

HELICOBACTER PYLORI И CANDIDA SPP. У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ: ВЗАИМОСВЯЗЬ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ВЗАИМООТНОШЕНИЯ С МИКРОБИОТОЙ КИШЕЧНИКА

Барышникова Н.В.¹(ассистент каф.), Суворов А.Н.²(зав. отделом), Шевяков М.А.³(проф. каф.), Авалуева Е.Б.¹(доц. кафедры), Успенский Ю.П.(проф. каф.)¹

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней СПб ГМА им. И.И. Мечникова, ²ГУ НИИЭМ РАМН, ³НИИ медицинской микологии им.П.Н.Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2008

Статья представляет собой обзор данных о генетических характеристиках Helicobacter pylori и Candida spp., а также результаты исследования по оценке генетических особенностей этих микроорганизмов у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, выявлению их взаимосвязи и сопряженности с изменением состава кишечной микробиоты как проявления дисбиоза желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: генетические особенности микроорганизмов, дисбиоз кишечника, Candida spp., Helicobacter pylori, факторы вирулентности

HELICOBACTER PYLORI AND CANDIDA SPP. IN DUODENAL ULCER: INTERACTION, GENETIC CHARACTERISTICS AND INTERACTIONS WITH COLON MICROBIOTA

Baryshnikova N.V. (assistant of chair)¹, Suvorov A.N. (head of laboratory)², Shevyakov M.A.³ (professor of chair), Avalueva E.B. (docent of chair)¹, Uspenskiy Y.P. (professor of chair)¹

¹SPbSMA n.a. I.I. Mechnikov, ²Institute of Experimental Medicine RAMS, ³Kashkin Research Institute of Medical Mycology of SEI APE SPb MAPE, Saint Petersburg, Russia
© Collective of authors, 2008

Authors present some data about Helicobacter pylori and Candida spp. genetic characteristics and also about results of research according to genetic features of these microorganisms in duodenal ulcer patients to revealing of their interrelation and an interlinking to colon microbiota changes that is display of whole digestive tract disbiosis.

Key words: Candida spp., colon disbiosis, genetic characteristics of microorganisms, Helicobacter pylori, virulence factors

АКТУАЛЬНОСТЬ ИЗУЧЕНИЯ ВЗАИМОСВЯЗИ HELICOBACTER PYLORI И CANDIDA SPP.

Обсуждение взаимосвязи инфекции *Helicobacter pylori* (HP) и *Candida* spp. обусловлено особенностями патогенеза этих инфекций.

Открытие HP Б. Дж. Маршаллом и Дж. Р. Уорреном в 1983 году стало переломным моментом в развитии представлений об этиологии и патогенезе воспалительно-деструктивных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Тогда был выделен и культивирован со слизистой оболочки желудка больного гастритом спиралевидный микроорганизм, который в дальнейшем получил название HP (грамотрицательная подвижная бактерия, обладающая высокой уреазной активностью). Ведущая роль этого микроба в этиологии и патогенезе заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки отмечена в ряде отечественных и зарубежных работ [1–6]. Более того, его агрессивность для организма человека подтверждает и то, что он не только является важным этиологическим звеном в развитии хронического гастродуоденита и язвенной болезни, но и признан в 1994 году Международным агентством по изучению рака канцерогеном 1-ой степени, т.е. фактором, имеющим безусловную связь с возникновением рака желудка [7].

Установлено, что инфицированность HP имеет место приблизительно у 50–60% населения земного шара [8, 9]. Однако только у небольшого числа инфицированных людей (менее 10–20%) развиваются HP-ассоциированные заболевания [10]. Это наблюдение объясняется тем, что популяции HP весьма гетерогенны, а штаммы значительно различаются по вирулентности, следовательно, не все из них способны вызвать клинические проявления заболеваний, т.е. гетерогенность HP определяется особенностями их генетических характеристик [11]. Уже в 90-х годах XX столетия была выдвинута гипотеза о разных штаммах HP, отличающихся по геному, и стали выделять «язвенногенные» (вырабатывающие цитотоксины, ассоциированные с язвенной болезнью, активным гастритом) и «неязвенногенные» (не вырабатывающие цитотоксины, ассоциированные с простым гастритом) штаммы микроорганизма. По всей видимости, именно данное обстоятельство послужило основанием для некоторых авторов выдвинуть особую точ-

ку зрения. Так, по мнению М. Блейзер [12], НР может выступать в роли патогена, а также вести себя как комменсал и, даже, как симбионт в зависимости от реакции местных механизмов неспецифической и специфической резистентности.

