4. Kokkonen H, Soderstrom I, Rocklov J, et al. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2010; 62: 383-391.
5. Nasonov EL, Lila AM. Ingibiciya interlejkina-6 pri immunovospalitel›nyh revmaticheskih zabolevaniyah: dostizheniya, perspektivy i nadezhdy [Inhibition of interleukin-6 in immuno-inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects and hopes]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Scientific and practical rheumatology]. 2017; 55 (6): 590-599.
6. Hashizume M, Mihara M. The roles of interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Arthritis. 2011; 2011: 765624.
7. Edwards CJ, Williams E. The role of interleukin 6 in rheumatoid arthritis. Osteoporos Int. 2010; 21 (8): 1287-1293.
8. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. Rheumatology (Oxford). 2010; 49 (1): 15-24.
9. Cullis J. Anaemia of chronic disease. Clin Med. 2013; 13 (2): 193-196.
10. Möller B, Scherer A, Förger F, et al. Anaemia may add information to standardised disease activity assessment to predict radiographic damage in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 691–696.
11. Van Santen S, van Dongen-Lases EC, de Vegt F, Laarakkers CM, van Riel PL, van Ede AE, Swinkels DW. Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. Arthritis Rheum. 2011; 63 (12): 3672-3680.
12. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. Maedica (Buchar). 2010; 5 (4): 286-291.
13. Schoels M, van der Heijde D, Breedveld F, et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systemic literature review and metaanalysis informing a consensus statement. Ann Rheum Dis. 2013; 72 (4): 583-589.
14. Harten P. Reducing toxicity of methotrexate with folic acid. Z Rheumatol. 2005; 5: 353-358.
15. Prouse PJ, Shawe D, Gumpel JM. Macrocytic anaemia in patients treated with sulphasalazine for rheumatoid arthritis. Br Med J. 1986; 293 (6559): 1407.
16. Geiger C, Foller M, Herrlinger KR, et al. Azathioprine-induced suicidal erythrocyte death. Inflamm Bowel Dis. 2008; 8: 1027-1032.
17. Geppe NA, Podchernyaeva NS, Lyskina GA, ed. Rukovodstvo po detskoj revmatologii [Pediatric Rheumatology Guide]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2011; 720 p.

© Д.Д. Сафина, С.Р. Абдулхаков, М.И. Маркелова, Т.В. Григорьева, Д.Р. Хуснутдинова, Е.А. Булыгина, С.Ю. Маланин, И.Ю. Васильев, М.Н. Синягина, Р.А. Абдулхаков, 2020

УДК 616.33/.342-085.281.9-06:616.345-008.87-07 DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(1).46-53

ЭРАДИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ *HELICOBACTER PYLORI* И МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

САФИНА ДИЛЯРА ДАМИРОВНА, *ORCID ID: 0000-0002-5985-3089; SCOPUS Author ID: 56290414000; младший научный сотрудник OpenLab «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: diliarik@yandex.ru*

АБДУЛХАКОВ САЙЯР РУСТАМОВИЧ, *ORCID ID: 0000-0001-9542-3580; SCOPUS Author ID: 8042571200; канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник OpenLab «Генные и клеточные технологии», зав. кафедрой фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18; ассистент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: sayarabdul@yandex.ru*

МАРКЕЛОВА МАРИЯ ИВАНОВНА, *ORCID ID: 0000-0001-7445-2091; SCOPUS Author ID: 57188689882; младший научный сотрудник OpenLab «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: mimarkelova@gmail.com*

ГРИГОРЬЕВА ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА, *ORCID ID: 0000-0001-5314-7012; SCOPUS Author ID: 56310630200; канд. биол. наук, старший научный сотрудник OpenLab «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: tatabio@inbox.ru*

ХУСНУТДИНОВА ДИЛЯРА РАШИДОВНА, *ORCID ID: 0000-0002-9982-9059; SCOPUS Author ID: 57188680130; главный инженер проекта Междисциплинарного центра протеомных исследований Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: dilyahusn@gmail.com*

БУЛЫГИНА ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, *ORCID ID: 0000-0003-3458-1176; SCOPUS Author ID: 55933685100; научный сотрудник OpenLab «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: boulygina@gmail.com*

МАЛАНИН СЕРГЕЙ ЮРЬЕВИЧ*, ORCID ID: 0000-0002-3343-4441; SCOPUS Author ID: 36020345300; канд. биол. наук, главный инженер проекта Междисциплинарного центра протеомных исследований Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: sergen83@mail.ru*

ВАСИЛЬЕВ ИЛЬЯ ЮРЬЕВИЧ, *ORCID ID: 0000-0001-7799-1728; SCOPUS Author ID: 39360974315; младший научный сотрудник OpenLab «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: u0412u0418u042e@gmail.com*

СИНЯГИНА МАРИЯ НИКОЛАЕВНА, *ORCID ID: 0000-0002-8138-9235; SCOPUS Author ID: 57192356666; аспирант кафедры генетики, техник-проектировщик Междисциплинарного центра протеомных исследований Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: marias25@mail.ru*
АБДУЛХАКОВ РУСТАМ АББАСОВИЧ, *ORCID ID: 0000-0002-1509-6776; SCOPUS Author ID: 6506615710; докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России,Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: rustemabdul@mail.ru*

