УДК 616.33/.342-002-036.12-071-072.1-006-084+579.864

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В ТЕЧЕНИИ *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННОГО ГАСТРИТА

© Александр Николаевич Суворов[1], Юрий Павлович Успенский[2, 3], Наталья Владимировна Барышникова[1, 3]

[1] Институт экспериментальной медицины. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12А
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2
[3] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Наталья Владимировна Барышникова — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, научный сотрудник. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Поступила: 29.09.2021 ***Одобрена: 21.10.2021*** ***Принята к печати: 17.11.2021***

РЕЗЮМЕ. ***Цель работы***: изучить сопряженность качественных и количественных изменений микробиоценоза кишечника с клиническими, эндоскопическими, морфологическими и психосоматическими проявлениями хронического гастродуоденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori* (HP). ***Материалы и методы***: под наблюдением находилось 103 пациента 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 кишке, верификацию инфекции HP (быстрый уреазный тест и гистологические исследование), гистологическое исследование слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка с выявлением нейтрофильной, лимфоплазмоцитарной 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 нормофлоры (бифидобактерии, лактобациллы и т.п.) и повышение уровня условно-патогенных микроорганизмов, стафилококков и дрожжеподобных грибов рода *Candida* в толстой кишке сопряжено с выраженностью клинических проявлений болевого абдоминального и диспепсического синдромов, сочетается с повышением выраженности воспалительных и субатрофических изменений гастродуоденальной зоны, появлением и увеличением количества эрозий слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, с повышением степени обсемененности *Helicobacter pylori* и 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), с повышением тревожности, а также склонности к депрессии. ***Выводы***: выявление взаимосвязей хеликобактериоза желудка и нарушений микробиоты кишечника может способствовать расширению представлений о патогенезе хеликобактериоза, а также служить конструктивной основой для выработки рекомендаций по повышению эффективности и безопасности лечения заболеваний, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*,

в частности, посредством использования препаратов для коррекции нарушений кишечной микробиоты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Helicobacter pylori*; гастрит; гастродуоденит; микрофлора.

THE ROLE OF GUT MICROBIOTA DISORDERS IN THE PATHOGENESIS OF *HELICOBACTER PYLORI*-ASSOCIATED GASTRITIS

© *Alexander N. Suvorov[1], Yury P. Uspenskiy[2, 3], Natalia V. Baryshnikova[1, 3]*

[1] Institute for Experimental Medicine. 197376, Saint-Petersburg, st. Academician Pavlova, 12A
[2] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2
[3]First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

Contact information: Natalia V. Baryshnikova — MD, PhD, Associate Professor of Internal Diseases Department of Stomatological Faculty, Science Employer. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Received: 29.09.2021 ***Revised: 21.10.2021*** ***Accepted: 17.11.2021***

SUMMARY. ***The aim***: to study the correlation of qualitative and quantitative changes in gut microbiota with clinical, endoscopic, morphological and psychosomatic manifestations of chronic gastroduodenitis associated with *Helicobacter pylori* (HP). ***Materials and methods***: 103 patients with chronic gastroduodenitis associated with HP were under observation. All patients underwent a comprehensive examination, which included: assessment of complaints, endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract with assessment of hyperemia, edema, erosive changes in the gastric and duodenal mucosa, verification of HP infection (rapid urease test and histological examination), histological examination of the body and antral stomach mucosa with detection of neutrophil, lymphoplasmocytic infiltration, hemorrhages, 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 chronic gastroduodenitis and disorders of the colon microflora, a correlation analysis was performed. ***Results***: a decrease in the content of representatives of the normoflora (bifidobacteria, lactobacilli, etc.) and an increase in the level of opportunistic microorganisms, staphylococci and yeast-like fungi *Candida* spp. in the colon is associated with the severity of clinical manifestations of abdominal pain and dyspeptic syndromes, combined with an increase in the severity of inflammatory and subatrophic changes in the gastroduodenal zone, the appearance and increase in the number of erosions of the gastric mucosa and duodenum, with an increase in the degree of infection of Helicobacter pylori and with increased signs of chronic inflammation of the mucous membrane of both the body and the antrum of the stomach, as well as with increased severity of atrophy, metaplasia and foveolar hyperplasia (dysplasia), with increased anxiety, as well as a tendency to depression. ***Conclusions***: The identification of the interrelationships of helicobacteriosis of the stomach and gut dysbiosis 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 of diseases associated with *Helicobacter pylori* infection, in particular, through the use of drugs to correct disorders of the gut microbiota.

