее действие на СОЖ (аспирин, нестероидные противовоспалительные средства, 5-фторурацил, тетрациклин, преднизолон и др.), с пищевыми токсикоинфекциями [1—3] и др. Вероятно, и бактерии *Helicobacter pylori* (НР) могут стать причиной развития ОГ. Известно, что один из «первооткрывателей» НР, Барри Джеймс Маршалл (В. J. Marshall), пытался выяснить возможность поражения СОЖ этими микроорганизмами путем самозаражения: приняв внутрь суспензию чистой культуры НР (10<sup>9</sup> микробных тел), он наблюдал через 7—10 дней развитие у себя антрального ОГ [4].

В то же время не следует забывать, что существует широкий диапазон индивидуальной чувствительности СОЖ к действию разного рода повреждающих факторов — от высокой толерантности к ним до повышенной чувствительности к конкретным видам внешних воздействий [2, 3].

Клинически ОГ протекает, как правило, с отчетливой симптоматикой: с выраженной эпигастралгией, ощущением давления и тяжести в подложечной области, тошнотой и рвотой, исчезновением аппетита, избыточным слюноотделением, головокружением, чувством дискомфорта и др. Одновременно беспокоит общая слабость; наблюдаются бледность кожных покровов, повышенное потоотделение, болезненность при пальпации в эпигастральной области, иногда лихорадка, лейкоцитоз, повышенная СОЭ, гипокинез и стаз содержимого желудка, различные нарушения желудочной секреции и др. [1—3].

При морфологическом исследовании биоптатов СОЖ, полученных из антрального отдела и тела желудка, у больных ОГ обнаруживают воспалительные и некротические изменения, инфильтрацию СОЖ преимущественно нейтрофилами, вакуолизацию и отторжение эпителиоцитов от базальной мембраны, расширение просвета шеечного отдела желудочных желез и др. [5—7]. Переход ОГ в хронический гастрит (ХГ) наблюдается не чаще, чем в 10% случаев.

Среди причин развития ХГ, согласно Сиднейской классификационной системе и ее позднейшему Хьюстонскому варианту [8—12], ведущую роль отводят НР-инфекции (ХГ типа В составляет 60—80% всех случаев), изредка — другим инфекционным агентам (цитомегаловирусу, *Helicobacter heilmanni*, *Treponema pallidum*, грибам рода *Candida*) — это одна из очень редких особых (инфекционных) форм ХГ (исключая НР). Определенное значение в развитии ХГ принадлежит различным химическим повреждающим воздействиям на СОЖ: дуоденогастральному рефлюксу с ретроградным забросом в желудок из двенадцатиперстной кишки «детергентов» (желчных кислот и лизолецитина), обладающих повреждающим потенциалом, приему некоторых медикаментов (например нестероидных противовоспалительных средств) или воздействию химических повреждающих веществ на СОЖ у рабочих некоторых промышленных химических производств (ХГ типа С). Кроме того, существуют аутоиммунный ХГ (типа А), этиология которого неизвестна, и особые формы ХГ (эозинофильный, гранулематозный, лимфоцитарный и радиационный) [8, 12].

Клинически ХГ в 50% случаев может длительное время протекать латентно. Вместе с тем нередко, особенно при его локализации в антральном отделе, ХГ проявляет себя болевыми ощущениями в эпигастральной области (*gastritis dolorosa*), которые, однако, никогда не бывают интенсивными, а также диспепсическими явлениями: отрыжкой, ощущением горечи во рту, ухудшением аппетита (при прогрессирующем атрофическом процессе в СОЖ и угнетении кислотной желудочной секре-

ции), тошнотой и (редко) рвотой, приносящей облегчение [2, 3, 11, 12].

Достоверный диагноз ХГ — морфологический: необходима гастроскопия с прицельной биопсией СОЖ из антрального отдела и тела с последующим цитологическим изучением биопсийного материала. При ХГ выявляют лимфоплазмозитарную воспалительную инфильтрацию СОЖ с большей или меньшей примесью нейтрофилов (гранулоцитов), отражающих активность ХГ. Кроме того, устанавливают преимущественную локализацию и выраженность атрофического процесса, наличие очагов кишечной метаплазии (предрак), присутствие НР и плотность контаминации ими СОЖ [13].

