

**КАПКАЕВА Р. Х., КУЗНЕЦОВА Р. Ю.,
МАТВЕЕВА Л. В., МИШАНИНА Л. С., МОСИНА Л. М.
ИЗМЕНЕНИЯ МУКОЗАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ ЖЕЛУДКА
И ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА**

Аннотация. При обследовании больных с обострением язвенной болезни желудка определяли частоту высеваемости, количество микроорганизмов желудка и толстого кишечника до и после терапии в сравнении с аналогичными показателями здоровых лиц. Признаки дисбактериоза толстого кишечника у больных при лечении обострения выявлялись на 25% чаще и требовали коррекции.

Ключевые слова: язвенная болезнь, микробиота, *Helicobacter pylori*.

**KAPKAJEVA R. KH., KUZNETSOVA R. YU.,
MATVEEVA L. V., MISHANINA L. S., MOSINA L. M.
CHANGES IN MUCOSAL MICROBIOTA OF STOMACH
AND COLON AT GASTRIC ULCER**

Abstract. The examination of patients with active gastric ulcer determined the isolation rate and number of microorganisms in the stomach and large intestine before and after treatment in comparison with similar indicators of healthy individuals. Signs of dysbiosis of the large intestine in patients during the treatment of acute exacerbations were identified 25% more often and required correction.

Keywords: gastric ulcer, microbiota, *Helicobacter pylori*.

В структуре заболеваний гастродуоденальной зоны (ГДЗ) доля язвенной болезни (ЯБ) весьма значима. Считается [4], что доброкачественные язвы желудка являются, возможно, предраковыми состояниями с риском малигнизации < 5 %.

Рядом ученых [1–3; 5] выявлена связь распространенности ЯБ желудка с инфицированностью *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Имеются данные, указывающие на повышенный риск развития ЯБ желудка у лиц, инфицированных *sagA*⁺-штаммами *H. pylori* по сравнению с инфицированными *sagA*⁻-штаммами [2; 5].

Целью исследования стала оценка состава микробиоценоза желудка и кишечника у больных ЯБ желудка.

Материал и методы. При получении информированного согласия обследовали 42 больных ЯБ желудка и 40 клинически здоровых добровольцев без признаков обострения заболеваний ГДЗ, вошедших в контрольную группу.

У обследованных лиц при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) проводили забор гастробиоптатов для патогистологического и микробиологического исследования.

Фекалии для микробиологического исследования на дисбиоз собирали дважды: при поступлении и на 10-й день терапии и доставляли в лабораторию в течение 1–1,5 часов после взятия пробы.

Определение уреазной активности *H. pylori* в биоптатах СОЖ проводили при помощи тест-системы ХЕЛПИЛ® (Бланк) (ООО «АМА», Россия).

Экспресс-диагностика хеликобактериоза дыхательным методом проводилась с применением тест-системы ХЕЛИК® с индикаторной трубкой (ООО «АМА», Россия).

Мукозную микробиоту желудка изучали микроскопическим (окраска по Граму, Романовскому-Гимзе) и микробиологическим методом. Количественный посев производили на плотные и жидкие питательные среды с целью обнаружения микроорганизмов. Количество бактерий и грибов определяли путем подсчета колониеобразующих единиц в 1 г материала (КОЕ/г) с учетом массы, количества посевного материала и разведения.

Исследование микробиоты фекалий проводили после пробоподготовки путем посева на питательные среды для культивирования соответствующих микроорганизмов. Учет посевов включал макро- и микроскопическое изучение изолированных колоний, их подсчет и пересев материала из типичных колоний для идентификации чистой культуры. Подсчет колоний микроорганизмов на плотных питательных средах проводили с учетом степени разведения фекалий.

Результаты. При микроскопии мазков-отпечатков гастробиоптатов в контрольной группе хеликобактерии определялись у 40 % обследованных, клетки дрожжеподобных грибов не обнаруживались, у обследованных больных хеликобактерии выявлялись в 69 %, грибы рода *Candida* – в 16,7 % случаев.