Главной морфологической особенностью заболеваний, ассоциированных с НР, является наличие в слизистой оболочке желудка НР в виде палочковидной (вегетативной) и кокковой форм. Микроскопические изменения при этом, в основном, проявляются в слизистой оболочке антрального отдела желудка, причем они могут носить характер как поверхностного, активного воспаления, так и воспаления с признаками атрофии. Традиционно считают, что морфологические изменения при хеликобактериозе без лечения развиваются по определенному «сценарию», проходя следующие этапы: гиперплазия микроворсинок, воспаление, атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия (фовеолярная гиперплазия), неоплазия [13,14].

В целом патогенез хеликобактериоза можно представить следующим образом:

- инфицирование антрального отдела слизистой оболочки желудка НР;
- увеличение выделения гастрина и HCl желудком;
- нарушение антроудоденальной координированной моторики;
- ацидификация луковицы двенадцатиперстной кишки с развитием очагов желудочной метаплазии;
- колонизация очагов метаплазии НР;
- ослабление защитной роли слизи из-за ее конкуренции с липополисахаридом НР за рецептор;
- атака слизистой оболочки через дефектную слизь ферментами НР (протеаза, фосфолипаза А), цитотоксинами (CagA — cytotoxin-associated genes, гены, ассоциированные с цитотоксином, VacA — vacuolating-associated cytotoxin), кислотно-пептическим фактором;
- отрицательный эффект аммония на метаболизм и рост клеток слизистой оболочки;
- воспалительно-деструктивные изменения слизистой оболочки желудка.

Кандидоз слизистых оболочек органов пищеварения является одной из наиболее частых оппортунистических инфекций у различных категорий пациентов. Увеличению частоты кандидоза слизистых оболочек, в том числе и кандидозного дисбиоза кишечника, способствовала широко распространенная практика применения антибактериальной терапии, которая создает условия для уничтожения естественных конкурентов грибов — бактерий. Увеличение числа больных кандидозом слизистых оболочек обусловлено также нарастанием количества пациентов с иммунодефицитными состояниями различного генеза.

Слизистые оболочки являются «открытыми системами» макроорганизма, непрерывно контактирующими с окружающей средой. *Candida* spp. широко

распространены в природе: часто контаминируют почву, воду, продукты питания, бытовые поверхности. Так, например, по данным Р.Н. Ребровой (1989), при посеве проб молочных продуктов рост *Candida* spp. обнаруживают в 75% проб сметаны, в 66% — творога, в 35% — кефира, в 12-20% — молока (речь идет о молочных продуктах с не истекшим сроком хранения). Таким образом, контакт слизистых оболочек человека и *Candida* spp. — ординарный факт, что и объясняет распространенность транзитного кандидоносительства в популяции людей, например, у 65-80% в кале населения стран Европы. *Candida* spp. как типичные возбудители оппортунистической инфекции проявляют свой патогенный потенциал только при условии нарушений в системе антимикробной резистентности хозяина. Реализация патогенности этих микромицетов связана с воздействием на организм хозяина ряда факторов патогенности гриба. На основании литературных данных, факторы патогенности микромицетов рода *Candida* можно представить в следующем виде:

- адгезия грибов на тканях хозяина;
- трансформация грибов в псевдомицелиальную форму с последующим внедрением в ткани хозяина;
- синтез грибами гидролитических энзимов, таких, например, как секретируемые аспартил-протеиназы (SAPs) и фосфолипазы, вызывающие повреждение тканей хозяина;
- микогенная сенсibilизация хозяина за счет обладающих свойствами аллергенов алкогольдегидрогеназы и кислого Р2-протеина гриба;
- фенотипическая изменчивость, которая может играть роль в процессах адаптации грибов к различным анатомическим нишам хозяина;
- иммуномодуляторные эффекты антигенов гриба, повреждающих эффективность систем антимикробной резистентности хозяина;
- токсигенность за счет гемолизина;
- подавление *Candida* spp. облигатной микробиоты слизистых оболочек хозяина и способность к формированию микст-инфекции.