Сторонники исключительной роли НР-инфекции в развитии ХГ утверждают, будто только НР могут колонизировать СОЖ благодаря их уникальной способности к изменчивости (генетическому полиморфизму), обеспечивающей им возможность выживания в резко кислой среде желудка в присутствии протеолитического фермента пепсина, лизоцима и др. Обладая способностью к рекомбинантным мутациям в неблагоприятных условиях для их существования, НР сохраняются в желудочном компартменте, который служит для них «экологической нишей» (недаром их иногда именуют «хамелеоном»).

В случае обнаружения в СОЖ других микроорганизмов их рассматривают как транзитную микрофлору, неспособную к адгезии и колонизации СОЖ.

Развитие ОГ и ХГ при контаминации СОЖ НР связывают с их способностью к адгезии на эпителиоцитах, а также с их уреазной активностью, которая не только обеспечивает защиту НР от соляной кислоты желудочного сока, но и вызывает повреждение желудочного эпителия за счет образования аммония, свободных радикалов кислорода и окиси азота (NO), а также секреции провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 2, фактора некроза опухоли  $\alpha$  и др.), обуславливающих развитие синдрома системного воспалительного ответа (*systemic inflammatory response syndrome* — SIRS) [14], и наличия у некоторых штаммов НР «островков патогенности», в которых сосредоточены гены цитотоксичности (*CagA*, *VacA*, *IceA* и др.), способные вызвать воспаление и гибель эпителиоцитов СОЖ [15, 16].

Сложившееся мнение о чрезвычайно скудном спектре микрофлоры желудка было в последнее время поколеблено [17, 18]. В микробном пейзаже желудка у здоровых людей было установлено присутствие стрептококков, стафилококков, микрококков, лактобактерий и др. [18, 19]. По происхождению микрофлору желудка разделяют на орально-респираторную (стафилококки, стрептококки и др.) и фекальную (энтеробактерии, бактерии и др.). Так, у здоровых людей из СОЖ были выделены: НР в 44,4% (5,3 lg КОЕ/г), стафилококки в 61,1% (3,7 lg КОЕ/г), стрептококки в 55,5% (4,0 lg КОЕ/г), лактобациллы в 50% (3,2 lg КОЕ/г), грибы рода *Candida* в 22,2% (3,7 lg КОЕ/г) и др. [17, 18]. При использовании молекулярно-биологических методов исследования микрофлора желудка у здоровых людей была представлена 128 флотипами [19, 20].

У больных с различными органическими заболеваниями желудка (ОГ, ХГ, язвенная болезнь, рак желудка) количество микроорганизмов и видовой состав микрофлоры желудка существенно увеличиваются, причем наблюдается появление атипичных форм бактерий, в том числе с высокой вирулентностью [17, 21, 22].

До сих пор исследование микрофлоры желудка у здоровых людей и у больных ХГ, язвенной болезнью и раком желудка ограничивалось изучением их видового состава. Мы предприняли попытку всестороннего исследования микрофлоры желудка у больных ОГ и активным ХГ с использованием широкого диапазона современных микробиологических методов, включающих идентифи-

кацию микроорганизмов, колонизирующих желудок, определение факторов вирулентности, адгезивной активности, уровня слизиобразования, ДНКазной и протеолитической активности, а также их антибиотикочувствительности [21, 22].

### Материал и методы

Изучение микрофлоры желудка у пациентов гастроэнтерологического профиля проводили на базе ГУЗ Медсанчасть № 140 ФМБА России. С апреля по июнь 2010 г. в эндоскопическом отделении стационара были обследованы 13 мужчин и 15 женщин в возрасте от 17 до 80 лет, лечившихся по поводу ОГ или активного ХГ. Диагноз устанавливали в ходе комплексного клинико-лабораторного обследования пациентов (гастроскопия, интрагастральная рН-метрия и др.), включая морфологическое подтверждение диагноза. Об ОГ свидетельствовала нейтрофильная воспалительная инфильтрация СОЖ, а о ХГ в активной стадии — лимфоплазмозитарная инфильтрация СОЖ с примесью нейтрофилов (гранулоцитов).