Реферат. Известно, что антибактериальная терапия приводит к нарушению состава микробиоты кишечника, что может негативно отразиться на здоровье человека. ***Цель исследования*** – определить исходный состав и влияние эрадикационной терапии *Helicobacter pylori (H.pylori)* на состав микробиоты толстой кишки у *H.pylori*-позитивных пациентов с различными заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. ***Материал и методы.*** В исследование были включены 102 *H.pylori*-позитивных пациента с наличием показаний к проведению эрадикационной терапии. Для анализа были использованы образцы кала пациентов до проведения эрадикационной терапии (102 пациента), сразу после (102 пациента) и через один месяц после завершения эрадикационной терапии (29 пациентов). Для изучения состава микробиоты кишечника был использован метод шотган-секвенирования (SOLiD 5500 Wildfire). ***Результаты и их обсуждение.*** До начала эрадикационной терапии в микробиоте кишечника *H.pylori*-позитивных пациентов наиболее широко были представлены бактерии фил: *Firmicutes* – (58,52±21,48)%, *Bacteroidetes* – (33,49±23,51)%, *Actinobacteria* – (3,08±6,34)%, *Proteobacteria* – (2,33±6,70)%, *Verrucomicrobia* – (0,89±2,43)%, археи филы *Euryarchaeota* – (0,76±2,16)%. Состав микробиоты кишечника у *H.pylori*-позитивных пациентов с различными заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта в случае большинства фил бактерий, вирусов, архей и эукариот был аналогичен. При анализе изменений состава микробиоты кишечника в зависимости от заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта было выявлено, что у пациентов с язвенной болезнью, хроническим поверхностным гастритом, ассоциированным с *H.pylori* (с клиническими проявлениями синдрома диспепсии), гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и лиц, у которых эрадикация была проведена с целью профилактики рака желудка, наиболее выраженные изменения наблюдались в отношении бактерий фил *Actinobacteria, Verrucomicrobia* (пациенты с язвенной болезнью, хроническим поверхностным гастритом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью) и *Firmicutes* (пациенты с язвенной болезнью), относительная представленность которых снижалась сразу после лечения (p<0,05). Через 4 нед после эрадикационной терапии в случае большинства заболеваний наблюдалось восстановление представленности бактерий основных фил практически до исходного уровня, за исключением пациентов с язвенной болезнью, у которых сохранялось снижение представленности *Actinobacteria* (p=0,001). ***Выводы.*** Таким образом, эрадикационная терапия *H.pylori* оказывает выраженное влияние на состав микробиоты кишечника. Некоторые изменения сохраняются спустя один месяц после завершения терапии.
Ключевые слова: микробиота толстой кишки, *H.pylori,* эрадикационная терапия *H.pylori*, шотган-секвенирование.
Для ссылки: Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori* и микробиота кишечника у пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Д.Д. Сафина, С.Р. Абдулхаков, М.И. Маркелова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 1. – С.46–53. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2020.13(1).46-53

HELICOBACTER PYLORI ERADICATION THERAPY AND GUT MICROBIOTA COMPOSITION IN PATIENTS WITH VARIOUS DISEASES OF UPPER GASTROINTESTINAL TRACT

SAFINA DILYARA D*., ORCID ID: 0000-0002-5985-3089; SCOPUS Author ID: 56290414000; junior researcher of «Gene and Cell Technologies» OpenLab of Institute of fundamental medicine and biology of Kazan (Volga region) Federal University, Russia, 420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18, e-mail: diliarik@yandex.ru*
ABDULKHAKOV SAYAR R., *ORCID ID: 0000-0001-9542-3580; SCOPUS Author ID: 8042571200; C. Med. Sci., associate professor, senior researcher of «Gene and Cell Technologies» OpenLab, Head of the Department of fundamentals of clinical medicine of Institute of fundamental medicine and biology of Kazan (Volga region) Federal University, Russia, 420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18; assistant of professor of the Department of general medical practice and outpatient therapy of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: sayarabdul@yandex.ru*
MARKELOVA MARIA I., *ORCID ID: 0000-0001-7445-2091; SCOPUS Author ID: 57188689882; junior researcher of «Omics Technologies» OpenLab og Institute of fundamental medicine and biology of Kazan (Volga region) Federal University, Russia, 420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18, e-mail: mimarkelova@gmail.com*
GRIGORYEVA TATIANA V., *ORCID ID: 0000-0001-5314-7012; SCOPUS Author ID: 56310630200; C. Biol. Sci., senior researcher of «Omics Technologies» OpenLab of Institute of fundamental medicine and biology of Kazan (Volga region) Federal University, Russia, 420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18, e-mail: tatabio@inbox.ru*
KHUSNUTDINOVA DILYARA R., *ORCID ID: 0000-0002-9982-9059; SCOPUS Author ID: 57188680130; Head project engineer of Interdisciplinary center for proteomic research of Institute of fundamental medicine and biology of Kazan (Volga region) Federal University, Russia, 420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18, e-mail: dilyahusn@gmail.com*
BULYGINA EUGENIA A., *ORCID ID: 0000-0003-3458-1176; SCOPUS Author ID: 55933685100; researcher of «Omics Technologies» OpenLab of Institute of fundamental medicine and biology of Kazan (Volga region) Federal University, Russia, 420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18, e-mail: boulygina@gmail.com*
MALANIN SERGEY YU., *ORCID ID: 0000-0002-3343-4441; SCOPUS Author ID: 36020345300; C. Biol. Sci., Head project engineer of Interdisciplinary center for proteomic research of Institute of fundamental medicine and biology of Kazan (Volga region) Federal University, Russia, 420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18, e-mail: sergen83@mail.ru*