У здоровых лиц при посеве гастробиоптатов с пристеночной слизью на питательные среды наиболее часто определялись *Staphylococcus epidermidis* (в 60 %), *Streptococcus* spp. (в 50 %), *Lactobacillus* spp. (в 47,5 %), *Bifidobacterium* spp. (в 45 %), *H. pylori* (в 40 %), *Escherichia coli* (в 40 % случаев). Реже высевались *Corynebacterium* spp. (в 22,5 %), *Candida* spp. (в 20 %), *Micrococcus* spp. (в 17,5 %). Наименьшая частота высеваемости определялась у *Actinomyces* spp., *Neisseria* spp. – в 5 % случаев, *Staphylococcus aureus* – в 2,5 % случаев.

У больных с обострением ЯБ желудка превалировала встречаемость *Staphylococcus epidermidis* (в 78,6 %), *H. pylori* (в 69 %), *Streptococcus* spp. (в 59,5 %), *Candida* spp. (в 40,5 %). У трети больных высевались *Corynebacterium* spp. и *Staphylococcus aureus*, у 31 % – *Lactobacillus* spp., *Micrococcus* spp. Частота высеваемости *Escherichia coli* составила 26,2 %, *Bifidobacterium* spp. – до 9,5 %, *Neisseria* spp. – 7,14%. Встречаемость *Actinomyces* spp.

возросла относительно контрольной группы на 11,7 %. Микробиотические изменения были более выражены при тяжелом течении ЯБ с частыми рецидивами и дисплазией слизистой оболочки желудка (СОЖ).

У здоровых лиц наибольшие количества определялись у *Escherichia coli* (3,87 lg КОЕ/г), *Lactobacillus* spp. (3,71 lg КОЕ/г), *Streptococcus* spp. (3,68 lg КОЕ/г), *H. pylori* (3,65 lg КОЕ/г), *Corynebacterium* spp. (3,41 lg КОЕ/г), *Staphylococcus epidermidis* (3,27 lg КОЕ/г). В меньших количествах высевались *Candida* spp. (2,89 lg КОЕ/г), *Bifidobacterium* spp. (2,80 lg КОЕ/г), *Neisseria* spp. (2,78 lg КОЕ/г). Наименьшие количества определялись у *Micrococcus* spp. (2,45 lg КОЕ/г), *Actinomyces* spp. (2,39 lg КОЕ/г), *Staphylococcus aureus* (2,3 lg КОЕ/г). Высеваемость *H. pylori* в достаточно большом количестве у 40 % здоровых лиц свидетельствует о представительстве его в нормомикробиоценозе желудка. Признаки дисбиоза гастродуоденальной зоны не наблюдались.

У больных в наибольших количествах высевались *Staphylococcus epidermidis* (3,72±0,42 lg КОЕ/г), *H. pylori* (3,26±0,31 lg КОЕ/г) и *Streptococcus* spp. (2,89±0,38 lg КОЕ/г), что было значительно больше значений контрольной группы ($p < 0,001-0,05$). *Candida* spp. высевались в количестве (1,79±0,21 lg КОЕ/г), превышающем значения здоровых лиц на 203,4 % ($p < 0,001$). Количество *Corynebacterium* spp. (1,24±0,10 lg КОЕ/г) и *Micrococcus* spp. (0,91±0,08 lg КОЕ/г) было больше среднего уровня контрольной группы на 117,5 % ($p < 0,001$). *Staphylococcus aureus* высевались в количестве (1,22±0,14 lg КОЕ/г), превышающем значения здоровых лиц в 20 раз ($p < 0,001$). Количество *Lactobacillus* spp. (1,17±0,13 lg КОЕ/г) было меньше, чем в контрольной группе на 29,9 % ($p < 0,05$). Уровень *Escherichia coli* (1,14±0,13 lg КОЕ/г) был меньше значений контрольной на 26,9 % ($p < 0,05$). Количество *Actinomyces* spp. (0,51±0,06 lg КОЕ/г) превышало данные здоровых лиц на 325 % ($p < 0,001$). *Neisseria* spp. высевались в количестве (0,28±0,04 lg КОЕ/г), 2-кратно превышающем значения контрольной группы. Минимальное количество в группе определялось у *Bifidobacterium* spp. – 0,18±0,03 lg КОЕ/г, что было меньше значений контрольной группы на 85,7 % ($p < 0,001$). В итоге у 33 (78,5 %) больных с обострением ЯБ желудка выявлены признаки дисбактериоза ГДЗ: I степени – у 59,5 % больных, II степени – у 19 % больных.

