

отсутствия прогрессирования заболевания. Более чем у половины детей (58,2%), не имеющих клинических признаков болезни, по данным эластометрии был выявлен фиброз печени (у 33,3% — F1, у 16,8% — F2, у 8,4% — F3).

3. Бессимптомное течение хронического гепатита С у детей на 6–7-м году инфицирования характеризуется повышением активности аланинаминотрансферазы (20,6%), появлением жалоб, клиническим проявлением астеновегетативного (39,8%), диспептического (23,1%) синдромов и присоединением интеркуррентных заболеваний.

4. Спонтанная элиминация вируса гепатита С произошла в раннем детском возрасте (1–3 года) у 3 детей, инфицированных перинатальным путём, имеющих «раннюю» гиперферментемию и генотип СС в полиморфном локусе rs12979860 гена IL28B.

5. Манифестное течение хронического гепатита С отличается от бессимптомного более быстрыми темпами прогрессирования заболевания. По данным эластометрии и биопсии печени у 54,6% детей обнаружен фиброз и оценен в 1 балл у 27,3%, в 2 балла — у 18,2%, в 3 балла — у 9,1% детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Желудкова О.Г., Русанова М.Г., Сигарева И.А. Противовирусная терапия хронического гепатита С у детей со злокачественными новообразованиями в период ремиссии // Гепатол. форум. — 2009. — №3. — С. 14–18. [Zheludkova O.G., Rusanov M.G., Sigareva I.A. Antiviral therapy of chronic hepatitis C in children with malignancy in remission. *Gepatologicheskii Forum*. 2009; 3: 14–18. (In Russ.)]
2. Каганов В.С. Хронический гепатит С у детей: клиническое течение и эффективность терапии интерфероном // Вопр. соврем. педиатр. — 2005. — Т. 4, №3. — С. 5–12. [Kaganov V.S. Chronic hepatitis C in children: clinical course and efficacy of treatment with interferon. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2005; 4 (3): 5–12. (In Russ.)]
3. Мухин Н.А. Комментарий главного редактора // Гепатол. форум. — 2009. — №3. — С. 24–25. [Mukhin N.A. Comment of chief editor. *Gepatologicheskii Forum*. 2009; 3: 24–25. (In Russ.)]
4. Posthouwer D., Fischer K., van Erpecum K.J. et al. The natural history of childhood-acquired hepatitis C infection in patients with inherited bleeding disorders // *Transfusion*. — 2006. — Vol. 46. — P. 1360–1366.
5. Vogt M., Lang T., Frosner G. et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 866–870.

УДК 579.835.12: 579.842: 579.262: 616.33-002.27-006.6-008.07

НО11

МИКРОБИОТА, БИОПЛЁНКИ И *HELICOBACTER PYLORI* ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Гузель Шавхатовна Исаева*, Васил Билалович Зиятдинов

Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан), г. Казань

Реферат

Существует широкое множество бактерий, заселяющих организм человека. Нарушения в составе микробиоты могут участвовать в патогенезе различных заболеваний. Желудочная микрофлора состоит из бактерий, относящихся к 7–9-му типам, преимущественно к протеобактериям, бактероидам, актинобактериям и фузобактериям. Некоторые популяции известны как матрикс-закрытые микробные сообщества, которые адгезируются на биологических и искусственных поверхностях. Формирование бактериальных биоплёнок причастно к развитию некоторых хронических заболеваний. Рост биоплёночных сообществ может приводить к возникновению популяционной устойчивости к факторам иммунной защиты хозяина и антимикробным препаратам. Данные о взаимодействии *Helicobacter pylori* с различными микроорганизмами и его влиянии на состав и структуру желудочной микробиоты отличаются противоречивостью. Этот обзор суммирует известные факты ассоциации бактериальных сообществ с заболеваниями гастродуоденальной зоны. Последние исследования позволяют предположить участие микробиоты в развитии рака желудка. Исследования на животных моделях поддерживают эту гипотезу. Избыточный бактериальный рост вызывает накопление эндогенных N-нитрозокомпонентов (N-нитрозаминов и N-нитрозамидов), являющихся потенциальными канцерогенами. Антагонистическую активность бифидобактерий, лактобактерий, сахаромицет в отношении *Helicobacter pylori* используют в комплексной антибактериальной терапии, дополненной пробиотиками и синбиотиками. Применение методов метагеномного анализа и секвенирования геномов отдельных микробных клеток позволит в будущем понять состав, свойства, роль микробиоты в патогенезе заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, разработать новые диагностические и терапевтические подходы в тактике ведения больных с гастродуоденальной патологией.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, биоплёнка, микробиота, гастродуоденальная зона.