KEY WORDS: *Helicobacter pylori*; gastritis; gastroduodenitis; microflora.

Микрофлора желудочно-кишечного тракта, в особенности микробиота толстой кишки, играет важную роль в функционировании организма человека. Экспериментальные и клинические данные позволяют предположить, что многие заболевания внутренних органов развиваются как следствие нарушения равновесия между доминирующим макроорганизмом и эндоэкосистемой его желудочно-кишечного тракта [9, 11–15]. Особое значение в процессе взаимодействия нормальной микрофлоры и макроорганизма имеют низкомо-

лекулярные метаболиты, которые образуются кишечной микрофлорой и способны оказывать существенное влияние на организм человека через модуляцию различных физиологических реакций и воздействия на состояние внутренних органов. Ряд метаболитов бактериального происхождения в физиологических и патологических условиях могут выступать в роли нейротрансмиттеров. В настоящее время установлено, что ряд метаболитов, вырабатываемых кишечной микрофлорой (ГАМК, серотонин и др.), могут оказывать влияние даже на психологический статус человека [5, 6, 8]. Больные хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, испытывают как негативное влияние инфекции, так и неблагоприятные последствия сопутствующего нарушения микробиоты кишечника [1–3, 7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить сопряженность качественных и количественных изменений микробиоценоза кишечника с клиническими, эндоскопическими, морфологическими и психосоматическими проявлениями хронического гастродуоденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori* (HP).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 103 пациента с хроническим гастродуоденитом (ХГД), ассоциированным с HP. Средний возраст больных составил 45,9±1,6 года, 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.

Всем больным было проведено комплексное обследование, которое включало:

1) оценку жалоб с определением наличия или отсутствия следующих 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;
2) эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с оценкой гиперемии, отека, эрозивных изменений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки;
3) верификацию инфекции HP (быстрый уреазный тест и гистологическое исследование);
4) гистологическое исследование слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка с выявлением нейтрофильной, лимфоплазмоцитарной инфильтрации, кровоизлияний, отека, признаков атрофии, метаплазии, дисплазии;
5) бактериологическое исследование кала для оценки состояния кишечной микробиоты;
6) психологическое тестирование для оценки уровня тревоги и депрессии.

Эндоскопические методы исследования

Исследование желудка и двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопических методов включало фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС). Визуально оценивалось состояние слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, моторно-эвакуаторная функция желудка. Выявление HP проводили с помощью быстрого уреазного

Таблица 1

Эндоскопические признаки хронического гастродуоденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*

Показатели	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Гиперемия	Нет	Слабо выражена	Умеренно выражена	Резко выражена
Воспаление слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка	Нет	Слабо выражено	Умеренно выражено	Резко выражено
Воспаление слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки	Нет	Слабо выражено	Умеренно выражено	Резко выражено
Тест на *Helicobacter pylori* (оценка уреазной активности)	–	+	+	+

теста. Результаты эндоскопического исследования оценивались полуколичественно в баллах от 0 до 3 (табл. 1).

Качественно 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. Оценивалось также количество (единичные или множественные), максимальный и минимальный размер эрозий, обнаруженных в желудке и ДПК.