Материалом для микробиологического исследования являлись 28 образцов биоптатов СОЖ. Биологические пробы получали у пациентов при фиброгастроскопии с прицельной биопсией в СОЖ антрального отдела. После обработки ротовой полости пациента антисептиком с помощью стерильных щипцов эндоскопа забирали 2 образца с избранного участка СОЖ, помещали их в 0,3 — 0,5 мл забуференного физиологического раствора и немедленно (в течение 15 мин) доставляли в лабораторию для сохранения анаэробной микрофлоры. Посев биологического материала осуществляли после тщательного перемешивания и гомогенизации на вортексе (Lachema, Чехия) по усовершенствованной нами методике на 2 чашки геликобактерного кровяного агара (с высокопитательными биологическими добавками BioMerieux (Франция); при этом на одну чашку со средой — методом мазков-отпечатков с последующей инкубацией в анаэроstate при повышенном содержании CO<sub>2</sub> (Helicorak, Lachema). Второй кусочек биоптата помещали в среду СКС-199 для обогащения и выделения анаэробной микрофлоры. Оставшуюся часть физиологического раствора использовали для проведения уреазного теста (тест-полоски BioMerieux). После 2—4-суточной инкубации на чашках проводили оценку роста микрофлоры. При этом из среды СКС-199 делали дополнительные посева. Таким образом, исследование микрофлоры желудка включало ее количественный (с плотных сред первичного посева) и качественный (со сред обогащения) анализ. Изучали представителей аэробной, факультативно-анаэробной, анаэробной микрофлоры и грибы рода *Candida*.

Идентификацию микроорганизмов проводили в соответствии с действующими нормативными документами [23] и по собственным модифицированным методикам, защищенными патентами РФ [24, 5]. Для типирования штаммов применяли стандартные питательные среды, тест-системы экспресс-диагностики фирмы Lachema.

К факторам вирулентности энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий относили адгезивную активность, которую учитывали на культурах клеток Нер2 и HeLa, в тестах с эритроцитами человека или по образованию пристеночного кольца на мясопептонном бульоне. Капсулообразование изучали с помощью окраски по методу Бурри—Гинса, повышенный уровень слизиобразования — визуально на чашках нативного роста микробной культуры, отсутствие подвижности у подвижных форм микробов в норме — на 0,4% полужидком агаре, отсутствие разложения лактозы у лактозопозитивных видов — на агаре Олькеницкого и среде Эндо. Выявление тиолзависимого гемолизи-

на осуществляли посевом культуры на питательную среду для его выработки; α-гемолитическую активность — введением суточной агаровой культуры в 2% агар Хоттингера с 5% суспензией эритроцитов кролика. Определяли ДНКазную активность, протеолитические ферменты (среда с молоком и лакмусом, с молоком и метиленовым синим, с желатиной), а интенсивность дыхания — с красителем конго красным по методике А. В. Алеушкиной [26]. У стафилококков изучали продукцию плазмокоагулазы, лецитовителлазы, ДНКазы, а также персистентные свойства — антилизоцимную, антиинтерфероновую активность. Антикомплементарную активность исследовали по методике О. В. Бухарина и соавт. [27]. Кроме того, изучали способность коринебактерий вырабатывать гемолизины, которую визуализировали на 5% кровяном агаре. К факторам вирулентности стрептококков относили их гемолитическую активность на 5% кровяном агаре с эритроцитами барана, а также разложение ими натрия гиппурата и др.

При оценке вирулентных свойств бактерий особую значимость придавали тесту для определения способности разлагать мочевины (уреазную активность). Независимо от рекомендуемых стандартных методик, все выделенные нами штаммы были протестированы по этому признаку. Известно, что благодаря именно уреазной активности НР удается существенно снизить кислотность желудочного сока и тем самым повысить их адаптационные способности. Были использованы комбинации тест-полосок с мочевиной (BioMerieux, Франция), жидкая питательная среда с уреазой, микропланшетный тест (Lachema, Чехия).

Для подтверждения колонизации СОЖ НР в изучаемой группе пациентов, кроме микробиологического посева и теста на уреазу, были применены дополнительные методы исследования: цитологическое исследование биоптата, иммуноферментный анализ (ИФА) для выявления суммарных антител — иммуноглобулинов классов М, А и G — к антигену CagA в сыворотке крови. В работе был использован неинвазивный копологический иммунохроматографический метод с моноклональными анти-НР-антителами (ImmunoCard STAT HpSA, Германия). НР-инфицированными считали лиц, у которых имелось не менее двух из перечисленных выше признаков.