При посеве фекалий на питательные среды в контрольной группе наиболее часто определялись *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., типичные *Escherichia coli* (в 100 % случаев). Реже высевались *Enterococcus* spp. (в 80 %), *Clostridium* spp. (в 45 % случаев). Наименьшая частота высеваемости определялась у лактозонегативных *Escherichia coli* и *Staphylococcus epidermidis* (в 17,5 %). Наибольшие количества определялись у *Bifidobacterium* spp. (9,472±0,56 lg КОЕ/г), типичных *Escherichia coli* (7,835±0,31 lg КОЕ/г),

Lactobacillus spp. ($6,92 \pm 0,45$ lg КОЕ/г). У 32 обследованных высевались *Enterococcus* spp. в количестве $6,042 \pm 0,35$ lg КОЕ/г (в среднем по группе – $4,833 \pm 0,3$ lg КОЕ/г), у 18 – *Clostridium* spp. в количестве $3,321 \pm 0,22$ lg КОЕ/г (в среднем по группе – $1,494 \pm 0,12$ lg КОЕ/г), у 7 – лактозонегативные *Escherichia coli* в количестве $4,293 \pm 0,26$ lg КОЕ/г (в среднем по группе – $0,751 \pm 0,08$ lg КОЕ/г). Наименьшие количества определялись у *Staphylococcus epidermidis*: у 7 (17,5%) – $2,623 \pm 0,20$ lg КОЕ/г, в среднем по группе – $0,459 \pm 0,06$ lg КОЕ/г. Рост на питательных средах условно-патогенных микроорганизмов *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., коагулазопозитивных *Staphylococcus aureus*, дрожжеподобных грибов рода *Candida* не отмечался. Таким образом, у здоровых лиц признаки дисбиоза кишечника не наблюдались.

