



Влияние нарушений микробиоты кишечника на течение хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастродуоденита

Барышникова Н. В.^{1,2,3}, Успенский Ю. П.^{2,3}, Суворов А. Н.^{1,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, д. 12, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, 197022, ул. Льва Толстого, 6/8, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, 194100, ул. Литовская, д. 2, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034, Университетская наб., д. 7–9, Россия

Для цитирования: Барышникова Н. В., Успенский Ю. П., Суворов А. Н. Влияние нарушений микробиоты кишечника на течение хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастродуоденита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;198(2): 30–39. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-30-39

✉ Для переписки:

Барышникова

Наталья Владимировна

baryshnikova_nv@mail.ru

Барышникова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент, младший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем педиатрии; доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета; научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В. А. Вальдмана; Профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета

Суворов Александр Николаевич, д.м.н., профессор, чл.- корр. РАН, руководитель отдела молекулярной микробиологии

Резюме

Цель работы: выявить возможные корреляционные связи между содержанием различных микроорганизмов в толстой кишке и клиническими, эндоскопическими, морфологическими и психосоматическими проявлениями хронического гастродуоденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori* (HP).

Материалы и методы: мы провели обследование 103 пациентов с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с HP. Всем больным было проведено комплексное обследование, которое включало: оценку жалоб, эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с оценкой гиперемии, отека, эрозивных изменений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, верификацию инфекции HP (быстрый уреазный тест, гистологическое исследование, молекулярно-генетическое исследование), гистологическое исследование слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка с выявлением нейтрофильной, лимфоплазмозитарной инфильтрации, кровоизлияний, отека, признаков атрофии, метаплазии, дисплазии), бактериологическое исследование кала для оценки состояния кишечной микробиоты, психологическое тестирование для оценки уровня тревоги и депрессии. Для выявления возможных взаимосвязей между проявлениями хронического гастродуоденита и нарушениями микрофлоры толстой кишки проводился корреляционный анализ.

Результаты: снижение содержания представителей облигатной нормофлоры (бифидобактерии, лактобациллы) и повышение уровня условно-патогенных микроорганизмов, стафилококков и дрожжеподобных грибов рода *Candida* в толстой кишке сопряжено с повышением выраженности клинических, эндоскопических и гистологических признаков хронического гастродуоденита, а также с повышением тревожности и склонности к депрессии. Выявлены взаимосвязи между степенью обсемененности HP слизистой оболочки желудка и уровнем бифидобактерий и грибов рода *Candida* в толстой кишке: степень обсемененности HP тела желудка была меньшей при достаточном содержании бифидобактерий ($r = -0,29$, $p = 0,029$) и увеличивалась как в теле ($r = 0,28$, $p = 0,032$), так и в антральном отделе ($r = 0,30$, $p = 0,006$) по мере повышения количества грибов рода *Candida* в толстой кишке.

Выводы: Выявление взаимосвязей между наличием HP в желудке и нарушениями микробиоты кишечника может способствовать расширению представлений о патогенезе хеликобактериоза, а также служить конструктивной основой для выработки рекомендаций по повышению эффективности и безопасности лечения за болеваний, ассоциированных с инфекцией HP, в частности, посредством использования препаратов для коррекции нарушений кишечной микробиоты.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, гастрит, гастродуоденит, микробиота, дисбиоз

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-30-39>

The effect of gut microbiota disorders in patients with chronic *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenitis

N. V. Baryshnikova^{1,2,3}, Yu. P. Uspenskiy^{2,3}, A. N. Suvorov^{1,4}¹ Institute of Experimental Medicine, 12, Academician Pavlova st., Saint Petersburg, 197376, Russia² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, 197022, Russia³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia⁴ Saint Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya naberejnaya, Saint Petersburg, 199034, Russia

For citation: Baryshnikova N. V., Uspenskiy Yu. P., Suvorov A. N. The effect of gut microbiota disorders in patients with chronic *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;198(2): 30–39. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-30-39

Natalia V. Baryshnikova, MD, PhD, science employer of laboratory of medico-social pediatric problems; associate Professor of internal diseases department of stomatological faculty; science employer of molecular microbiology laboratory; ORCID: 0000-0001-7429-0336

✉ **Corresponding author:**
Natalia V. Baryshnikova
baryshnikova_nv@mail.ru

Yury P. Uspenskiy, Prof, MD, Ph D. Head of Department of faculty therapy named after professor V. A. Valdman; professor of Department of internal diseases of Dentistry faculty; ORCID: 0000-0001-6434-1267

Alexander N. Suvorov, Doctor of Sciences, MD, professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Molecular Microbiology; ORCID: 0000-0003-2312-5589

Summary

Objective: to identify correlations between the level of various microorganisms in the gut and clinical, endoscopic, morphological and psychosomatic manifestations of chronic gastroduodenitis (CGD) associated with *Helicobacter pylori* (HP).

Materials and methods: We examined 103 patients with CGD associated with HP. All patients underwent a complex examination, which included: assessment of complaints, endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract with an assessment of hyperemia, edema, erosive changes in the gastric and duodenal mucosa, verification of HP infection (rapid urease test, histological examination, molecular genetic examination), histological examination of the body mucosa and antral stomach with the detection of neutrophil and lymphoplasmocytic infiltration, hemorrhage, edema, signs of atrophy, metaplasia, dysplasia), bacteriological examination of feces to assess the state of the gut microbiota, psychological testing to assess the level of anxiety and depression. To identify possible relationships between the manifestations of CGD and changes of the gut microbiota a correlation analysis was performed.