Изучение антибиотикочувствительности выделенных штаммов микроорганизмов осуществляли диск-диффузионным методом по диаметру зон задержки роста в плотной среде МХА (BioMerieux) с помощью аппарата Densi — La — Meter II Lachema, диспенсера дисков HiDisc Dispenser Marc III HiMedia с антибиотиками производства HiMedia и НИЦФ — не менее чем к 12 препаратам из профильных групп [31]. Результаты оценивали путем сравнения диаметра зон тестируемого микроорганизма с критериями, разработанными на основе корреляции: диаметрам зон подавления роста и минимальной подавляющей концентрацией антибиотика. При изучении чувствительности анаэробных бактерий использовали метод серийных разведений в жидкой питательной среде.

Определение продукции β-лактамаз у энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий осуществляли методами «двойных дисков», E-теста и теста Oxoid. При определении продукции β-лактамаз грамположительными бактериями использовали нитроцефиновые диски и йодометрический метод на бумажных полосках; резистентность к оксациллину у стафилококков изучали скрининговым методом (на чашке с 4% соевым агаром, содержащим 6 мкг/мл оксациллина) дискдиффузионным методом и с помощью латексагглютинации по выявлению пенициллинсвязывающего белка — ПСБ2а.

**Микробный пейзаж антрального отдела желудка у больных ОГ и активным ХГ**

Представители микрофлоры	Количество выделенных штаммов		Концентрация в материале lg КОЕ/г
	абс.	% ± m	
Стафилококки	9	16,4 ± 5,0	1,9
<i>S. aureus</i>	2	3,6 ± 2,5	1,5
<i>S. epidermidis</i>	2	3,6 ± 2,5	1,0
<i>S. chromogenes</i>	3	5,5 ± 3,1	2,2
<i>S. warneri</i>	2	3,6 ± 2,5	2,5
Стрептококки	17	30,9 ± 6,2	3,5
<i>S. pyogenes</i>	5	9,1 ± 3,9	4,0
<i>S. mitis</i>	3	5,5 ± 3,1	3,0
<i>S. salivarius</i>	2	3,6 ± 2,5	3,5
<i>S. milleri</i>	6	10,9 ± 4,2	2,3
<i>S. sangius</i>	1	1,8 ± 1,8	4,0
Коринебактерии	4	7,3 ± 3,5	3,0
<i>C. parametabolium</i>	1	1,8 ± 1,8	2,0
<i>C. xerosis</i>	1	1,8 ± 1,8	3,0
<i>C. striatum</i>	1	1,8 ± 1,8	4,0
<i>C. matruchotti</i>	1	1,8 ± 1,8	3,0
Нейссерии	2	3,6 ± 2,5	2,0
<i>N. sicca</i>	1	1,8 ± 1,8	2,0
<i>N. subflava</i>	1	1,8 ± 1,8	2,0
Энтеробактерии	6	10,9 ± 4,2	3,0
<i>E. coli</i>	4	7,3 ± 3,5	3,3
<i>E. cloacae</i>	1	1,8 ± 1,8	3,0
<i>C. freundii</i>	1	1,8 ± 1,8	2,0
Лактобактерии	1	1,8 ± 1,8	3,0
<i>Lactobacillus</i> spp.	1	1,8 ± 1,8	3,0
Анаэробы	8	14,6 ± 4,7	2,8
<i>Bifidobacterium</i> spp.	1	1,8 ± 1,8	1,0
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	4	7,3 ± 3,5	3,0
<i>Fusobacterium</i> spp.	3	5,5 ± 3,1	3,0
Грибковая флора	6	10,9 ± 4,2	1,5
<i>C. albicans</i>	4	7,3 ± 3,5	1,5
<i>C. tropicalis</i>	1	1,8 ± 1,8	1,0
<i>C. krusei</i>	1	1,8 ± 1,8	2,0
Геликобактер	2	3,6 ± 2,5	3,0
<i>H. pylori</i>	2	3,6 ± 2,5	3,0
Всего ...	55	100,0	2,7

Для оценки качества приготовленных питательных сред при культивировании микроорганизмов, изучения факторов их вирулентности и определения антибиотикочувствительности, включая продукцию β-лактамаз, в работе были использованы эталонные штаммы бактерий из коллекции ГИСК им. Л. А. Тарасевича.

Цифровой анализ полученных данных проводили с помощью статистического пакета Biostat для Windows, версия 4.03, и таблиц Microsoft Excel.