Существует множество работ, посвященных изучению НР и *Candida* spp. и их взаимосвязи. На сегодняшний день установлено, что НР и дрожжеподобные грибы присутствуют в слизистой оболочке пищеварительного тракта клинически здоровых людей в 5,5–60% и 0–22,2% соответственно. Вместе с тем выявлено, что при развитии воспалительных изменений в слизистой оболочке пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки процент встречаемости *Candida* spp. увеличивается приблизительно в 2 раза [15].

При исследовании состава микробиоты желудочно-кишечного тракта у пациентов с воспалительно-деструктивными заболеваниями верхних отделов органов пищеварения *Candida* spp. определяли в гастроудоденальной зоне у 18,7–44,3% пациентов со средней степенью обсемененности 3,48–3,8 lgKOE/г, а в кишечнике — в 20–25% со средней сте-

пенью обсемененности 3,6-4,14 IgKOE/г [15-17]. За рубежом уже появились исследования, в которых дрожжеподобные микромицеты рассматривают в качестве переносчиков НР. К этому мнению пришли, определив наличие генов, специфических для НР, в дрожжеподобных грибах, содержащихся в ротовой полости [18].

По результатам одних исследований при хроническом гастродуодените, ассоциированном с НР, степень обсемененности этим микроорганизмом слизистой оболочки желудка увеличивалась по мере повышения количества *Candida* spp. в толстой кишке, что было справедливо как для тела ($r=0,28$, $p=0,032$), так и для антрального отдела желудка ($r=0,30$, $p=0,006$) [16]. В других исследованиях при язвенной болезни луковицы двенадцатиперстной кишки выявляли прямую зависимость между степенью обсемененности слизистой оболочки антрального отдела желудка НР и содержанием дрожжеподобных грибов в составе кишечной микробиоты ($r=0,62$, $p=0,043$) [17].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ *HELICOBACTER PYLORI* И *CANDIDA* SPP.

Как упомянуто выше, НР и дрожжеподобные грибы присутствуют в желудочно-кишечном тракте и у больных, и у здоровых людей, причем в достаточно большом проценте случаев. Это может быть следствием разной вирулентности различных штаммов микроорганизмов.

Геном НР содержит приблизительно 1600 генов [2], из которых наибольшее значение отводят лишь нескольким генам, ответственным за специфические белки, которые предположительно можно отнести к факторам патогенности. Основными из них традиционно считают белки *CagA* (cytotoxin-associated genes, гены, ассоциированные с цитотоксином), *VacA* (vacuolating-associated cytotoxin), *IceA* (induced by contact with epithelium), *BabA* (blood group antigen-binding adhesion) [2, 19, 20]. Однако в последнее время, в связи с выявлением новых генов и их продуктов, спектр факторов патогенности НР расширяют. Функция этих генов еще не так подробно изучена, тем не менее, их роль в развитии патологических изменений в организме человека очевидна.

Наиболее изученной частью генома НР является «остров патогенности» (т.н. PAI – pathogenesis island). Это область хромосомы, в которой сконцентрировано большое количество генов патогенности. PAI содержит приблизительно 20 генов [21]. Среди них можно выделить гены группы *cag*: *cagA*, *cagC*, *cagH*, *cagF*, *cagE*, роль которых в формировании патогенных свойств НР наиболее значима [22]. Кроме того, интенсивно изучают следующие гены: *vacA*, *babA* и *babB*, *oipA* (outer inflammatory protein), *iceA1* и *iceA2*, *sabA* (sialic acid-binding adhesin), *hopQ*, *hopZ*, *hopP* (НР outer membrane protein), *hpaA* (adhesion gene of *Helicobacter pylori*), *napA* (neutrophil-activating

protein), *flaA* (flagellin A-subunit) и *flaB* (flagellin B-subunit), а также гены уреазы (*ureA*, *ureB*, *ureC*).