Results: a decrease in the levels of obligate normoflora (bifidobacteria, lactobacilli) and an increase in the levels of opportunistic microorganisms, staphylococci and yeast-like fungi *Candida* in the gut were associated with an increase in the severity of clinical, endoscopic and histological signs of CGD, as well as an increase in anxiety and depression signs. Correlations between the degree of HP contamination of the gastric mucosa and the level of *Bifidobacteria spp.* and *Candida spp.* in the gut were revealed: the degree of HP contamination of the stomach body was lower with a sufficient content of *Bifidobacteria spp.* ($r = -0.29$, $p = 0.029$) and increased both in the body ($r = 0.28$, $p = 0.032$) and in the antrum ($r = 0.30$, $p = 0.006$) with increasing of the number of *Candida spp.* in the gut.

Conclusions: The identification of the relationship between the presence of HP in the stomach and disorders of the gut microbiota can contribute to the expansion of ideas about the pathogenesis of helicobacteriosis, as well as serve as a constructive basis for developing recommendations to improve the effectiveness and safety of treatment for diseases associated with HP infection, in particular, through the use of drugs for the correction of gut microbiota disorders.

Keywords: *Helicobacter pylori*, gastritis, gastroduodenitis, microbiota, dysbiosis

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Нормальный неизменный микробиоценоз желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в особенности микробиота толстой кишки, играет важную роль в обеспечении адекватного функционирования организма человека. Экспериментальные и клинические данные позволяют предположить,

что многие заболевания внутренних органов развиваются вследствие нарушения равновесия между доминирующим макроорганизмом и эндозооценозом его ЖКТ [1–5]. Особое значение в процессе взаимодействия нормальной микрофлоры и макроорганизма имеют низкомолекулярные метаболиты,

которые образуются кишечной микрофлорой и способны оказывать существенное влияние на организм человека через модуляцию различных физиологических реакций и воздействия на состояние внутренних органов. Метаболиты бактериального происхождения в физиологических и патологических условиях могут выступать в роли нейротрансмиттеров. В настоящее время установлено, что ряд метаболитов, вырабатываемых кишечной микробиотой (гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), серотонин и др.), может оказывать влияние даже на психологический статус человека

[6, 7]. Больные хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, испытывают как негативное влияние инфекции, так и неблагоприятные последствия сопутствующего дисбиоза кишечника [8, 9].

Цель работы: выявить возможные корреляционные связи между содержанием различных микроорганизмов в толстой кишке и клиническими, эндоскопическими, морфологическими и психосоматическими проявлениями хронического гастродуоденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori* (HP).

Материалы и методы

Мы провели обследование 103 пациентов с хроническим гастродуоденитом (ХГД), ассоциированным с HP. Средний возраст больных составил 45,9±1,6 лет, соотношение мужчин и женщин 1:2,43 (30:73 человек соответственно), преобладали женщины старшей возрастной группы (возраст более 50 лет). Для придания выборке максимальной клинической однородности, в состав групп выборки были включены больные с ХГД, не имеющие клинически значимой сопутствующей общесоматической патологии. Перед началом процедур все пациенты подписали информированное согласие на проведение расширенного обследования.

Комплексное обследование включало в себя:

1. оценку жалоб с определением наличия или отсутствия ряда симптомов: боли и чувства тяжести в эпигастральной области, отрыжки, тошноты, привкусов во рту, снижения аппетита, метеоризма и урчания в животе, а также болезненности в эпигастральной области. Также

оценивалось наличие запоров или диареи, тип стула по Бристольской шкале (рис. 1);

2. эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ с оценкой гиперемии, отека, эрозивных изменений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки;
3. верификацию инфекции HP (быстрый уреазный тест, гистологическое исследование, молекулярно-генетическое исследование с определением генов острова патогенности *cagA*, *cagC*, *cagE*, *cagH*);
4. гистологическое исследование слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка с выявлением нейтрофильной, лимфоплазмочитарной инфильтрации, кровоизлияний, отека, признаков атрофии, метаплазии, дисплазии;
5. бактериологическое исследование кала для оценки состояния и изменений кишечной микробиоты;
6. психологическое тестирование для определения уровня тревоги и депрессии.

Рисунок 1.
Типы стула по Бристольской шкале формы кала [10]

Figure 1.
Bristol scale of feces forms [10]

Большое время транзита, до 100 ч	Тип кала	Описание внешнего вида кала	Форма
[Dark grey bar]	1	Отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются	
	2	В форме колбаски комковатой	
	3	В форме колбаски с ребристой поверхностью	
	4	В форме колбаски или змеи, гладкий, мягкий	
[Light grey bar]	5	Мягкие маленькие шарики с ровными краями	
	6	Рыхлые частицы с неровными краями, кашецеобразный стул	
	7	Водянистый без твердых частиц	

Короткое время транзита, до 12 ч

Эндоскопические методы исследования

Эндоскопическое исследование слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки включало фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС). Визуально оценивалось состояние слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, моторно-эвакуаторная функция желудка. Полуколичественно в баллах от 0 до 3 результаты эндоскопического исследования оценивались по следующим параметрам: гиперемия, воспаление слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка, воспаление слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Качественно (отсутствует или присутствует признак) определялось наличие или отсутствие следующих эндоскопических изменений:

поверхностного воспаления слизистой оболочки пищевода и недостаточности кардиального сфинктера, атрофии и субатрофии слизистой оболочки желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК), хронического воспаления постбульбарных отделов. Также оценивалось количество (единичные или множественные), максимальный и минимальный размер эрозий, обнаруженных в желудке и ДПК. Верификацию НР в биоптатах слизистой оболочки тела (1 биоптат) и антрального отдела (1 биоптат) желудка выполняли сразу после проведения эндоскопии биохимическим методом с помощью быстрого уреазного теста, направленного на оценку уреазной активности возбудителя качественным способом.