У больных микробиотические изменения были более выражены при тяжелом течении ЯБ желудка с частыми рецидивами и дисплазией СОЖ. *Bifidobacterium* spp. в нормальных количествах высевались лишь у 30 (71,4 %) больных – $8,433 \pm 0,70$ lg КОЕ/г, в сниженных – у 9 (21,4 %) – $7,185 \pm 0,56$ lg КОЕ/г, в резко сниженных – у 3 (7,14 %) – $6,286 \pm 0,42$ lg КОЕ/г. *Lactobacillus* spp. в нормальных количествах высевались лишь у 27 (64,3 %) больных – $7,821 \pm 0,65$ lg КОЕ/г, в сниженных – у 10 (23,8 %) – $6,578 \pm 0,51$ lg КОЕ/г, в резко сниженных – у 5 (11,9 %) – $5,101 \pm 0,43$ lg КОЕ/г, в среднем по группе – $7,201 \pm 0,58$ lg КОЕ/г. Типичные эшерихии в нормальных количествах высевались у 36 (85,7 %) больных – $7,85 \pm 0,49$ lg КОЕ/г, в сниженных – у 2 (4,8 %) – $5,951 \pm 0,37$ lg КОЕ/г, в повышенных – у 4 (9,5 %) – $9,256 \pm 0,56$ lg КОЕ/г, в среднем по группе – $7,894 \pm 0,48$ lg КОЕ/г. Лактозонегативные *Escherichia coli* выделялись у 10 (23,8 %) больных в количестве $4,353 \pm 0,29$ lg КОЕ/г, в среднем по группе их содержание составило $1,036 \pm 0,11$ lg КОЕ/г, что на 37,9 % ($p < 0,05$) превысило значения контрольной группы. Микроорганизмы *Enterococcus* spp. в нормальных количествах высевались у 34 (81 %) больных – $7,385 \pm 0,47$ lg КОЕ/г, в сниженных – у 3 (7,14 %) – $5,165 \pm 0,23$ lg КОЕ/г, в повышенных – у 1 (2,4 %) – $9,079$ lg КОЕ/г, в среднем по группе – $6,563 \pm 0,51$ lg КОЕ/г, что на 35,7 % ($p < 0,01$) превысило значения контрольной группы. Встречаемость и количественный уровень клостридий в толстом кишечнике значительно увеличились при язвенном процессе: у 33 (78,6 %) – $3,085 \pm 0,25$ lg КОЕ/г, у 9 (21,4 %) – $5,573 \pm 0,38$ lg КОЕ/г, в среднем по группе – $3,618 \pm 0,32$ lg КОЕ/г, что на 142,2 % ($p < 0,001$) превысило значения контрольной группы. *Staphylococcus epidermidis* в нормальных количествах высевались у 27 (64,3 %) больных – $2,879 \pm 0,23$ lg КОЕ/г, в повышенных – у 4 (9,5 %) – $4,355 \pm 0,29$ lg КОЕ/г, в среднем по группе – $2,266 \pm 0,19$ lg КОЕ/г, что пятикратно ($p < 0,001$) превысило значения здоровых лиц. Коагулазопозитивные *Staphylococcus aureus* выделялись у 4 (9,5 %) больных в количестве $3,345 \pm 0,31$ lg КОЕ/г, в среднем по группе их уровень составил $0,319 \pm 0,05$ lg КОЕ/г. Грибы рода *Candida* в нормальных количествах высевались у 12 (28,6 %) больных – $3,117 \pm 0,26$ lg КОЕ/г, в повышенных – у 10 (23,8 %) –

4,623±0,33 lg КОЕ/г, в среднем по группе – 1,991±0,18 lg КОЕ/г. Условно-патогенные микроорганизмы *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. выделялись у 1 больного в количестве 4,699 и 4,602 lg КОЕ/г соответственно. Таким образом, у больных с обострением ЯБ желудка выявлялся дисбактериоз толстого кишечника: у 16,7 % больных – I степень, у 4,76 % – II степень, у 7,14 % – III степень.