Методы гистологического исследования биоптатов

При проведении ФЭГДС выполнялась прицельная биопсия СОЖ со 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; альциановым синим при pH 1,0 для оценки степени выраженности дисплазии в слизистой оболочке желудка; проводили окраску по Романовскому–Гимзе для выявления наличия и степени обсемененности HP.

Результаты морфологического и морфометрического исследования оценивались полуколичественно по визуально-аналоговой шкале по балльной системе: характер кровоизлияний (очаговые — в поверхностных отделах собственной пластинки; распространенные — с проникновением в межкриптальное пространство, обширные), степень выраженности микроэрозий (очаговые, субтотальные, тотальные). Остальные показатели оценивались в зависимости от степени выраженности признака: 1 — слабая степень; 2 — умеренная степень; 3 — выраженная степень. Степень обсеменения HP оценивалась по количеству микробных тел: <20 — слабая; 20–50 — средняя; >50 — высокая. Бланк для оценки результатов морфологического исследования биопсийного материала представлен в таблице 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.

Таблица 2

Схема оценки результатов морфологического исследования

Показатели			Антральный отдел			Тело		
ХРОНИЗАЦИЯ	Лимфогистиоцитарная инфильтрация		Слабая	Умеренная	Выраженная	Слабая	Умеренная	Выраженная
	Фиброз	Диффузный	Слабая	Умеренная	Выраженная	Слабая	Умеренная	Выраженная
		Очаговый	Слабая	Умеренная	Выраженная	Слабая	Умеренная	Выраженная
	Атрофия		Слабая	Умеренная	Выраженная	Слабая	Умеренная	Выраженная
	Фовеолярная гиперплазия (дисплазия)		Слабая	Умеренная	Выраженная	Слабая	Умеренная	Выраженная
	Кишечная метаплазия	Полная	Слабая	Умеренная	Выраженная	Слабая	Умеренная	Выраженная
		Неполная	Слабая	Умеренная	Выраженная	Слабая	Умеренная	Выраженная
	Гиперсекреция		Слабая	Умеренная	Выраженная	Слабая	Умеренная	Выраженная
ОБОСТРЕНИЕ	Отек		Слабая	Умеренная	Выраженная	Слабая	Умеренная	Выраженная
	Кровоизлияния		Очаговые	Распространенные	Обширные	Очаговые	Распространенные	Обширные
	Лейкоцитарная инфильтрация		Слабая	Умеренная	Выраженная	Слабая	Умеренная	Выраженная
	Микроэрозии		Очаговые	Субтотальные	Тотальные	Очаговые	Субтотальны	Тотальные
Степень обсемененности *Helicobacter pylori*: окраска по Романовскому–Гимзе			Слабая	Умеренная	Выраженная	Слабая	Умеренная	Выраженная

Таблица 3

Нормативные показатели микрофлоры кишечника

№	Группы микроорганизмов	Показатель нормы (кл/г)
1	Бифидобактерии	10^8–10^{10}
2	Лактобациллы	10^6–10^7
3	Бактероиды	10^8–10^{10}
4	*E. coli* с нормальной ферментативной активностью	10^7–10^8
5	*E. coli* со сниженной ферментативной активностью	10^6–10^7 (не более 10%)
6	Энтерококки	10^5–10^6
7	Гемолитические микроорганизмы	Отсутствие
8	Условно-патогенные бактерии	$<10^4$
9	Золотистый стафилококк	$<10^2$
10	Стафилококк (сапрофитический, эпидермальный)	$<10^4$
11	Дрожжеподобные грибы рода *Candida*	$<10^4$
12	Клостридии	$<10^5$

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

Оценка тревоги и депрессии проводилась с помощью опросников «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» и «Депрессия» Цунга.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии

Шкала разработана A.S. Zigmond и R.P. Snaith в 1983 году [16]. 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 соответствуют четыре варианта ответа, отражающих 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 ответа в соответствии с выраженностью различных аффективных проявлений депрессии [10].