Гистологическое исследование биоптатов

При проведении ФЭГДС выполнялась прицельная биопсия СОЖ с взятием биоптатов из тела желудка (1 биоптат) и антрального отдела желудка (2 биоптата). Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином для оценки выраженности острых и хронических воспалительных изменений, атрофии и метаплазии в слизистой оболочке желудка; ализановым синим при рН 1,0 для оценки степени выраженности дисплазии в слизистой оболочке желудка; проводили окраску

по Романовскому-Гимзе для выявления наличия и степени обсемененности НР.

Результаты морфологического исследования оценивались полуколичественно по визуальной аналоговой шкале по балльной системе. Степень обсеменения НР оценивалась по количеству микробных тел: <20 – слабая, 20–50 – средняя, >50 – высокая. Бланк для оценки результатов морфологического исследования биопсийного материала представлен в таблице 1.

Показатели / Parameters		Антральный отдел / Antrum			Тело желудка / Stomach body			
ХРОНИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС / CHRONIC INFLAMMATION	Лимфогистиоцитарная инфильтрация / Lymphohistiocytic infiltration	Слабая / mild	Умеренная / moderate	Выраженная / severe	Слабая / mild	Умеренная / moderate	Выраженная / severe	
	Фиброз / fibrosis	Диффузный / Diffuse	Слабая / mild	Умеренная / moderate	Выраженная / severe	Слабая / mild	Умеренная / moderate	Выраженная / severe
		Очаговый / Focal	Слабая / mild	Умеренная / moderate	Выраженная / severe	Слабая / mild	Умеренная / moderate	Выраженная / severe
	Атрофия / atrophy	Слабая / mild	Умеренная / moderate	Выраженная / severe	Слабая / mild	Умеренная / moderate	Выраженная / severe	
	Фовеолярная гиперплазия (дисплазия) / dysplasia	Слабая / mild	Умеренная / moderate	Выраженная / severe	Слабая / mild	Умеренная / moderate	Выраженная / severe	
	Кишечная метаплазия / Intestinal metaplasia	Полная / complete	Слабая / mild	Умеренная / moderate	Выраженная / severe	Слабая / mild	Умеренная / moderate	Выраженная / severe
		Неполная / incomplete	Слабая / mild	Умеренная / moderate	Выраженная / severe	Слабая / mild	Умеренная / moderate	Выраженная / severe
	Гиперсекреция / Hypersecretion	Слабая / mild	Умеренная / moderate	Выраженная / severe	Слабая / mild	Умеренная / moderate	Выраженная / severe	
	Отек / Edema	Слабая / mild	Умеренная / moderate	Выраженная / severe	Слабая / mild	Умеренная / moderate	Выраженная / severe	
	Кровоизлияния / Hemorrhages	Очаговые / Focal	Распространенные / widespread	Обширные / extensive	Очаговые / Focal	Распространенные / widespread	Обширные / extensive	
Лейкоцитарная инфильтрация / Leukocyte infiltration	Слабая / mild	Умеренная / moderate	Выраженная / severe	Слабая / mild	Умеренная / moderate	Выраженная / severe		
ОБОСТРЕНИЕ / ACUTE INFLAMMATION	Микроэрозии / micro erosions	Очаговые / Focal	Субтотальные / subtotal	Тотальные / total	Очаговые / Focal	Субтотальные / subtotal	Тотальные / total	
	Степень обсемененности <i>Helicobacter pylori</i> / Contamination level of <i>Helicobacter pylori</i>	Слабая / mild	Умеренная / moderate	Выраженная / severe	Слабая / mild	Умеренная / moderate	Выраженная / severe	

Таблица 1.

План оценки результатов морфологического исследования

Table 1.

Morphological examination results evaluation plan

Молекулярно-генетическое исследование биоптатов

Во время ФЭГДС проводилась биопсия из антрального отдела желудка (1 биоптат). Исследование генетических особенностей НР проводилось с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием праймеров для детекции генов острова патогенности микроорганизма (таблица 2).

Исследование микрофлоры кишечника выполнялось с применением анаэробной техники и специальных питательных сред. Подсчет количества каждого вида микроорганизмов в 1 г материала проводили по формуле:

$$M = N \cdot 10^{n+1},$$

где M – число микроорганизмов в 1 г, N – количество выросших колоний в чашке, n – степень разведения материала.

Нормативные показатели микрофлоры кишечника, используемые в нашей работе, представлены в таблице 3.

Оценка тревоги и депрессии проводилась с помощью опросников: госпитальная шкала тревоги и депрессии и «Депрессия» Цунга

Таблица 2. Праймеры для проведения ПЦР

Table 2. Primers for PCR

Название гена / Genes	Последовательность праймера 5' – 3' / primer's line 5'-3'	Размер праймера / primer's size
ureC	F – CGGTA AAGACACCAGAAAAAGC R – TTCAAATGTTTGGGGAAAGAGT	384
cagA	F – CAGGCTCACAACGAGCATTA R – CTTGGAGGCCGTTGGTGTATT	370
cagH	F – CGCCTGAAGTTAGGGCATTA R – TTTAACGCACAAGGCAACAC	426
cagE	F – TGCTCCATGTTGCATTTGT R – GCTTGGGGCAATAGTGTGAT	375
cagC	F – GTTGTGTTGGTCGTGCTGATG R – ACTCCCAATGGGCTGTGTTA	305

Таблица 3. Нормативные показатели микрофлоры кишечника

Table 3. Normative parameters of gut microflora

Микроорганизмы / Microorganism	Показатель нормы (кл/г) / Normative parameters (cells/g)
Бифидобактерии / <i>Bifidobacterium spp.</i>	10 ⁸ –10 ¹⁰
Лактобациллы / <i>Lactobacillus spp.</i>	10 ⁶ –10 ⁷
Бактероиды / <i>Bacteroides spp.</i>	10 ⁸ –10 ¹⁰
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью / <i>E. coli</i> with normal enzymatic activity	10 ⁷ –10 ⁸
<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью / <i>E. coli</i> with reduced enzymatic activity	10 ⁶ –10 ⁷ (не более 10%)
Энтерококки / <i>Enterococcus spp.</i>	10 ⁵ –10 ⁶
Гемолитические микроорганизмы / Haemolytic microorganisms	Отсутствие
Условно-патогенные бактерии / Opportunistic bacteria	<10 ⁴
Золотистый стафилококк / <i>Staphylococcus aureus</i>	<10 ²
Стафилококки / <i>Staphylococcus spp.</i>	<10 ⁴
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i> / <i>Candida spp.</i>	<10 ⁴
Клостридии / <i>Clostridium spp.</i>	<10 ⁵