VASILYEV ILYA YU., *ORCID ID: 0000-0001-7799-1728; SCOPUS Author ID: 39360974315; junior researcher of «Omics Technologies» OpenLab of Institute of fundamental medicine and biology of Kazan (Volga region) Federal University, Russia, 420008, Kazan, Kremlevskaya, 18, e-mail: u0412u0418u042e@gmail.com*
SINIAGINA MARIA N., *ORCID ID: 0000-0002-8138-9235; SCOPUS Author ID: 57192356666; detailer of Interdisciplinary center for proteomic research of Institute of fundamental medicine and biology of Kazan (Volga region) Federal University, Russia, 420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18, e-mail: marias25@mail.ru*
ABDULKHAKOV RUSTAM A., *ORCID ID: 0000-0002-1509-6776; SCOPUS Author ID: 6506615710; D. Med. Sci., professor of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: rustemabdul@mail.ru*

Abstract. ***Aim of the study*** was to determine initial gut microbiota composition, as well as assess effect of *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) eradication on the gut microbiota composition in *H.pylori*-positive patients with various diseases of the upper gastrointestinal tract. ***Material and methods.*** One hundred and two 102 *H.pylori*-positive patients were included into the study. Stool samples before eradication (102 samples), immediately after (102 samples) and one month after eradication (29 samples) therapy were collected. Gut microbiota composition was analyzed using shotgun metagenomic sequencing (SOLiD 5500 Wildfire platform). ***Results and discussion.*** Most widely represented bacterial phyla in the gut microbiota of *H.pylori*-positive patients before eradication therapy were *Firmicutes* – (58,52±21,48)%, *Bacteroidetes* – (33,49±23,51)%, *Actinobacteria* – (3,08±6,34)%, *Proteobacteria* – (2,33±6,70)%, *Verrucomicrobia* – (0,89±2,43)%, and *Euryarchaeota* archaeal phyla – (0,76±2,16)%. The gut microbiota composition was similar in case of most bacterial phyla, viruses, archaea, and eukaryotes in *H.pylori*-positive patients with various diseases of the upper gastrointestinal tract. Analysis of gut microbiota composition changes depending on diseases of the upper gastrointestinal tract revealed that in patients with ulcer (UI), chronic *H.pylori*-associated gastritis (with clinical manifestations of dyspepsia) (ChG), gastroesophageal reflux disease (GERD) and those in whom eradication was performed for the prevention of gastric cancer the most pronounced changes were observed in abundance of *Actinobacteria, Verrucomicrobia* (patients with UI, ChG, GERD) and *Firmicutes* (patients with UI), which relative representation decreased immediately after treatment (p<0,05). Four weeks after eradication therapy abundance of most bacterial phyla almost completely returned to the initial level in case of most diseases, except the ulcer disease patients with UI who still had a decreased representation of *Actinobacteria* (p=0,001). ***Conclusion.*** Thus, *H.pylori* eradication therapy causes significant changes of the gut microbiota composition. Some changes persist even one month after completion of eradication therapy.
Key words: gut microbiota, *H.pylori, H.pylori* eradication therapy, shotgun sequencing.
For reference: Safina DD, Abdulhakov SR, Markelova MI, Grigoryeva TV, Khusnutdinova DR, Bulygina EA, Malanin SYu, Vasilyev IYu, Siniagina MN, Abdulhakov RA. *Helicobacter pylori* eradication therapy and gut microbiota composition in patients with various diseases of upper gastrointestinal tract. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (1): 46-53. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2020.13(1).46-53.

Введение. В соответствии с положениями V Маастрихтского и Киотского консенсусов, рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации эрадикация *H.pylori* является обязательной при наличии таких заболеваний, как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, атрофический гастрит, MALT-ома, состояние после резекции желудка по поводу рака, а также у близких родственников больных раком желудка. Более того, в настоящее время есть основания полагать, что эрадикация *H.pylori,* в том числе у «бессимптомных» лиц, является наиболее эффективной мерой профилактики рака желудка [1, 2, 3]. Известно, что антибактериальная терапия приводит к изменениям и нарушению состава микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека, что было показано при помощи культуральных и молекулярно-генетических методов исследования [4]. Однако результаты этих работ весьма противоречивы и неоднозначны. В связи с этим актуальным становится изучение вопросов безопасности эрадикационной терапии *H.pylori*. Актуальность и необходимость изучения этих аспектов подтверждается положением V Маастрихтского консенсуса, в котором указывается, что решение проблем, связанных с долгосрочным влиянием эрадикации *H.pylori* на состав микробиоты кишечника, требует проведения дополнительных исследований [1]. ***Целью*** настоящего исследования было определить исходный состав и влияние эрадикационной терапии *Helicobacter pylori (H.pylori)* на состав микробиоты толстой кишки у *H.pylori*-позитивных пациентов с различными заболеваниями верхних отделов ЖКТ.