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

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 [4]. Обработка данных осуществлялась с применением стандартной программы STATISTICA для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-микробиологические параллели

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

Снижение уровня бифидобактерий наблюдалось при наличии жалоб на боли после психоэмоциональной нагрузки ($r = –0{,}23$; $p<0{,}05$),

на отрыжку воздухом (r=–0,21; p<0,05). Кроме того, содержание бифидобактерий находилось в обратной корреляционной взаимосвязи с выраженностью привкусов во рту (r=–0,23; p<0,05), с изменением стула в сторону послабления (r=–0,21; p<0,05).

Уровень лактобацилл снижался при увеличении выраженности неприятного привкуса во рту (r=–0,23; p<0,05). Обращало на себя внимание наличие прямой корреляционной связи между содержанием лактобацилл и наличием болей после употребления жирной пищи (r=0,21; p<0,05), что можно объяснить присутствием в данном виде пищи веществ, которые могут служить питательной средой для данной группы микроорганизмов.

Уровень бактероидов находился в обратной корреляционной связи с выраженностью привкуса во рту (r=–0,22; p<0,05) и частотой метеоризма (r=–0,22; p<0,05).

Уровень энтерококков находился в обратной корреляционной связи с коэффициентом обострения заболевания (r=–0,22; p<0,05).

Уровень *E. coli* с нормальными ферментативными свойствами находился в обратной корреляционной зависимости с коэффициентом обострения заболевания (r=–0,21; p<0,05) и в прямой корреляционной связи с эффективностью самостоятельного купирования болей в животе (r=0,22; p<0,05). Было выявлено также, 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 прямой корреляционной связи с коэффициентом обострения заболевания (r=0,26; p<0,05) и 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), наклонностью стула к поносам (r=0,30; p<0,01) и в обратной корреляционной зависимости с наклонностью 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 нарушений микробиоты 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 повышение выраженности клинических проявлений болевого абдоминального и диспепсического синдромов связано как со снижением содержания представителей нормофлоры, так и с повышением уровня условно-патогенных микроорганизмов, стафилококков и дрожжеподобных грибов в толстой кишке. Кроме того, у пациентов данной группы наблюдаются метеоризм и нарушения частоты и характера стула, которые усугубляются при наличии нарушений микробиоты кишечника и 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).

Увеличение количества условно-патогенных микроорганизмов рода *Proteus* spp. (r=0,32; p<0,01) и *Klebsiella* spp. (r=0,23; p<0,05) сочеталось с повышением частоты встречаемости субатрофии СОЛДПК.

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).

В целом увеличение степени тяжести нарушений микробиоты кишечника сочеталось с повышением гиперемии СОТЖ (r=0,21; 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 HP, но и СОТЖ и СОЛДПК, т.е. всю гастродуоденальную зону. В связи с этим важно изучение взаимоотношений между содержанием микроорганизмов в толстой кишке и HP для возможного выявления новых аспектов патогенеза ХГД, ассоциированного с HP.

Гистологически-микробиологические параллели

Уровень бифидобактерий находился в обратной корреляционной зависимости с выраженностью атрофии (r=–0,26; p<0,05) и степенью обсемененности HP в теле желудка (r=–0,29; 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), лимфогистиоцитарной 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 HP, т.е. повышение содержания патогенных энтеробактерий, вероятно, в какой-то мере может сглаживать, нивелировать негативные эффекты HP на микроскопическом уровне.

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

Содержание грибов рода *Candida* находилось в прямой корреляционной связи с выраженностью степени обсемененности НР (r=0,28; p<0,05) СОТЖ и с выраженностью степени обсемененности НР (r=0,30; p<0,01) и атрофии (r=0,27; p<0,05) СОАОЖ.

Выраженность нарушений микробиоты находилась в прямой корреляционной связи с выраженностью степени обсемененности НР (r=0,31; p<0,05), атрофии (r=0,33; p<0,05) и гиперсекреции (r=0,27; p<0,05) СОТЖ и с выраженностью степени обсемененности НР (r=0,23; p<0,05), атрофии (r=0,29; p<0,01) и фовеолярной гиперплазии (r=0,36; p<0,001) СОАОЖ.