Основными факторами патогенности, кодируемыми генами группы *cag* PAI *Helicobacter pylori*, и возможная их роль в патогенезе хеликобактериоза [2, 3, 19, 20, 22–25] являются:

- *CagA* — цитотоксин, маркер «острова патогенности» НР, участвующий в ремоделировании тканей, ангиогенезе, язвообразовании, развитии атрофии слизистой оболочки желудка, в процессе дегенерации и разрушения межклеточного матрикса и базальной мембраны, опухолевой инвазии и метастазировании посредством индукции комплекса uPA (urokinase-type plasminogen activator) и uPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor) в раковые клетки в желудке, стимуляции выработки интерлейкина-8, способствующий повышению активности антрального гастрита;
- *CagC* и *CagE* — цитотоксины, стимулирующие выработку интерлейкина-8;
- *CagH* — цитотоксин, маркер интактного острова патогенности, стимулирующий выработку интерлейкина-8;
- *CagF* — цитотоксин, вовлеченный в процесс распознавания и доставки белка *CagA* в каналы T4SS (IV секреторной системы).

Следует особо отметить тот факт, что, хотя большинство работ по изучению генетических особенностей и факторов патогенности НР проводится за рубежом, в нашей стране в последнее время также отмечен прогресс в области генетических исследований. В современных российских исследованиях установлено, что генотипические особенности НР влияют на частоту успешной эрадикации микроорганизма. Была выявлена достоверная обратная зависимость между *cagA*-статусом больных и достижением эффективной эрадикации у больных хроническим гастродуоденитом (ХГД): при одинаковой схеме лечения (амоксциллин 2 г в сутки, кларитромицин 1 г в сутки, рабепразол 40 мг в сутки) процент успешной эрадикации у пациентов с *cagA*-позитивными штаммами был достоверно ниже, чем у пациентов с *cagA*-негативными штаммами [26]. Данные факты подтверждают различные зарубежные авторы [27].

Значимым является наблюдение, что у одного человека параллельно могут быть выявлены различные аллели генов НР, что, возможно, связано с наличием одновременно нескольких штаммов, колонизирующих слизистую оболочку антрального отдела желудка, т.е. с развитием суперинфекции НР [28]. В данном случае при проведении эрадикационной терапии погибли только чувствительные к антибактериальным препаратам штаммы микроорганизма, в свою очередь, нечувствительные в силу генетических особенностей к антибиотикам штаммы микроба останутся в организме человека, что будет способствовать поддержанию воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки и

снизит процент успешной эрадикации [29].

Конечно же, нельзя с полной уверенностью сказать, что генетические особенности НР и функции генов микроорганизма достаточно изучены, но к настоящему моменту уже можно утверждать, что различные по генетическому составу штаммы НР обладают разной степенью патогенности. Следовательно, целесообразно определять не только наличие или отсутствие НР, но и проводить его молекулярно-генетическое типирование, в частности, определение *cagA*-статуса, для последующего подбора объема терапии и тактики ведения пациента.

Молекулярно-генетические особенности *Candida* spp. менее изучены, чем у НР. Из большого числа генов *Candida albicans* (CA) наибольший интерес представляют гены, кодирующие синтез факторов адгезии и инвазии: гены *sap1-6* (secreted aspartic proteinases) кодируют синтез белков – факторов вирулентности и факторы, регулирующие экспрессию этих генов: *Cph1* и *Efg1*, гены *hwp* (hyphal wall protein) отвечают за синтез белков, участвующих в процессах инвазии и адгезии, гены *alp1-7* (agglutinin like protein) участвуют в синтезе одноименных адгезинов [30–32].

Нами проведена оценка молекулярно-генетических особенностей НР и *C. albicans* у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Для определения генетических особенностей НР нами выбраны гены группы *cag*: *cagA*, *cagC*, *cagE*, *cagH*. Для определения генетических особенностей СА нами выбраны гены: ген *sap2*, ген *hwp1*, ген *alp7*. В исследовании принимали участие 27 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Всем обследуемым проводили фиброгастродуоденоскопию (ФГДС) с получением биоптата из антрального отдела желудка для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией вышеперечисленных генов НР и СА. Все пациенты получали стандартную антихеликобактерную терапию (омепразол 40 мг/сут, кларитромицин 1 г/сут, амоксициллин 2 г/сут); антифунгальные средства не назначали.