Материал и методы. Было проведено открытое исследование, одобренное локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (протокол № 3 от 20.04.2015). Отбор пациентов в исследование проводили в соответствии с разработанными критериями включения/невключения. Критерии включения: пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет; наличие проведенной процедуры эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и определения *H.pylori* одним или несколькими методами в течение одного месяца до момента включения в исследование; добровольное согласие пациента на участие в исследовании, подтвержденное подписанием формы информированного согласия; добровольное согласие пациента соблюдать одинаковый рацион питания в течение периода участия в исследовании. Критерии невключения: пациенты, у которых по результатам ЭГДС обнаружены полипы или злокачественное образование желудка; наличие в анамнезе сопутствующих состояний и заболеваний, которые могут привести к выраженным изменениям состава микробиоты кишечника: воспалительные заболевания кишечника; синдром мальабсорбции, наличие у пациента ожирения и

др.; проведение эрадикационной терапии *H.pylori* в анамнезе; прием некоторых лекарственных средств (иммуносупрессивные препараты, цитостатики, глюкокортикостероиды, антибактериальные препараты, пребиотики, пробиотики, регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов) в течение трех месяцев до момента включения в исследование.

На первичном визите всем пациентам проводили обследование, включавшее сбор анамнеза и физикальное исследование. Всем *H.pylori*-позитивным пациентам с наличием показаний к эрадикации *H.pylori* назначали эрадикационную терапию первой линии: эзомепразол 20 мг, кларитромицин 500 мг, амоксициллин 1000 мг, висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день, внутрь, в течение 14 дней. Контроль эффективности эрадикационной терапии осуществляли не ранее чем через 4 нед после завершения терапии *с* помощью иммунохроматографического неинвазивного экспресс-теста для выявления антигенов *H.pylori* в кале (H&R *H.pylori-тест,* Vegal Farmaceutica S.L.). Забор образцов кала *у H.pylori*-позитивных пациентов проводили по следующей схеме: 1) до начала эрадикационной терапии для определения исходного состава микробиоты кишечника (точка I, *n*=102); 2) после окончания эрадикационной терапии [через 14 (+3) дней от начала эрадикационной терапии] для изучения влияния эрадикационной терапии на состав микробиоты кишечника (точка II, *n*=102); 3) через 4 нед (+5 дней) после окончания лечения для изучения долгосрочного влияния эрадикационной терапии *H.pylori* на состав микробиоты кишечника (точка III, *n*=29). Пациенты проводили сбор кала в одноразовые пластиковые контейнеры, в этот же день образцы замораживали и хранили при температуре –80°С до проведения метагеномного анализа. Нуклеотидная последовательность выделенной ДНК была установлена методом шотган секвенирования с использованием высокопроизводительного секвенатора SOLiD 5500 Wildfire, Applied Biosystems (США) [5].

Анализ состава микробиоты кишечника оценивался в группах пациентов с язвенной болезнью (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), хроническим поверхностным гастритом, ассоциированным с *H.pylori* (с клиническими проявлениями синдрома диспепсии) (ХГ), атрофическим гастритом (АтГ), с сочетанием ЯБ ДПК и ГЭРБ, с сочетанием ГЭРБ и ХГ и в группе пациентов, которым эрадикационная терапия *H.pylori* была проведена с целью профилактики рака желудка (хронический поверхностный гастрит, ассоциированный с *H.pylori*, без клинических проявлений).

Для статистического анализа были использованы непараметрические методы – U-критерий Манна – Уитни с поправкой на множественное сравнение Бенджамини – Хохберга; при значении $p<0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии различий в сравниваемых группах.

Результаты и их обсуждение. В исследование были включены 102 *H.pylori*-позитивных пациента, (62 женщины и 40 мужчин), полностью завершивших курс эрадикационной терапии, в возрасте от 19 до 64 лет; средний возраст составил 40 (IQR31,00:48,00) лет. Определение наличия *H.pylori* проводилось одним или несколькими методами в течение одного месяца до момента включения в исследование. Показания для проведения эрадикационной терапии были определены согласно международным и отечественным рекомендациям [1, 6, 7, 8, 9, 10]. В настоящем исследовании в группе *H.pylori*-позитивных пациентов язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) была выявлена у 22 (21,6%) пациентов, язвенная болезнь (ЯБ) желудка – у 3 (2,9%) пациентов, хронический поверхностный гастрит, ассоциированный с *H.pylori* (с клиническими проявлениями синдрома диспепсии) (ХГ), – у 22 (21,6%) пациентов; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) была выявлена у 26 (25,5%) пациентов, им была проведена эрадикационная терапия *H.pylori* в связи с планируемым длительным приемом ИПП; диагноз атрофического гастрита (АтГ) был подтвержден морфологически у 5 (4,9%) пациентов. Кроме того, в группе пациентов с хроническим поверхностным гастритом, ассоциированным с *H.pylori* (без клинических проявлений), эрадикация *H.pylori* была проведена с позиции канцеропревенции 10 (9,8%) пациентам, дополнительно в 2,9% случаев (3 пациента) эрадикация была проведена близким родственникам больных раком желудка, у 7 (6,9%) пациентов было отмечено сочетание ЯБ ДПК и ГЭРБ, у 4 (3,9%) – сочетание ХГ и ГЭРБ. Эффективность эрадикационной терапии *H.pylori* у включенных в исследование пациентов составила 91,9% при проведении контроля эффективности лечения с помощью иммунохроматографического экспресс-теста для выявления антигенов *H.pylori* в кале. Приверженность к терапии в соответствии с протоколом исследования составила 94,4% (102 пациента полностью завершили лечение из 108 пациентов, начавших курс эрадикационной терапии). Ввиду наличия нежелательных явлений 6 пациентов не завершили эрадикационную терапию *H.pylori* в соответствии с протоколом исследования.