Из вышеперечисленных данных следует, что снижение бифидобактерий и повышение содержания условно-патогенных микроорганизмов и грибов рода *Candida* в толстой кишке сочетается с повышением степени обсемененности *Helicobacter pylori* и 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.

Психомикробиологические 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).

Наглядно взаимосвязи отдельных представителей кишечной микрофлоры и тревожно-депрессивных расстройств представлены на рисунках 1 и 2.

Из представленных данных видно, что наличие нарушений микробиоты 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 и выраженностью нарушений микробиоты в толстой кишке

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

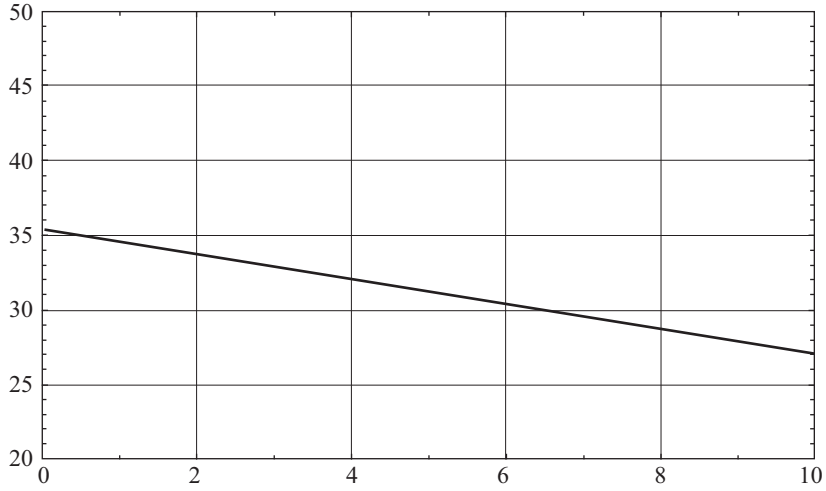


Рис. 1. Зависимость между уровнем депрессии по шкале Цунга и содержанием *E. coli* с неизмененными ферментативными свойствами в толстой кишке у больных ХГД, ассоциированным с НР (r=–0,33; p=0,044). По оси абсцисс — содержание *E. coli* с неизмененными ферментативными свойствами, lgKOE/г. По оси ординат — уровень депрессии, баллы

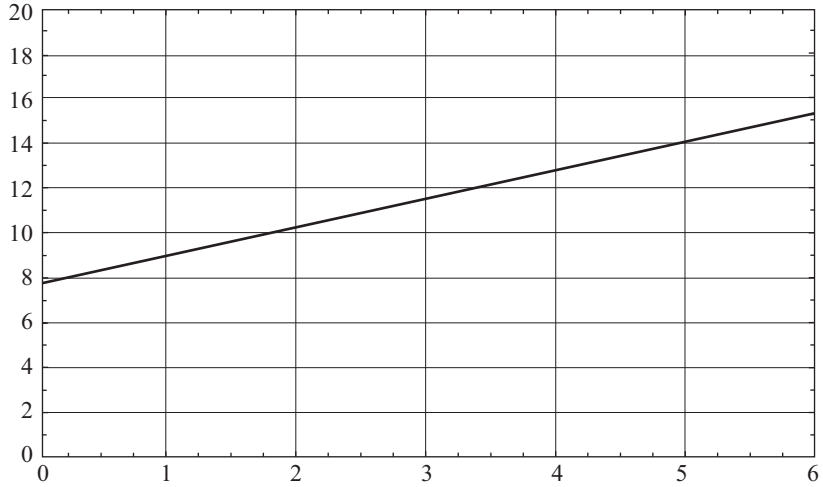


Рис. 2. Зависимость между уровнем тревоги по госпитальной шкале тревоги и депрессии и содержанием гемолитических микроорганизмов в толстой кишке у больных ХГД, ассоциированным с НР (r=0,38; p=0,024). По оси абсцисс — содержание гемолитических микроорганизмов, lgКОЕ/г. По оси ординат — уровень тревоги, баллы