Госпитальная шкала тревоги и депрессии

Шкала разработана Zigmond A. S. и Snaith R. P. в 1983 году [11]. Она относится к субъективным шкалам и предназначена для скринингового выявления тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с соматической патологией. Шкала состоит из 14 вопросов, характеризующих подшкалы тревоги (вопросы 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) и депрессии (вопросы 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14). Каждому вопросу соответствует четыре варианта ответа,

отражающие выраженность признака в баллах от 0 до 3.

При интерпретации данных учитывается сумма показателей по каждой подшкале с выделением трех групп значений:

0–7 – норма

8–10 – субклинически выраженная тревога/депрессия

11 и выше – клинически выраженная тревога/депрессия

Опросник «Депрессия» Цунга

Данный тест разработан с целью дифференциальной диагностики депрессивных состояний и состояний, близких к депрессии и адаптирован в НИИ им. В. М. Бехтерева. Опросник состоит из

20 вопросов-утверждений, для каждого из которых определено 4 возможных варианта ответов в соответствии с выраженностью различных аффективных проявлений депрессии [12].

Уровень депрессии оценивался в интервале от 20 до 80 баллов. Отсутствие депрессивных расстройств соответствует уровню депрессии от 20 до 49 баллов. Интервал от 50 до 59 баллов характери-

зует наличие легкой депрессии ситуационного или невротического генеза, от 60 до 69 баллов – субдепрессивного состояния. Истинное депрессивное состояние диагностируется при 70 и более баллах.

Статистическая обработка данных

Все клинические, психологические, лабораторно-инструментальные показатели, зарегистрированные у больных ХГД, были адаптированы для математической обработки и изучались с использованием методов многомерного статистического

анализа. В соответствии с поставленной целью был использован корреляционный анализ [13]. Обработка данных осуществлялась с применением стандартной программы STATISTICA для Windows.

Результаты и обсуждение

Клинико-микробиологические параллели

При анализе корреляционных взаимосвязей между содержанием различных микроорганизмов в толстой кишке и особенностями клинической картины ХГД, ассоциированного с НР, выявлен ряд закономерностей.

Снижение уровня бифидобактерий коррелировало с:

1. появлением жалоб на боли после психоэмоциональной нагрузки ($r = -0,23$, $p < 0,05$)
2. присутствием отрыжки воздухом ($r = -0,21$, $p < 0,05$).
3. изменением стула в сторону послабления ($r = -0,21$, $p < 0,05$).

Снижение уровня лактобацилл коррелировало с:

1. усилением выраженности неприятного привкуса во рту ($r = -0,23$, $p < 0,05$)
2. появлением болей в эпигастрии после употребления жирной пищи ($r = 0,21$, $p < 0,05$), что можно подчеркнуть негативное действие данного вида пищи не только на работу верхних отделов ЖКТ, но и на состав микробиоты толстой кишки.

Снижение уровня бактероидов коррелировало с:

1. повышением выраженности привкуса во рту ($r = -0,22$, $p < 0,05$)
2. увеличением частоты метеоризма ($r = -0,22$, $p < 0,05$)

Уровень *E. coli* с нормальными ферментативными свойствами находился в прямой корреляционной связи с эффективностью самостоятельного купирования болей в животе ($r = 0,22$, $p < 0,05$). Также было выявлено, что выраженность такого неприятного симптома как привкус во рту связана с повышением содержания именно этих микроорганизмов ($r = 0,21$, $p < 0,05$).

Более высокий уровень *E. coli* со сниженными ферментативными свойствами отмечался при наличии болей в эпигастрии ($r = 0,22$, $p < 0,05$), болей после употребления острой и соленой пищи ($r = 0,22$, $p < 0,05$).

Уровень гемолитических микроорганизмов находился в обратной корреляционной связи с уровнем аппетита ($r = -0,38$, $p < 0,01$).

Уровень условно-патогенных микроорганизмов рода *Proteus spp.* находился в прямой

корреляционной связи с изменением характера стула по Бристольской шкале в сторону послабления ($r = 0,25$, $p < 0,05$), наклоном стула к поносам ($r = 0,30$, $p < 0,01$) и в обратной корреляционной зависимости с наклоном стула к запорам ($r = -0,21$, $p < 0,05$).

Уровень патогенных энтеробактерий находился в прямой корреляционной связи с наличием болей в животе ($r = 0,88$, $p < 0,01$), с наличием болей, не связанных с приемом пищи ($r = 0,88$, $p < 0,01$), с наличием запоров ($r = 0,67$, $p < 0,05$).

Уровень *Staphylococcus spp.* находился в прямой корреляционной связи с частотой отрыжки ($r = 0,23$, $p < 0,05$), с наличием ($r = 0,23$, $p < 0,05$) и частотой ($r = 0,25$, $p < 0,05$) метеоризма. Уровень *Staphylococcus aureus* находился в прямой корреляционной связи с частотой стула ($r = 0,26$, $p < 0,05$) и в обратной зависимости с уровнем аппетита ($r = -0,28$, $p < 0,01$).

Уровень грибов рода *Candida* находился в прямой корреляционной связи с частотой отрыжки ($r = 0,20$, $p < 0,05$), с выраженностью метеоризма ($r = 0,20$, $p < 0,05$), с частотой стула ($r = 0,31$, $p < 0,01$), с изменением характера стула по Бристольской шкале в сторону послабления ($r = 0,25$, $p < 0,05$).