Таким образом, результаты настоящей работы подтверждают возможность применения стандартной тройной терапии с добавлением препарата висмута в течение 14 дней в регионе проведения исследования в качестве терапии первой линии.

Исходный состав микробиоты толстой кишки в группе *H.pylori*-позитивных пациентов до проведения эрадикационной терапии характеризовался следующими особенностями: наиболее широко были представлены бактерии фил *Firmicutes* – (58,52±21,48)%, *Bacteroidetes* – (33,49±23,51)%, *Actinobacteria* – (3,08±6,34)%, *Proteobacteria* – (2,33±6,70)%, *Verrucomicrobia* – (0,89±2,43)%, археи филы *Euryarchaeota* – (0,76±2,16)%; представленность вирусов составила (0,92±3,24)%, представлен-

ность бактерий других фил составила менее 0,006%, что соответствует данным литературы.

Так, в работе A.V. Tyakht et al. (2013) было показано, что у населения Российской Федерации наиболее представленными были бактерии филы *Firmicutes,* в меньшей степени – фил *Bacteroidetes, Verrucomicrobia, Actinobacteria, Proteobacteria* [11]. Таксономический состав микробиоты кишечника у *H.pylori*-позитивных пациентов с различными заболеваниями верхних отделов ЖКТ в случае большинства фил бактерий, вирусов, архей и эукариот был аналогичен, однако были выявлены отдельные статистически значимые различия в представленности ряда фил бактерий.

У пациентов с ЯБ до начала терапии представленность бактерий филы *Actinobacteria* была статистически значимо выше по сравнению с пациентами с АтГ – (3,49±4,29)% vs (0,59±0,46)%, *p*=0,0457 соответственно. У пациентов с АтГ представленность бактерий филы *Acidobacteria* была значимо меньше по сравнению с пациентами с ХГ – 0 vs (0,0059±0,4626)%, *p*=0,0453 соответственно. В то же время исходная представленность бактерий филы *Deinococcus Thermus* и вирусов *Viroids noname* была статистически значимо выше у пациентов с АтГ по сравнению с пациентами с ХГ – (0,0023±0,0052)% vs 0, *p*=0,0453 и (0,039±0,088)% vs 0, *p*=0,0452 соответственно. У пациентов с сочетанием ХГ и ГЭРБ представленность *Candidatus Saccharibacteria* была статистически значимо выше по сравнению с пациентами с ЯБ, ГЭРБ, ХГ [(0,0042)% vs 0, *p*=0,0001; (0,0042)% vs (0,0002±0,0011)%, *p*=0,0044; (0,0042)% vs (0,001±0,004)%, *p*=0,0145 соответственно], а также с пациентами, которым эрадикационная терапия *H.pylori* была проведена с целью профилактики рака желудка – (0,0042)% vs 0, *p*=0,0133. Представленность архей филы *Euryarchaeota* была статистически значимо меньше у пациентов с ГЭРБ, чем у пациентов с сочетанием ЯБ ДПК и ГЭРБ – (0,16±0,43)% vs (5,19±7,89)%, *p*=0,045 соответственно.

В рамках исследования проводилась оценка влияния эрадикационной терапии *H.pylori* на таксономический состав микробиоты кишечника сразу после лечения и через 4 нед после проведения эрадикационной терапии *H.pylori* в зависимости от типа патологии со стороны верхних отделов ЖКТ. Так, у пациентов с ЯБ сразу после лечения (точка II) наблюдалось статистически значимое снижение относительной представленности бактерий фил *Firmicutes* – (48,89±22,98)% vs (64,52±15,19)%, *p*=0,036; *Actinobacteria* – (0,79±1,56)% vs (3,49±4,29)%, *p*=0,002; *Verrucomicrobia* – (0,22±0,87)% vs (1,92±4,10)%, *p*=0,003 по сравнению с исходным значением (точка I). Через 4 нед после проведения эрадикационной терапии *H.pylori* (точка III) изменения сохранялись в случае бактерий филы *Actinobacteria,* представленность которых оставалась статистически значимо ниже исходного уровня – (0,17±0,11)% vs (3,49±4,29)%, *p*=0,001 *(рисунок)*.

Аналогичные изменения состава микробиоты кишечника на фоне эрадикационной терапии *H.pylori* были определены у пациентов с ХГ и ГЭРБ. Сразу после окончания лечения (точка II) по сравнению с исходным уровнем было отмечено статистически значимое снижение представленности бактерий фил *Actinobacteria* [(0,29±0,44)% vs (2,25±2,21)%, *p*=7E-05 и (0,33±0,45)% vs (5,58±12,16)%, *p*=5E-05] и *Verrucomicrobia* [(0,03±0,10)% vs (0,33±0,60)%, *p*=0,0003 и (0,06±0,25)% vs (0,72±1,50)%, *p*=0,037]. В группе пациентов, которым эрадикационная терапия *H.pylori* была проведена с целью профилактики рака желудка, представленность бактерий филы *Actinobacteria* была статистически значимо ниже сразу после завершения терапии (точка II) по сравнению с исходным уровнем – (0,11±0,08)% vs (0,90±1,01)%, *p*=0,045. При этом у данных пациентов статистически значимых изменений в представленности бактериальных фил через 4 нед после завершения лечения (точка III) по сравнению с исходным уровнем не было выявлено (см. рисунок).