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. Выявленные корреляционные взаимосвязи подтверждают теорию, что нарушения микробиоценоза толстой кишки сочетаются с большей степенью обсемененности НР СОЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление взаимосвязей хеликобактериоза желудка и нарушений микробиоты кишечника 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопян И.Г., Барышникова Н.В., Григорян Т.М. и др. Методы диагностики хеликобактериоза. СПб.: Диалект; 2008.
2. Барышникова Н.В., Гурова М.М., Иванова И.И. и др. Микробиота желудочно-кишечного тракта при хроническом гастрите. Под редакцией А.Н. Суворова, В.П. Новиковой, И.Ю. Мельниковой. СПб.; 2014.
3. Крулевский В.А., Петровский А.Н., Аничков Н.М., Новикова В.П. Хронический гастрит и герпетические инфекции у лиц разного возраста. Архив патологии. 2010; 72(1): 33–5.
4. Лучкевич В.С., Пивоваров А.Н., Анисимов Р.П. и др. Основы корреляционного анализа в комплексной оценке здоровья населения. Учебное пособие. СПб.: СПбГМА; 1998.
5. Олескин А.В. Биополитика. Политический потенциал современной биологии: философские, политологические и практические аспекты. М.: Издательство Института философии РАН; 2001.
6. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит; 2006.
7. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Функциональная диспепсия и хронический гастрит. Педиатр. 2018; 9(1): 77–83. DOI: 10.17816/PED9177-83.
8. Шаповалова Н.С. Эозинофильный гастрит в структуре эозинофильных гастроинтестинальных нарушений (эгин), биологическая терапия. Обзор. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 138–43.
9. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О. и др. Гастроинтестинальные факторы риска развития анемии у детей с целиакией. Педиатр. 2019; 10(5): 5–12. DOI: 10.17816/PED1055-12.
10. Шкала самооценки депрессии Цунга. [Электронный ресурс]. URL: https://psytests.org/clinical/zungrun.html (дата обращения 01.08.2021).
11. De Musis C., Granata L., Dallio M. et al. Inflammatory Bowel Diseases: The Role of Gut Microbiota. Curr Pharm Des. 2020; 26(25): 2951–61. DOI: 10.2174/1381612826666200420144128. PMID: 32310042.
12. Gomaa E.Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. Antonie Van Leeuwen-

hoek. 2020; 113(12): 2019–40. DOI: 10.1007/s10482-020-01474-7. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33136284.
13. Kim S., Jazwinski S.M. The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. Gerontology. 2018; 64(6): 513–20. DOI: 10.1159/000490615. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30025401; PMCID: PMC6191326.
14. Roy Sarkar S., Banerjee S. Gut microbiota in neurodegenerative disorders. J Neuroimmunol. 2019; 328: 98–104. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.01.004. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30658292.
15. Yamashita T., Emoto T., Sasaki N., Hirata K.I. Gut Microbiota and Coronary Artery Disease. Int Heart J. 2016; 57(6): 663–71. DOI: 10.1536/ihj.16-414. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27818484.
16. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital Anxiety and Depression Scale. Acta. Psychiatr. Scand. 1983; 67: 361–70.