**Результаты и обсуждение**

Микробиологический скрининг 28 пациентов, находившихся на обследовании по поводу ОГ или активного

ХГ, выявил в образцах 23 (82,1 ± 7,2%) желудочных биоптатов присутствие условно-патогенных штаммов. Микрофлора была представлена в монокультуре у 6 (21,4 ± 7,8%) пациентов, в виде микробных ассоциаций — у 17 (60,7 ± 9,2%). Большинство ассоциаций состояло из 2 (52,9 ± 13,0%) микроорганизмов. У 8 (28,6 ± 8,6%) пациентов присутствовал анаэробный компонент.

У 2 пациентов культуральным методом удалось выделить НР, что составило 7,1 ± 4,8% от числа обследованных. При этом уреазный тест, который, по мнению многих авторов, подтверждает наличие НР в биоптате [28], оказался положительным у 23,3 ± 7,7% пациентов. Следует особо отметить, что у 32,1 ± 8,8% обследованных в структуре микрофлоры желудка присутствовали штаммы, продуцирующие уреазу, что могло сыграть решающую роль при оценке теста с мочевиной.

Вместе с тем дополнительные методы исследования, направленные на поиск НР-инфекции бактериологическим методом ( $p < 0,05$ ), показали сопоставимые результаты и позволили подтвердить невысокий уровень колонизации НР у больных ОГ и активным ХГ. Так, при цитологическом исследовании биоптатов положительными оказались 21,4 ± 7,8% проб (у 6 больных); ИФА выявил суммарные антитела к антигену CagA в сыворотке крови у 5 (17,9 ± 7,2%) обследованных. Неинвазивный копрологический метод дал положительный результат в 14,3 ± 6,6% (у 4 пациентов). По совокупности двух и более представленных признаков НР-инфицирование было подтверждено в 17,9 ± 7,2% (у 5 больных).

Состав прочей условно-патогенной бактериальной флоры, колонизирующей СОЖ у пациентов изучаемой группы, был представлен 55 видами микроорганизмов, включая аэробные, факультативно-анаэробные, анаэробные бактерии и грибы рода *Candida* (см. таблицу).

Ведущей микрофлорой антрального отдела желудка у больных с ОГ и активным ХГ были стрептококки (30,9 ± 6,2%). С достоверно сопоставимой частотой ( $p < 0,05$ ) встречались анаэробные микроорганизмы (14,6 ± 4,7%), стафилококки (16,4 ± 5,0%), энтеробактерии (10,9 ± 4,2%) и грибы рода *Candida* (10,9 ± 4,2%). Удельный вес коринебактерий, нейссерий, псевдомонад, лактофлоры в целом не превысил 12,7 ± 4,5%. В видовом спектре первые ранговые места заняли *S. pyogenes*, *S. milleri*, *E. coli*, *C. albicans*, *Peptostreptococcus* spp.

При изучении вирулентных свойств микроорганизмов в 27,3 ± 6,0% случаев выявлена уреазная активность, в 36,3 ± 6,5% — природные или приобретенные в процессе адаптации к агрессивной среде желудка факторы патогенности, в 45,5 ± 6,7% — резистентность к антибактериальным препаратам, включая продукцию β-лактамаз, и устойчивость к ведущим препаратам эрадикационной терапии (макролидам, ампициллину, тетрациклам, метранидазолу). В целом признаки патогенности выявлены у 56,4 ± 6,7% выделенных бактериальных изолятов, что дает право высказать гипотезу об их участии в развитии инфекционно-воспалительного процесса в СОЖ. В том числе в 4 случаях удалось выделить высокорезистентных представителей микрофлоры, устойчивых к 5 антибиотикам и более из профильных групп. В их числе плазмокоагулирующий, с антилизосимной и интерфероновой активностью *S. aureus*, лактозонегативная капсулообразующая высокослизистая и неподвижная *E. coli*, а также два гемолитических, продуцирующих натрия гиппурат и мочевины *S. milleri*.