В результате исследования было установлено, что у всех больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки до лечения выявляли и НР, и *C. albicans*. Гены, кодирующие синтез наиболее агрессивных факторов патогенности НР, выявляли достаточно часто: *cagA* – у 88,9%, *cagC* – у 77,8%, *cagE* – у 77,8%, *cagH* – у 77,8% пациентов, при этом преобладала комбинация генов, в которой присутствовали все четыре вышеуказанных гена (92,6% случаев). Гены *C. albicans* *sap2* и *alp7* определяли у 100% больных, а ген *hwp1* – у 51,9%. После проведения антихеликобактерной терапии процент встречаемости гена *hwp1* снизился до 25%. Частота выявления других генов *C. albicans* не изменялась. Процент успешной эрадикации НР составил 66,7 %, причем в этой группе больных до лечения ген *hwp1* СА определяли методом ПЦР в 44,4% случаев, а после лечения – только в 22,2% случаев ($p < 0,05$).

Таким образом, можно сделать вывод о том,

что выявление высоковирулентных штаммов НР у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки может быть ассоциировано с носительством *C. albicans*. В то же время проведение антихеликобактерной терапии способствует значимому снижению частоты встречаемости *C. albicans* в слизистой оболочке желудка. Возможные механизмы развития этого феномена нуждаются в дополнительном изучении. Кроме того, уменьшение частоты встречаемости гена *hwp1* после лечения при сохранении других грибковых маркеров может свидетельствовать об одновременном инфицировании человека несколькими различными штаммами *C. albicans*.

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ *HELICOBACTER PYLORI* И *CANDIDA* spp.

Еще в прошлом веке было установлено, что при воспалительно-деструктивных изменениях в слизистой оболочке желудка имеет место расширение микробного спектра и увеличение представительства микробиоты слизистой оболочки желудка [1]. На сегодняшний день подтверждено, что инфицирование НР слизистой оболочки желудка ассоциируется с дисбиозом кишечника как при язвенной болезни, так и при хроническом гастродуодените, а кандидоз слизистых оболочек органов пищеварения часто протекает как микст-инфекция. Так, встречаемость микст-инфекции при дисбиозе кишечника с повышенной пролиферацией *Candida* spp. составляет 63% [33]. При этом чаще обнаруживают ассоциацию со значительным количеством условно-патогенных бактерий (с так называемым протеолитическим основным путем метаболизма) — *Escherichia coli*, *Listella* sp., *Clostridium perfringens*, *Klebsiella* sp., *Morganella* sp., *Bacteroides* sp., *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Механизмы формирования микст-инфекции при кандидозном дисбиозе кишечника сложны и мало изучены. По-видимому, в основе формирования таких поражений лежат:

- взаимное усиление патогенности оппортунистических грибов и бактерий;
- угнетающее влияние микромицетов на местный иммунный статус;
- угнетающее влияние микромицетов на нормобиоту кишечника, что активизирует рост различных представителей оппортунистической микробиоты.

Это подтверждено результатами исследований. Так, например, по данным А.В. Вальшева и соавт. (2004), при воздействии фильтратов *Candida* spp. отмечали *in vitro* увеличение антилизоцимной и антикомплемментарной активности у гемолитических и лактозо-негативных кишечных палочек, стафилококков и клебсиелл, в то же время у 71% изолятов *Candida* spp. из кишечника обнаружили антилактоферриновую активность *in vitro* [34]. По данным Ермоленко Е.И. и соавт. (2004), на поверхности триптозного агара лактобациллы и грибы могут образовывать

смешанный газон, в составе которого *Lactobacillus plantarum* не проявляют фунгицидную активность, и их рост ингибируется *Candida* spp. [35].

По данным наших исследований, существует связь не только между НР и *Candida* spp., но и их взаимосвязи с наличием других бактерий в содержимом толстой кишки. Степень обсемененности НР слизистой оболочки тела желудка у больных хроническим гастродуоденитом была меньшей при достаточном содержании бифидобактерий ($r=-0,29$, $p=0,029$) и, напротив, увеличивалась по мере повышения количества *Candida* spp. в толстой кишке ($r=0,28$, $p=0,032$). Степень обсемененности НР антрального отдела желудка у больных ХГД возрастала по мере увеличения степени тяжести дисбиоза кишечника ($r=0,23$, $p=0,035$) и повышения количества клеток *Candida* spp. ($r=0,30$, $p=0,006$) в толстой кишке.