На фоне эрадикационной и антисекреторной терапии *Bifidobacterium* spp. в нормальных количествах стали высеваться реже – у 27 (64,3 %) больных – 8,340±0,66 КОЕ/г, чаще в сниженных – у 10 (23,8 %) – 7,171±0,54 lg КОЕ/г, в резко сниженных – у 5 (11,9 %) – 6,175±0,40 lg КОЕ/г, в среднем по группе – 7,804±0,62 lg КОЕ/г. *Lactobacillus* spp. повторяли динамику бифидобактерий: в нормальных количествах высевались у 25 (59,5 %) больных – 7,395±0,59 lg КОЕ/г, в сниженных – у 11 (26,2 %) – 6,497±0,48 lg КОЕ/г, в резко сниженных – у 6 (14,3 %) – 4,953±0,40 lg КОЕ/г, в среднем по группе – 6,811±0,53 lg КОЕ/г. Типичные эшерихии в нормальных количествах высевались у 36 (85,7 %) больных – 7,773±0,52 lg КОЕ/г, в сниженных – у 1 (2,4 %) – 5,699 lg КОЕ/г, в повышенных – у 5 (11,9 %) – 9,359±0,58 lg КОЕ/г, в среднем по группе – 7,912±0,54 lg КОЕ/г. Лактозонегативные *Escherichia coli* выделялись у 11 (26,2 %) больных в количестве 4,577±0,30 lg КОЕ/г, в среднем по группе их содержание составило 1,199±0,13 lg КОЕ/г. *Enterococcus* spp. в нормальных количествах высевались у 33 (78,6 %) больных – 7,266±0,43 lg КОЕ/г, в сниженных – у 6 (14,3 %) – 5,105±0,24 lg КОЕ/г, в среднем по группе – 6,438±0,32 lg КОЕ/г. Встречаемость и количественный уровень клостридий в толстом кишечнике значительно увеличились на фоне терапии: лишь у 23 (54,8 %) выделялись в нормальных количествах – 3,416±0,28 lg КОЕ/г, у 19 (45,2 %) в повышенных – 5,649±0,36 lg КОЕ/г, в среднем по группе – 4,426±0,32 lg КОЕ/г, что на 1,046 lg КОЕ/г (30,9 %) ($p<0,05$) превысило значения показателя до лечения. *Staphylococcus epidermidis* в нормальных количествах высевались вдвое реже – у 14 (33,3 %) больных – 2,931±0,22 lg КОЕ/г, в повышенных чаще в 4,25 раза – у 17 (40,5 %) – 4,732±0,30 lg КОЕ/г, в среднем по группе – 2,892±0,24 lg КОЕ/г, что на 0,626 lg КОЕ/г (27,6 %) ($p<0,05$) превысило значения показателя до лечения. Коагулазопозитивные *Staphylococcus aureus* выделялись у тех же 4 (9,5 %) больных, но в большем количестве – 4,059±0,28 lg КОЕ/г, в среднем по группе – 0,387±0,05 lg КОЕ/г. Грибы рода *Candida* высевались чаще: в нормальных количествах – у 15 (35,7 %) больных – 3,147±0,25 lg КОЕ/г, в повышенных – у 17 (40,5 %) – 4,760±0,34 lg КОЕ/г, в среднем по группе – 3,051±0,29 lg КОЕ/г, что на 1,06 lg КОЕ/г (53,2 %) ($p<0,001$) превысило значения показателя до лечения. Условно-патогенные микроорганизмы *Klebsiella* spp. и *Proteus* spp. на фоне терапии также выделялись чаще: у 3 (7,14 %) и 2 (4,8 %) больных в количестве 4,839±0,25 и 4,801±0,23 lg КОЕ/г соответственно, превысив ($p<0,001$) в 3 и 2 раза количество до лечения. В итоге, у больных при лечении

обострения ЯБ желудка дисбактериоз толстого кишечника выявлялся чаще: у 16,7 % больных – I степень, у 7,14 % – II степень, у 11,9 % – III степень.

Таким образом, на фоне антисекреторной и эрадикационной терапии ЯБ желудка дисбиотические изменения в толстом кишечнике становились более выраженными: увеличивались высеваемость и количество клостридий, клебсиелл, протей, эпидермального стафилококка, кандид при тенденции к снижению бифидобактерий и лактобактерий. Выявленная динамика указывает на необходимость коррекции состава кишечной микробиоты при лечении больных ЯБ, что потенциально будет способствовать ускорению репарации язвенного дефекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Курусин В. М., Матвеева Л. В. Гендерные различия микробиоты желудка при заболеваниях гастродуоденальной зоны // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 126 (2). – С. 25–29.
2. Макаренко Е. В. Клиническое значение факторов патогенности *Helicobacter pylori* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – № 3. – С. 22–27.
3. Матвеева Л. В., Капкаева Р. Х., Мосина Л. М., Курусин В. М. Изменения пристеночной микробиоты желудка в зависимости от стадии атрофии слизистой оболочки на фоне активного воспалительного процесса // Медицинский альманах. – 2016. – № 1 (41). – С. 44–47.
4. Никишаев В. И., Врублевская Е. О., Лемко И. И. Эндоскопические классификации и комментарии к ним. – К.: Гамма Колір, 2004. – 32 с.
5. Чернявский В. И., Бирюкова С. В., Мартынов А. В., Смелянская М. В., Беляевская С. Ю., Перемот С. Д., Криворучко И. А., Романова М. В., Радченко А. А., Сейдаметов Р. Р. *Helicobacter pylori* - *Herpesviridae* ассоциации в этиопатогенезе неопластических поражений желудка. Современные аспекты изучения // Анналы Мечниковского института. – 2005. – № 1. – С. 48–62.