Проведенные нами исследования по изучению состава и свойств желудочной микрофлоры у пациентов с ОГ и активным ХГ позволили выделить из СОЖ антрального отдела представителей условно-патогенной микрофлоры, отличающейся выраженными факторами вирулентности, включая уреазную активность и высокую устойчивость к антибактериальным препаратам. Вместе

с тем количество пациентов с наличием лактофлоры в желудке ( $1,8 \pm 1,8\%$ ) было минимальным, что обосновывает целесообразность включения пробиотиков, содержащих лактобактерии, в комплексное лечение ОГ и ХГ с учетом феномена микробного антагонизма [32]. Высокий уровень колонизации желудка представителями микрофлоры с выраженными факторами патогенности на фоне их низкой концентрации в биологическом материале ( $2,7 \lg \text{ КОЕ/г}$ ), по нашему мнению, можно объяснить не только развитием заболевания на фоне выраженного иммунодефицита, но и высокой степенью агрессии микрофлоры, колонизирующей СОЖ. Это диктует необходимость определения вирулентных свойств у каждого выделенного из желудка микроорганизма и проведения дополнительных исследований по оценке их роли в развитии патологии желудка.

Важно отметить низкий уровень ( $7,1 \pm 4,8\%$ ) высеваемости ведущего, по мнению ряда авторов [29], представителя микрофлоры желудка — НР при одновременно небольшом числе пациентов с положительными результатами цитологических исследований биоптата, ИФА крови на наличие CagA и копрологического теста, что требует дальнейшего изучения с использованием методов доказательной медицины. Существенное расхождение результатов, полученных перечисленными выше методами, с результатами теста на уреазу, по нашему мнению, можно объяснить низкой специфичностью уреазного метода. У  $32,1 \pm 8,8\%$  пациентов из желудочного содержимого были выделены условно-патогенные штаммы микроорганизмов, активно продуцирующие уреазу. Следовательно, при оценке роли НР в развитии

как ОГ, так и ХГ целесообразно использовать широкий комплекс различных методов (гистологических, цитологических, иммунологических, молекулярно-биологических, хроматографических), направленных на определение возбудителя, его вирулентных свойств и уреазной активности.

## Выводы

1. Микрофлора биоптата желудка у  $82,1 \pm 7,2\%$  пациентов с острыми и хроническими гастритами представлена преимущественно *Streptococcus* spp. ( $30,9 \pm 6,2\%$ ), *Staphylococcus* spp. ( $16,4 \pm 5,0\%$ ), *Enterobacteriaceae* spp. ( $10,9 \pm 4,2\%$ ), *Candida* spp. ( $10,9 \pm 4,2\%$ ) и анаэробными видами бактерий ( $14,6 \pm 4,7\%$ ), которые в  $60,7 \pm 9,2\%$  случаев находятся в ассоциациях. Среди микроорганизмов, колонизирующих слизистую оболочку желудка, наибольший удельный вес принадлежит не *Helicobacter pylori*, а *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus milleri*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Peptostreptococcus* spp.

2. Структуру микрофлоры желудочного биотопа составляют представители нормофлоры и условно-патогенные микроорганизмы, обладающие в  $56,4 \pm 6,7\%$  случаев фенотипической изменчивостью и выраженными факторами вирулентности, включая их способность разлагать мочевины, продуцировать  $\beta$ -лактамазы и проявлять устойчивость к антибактериальным препаратам, включенным в эрадикационную терапию.

3. Уреазные тесты, используемые для идентификации *Helicobacter pylori*, не могут считаться достоверными, так как уреазная активность присуща и ряду других микроорганизмов, колонизирующих желудок.

## Сведения об авторах:

**Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера**

Циммерман Яков Саулович — д-р мед. наук, проф.; тел. 8 (342) 281-27-74

Захарова Юлия Александровна.

Ведерников Владислав Евгеньевич.