В целом степень выраженности дисбиотических изменений в толстой кишке находилась в прямой корреляционной связи с наличием голодных болей ($r = 0,23$, $p < 0,05$) и болей после психоэмоциональной нагрузки ($r = 0,21$, $p < 0,05$), с наличием ($r = 0,29$, $p < 0,01$) и частотой ($r = 0,30$, $p < 0,01$) отрыжки воздухом, с выраженностью привкусов во рту ($r = 0,23$, $p < 0,05$), с частотой стула ($r = 0,30$, $p < 0,01$) и склонностью к поносам ($r = 0,37$, $p < 0,01$), с изменением характера стула по Бристольской шкале в сторону послабления ($r = 0,20$, $p < 0,05$).

Из представленных выше данных видно, что увеличением частоты и/или повышение выраженности клинических проявлений болевого абдоминального синдрома, признаков желудочной и кишечной диспепсии связано как со снижением содержания представителей нормальной микробиоты, так и повышением уровня условно-патогенных микроорганизмов, стафилококков и дрожжеподобных грибов в толстой кишке. Метеоризм и нарушения частоты и характера стула у пациентов данной группы, связанные с изменением микробиоценоза кишечника, утяжеляют течение основного заболевания.

Эндоскопически-микробиологические параллели

При оценке взаимосвязей между содержанием различных микроорганизмов в толстой кишке и эндоскопическими проявлениями ХГД, ассоциированного с НР, выявлено, что повышение уровня лактобацилл ($r = -0,22$, $p < 0,05$) и бактероидов ($r = -0,22$, $p < 0,05$) в толстой кишке сочеталось с уменьшением частоты встречаемости субатрофии СОТЖ.

Содержание *E. coli* с нормальной ферментативной активностью находилось в обратной корреляционной связи с наличием простых эрозий слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки (СОЛДПК) ($r = -0,20$, $p < 0,05$).

Уровень *E. coli* со сниженной ферментативной активностью находился в обратной корреляционной зависимости с наличием очагового воспаления СОЛДПК ($r = -0,23$, $p < 0,05$), т.е. сочетался с увеличением зоны распространенности воспалительного процесса.

Повышение уровня гемолитических микроорганизмов было взаимосвязано с увеличением интенсивности гиперемии ($r = 0,26$, $p < 0,01$) и появлением простых эрозий ($r = 0,31$, $p < 0,01$) в слизистой оболочке антрального отдела желудка (СОАОЖ).

Повышение содержания клостридий было взаимосвязано с увеличением выраженности хронического дуоденита ($r = 0,20$, $p < 0,05$).

Ряд статистически значимых связей наблюдался при проведении корреляционного анализа между уровнем различных условно-патогенных микроорганизмов и эндоскопическими проявлениями ХГД, ассоциированного с НР:

1. Увеличение количества условно-патогенных микроорганизмов рода *Proteus spp.* ($r = 0,32$, $p < 0,01$) сочеталось с повышением частоты встречаемости субатрофии СОЛДПК.
2. Повышение количества условно-патогенных микроорганизмов рода *Klebsiella spp.* ($r = 0,23$,

$p < 0,05$) было сопряжено с повышением частоты встречаемости субатрофии СОЛДПК.

3. Содержание условно-патогенных микроорганизмов рода *Citrobacter spp.* находилось в прямой корреляционной зависимости с появлением простых эрозий в антральном отделе желудка ($r = 0,20$, $p < 0,05$), с выраженностью хронического гастрита ($r = 0,21$, $p < 0,05$), с наличием субатрофии СОЛДПК ($r = 0,38$, $p < 0,001$) и наличием налетов фибрина на эрозиях СОЛДПК ($r = 0,65$, $p < 0,01$).

Уровень стафилококков в толстой кишке находился в прямой корреляционной зависимости с выраженностью гиперемии слизистой оболочки тела желудка (СОТЖ) ($r = 0,32$, $p < 0,01$). Увеличение содержания *Staphylococcus aureus* в толстой кишке сочеталось с увеличением количества ($r = 0,44$, $p < 0,01$) простых эрозий СОАОЖ, с повышением выраженности хронического дуоденита ($r = 0,27$, $p < 0,01$).

Содержание грибов рода *Candida* находилось в прямой корреляционной зависимости с наличием субатрофии СОЛДПК ($r = 0,30$, $p < 0,05$).

На основании выявленных взаимосвязей можно сделать вывод, что наличие в повышенном количестве условно-патогенных микроорганизмов и стафилококков сочетается с повышением выраженности воспалительных и субатрофических изменений гастродуоденальной зоны, появлением и увеличением количества эрозий, причем эти изменения затрагивают не только антральный отдел желудка – место преимущественной локализации НР, но и СОТЖ и СОЛДПК, т.е. всю гастродуоденальную зону. В связи с этим важно изучение взаимоотношений между содержанием микроорганизмов в толстой кишке и НР для возможного выявления новых аспектов патогенеза ХГД, ассоциированного с НР.

Гистологически-микробиологические параллели

Уровень бифидобактерий находился в обратной корреляционной зависимости с выраженностью атрофии ($r = -0,26$, $p < 0,05$).

Уровень бактероидов находился в прямой корреляционной зависимости с выраженностью неполной кишечной метаплазии ($r = 0,32$, $p < 0,05$) и диффузного фиброза ($r = 0,35$, $p < 0,05$) в СОТЖ.

Содержание *E. coli* со сниженной ферментативной активностью находилось в прямой корреляционной зависимости с выраженностью неполной кишечной метаплазии ($r = 0,30$, $p < 0,05$), лимфоцитарной инфильтрации ($r = 0,23$, $p < 0,05$) и диффузного фиброза ($r = 0,28$, $p < 0,05$) СОТЖ, а также гиперсекреции СОАОЖ ($r = 0,25$, $p < 0,05$).