REFERENCES

1. Akopyan I.G., Baryshnikova N.V., Grigoryan T.M. i dr. Metody diagnostiki helikobakterioza. [Methods for the diagnosis of helicobacteriosis]. Sankt-Peterburg: Dialekt Publ., 2008 (in Russian).
2. Baryshnikova N.V., Gurova M.M., Ivanova I.I. i dr. Mikrobiota zheludochno-kishechnogo trakta pri khronicheskom gastrite. [Microbiota of the gastrointestinal tract in chronic gastritis]. Pod redaktsiei A.N. Suvorova, V.P. Novikovoi, I.Yu. Mel'nikovoi. Sankt-Peterburg; 2014. (in Russian).
3. Krulevskii V.A., Petrovskii A.N., Anichkov N.M., Novikova V.P. Khronicheskii gastrit i gerpeticheskie infektsii u lits raznogo vozrasta. [Chronic gastritis and herpes infections in people of different ages]. Arkhiv patologii. 2010; 72(1): 33–5. (in Russian).
4. Luchkevich V.S., Pivovarov A.N., Anisimov R.P. i dr. Osnovy korrelyatsion-nogo analiza v kompleksnoi otsenke zdorov'ya naseleniya. [Fundamentals of correlation analysis in a comprehensive assessment of the health of the population]. Uchebnoe posobie. Sankt-Peterburg: SPbGMA Publ.; 1998. (in Russian).
5. Oleskin A.V. Biopolitika. Politicheskii potentsial sovremennoi biologii: filosofskie, politologicheskie i prakticheskie aspekty. [The political potential of modern biology: philosophical, political science and practical aspects]. Moscow: Izdatel'stvo Instituta filosofii RAN; 2001. (in Russian).
6. Tkachenko E.I., Uspenskii Yu.P. Pitanie, mikrobiotsenoz i intellekt cheloveka. [Nutrition, microbiocenosis and human intelligence]. Sankt-Peterburg: SpetsLit Publ., 2006. 590 s. (in Russian).
7. Uspenskij Yu.P., Baryshnikova N.V. Funkcional'naya dispepsiya i hronicheskij gastrit. [Functional dyspepsia and chronic gastritis]. Pediatr. 2018; 9(1): 77–83. DOI: 10.17816/PED9177-83 (in Russian).
8. Shapovalova N.S. Eozinofil'nyj gastrit v strukture eozinofil'nyh gastrointestinal'nyh narushenij (egin), biologicheskaya terapiya. [Eosinophilic gastritis in the structure of eosinophilic gastrointestinal disorders (aegin), biological therapy]. Obzor. Medicina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 138–43 (in Russian).
9. Shapovalova N.S., Novikova V.P., Revnova M.O. i dr. Gastrointestinal'nye faktory riska razvitiya anemii u detej s celiakiej. [Gastrointestinal risk factors for anemia in children with celiac disease]. Pediatr. 2019; 10(5): 5–12. DOI: 10.17816/PED1055-12 (in Russian).
10. Shkala samootsenki depressii Tsunga. [Tsung Depression Self-Assessment Scale]. [Elektronnyy resurs]. URL: https://psytests.org/clinical/zung-run.html (date 01.08.2021). (in Russian).
11. De Musis C., Granata L., Dallio M. et al. Inflammatory Bowel Diseases: The Role of Gut Microbiota. Curr Pharm Des. 2020; 26(25): 2951–61. DOI: 10.2174/1381612826666200420144128. PMID: 32310042.
12. Gomaa E.Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. Antonie Van Leeuwenhoek. 2020; 113(12): 2019–40. DOI: 10.1007/s10482-020-01474-7. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33136284.
13. Kim S., Jazwinski S.M. The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. Gerontology. 2018; 64(6): 513–20. DOI: 10.1159/000490615. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30025401; PMCID: PMC6191326.
14. Roy Sarkar S., Banerjee S. Gut microbiota in neurodegenerative disorders. J Neuroimmunol. 2019; 328: 98–104. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.01.004. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30658292.
15. Yamashita T., Emoto T., Sasaki N., Hirata K.I. Gut Microbiota and Coronary Artery Disease. Int Heart J. 2016; 57(6): 663–71. DOI: 10.1536/ihj.16-414. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27818484.
16. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital Anxiety and Depression Scale. Acta. Psychiatr. Scand. 1983; 67: 361–70.