Таким образом, при анализе изменений микробиоты кишечника в зависимости от заболеваний верхних отделов ЖКТ было выявлено, что у пациентов с ЯБ, ХГ, ГЭРБ и лиц, у которых эрадикация была проведена с целью профилактики рака желудка, наиболее выраженные изменения наблюдались в отношении бактерий фил *Actinobacteria, Verrucomicrobia* (пациенты с ЯБ, ХГ, ГЭРБ) и *Firmicutes* (пациенты с ЯБ), относительная представленность которых снижалась после лечения (точка II). Через 4 нед после эрадикационной терапии в большинстве заболеваний наблюдалось восстановление представленности бактерий основных фил практически до исходного уровня, за исключением пациентов с ЯБ, у которых сохранялось снижение представленности *Actinobacteria* (см. рисунок).

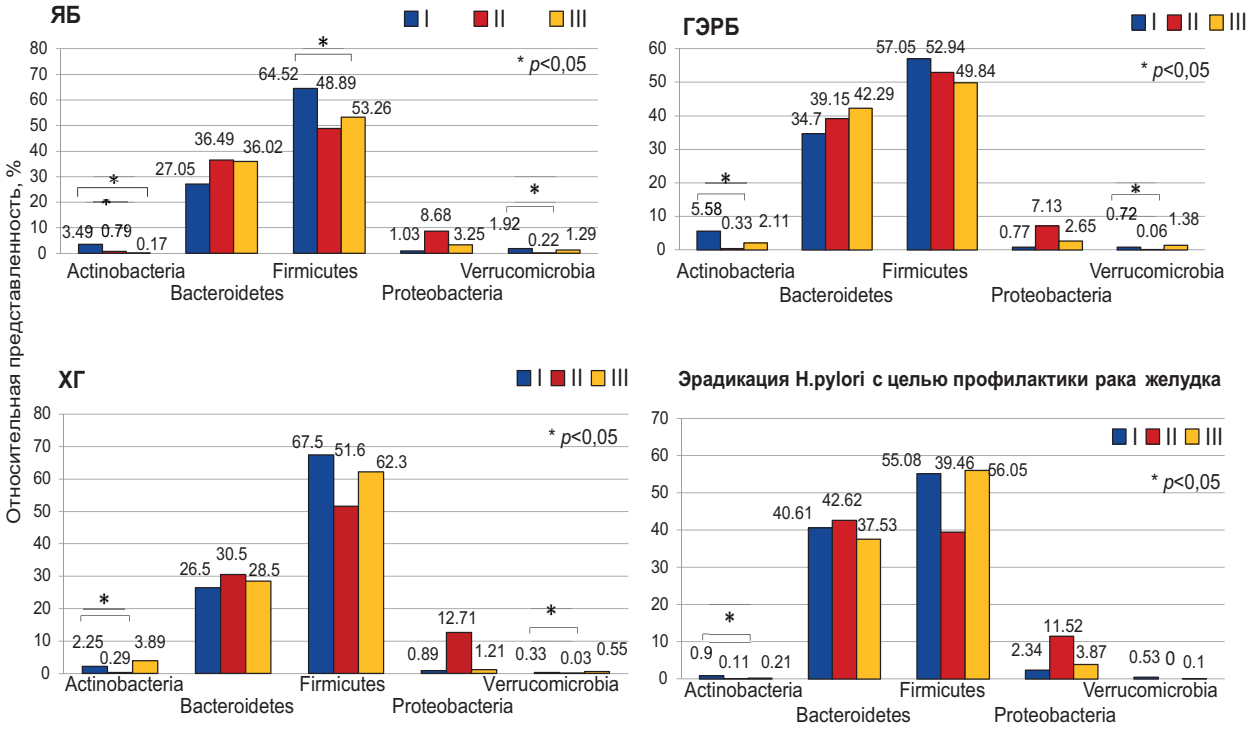
Принято считать, что микробиота ЖКТ восстанавливается примерно в течение одного месяца после приема антибиотиков [12], однако в ряде случаев этот процесс может занимать несколько месяцев [13, 14].

В настоящее время в опубликованной литературе имеются ограниченные сведения о наличии различий в составе микробиоты толстой кишки у пациентов при различных заболеваниях верхних отделов ЖКТ. Отличительной особенностью настоящего исследования был анализ исходного таксономического состава микробиоты кишечника у *H.pylori*-позитивных пациентов при различных заболеваниях верхних отделов ЖКТ: ЯБ желудка и ДПК, ГЭРБ, ХГ, АтГ; сочетание ЯБ ДПК и ГЭРБ; сочетание ГЭРБ и ХГ; в группе пациентов, которым эрадикационная терапия *H.pylori* была проведена профилактически с целью канцеропревенции (хронический поверхностный гастрит, ассоциированный с *H.pylori*, без клинических проявлений). Следуют отметить, что состав кишечной микробиоты у пациентов с различными заболеваниями верхних отделов ЖКТ практически не отличался от большинства фил бактерий, вирусов и эукариот; были выявлены отдельные статистически значимые различия в представленности некоторых фил бактерий.