Уровень гемолитических микроорганизмов находился в прямой корреляционной связи с выраженностью лейкоцитарной инфильтрации СОТЖ ($r = 0,36$, $p < 0,01$).

Уровень условно-патогенных микроорганизмов рода *Proteus spp.* находился в прямой корреляционной связи с выраженностью неполной кишечной метаплазии ($r = 0,41$, $p < 0,001$) и гиперсекреции ($r = 0,36$, $p < 0,01$) СОТЖ.

Уровень условно-патогенных микроорганизмов рода *Enterobacter spp.* находился в обратной

корреляционной связи с выраженностью гиперсекреции СОАОЖ ($r = -0,22$, $p < 0,05$).

Уровень патогенных энтеробактерий находился в обратной корреляционной связи с выраженностью неполной кишечной метаплазии ($r = -0,71$, $p < 0,05$) и атрофии ($r = -0,64$, $p < 0,05$) в СОТЖ, а также с выраженностью атрофии ($r = -0,63$, $p < 0,05$) СОАОЖ, что косвенно может свидетельствовать о конкурентном существовании данных микробов с НР, т.е. повышение содержания патогенных энтеробактерий, вероятно, в какой-то мере может сглаживать, нивелировать негативные эффекты НР на микроскопическом уровне.

Уровень *Staphylococcus aureus* находился в прямой корреляционной связи с выраженностью гиперсекреции ($r = 0,32$, $p < 0,05$) СОТЖ.

Из вышеперечисленных данных следует, что снижение бифидобактерий и повышение содержания условно-патогенных микроорганизмов и грибов рода *Candida* в толстой кишке сочетается с усилением признаков хронического воспаления слизистой оболочки как тела, так и антрального отдела желудка, а также с усилением выраженности атрофии, метаплазии и фовеолярной гиперплазии (дисплазии) в СОТЖ и СОАОЖ.

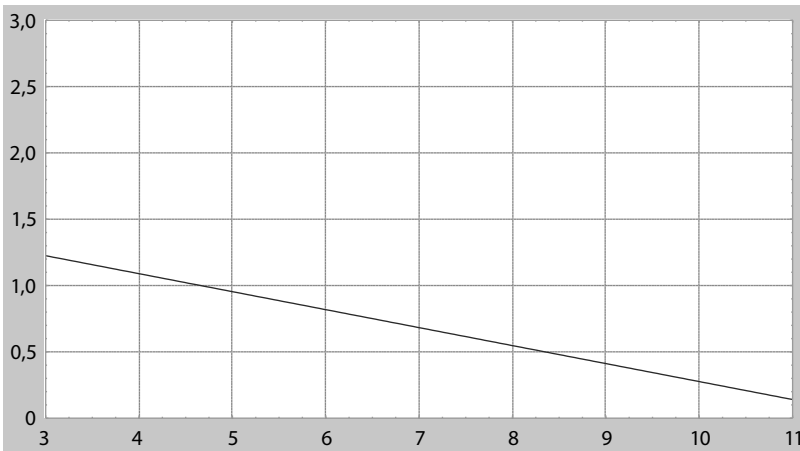


Рисунок 2.

Зависимость между степенью обсемененности *H. pylori* в теле желудка и содержанием бифидобактерий в толстой кишке у больных хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *H. pylori* ($r = -0,29$, $p = 0,029$).

Примечание:

По оси абсцисс – содержание бифидобактерий, lgКОЕ/г
По оси ординат – степень обсемененности *H. pylori* в теле желудка (0–3 степень)

Figure 2.

The relationship between the degree of *H. pylori* contamination in stomach body and the level of *Bifidobacterium spp.* in the gut in patients with chronic gastroduodenitis associated with *H. pylori* ($r = -0.29$, $p = 0.029$).

Note:

On the abscissa axis – the level of *Bifidobacterium spp.*, lgCFU/g
On the ordinate axis – the degree of contamination of *H. pylori* in stomach body (0–3 degree)

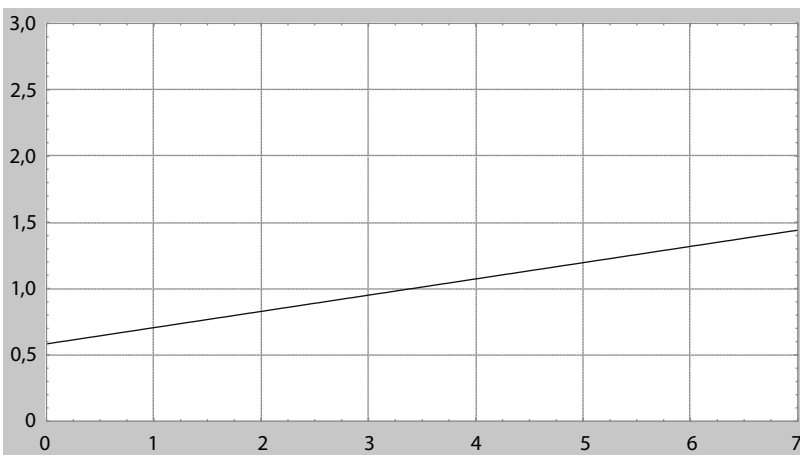


Рисунок 3.

Зависимость между степенью обсемененности *H. pylori* в теле желудка и содержанием грибов рода *Candida* в толстой кишке у больных хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *H. pylori* ($r = 0,28$, $p = 0,032$).

Примечание:

По оси абсцисс – содержание грибов рода *Candida*, lgКОЕ/г
По оси ординат – степень обсемененности *H. pylori* в теле желудка (0–3 степень)

Figure 3.

The relationship between the degree of *H. pylori* contamination in stomach body and the level of *Candida spp.* in the gut in patients with chronic gastroduodenitis associated with *H. pylori* ($r = 0.28$, $p = 0.032$).