## ЛИТЕРАТУРА

1. **Маколкин В. И., Мохов В. М.** Алкоголь и желудок. Клини. мед. 1997; 4: 14—18.
2. **Фишзон-Рысс Ю. И.** Гастриты. Л.; 1974.
3. **Водолагин В. Д.** Острый гастрит. В кн.: Комаров Ф. И., Гребнев А. Л. (ред.). Руководство по гастроэнтерологии. М.; 1995; 1: 39—400.
4. **Marshall B. I., McGeechie D. B., Rogers P. D., Glancy R. G.** *Pyloric Campylobacter* — infection and gastroduodenal disease. Med. J. Aust. 1985; 142 (8): 439—444.
5. **Лазовский Ю. М.** Функциональная морфология желудка в норме и патологии. М.; 1948.
6. **Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А.** Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.; 1998.
7. **Комптон К. К. (Compton C. S.)**. Гастрит: новое в патоморфологии, классификации и диагностике. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 1999; 3: 24—30.
8. **Misiewicz I. I., Tytgat G. N. Y., Goowin C. S.** et al. The Sydney system: A new classification of gastritis. In: 9-th Congress of gastroenterology: Working party reports. Melbourne: Blackwell; 1990: vol. 1: 10.
9. **Циммерман Я. С.** Новая классификация хронического гастрита: принципы, достоинства, недостатки. Клини. мед. 1994; 3: 58—60.
10. **Циммерман Я. С.** Классификация хронических гастритов, разработанная в Хьюстоне, и ее соотношение с «Сиднейской системой». Клини. мед. 1998; 5: 64—67.
11. **Циммерман Я. С.** Хронический гастрит и язвенная болезнь. Пермь; 2000.
12. **Циммерман Я. С.** Проблема хронического гастрита. Клини. мед. 2008; 5: 13—21.
13. **Dixon M. F., Genta R., Yordley I.** et al. Classification and grading of gastritis. Am. J. Surg. Pathol. 1993; 20: 1161—1181.
14. **Черешнев В. А.** Иммунные молекулярно-клеточные механизмы воспаления. Пермь; 2004.
15. **Van Doorn L. I., Figueiredo C., Senna R.** et al. Clinical relevance of the CagA, VacA, and IceA-status of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 1998; 115: 58—65.
16. **Rudi I., Kuck D., Rudi A.** et al. *Helicobacter pylori* VagA-genotype and CagA-gene in a series of 383 *Helicobacter pylori* — positive patient. Z. Gastroenterol. 2000; 38: 559—564.
17. **Бондаренко В. М., Мацулевич Т. В.** Дисбактериоз кишечника, как клинико-лабораторный синдром. М.; 2007.
18. **Чернин В. В., Червинец В. М., Бондаренко В. М., Базлов С. Н.** Язвенная болезнь, хронический гастрит и эзофагит в аспекте дисбактериоза эзофагагастроуденальной зоны. Тверь; 2004.
19. **Tan M. P., Kaparadis M., Galic M.** et al. Chronic *Helicobacter pylori* infection does not significantly alter the microbiota of the murine of the stomach. Appl. Environ. Microbiol. 2007; 73: 1010—1013.
20. **Bic E. M., Eckfurg P. B., Gill S. R.** et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. Proc. Natl Acad. Sci. USA 2006; 103: 732—737.
21. **Циммерман Я. С., Ведерников В. Е., Новиков В. Н., Касьянова Н. П.** Микрофлора слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и ее роль в патогенезе рецидива язвенной болезни. Сиб. журн. гастроэнтерол., гепатол., 2001; 12—13: 61—63.
22. **Червинец В. М., Базлов С. Н., Чернин В. В., Стрелец Е. В.** Микрофлора периульцерозной зоны у больных язвенной болезнью и ее чувствительность к антибактериальным препаратам. Экспер. и клин. гастроэнтерол., 2002; 1: 37—39.
23. Приказ МЗ СССР от 22.04.1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» № 535. М.; 1985.
24. **Захарова Ю. А.** Способ видовой дифференциальной диагностики стрептококков группы В и группы Д. Пат. РФ на изобр. № 2327161.
25. **Захарова Ю. А., Фельдблюм И. В., Николаева А. М.** Способ видовой дифференциальной диагностики стафилококков. Пат. РФ на изобр. № 2331073.
26. **Алеушкина А. В.** Медицинская микробиология: учебное пособие. Ростов н/Д; 2003.
27. **Бухарин О. В., Брудасов Ю. А., Дерябин Д. Г.** и др. Способ определения антикомплементарной активности микроорганизмов: Пат. РФ на изобр. № 2010830.

28. Рапопорт С. И., Семенова Н. В., Шубина Н. А., Ходеев Ю. С. Дыхательный тест в практике гастроэнтеролога. Клин. мед. 2006; 6: 52—56.
29. Крюков Н. И., Кочетков С. Г., Шахов С. Г. *Helicobacter pylori*; заболевания, ассоциированные с ним: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение. Самара; 1999.
30. Чернин В. В., Базлов С. Н., Червинцев В. М. Рецидив язвенной болезни и дисбактериоз гастродуоденальной зоны. Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2004; 6: 58—62.
31. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. МУК, 4-2-1890-04, 2004.
32. Циммерман Я. С., Субботина Л. В., Несчисляев В. А. Антагонизм микроорганизмов и обоснование включения пробиотиков в комплексное лечение *Helicobacter pylori*-зависимых заболеваний. Клин. мед. 2010; 4: 35—42.