В настоящем исследовании показано, что эрадикационная терапия *H.pylori* оказывает выраженное влияние на состав микробиоты толстой кишки, значимые изменения прослеживались в представленности отдельных фил бактерий. Наиболее выраженные изменения были выявлены сразу после окончания лечения и в бóльшей степени обусловлены снижением относительного количества представителей нормальной микробиоты кишечника и увеличением представленности условно-патогенных бактерий. В ряде случаев эти изменения имели тенденцию к возвращению к исходному уровню через 4 нед после завершения лечения.

Несмотря на важность и актуальность изучения влияния эрадикационной терапии *H.pylori* на состояние микробиоты кишечника, к настоящему времени недостаточно работ, в которых при помощи молекулярно-генетических тестов, в частности полногеномного секвенирования, изучалось влияние эрадикационной терапии *H.pylori* на состав кишечной микробиоты. В опубликованной литературе имеются отдельные исследования с различным дизайном и схемами эрадикации *H.pylori,* в которых изучалась кишечная микробиота при помощи молекулярно-генетических методов исследования [15, 16, 17, 18, 19, 20]. Следует также отметить, что результаты опубликованных в литературе исследований показывают, что во многих случаях наблюдается различный исходный состав микробиоты кишечника и разная динамика изменений кишечной микробиоты на фоне эрадикационной терапии. Разнонаправленная динамика может быть связана с различным возрастом и этническими особенностями пациентов. В настоящее исследование были включены *H.pylori*-позитивные пациенты в возрасте от 19 до 64 лет, средний возраст – 40 лет (IQR31,00:48,00), проживающие в г. Казани (Россия). Другими обстоятельствами, приводящими к отличию результатов, могут быть различный дизайн исследований, использованные схемы эрадикационной терапии, методология оценки, а также разные временны́е точки изучения состава кишечной микробиоты. Однако, несмотря на имеющиеся различия в результатах проведенных исследований, можно выявить следующие общие тенденции: сразу после эрадикационной терапии снижается разнообразие кишечной микробиоты, наблюдается ряд общих тенденций в изменении представленности бактерий, таких как снижение представленности нормальной микробиоты и увеличение представленности условно-патогенных бактерий.

Выводы. Таким образом, преобладающая часть различий таксономического состава микробиоты толстой кишки у пациентов с различными заболеваниями верхних отделов ЖКТ касается лишь некоторых фил бактерий, относящихся к «минорным» представителям кишечной микробиоты. На основании полученных результатов можно сделать вывод, *что* эрадикационная терапия *H.pylori* приводит *к* значимым изменениям состава



Относительная представленность фил бактерий и архей в метагеноме кишечника пациентов с заболеваниями верхних отделов ЖКТ на фоне эрадикационной терапии *H.pylori:*

точка I – *H.pylori*-позитивные пациенты до начала эрадикационной терапии; точка II – *H.pylori*-позитивные пациенты после окончания эрадикационной терапии [через 14 (+3) дней)] от начала эрадикационной терапии); точка III – *H.pylori*-позитивные пациенты через 4 нед (+5 дней) после окончания эрадикационной терапии; *p<0,05

микробиоты толстой кишки. В наибольшей степени изменения состава кишечной микробиоты наблюдаются сразу после завершения приема антибактериальных препаратов и в ряде случаев имеют тенденцию к возвращению к исходному уровню через 4 нед после завершения лечения.