На основании полученных данных были построены модели множественной линейной регрессии, в которых целевой (зависимой) переменной являлась степень обсемененности НР тела или антрального отдела желудка:

При хроническом гастродуодените:

1. $Y_{\text{НРсотж}} = 1,539 - 0,280X_1 + 0,279X_2$, где $Y_{\text{НРсотж}}$ – степень обсемененности НР слизистой оболочки тела желудка в баллах (1-3); X_1 – содержание бифидобактерий в толстой кишке, lgКОЕ/г; X_2 – содержание *Candida* spp. в толстой кишке, lgКОЕ/г.

Для этой модели: F – критерий Фишера – 5,224, t – коэффициент Стьюдента – 3,53, уровень значимости модели – $p<0,0084$, все коэффициенты модели являются значимыми при $p<0,05$.

2. $Y_{\text{НРсваож}} = 0,927 + 0,253X_1 + 0,161X_2$, где $Y_{\text{НРсваож}}$ – степень обсемененности НР слизистой оболочки антрального отдела желудка в баллах (1-3); X_1 – содержание клеток *Candida* в толстой кишке, lgКОЕ/г; X_2 – степень тяжести дисбиоза толстой кишки (1-4)

Для этой модели: F – критерий Фишера – 5,056, t – коэффициент Стьюдента – 3,63, уровень значимости модели – $p<0,0086$, все коэффициенты модели являются значимыми при $p<0,05$.

При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки:

1. $Y_{\text{НРсотж}} = 5,17 - 0,51X_1 - 0,46X_2$; $p<0,05$, где $Y_{\text{НРсотж}}$ – степень обсемененности НР слизистой оболочки тела желудка в баллах (1-4); X_1 – концентрация бифидобактерий в содержимом толстой кишки, lgКОЕ/г; X_2 – концентрация клостридий в содержимом толстой кишки, lgКОЕ/г.

2. $Y_{\text{НРсваож}} = 2,05 + 0,35X_1 + 0,19X_2 - 0,17X_3$; $p<0,05$, где $Y_{\text{НРсваож}}$ – степень обсемененности НР слизистой оболочки антрального отдела желудка в баллах (1-4); X_1 – концентрация грибов рода *Candida* в содержимом толстой кишки, lgКОЕ/г; X_2 – концентрация бактероидов в содержимом толстой кишки, lgКОЕ/г; X_3 – концентрация бифидобактерий в содержимом толстой кишки, lgКОЕ/г.

Кроме того, существует взаимосвязь концентрации различных микроорганизмов в содержимом тол-

стой кишки не только со степенью обсемененности НР слизистой оболочки желудка, но и между наличием генов группы *cag* PAI НР (рис. 1).

Кроме того, имела место отчетливая тенденция в отношении связи между содержанием условно-патогенных микроорганизмов *Citrobacter* spp. и наличием *cagA* ($r=0,31$, $p=0,095$) и *cagH* ($r=0,33$, $p=0,073$) генов НР, содержанием микроорганизмов *Enterobacter* spp. – с наличием гена *cagC* НР ($r=0,35$, $p=0,054$).

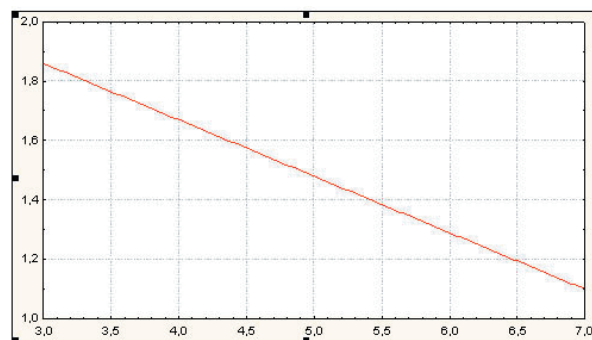


Рис. 1. Зависимость между наличием *cagE* гена НР и содержанием бактероидов в толстой кишке у больных хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с НР ($r=-0,65$, $p=0,009$). По оси абсцисс – содержание бактероидов, lgКОЕ/г. По оси ординат – *cagE* ген НР (1-нет, 2-есть)