Note:

On the abscissa axis – the level of *Candida spp.*, lgCFU/g
On the ordinate axis – the degree of contamination of *H. pylori* in stomach body (0–3 degree)

Психо-микробиологические параллели у больных хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*

При проведении корреляционного анализа возможных взаимосвязей между содержанием различных микроорганизмов в толстой кишке и особенностями психологического статуса в группе больных ХГД, ассоциированным с НР, были выявлено, что содержание *E. coli* с нормальной ферментативной активностью находилось в обратной корреляционной связи с уровнем депрессии по шкале Цунга ($r = -0,33$, $p < 0,05$).

Уровень гемолитических микроорганизмов сочетался с повышением уровня тревоги ($r = 0,38$,

$p < 0,05$) по госпитальной шкале тревоги и депрессии, а также с повышением депрессивных проявлений ($r = 0,32$, $p = 0,059$) по госпитальной шкале тревоги и депрессии и с повышением уровня депрессии по шкале Цунга ($r = 0,32$, $p = 0,06$).

Из представленных данных видно, что наличие дисбиотических изменений в толстой кишке связано с изменениями психологического статуса человека, что, в частности, характеризуется повышением тревожности, а также склонности к депрессии.

Микробиологические параллели между степенью обсемененности НР по данным гистологического исследования и выраженностью дисбиотических изменений в толстой кишке по данным бактериологического исследования

Крайне важно проводить именно микробиологические параллели, т.к. они подчеркивают и выявляют возможные патогенетические взаимосвязи между персистенцией патогенных микробов в организме человека и состоянием кишечной микробиоты. В результате исследования было установлено, что степень обсемененности НР СОТЖ у больных ХГД была меньшей при достаточном содержании бифидобактерий ($r = -0,29$, $p = 0,029$). В то же время степень обсемененности НР как СОТЖ ($r = 0,28$, $p = 0,032$), так и СОАОЖ ($r = 0,30$, $p = 0,006$) увеличивалась по мере повышения количества

грибов рода *Candida* в толстой кишке. Имела место четкая 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 ($r = 0,35$, $p = 0,054$). Наиболее значимые из полученных в нашей работе достоверных взаимосвязей подобного рода представлены на рисунках 2–5.

Выявленные корреляционные взаимосвязи подтверждают теорию, что нарушения микробиоценоза

Рисунок 4.

Зависимость между степенью обсемененности *H. pylori* в антральном отделе желудка и содержанием грибов рода *Candida* в толстой кишке у больных хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *H. pylori* ($r=0,30$, $p=0,006$).

Примечание:

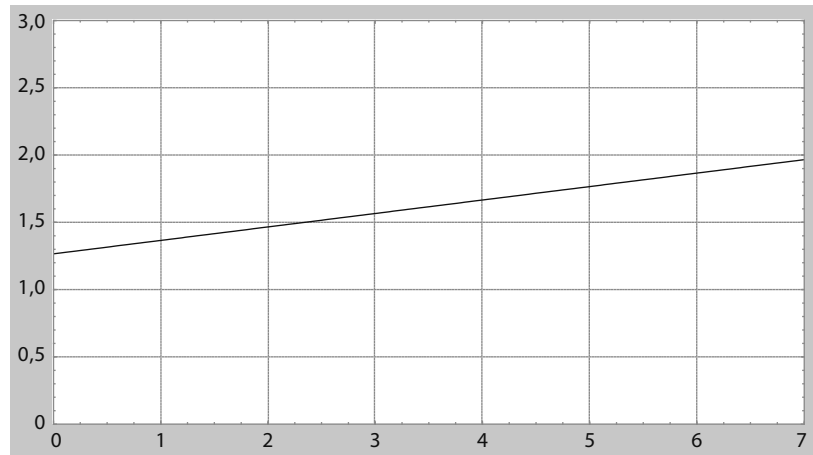
По оси абсцисс – содержание грибов рода *Candida*, lgKOE/г
По оси ординат – степень обсемененности *H. pylori* в антральном отделе желудка (0–3 степень)

Figure 4.

The relationship between the degree of *H. pylori* contamination in stomach antrum and the level of *Candida* spp. in the gut in patients with chronic gastroduodenitis associated with *H. pylori* ($r= -0.29$, $p=0.029$).

Note:

On the abscissa axis – the level of *Candida* spp., lgCFU/g
On the ordinate axis – the degree of contamination of *H. pylori* in stomach antrum (0–3 degree)

**Рисунок 5.**

Зависимость между наличием *cagE* гена *H. pylori* и содержанием бактериоидов в толстой кишке у больных хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *H. pylori* ($r= -0,65$, $p=0,009$).

Примечание:

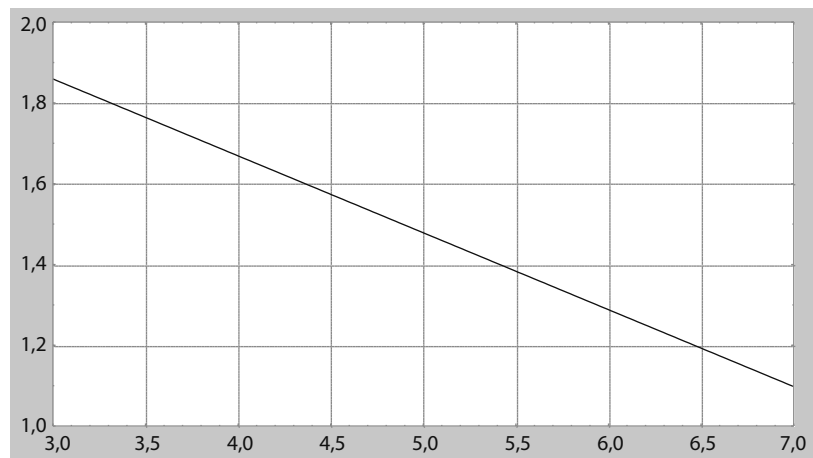
По оси абсцисс – содержание бактериоидов, lgKOE/г
По оси ординат – *cagE* ген *H. pylori* (1-отсутствует, 2- присутствует)

Figure 5.