Прозрачность исследования. *Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. *Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V / Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain [et al.] // Gut. – 2017. – Vol. 66 (1). – P.6–30.
2. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis / K. Sugano, J. Tack, E.J. Kuipers [et al.] // Gut. – 2015. – Vol. 64 (9). – P.1353–1367.
3. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 1, № 28.– С.55–70.
4. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing / L.Dethlefsen, S.Huse, M.L.Sogin, D.A.Relman// PLoS Biol. –2008. – Vol. 6 (11). – P.e280.
5. Analysis of the intestinal microbiota using SOLiD16S rRNA gene sequencing and SOLiD shotgun sequencing / S. Mitra, K. Forster-Fromme, A. Damms-Machado [et al.] // BMC Genomics. – 2013. – Vol. 14 (suppl 5). – P.S16.
6. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни / *В.Т.* Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 6. – С.40–54.
7. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.А. Шептулин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 1, № 27. – С.50–61.
8. Национальные рекомендации VI по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) / Л.Б. Лазебник, Е.И. Ткаченко, Д.И. Абдулганиева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 2 (138). – С.3–21.
9. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. 1, № 22. – С.87–89.
10. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV / Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain [et al.] // Gut. – 2012. – Vol. 61 (5). – P.646–664.
11. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia / A.V. Tyakht, E.S. Kostryukova, A.S. Popenko [et al.] // Nat. Commun. – 2013. – Vol. 4. – P.2469.
12. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly / M.J. Claesson, S. Cusack, O. O'Sullivan [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – Vol. 108, suppl. 1. – P.4586–4591.
13. *Dethlefsen, L.* Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation / L. Dethlefsen, D.A. Relman // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – Vol. 108, suppl. 1. – P.4554–4561.
14. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota / C. Jernberg, S. Löfmark, C. Edlund [et al.] // ISME J. – 2007. – Vol. 1 (1). – P.56–66.
15. Changes in the gut microbiota composition and the plasma ghrelin level in patients with *Helicobacter pylori*-infected patients with eradication therapy / H. Yanagi, A. Tsuda, M. Matsushima [et al.] // BMJ Open Gastro. – 2017. – Vol. 4 (1). – P.e000182.
16. *Helicobacter pylori* eradication causes perturbation of the human gut microbiome in young adults / T.W. Yap, H.M. Gan, Y.P. Lee [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11 (3). – P.e0151893.
17. *Helicobacter pylori* eradication with bismuth quadruple therapy leads to dysbiosis of gut microbiota with an increased relative abundance of Proteobacteria and decreased relative abundances of Bacteroidetes and Actinobacteria / P.I. Hsu, C.Y. Pan, J.Y. Kao [et al.] // Helicobacter. – 2018. – Vol. 23 (4). – P.e12498.
18. *Oh, B.* Changes in the functional potential of the gut microbiome following probiotic supplementation during Helicobacter pylori treatment / B. Oh, J.W. Kim, B.S. Kim // Helicobacter. – 2016. – Vol. 21 (6). – P.493–503.
19. Short-Term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome / H.E. Jakobsson, C. Jernberg, A.F. Andersson [et al.] // PLoS One. – 2010. – Vol. 5 (3). – P.e9836.
20. The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: an open-label, randomized clinical trial / L. Chen, W. Xu, A. Lee [et al.] // E. Bio. Medicine. – 2018. – Vol. 35. – P.87–96.

REFERENCES

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V. Florence Consensus Report. Gut. 2017; 66 (1): 6-30.
2. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut. 2015; 64 (9): 1353-1367.
3. Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoj associacii po diagnostike i lecheniyu infekcii Helicobacter pylori u vzroslyh [Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in adults]. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2018; 1 (28): 55-70.
4. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. PLoS Biol. 2008; 6 (11): e280.
5. Mitra S, Forster-Fromme K, Damms-Machado A, et al. Analysis of the intestinal microbiota using SOLiD16S rRNA gene sequencing and SOLiD shotgun sequencing. BMC Genomics. 2013; 14 (Suppl 5): S16.

6. Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL. Klinicheskie rekomendacii rossijskoj gastroenterologicheskoj associacii po diagnostike i lecheniyu yazvennoj bolezni [Clinical recommendations of the Russian gastroenterological association for the diagnosis and treatment of peptic ulcer]. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2016; 26 (6): 40-54.
7. Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoj associacii po diagnostike i lecheniyu funkcional'noj dispepsii [Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of functional dyspepsia]. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2017; 1 (27): 50-61.
8. Lazebnik LB, Tkachenko EI, Abdulganieva DI. Nacional'nye rekomendacii VI po diagnostike i lecheniyu kislotozavisimyh i associirovannyh s Helicobacter pylori zabolevanij (VI moskovskie soglasheniya) [National recommendations VI on the diagnosis and treatment of acid-dependent and associated with Helicobacter pylori diseases (VI Moscow agreements)]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and clinical gastroenterology]. 2017; 2 (138): 3-21.
9. Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL. Rekomendacii Rossijskoj Gastroenterologicheskoj Associacii po diagnostike i lecheniyu infekcii Helicobacter pylori u vzroslyh [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in adults]. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2012; 1 (22): 87-89.
10. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV. Florence Consensus Report. Gut. 2012; 61 (5): 646-664.
11. Tyakht AV, Kostryukova ES, Popenko AS, et al. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia. Nat Commun. 2013; 4: 2469.
12. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108 (Suppl 1): 4586-4591.
13. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108 (Suppl. 1): 4554-4561.
14. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. ISME J. 2007; 1 (1): 56-66.
15. Yanagi H, Tsuda A, Matsushima M, et al. Changes in the gut microbiota composition and the plasma ghrelin level in patients with *Helicobacter pylori*-infected patients with eradication therapy. BMJ Open Gastro. 2017; 4 (1): e000182.
16. Yap TW, Gan HM, Lee YP, et al. Helicobacter pylori Eradication Causes Perturbation of the Human Gut Microbiome in Young Adults. PLoS One. 2016; 11 (3): e0151893.
17. Hsu PI, Pan CY, Kao JY, et al. Helicobacter pylori eradication with bismuth quadruple therapy leads to dysbiosis of gut microbiota with an increased relative abundance of Proteobacteria and decreased relative abundances of Bacteroidetes and Actinobacteria. Helicobacter. 2018; 23 (4): e12498.
18. Oh B, Kim JW, Kim BS. Changes in the functional potential of the gut microbiome following probiotic supplementation during Helicobacter pylori treatment. Helicobacter. 2016; 21 (6): 493-503.
19. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, et al. Short-Term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. PLoS One. 2010; 5 (3): e9836.
20. Chen L, Xu W, Lee A, et al. The impact of Helicobacter pylori infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: An open-label, randomized clinical trial. E Bio Medicine. 2018; 35: 87-96.