Выявленные корреляционные взаимосвязи подтверждают теорию о том, что нарушения микробиоценоза толстой кишки сочетаются с большей степенью обсемененности НР слизистой оболочки желудка. При анализе взаимосвязей между генетическими особенностями НР и состоянием микробиоценоза толстой кишки выявлено, что наличие вирулентных штаммов НР, содержащих гены группы *cag*, сочеталось с повышением уровня условно-патогенных микроорганизмов и снижением отдельных представителей облигатной микробиоты кишечника (бактероиды).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных можно говорить о взаимосвязи феноменов присутствия НР и *C. albicans* на слизистой оболочке человека. Такая взаимосвязь может отражать характерные нарушения местной антимикробной резистентности, определяющей проявления патогенных свойств как НР, так и дрожжеподобных грибов. В то же время нельзя исключать и формирование специфической микстинфекции, когда факторы патогенности первого и второго микроорганизма суммируются, вызывая отягощенное течение заболевания пищеварительного тракта. Нам представляется, что полученные данные требуют дальнейшего изучения в ходе клинического исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин А.И. *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе язвенной болезни // Материалы VII сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. — Н.Новгород, 1998. — С. 6-11.
2. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. — М.: «Медпрактика», 2003. — 412 с.
3. Суворов А.Н., Симаненков В.И. *H. pylori* как возбудитель заболеваний желудочно-кишечного тракта. Генетика патогенности. Возможность эрадикации с использованием пробиотиков (лекции для врачей). — СПб, 2006. — 12 с.
4. Graham D.Y., Opekun A.R., Osato M.S. et al. Challenge model for *Helicobacter pylori* infection in human volunteers // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 1235-1243.
5. Maastricht-3 Guidelines for *Helicobacter pylori* infection//13 United European Gastroenterology Week. — Copenhagen, 2005.
6. McGee D.J., Mobley H.L. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 16, №1. — P. 24-31.
7. Correa P. Does *Helicobacter pylori* cause gastric cancer via oxidative stress // Biol. Chem. — 2006. — Vol. 387, №4. — P. 361-364.
8. Циммерман Я.С. Проблемы антигеликобактерной терапии язвенной болезни и других гастродуоденальных заболеваний, ее эффективность и последствия // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. — 2001. — № 2, прил. 13. — С. 106-108.
9. Everhart J.E. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori* // Gastroenterol. Clin. North. Am. — 2000. — Vol. 29. — P.559-578.
10. Hocker M., Hohenberger P. *Helicobacter pylori* virulence factors — one part of a big picture // Lancet. — 2003. — Vol. 362, №9391. — P. 1231-1233.
11. Чуков С.З., Пасечников В.Д. Определяют ли факторы вирулентности *H. pylori* характер гастродуоденальной патологии? // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. — 2001. — № 2. — С. 74-81.
12. Blaser M.J. Hypothesis: changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease // J. Infect. Dis. — 1999. — Vol. 179, №6. — P. 1523-1530.
13. Chuan Z., Nobutaka Y., Wu Y-L. et al. *Helicobacter pylori* infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer // World. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11, №6. — P. 791-796.
14. Tan Y.K., Fielding J.W. Early diagnosis of early gastric cancer // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Vol. 18, №8. — P. 821-829.
15. Чернин В.В., Червинец В.М., Бондаренко В.М., Базлов С.Н. Язвенная болезнь, хронический гастродуоденит и эзофагит в аспекте дисбактериоза гастродуоденальной зоны. — Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2004. — 200 с.
16. Барышникова Н.В. Клинико-микробиологическая характеристика микробиоценоза кишечника и коррекция его нарушений у больных хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*: Автореф. дисс... канд.мед.наук: 14.00.47, 03.00.07. — СПб., 2006. — 24 с.
17. Захарченко М.М. Диагностика и коррекция нарушений кишечного микробиоценоза у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки неосложненного течения.: Автореф. дисс...канд.мед.наук: 14.00.47, 03.00.07. — ВмедА — СПб., 2003. — 24 с.
18. Siavoshi F., Salmanian A.H., Kbari F.A., Malekzadeh R., Massarrat S. Detection of *Helicobacter pylori*-specific genes in the oral yeast // Helicobacter. — 2005. — Vol. 10, №4. — P. 318-322.
19. Исаков В.А. Молекулярно-генетические основы патогенности *Helicobacter pylori* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. — 2002. — № 6. — С. 82-86.
20. Yamaoka Y., Graham D.Y. Disease-specific *Helicobacter pylori* virulence factors: the role of cagA, vacA, iceA, babA2 alone or in combination. // In: *Helicobacter pylori*: basic mechanisms to clinical cure 2000. Ed. By R. Hunt and G.N.J. Tytgat. — Kluwer Academic Publishers, 2000. — P. 37-42.
21. Al-Ghoul L., Wessler S., Hundertmark T. et al. Analysis of the type IV secretion system-dependent cell motility of *Helicobacter pylori* infected epithelial cells // Biochemical and biophysical research communications. — 2004. — Vol. 322. — P. 860-866.
22. Farinati F., Cardin R., Russo V.M. et al. *Helicobacter pylori* CagA status, mucosal oxidative damage and gastritis phenotype: a potential pathway to cancer? // Helicobacter. — 2003. — Vol. 8, №3. — P. 227-234.
23. Con S.A., Valerin A.L., Takeuchi H. et al. *Helicobacter pylori* cagA status associated with gastric cancer incidence rate variability in Costa-Rican regions // J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 41, №7. — P. 632-637.
24. Filipec Kanizaj T., Katicic M., Presecky V. et al. Relationship between *Helicobacter pylori* virulence protein status and histological parameters of gastritis // Gut. — 2005. — Vol. 54, suppl. VII. — P. A122.
25. Kudo T., Zhannat Z. Nurgalieva, Margaret E. Conner et al. Correlation between *Helicobacter pylori* OipA protein expression and oipA gene switch status // J. of Clin.Microbiol. — 2004. — Vol. 42, №5. — P. 2279-2281.
26. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Боваева Д.И. и др. CagA-статус *Helicobacter pylori* и эффективность эрадикационной терапии // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2004. — № 1. — С. 11.
27. Treiber G., Malfethertheiner P. CagA status and successful eradication of *Helicobacter pylori* // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 24, №8. — P. 1261-1263.
28. Барышникова Н.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. и др. Молекулярно-генетическая диагностика инфекции *Helicobacter pylori* как основа для оптимизации показаний к эрадикационной терапии // Клинико-лабораторный консилиум. — 2006. — № 10-11. — С. 28-35.
29. Van der Weg B., Meyenberger Ch., Borovicka J. *Helicobacter pylori* 2006 (how to test, when to treat) // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. — 2006. — Vol. 95, №37. — P. 1413-1418.
30. Barelle C.J., Duncan V.M., Brown A.J. et al. Azole antifungals induce up-regulation of SAP4, SAP5 and SAP6 secreted