The relationship between the presence of *cagE* gene of *H. pylori* and the level of *Bacteroides* spp. in the gut in patients with chronic gastroduodenitis associated with *H. pylori* ($r= -0.29$, $p=0.029$).

Note:

On the abscissa axis – the level of *Bacteroides* spp., lgCFU/g
On the ordinate axis – *cagE* gene of *H. pylori* (1-absence, 2- presence)



толстой кишки сочетаются с большей степенью обсемененности НР СОЖ. 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 микрофлоры кишечника (бактероиды). Обращал на себя внимание тот факт, что не было установлено достоверных взаимосвязей между степенью обсемененности НР СОЖ и наличием генов группы *cag*, следовательно, можно предположить, что эти два патогенетических механизма существуют параллельно и оказывают свое негативное воздействие на ЖКТ независимо друг от друга.

Заключение

По результатам проведенного исследования нами установлено, что изменения кишечного микробиоценоза сочетаются с наличием и выраженностью основных проявлений хронического гастродуоденита, ассоциированного с НР. Выявление корреляционных взаимосвязей между проявлениями хеликобактериоза желудка и уровнем различных микроорганизмов в толстой кишке может способствовать расширению представлений о патогенезе хеликобактериоза. Указанные закономерности могут служить конструктивной основой для выработки рекомендаций по повышению эффективности и безопасности лечения

заболеваний, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*, и дальнейшей оптимизации тактики ведения данной категории пациентов, в частности посредством использования препаратов для коррекции нарушений кишечной микробиоты. Продолжение изучения взаимосвязей хеликобактериоза желудка и дисбиоза кишечника, а также эффективности пробиотиков в лечении заболеваний верхних отделов органов пищеварения может способствовать расширению представлений о патогенезе хеликобактериоза и дальнейшей оптимизации тактики ведения данной категории пациентов.

Литература | References

1. De Musis C., Granata L., Dallio M., Miranda A., Gravina A. G., Romano M. Inflammatory Bowel Diseases: The Role of Gut Microbiota. *Curr Pharm Des.* 2020;26(25):2951–2961. doi: 10.2174/1381612826666200420144128
2. Goma E. Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2020 Dec;113(12):2019–2040. doi: 10.1007/s10482–020–01474–7
3. Kim S., Jazwinski S. M. The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. *Gerontology.* 2018;64(6):513–520. doi: 10.1159/000490615
4. Roy Sarkar S., Banerjee S. Gut microbiota in neurodegenerative disorders. *J Neuroimmunol.* 2019 Mar 15;328:98–104. doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.01.004
5. Yamashita T., Emoto T., Sasaki N., Hirata K. I. Gut Microbiota and Coronary Artery Disease. *Int Heart J.* 2016 Dec 2;57(6):663–671. doi: 10.1536/ihj.16–414
6. Oleskin A.V. [Biopolitics. The Political Potential of Modern Biology: Philosophical, Political Science and Practical Aspects]. Moscow. Izdatel'stvo Instituta filosofii RAN Publ., 2001. 423 P. (In Russian)
Олескин А. В. Биополитика. Политический потенциал современной биологии: философские, политологические и практические аспекты. М: Издательство Института философии РАН, 2001. – 423 с.
7. Tkachenko E.I., Uspenskii Yu. P. Nutrition, microbiocenosis and human intelligence. SPb. SpetsLit Publ., 2006. 590 p. (In Russian)
Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 590 с.
8. Baryshnikova N.V., Gurova M. M., Ivanova I. I., et al. [Gastrointestinal microbiota in chronic gastritis]. Sankt-Peterburg, 2014. (In Russian)
Барышникова Н. В., Гурова М. М., Иванова И. И., и соавт. Микробиота желудочно-кишечного тракта при хроническом гастрите. Под редакцией А. Н. Суворова, В. П. Новиковой, И. Ю. Мельниковой. Санкт-Петербург, 2014.
9. Krulevskii V.A., Petrovskii A. N., Anichkov N. M., Novikova V. P. [Chronic gastritis and herpetic infections in persons of different ages]. *Pathology Archive.* 2010;72(1):33–35. (In Russian)
Крулевский В. А., Петровский А. Н., Аничков Н. М., Новикова В. П. Хронический гастрит и герпетические инфекции у лиц разного возраста. Архив патологии. 2010. Т. 72. № 1. С. 33–35.
10. Bristol scale of feces forms. Available at: URL: <https://gastritinform.ru/typy-kala-po-bristolskoj-shkale/> (Access: 21.12.2021).
Типы кала по Бристольской шкале [электронный ресурс]. URL: <https://gastritinform.ru/typy-kala-po-bristolskoj-shkale/> (дата обращения 21.12.2021).
11. Zigmund A.S., Snaith R. P. The hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta. Psychiatr. Scand.* 1983;(67):361–370.
12. Tsung Depression Self-Report Scale. Available at: <https://psytests.org/clinical/zung-run.html> (Access: 01.08.2021). (In Russian)
Шкала самооценки депрессии Цунга [электронный ресурс]. URL: <https://psytests.org/clinical/zung-run.html> (дата обращения 01.08.2021).
13. Luchkevich V.S., Pivovarov A. N., Anisimov R. P., et al. [Fundamentals of correlation analysis in a comprehensive assessment of public health]. SPb. SPbGMA, 1998. 40 P. (In Russian)
Лучкевич В. С., Пивоваров А. Н., Анисимов Р. П. и др. Основы корреляционного анализа в комплексной оценке здоровья населения (учебное пособие). – СПб.: СПбГМА, 1998. – 40 с.