Поступила 15.12.11

© У. В. ХАРЛАМОВА, О. Е. ИЛЬЧЕВА, 2012

УДК 616.61-008.64-036.12:616.61-78]-07

## ДЕТЕРМИНАНТЫ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

У. В. Харламова, О. Е. Ильчева

ГБОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России

*В ходе обследования 109 пациентов, получающих лечение гемодиализом, выявлено достоверное снижение растяжимости артериальной стенки; вместе с тем показатели эластичности Петерсона и Юнга, коэффициент жесткости, относительная толщина стенки общей сонной артерии, скорость пульсовой волны были достоверно выше, чем у практически здоровых лиц. Независимыми факторами, влияющими на жесткость артериальной стенки при программном гемодиализе, являются возраст, показатели артериального давления, общего холестерина, гомоцистеина, стабильных метаболитов оксида азота, креатинина, кальция, фосфора, длительность диализной терапии, выраженность междиализного увеличения массы тела.*

*Ключевые слова:* хроническая болезнь почек, программный гемодиализ, артериальная жесткость

### DETERMINANTS OF VASCULAR WALL STIFFNESS IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL DISEASE UNDERGOING HEMODIALYSIS

U. V. Kharlamova, O. E. Il'ycheva

Chelyabinsk State Medical Academy

*Examination of 109 patients with chronic renal disease undergoing hemodialysis revealed significant impairment of arterial wall distensibility (accordingly, decreased Peterson's and Young's elastic moduli, distensibility coefficient). The relative thickness of the common carotid artery and pulse wave velocity were significantly greater than in practically healthy subjects. Independent factors influencing arterial wall rigidity included age, arterial pressure, total cholesterol and homocystein, stable metabolites of nitric oxide, creatinine, calcium, phosphorus levels, calcium x phosphorus product, duration of hemodialysis, interdialytic weight gain.*

*Key words:* chronic renal disease, programmed hemodialysis, arterial wall stiffness

Сердечно-сосудистая патология во многом определяет исходы лечения хронической болезни почек (ХБП), в том числе качество жизни и степень реабилитации пациентов. При этом распространенность различных форм сердечно-сосудистых осложнений, частота их формирования *de novo* у больных, находящихся на лечении программным гемодиализом, значительно выше, чем в общей популяции [1]. Как показывают результаты эпидемиологических и клинических исследований, изменение упругоэластических свойств магистральных артерий вносит существенный вклад в кардиоваскулярную заболеваемость и смертность у больных, находящихся на гемодиализе [2]. Патологические изменения крупных сосудов у пациентов с ХБП могут быстро прогрессировать и способствовать развитию таких осложнений, как гипертрофия миокарда левого желудочка, ишемическая болезнь сердца, внезапная смерть, острое нарушение мозгового кровообращения [3]. Несмотря на то что в большинстве случаев имеет место стенозирование сосудов вследствие локального атеросклеротического процесса, у этой категории больных нередко наблюдается множество серьезных сосудистых осложнений и при отсутствии доказанного атеросклероза. Вариант поражений артерий у больных при гемодиализе значительно шире и

включает ремоделирование крупных сосудов в ответ на возрастающую гемодинамическую перегрузку. Такой тип ремоделирования, представляющий собой гипертрофию интимы и медиа центральных артерий эластического типа, таких как аорта или общая сонная артерия (ОСА), характеризуется повышенной жесткостью артериальной стенки [4]. Известно, что увеличение жесткости артерий прямо коррелирует с возрастом [5], повышением уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [6]. В то же время вопрос о влиянии специфических факторов риска, присущих уремии, до настоящего времени мало изучен и является предметом дискуссии.

Цель исследования — оценить влияние патогенетических и сопутствующих факторов риска на показатели жесткости артериальной стенки у больных ХБП, находящихся на лечении программным гемодиализом.

#### Материал и методы

Обследованы 109 пациентов — 62 (56,88%) мужчины и 47 (43,12%) женщин (средний возраст  $55,2 \pm 8,58$  года) с терминальной стадией ХБП, находящихся на лечении программным гемодиализом на базе МУЗ ГКБ № 8 Челябинска.