- proteinase genes in filamentous *Candida albicans* cells in vitro and *in vivo* // J. of Antimicrob. Chemotherapy. – 2008. – Vol. 61, №2. – P. 315-322.
31. *Lain A., Elguezal N., Brena S. et al.* Diagnosis of invasive candidiasis by enzyme-linked immunosorbent assay using the N-terminal fragment of *Candida albicans* hyphal wall protein 1 // BMC Microbiology. – 2007. – Vol. 7. – P. 35.
32. *Hoyer L.L., Green C.B., Oh S.H., Zhao X.* Discovering the secrets of the *Candida albicans* agglutinin-like sequence (ALS) gene family — a sticky pursuit // Med. Mycology. – 2007. – Vol.1. – P. 15.
- Успенский Ю.П., Шевяков М.А. Заболевания, ассоциированные с *Helicobacter pylori* и *Candida* spp.: клиническая логика совместного изучения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2005. — № 3. — С. 16-19.
33. *Вальшева И.В., Вальшев А.В., Бухарин О.В., Карташова О.А.* Антилактоферриновая активность *Candida species* // Ж. Проблемы медицинской микологии. -2004.- Т.6, №2.-С.65.
34. *Ермоленко Е.И., Ждан-Пушкина С.Х., Суворов А.Н.* Взаимодействие *Candida albicans* и *Lactobacillus plantarum* in vitro // Ж. Проблемы медицинской микологии. — 2004. — Т.6, №2. — С. 49.

Поступила в редакцию журнала 08.04.08 г.

Рецензент: В.С. Митрофанов