MICROBIOTA, BIOFILMS AND *HELICOBACTER PYLORI* IN THE DISEASES OF GASTRODUODENAL ZONE

G.Sh. Isaeva, V.B. Ziatdinov

Center of Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Large number of bacteria inhabits the human body. Alterations of microbiota can be involved in the pathogenesis of various diseases. The gastric microbiota consists of bacteria from 7 to 9 phyla, predominantly *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* and *Fusobacteria*. Some populations are known as «matrix-enclosed microbial communities», which adhere

to biological and artificial surfaces. Formation of bacterial biofilms is implicated in many chronic diseases. Growth of microbial biofilm may lead to commensal resistance to the immune defense of the host and antimicrobial drugs. Reports about *Helicobacter pylori* interactions with other microorganisms and influences on the composition and the structure of the gastric microbiota, are contradictory. This review summarizes current knowledge of the association of bacterial communities with gastroduodenal pathology. Recent studies suggest the involvement of the microbiota in the development of gastric cancer and the researches on animal models support this hypothesis. Excessive bacterial growth causes an accumulation of endogenous N-nitrosocompounds (N-nitrosoamines and N-nitrosoamides), which are the potential carcinogens. Antagonistic activity of bifidobacteria, lactobacteria and saccharomyces is used against *Helicobacter pylori* in the complex antibacterial therapy supplemented with probiotics and synbiotics. With the application of the sequencing the metagenomics and single cell genomics, we could further understand the composition and the properties of microbiota, the role in the mechanisms of the pathogenesis of the stomach and the duodenum, develop the new diagnostic and therapeutic tactics for the patients with gastroduodenal diseases.

Keywords: *Helicobacter pylori*, biofilm, microbiota, gastroduodenal zone.

Микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляет собой сложную экосистему. По результатам последних данных, полученных при исследовании различных биотопов пищеварительной системы с помощью современных методов (молекулярно-генетических, хромато-масс-спектрометрических), общий геном бактерий, колонизирующих ЖКТ, насчитывает более 400 тыс. генов, что в 12 раз превышает размер генома человека. При этом большинство микроорганизмов относится к некультивируемым формам, что открывает перспективу в изучении «микробиома» и его роли в физиологических и патологических процессах, происходящих в организме человека. Результаты отдельных исследований указывают на участие микробиоты в развитии сахарного диабета, бронхиальной астмы, онкологических и воспалительных заболеваний кишечника [15, 29, 32, 33].

Большинство бактерий обитает в ЖКТ в виде биоплёнок, и такие популяции названы матрикс-закрытыми микробными сообществами. За счёт наличия питательных веществ и физико-химических факторов ЖКТ представляет собой идеальную среду для адгезии, колонизации микроорганизмов и образования биоплёнок. В составе микробных сообществ выживаемость бактерий значительно увеличивается за счёт повышенной устойчивости к факторам иммунной защиты человека и действию антимикробных препаратов. Исследования верхних отделов ЖКТ указывают на тот факт, что они негусто заселены микроорганизмами, но при этом наблюдается разнообразие их видового состава. Однако состав, функции, клиническое значение микробиоты до сих пор остаются окончательно неизвестными.

Целью данного обзора стал анализ современных данных о составе микробиоты желудка и её роли в развитии заболеваний этого биотопа.

У здоровых людей постоянная микрофлора, колонизирующая слизистую оболочку пищевода, представлена преимущественно грамположительными факультативными анаэробами, такими как стрептококки и лактобациллы, происходящие из ротовой полости [27]. В желудке здорового человека содержится относительно небольшое количество культивируемых микроорганизмов: от 10^2 до 10^4 микробных клеток в 1 мл желудочного сока. Это самый низкий количественный

показатель в сравнении с другими отделами (содержание микроорганизмов в кишечнике здорового человека достигает 10^{10-12} микробных клеток в 1 мг фекалий). За счёт высокой кислотности [натощак среднее значение водородного показателя (рН) равно 1,5–2,0], воздействия протеолитических ферментов, быстрой моторно-эвакуационной функции создаются относительно неблагоприятные условия для размножения бактерий.

Результаты бактериологических исследований показывают, что в основном желудочная микробиота состоит из резидентных представителей биотопов респираторного тракта, ротовой полости, пищевода и тонкой кишки. У здоровых людей из слизистой оболочки желудка наиболее часто выделяются бактерии рода *Veillonella*, *Lactobacillus*, *Clostridium* [48]. Также в желудке изолируют бактерии рода *Propionibacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* [18]. Несмотря на высокую специфичность, чувствительность бактериологического метода невысока, что ограничивает его использование для полного изучения микробного состава биотопов.

Более детально изучить микробиоту позволяют молекулярно-генетические методы с использованием техники секвенирования бактериального гена *16S рРНК*. Молекулярный анализ даёт возможность идентифицировать большее разнообразие бактериальных сообществ в желудке. Так, в исследовании, проведённом Е.М. Вик и соавт. (2006), среди бактериальных популяций, колонизирующих желудок, было выявлено более чем 130 семейств из 13 типов, из которых доминирующими являлись представители *Proteobacteria*, *Bacteroides*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* [7]. 67% идентифицированных генотипов было обнаружено ранее в образцах из ротовой полости, что указывает на их оральное происхождение.

По результатам другого исследования, у лиц, не инфицированных *Helicobacter pylori*, наиболее часто желудок колонизируют бактерии, относящиеся к родам *Proteobacteria*, *Streptococcus*, *Prevotella* [26], при этом состав желудочной микробиоты отрума и тела желудка идентичен.

У новорождённых на 1-й неделе жизни микробные популяции желудочного сока преимущественно представлены грамположительными бактериями (*Firmicutes*), бактериями, лишёнными клеточной стенки (*Tenericutes*), ветвящимися

бактериями (*Actinobacteria*), протеобактериями (*Proteobacteria*) с последующим повышением частоты распространения *Proteobacteria*, которые становятся доминирующими с 4й недели жизни [30]. Как известно, протеобактерии являются наиболее многочисленной (к ней отнесено около трети всех известных бактерий) и весьма неоднородной группой, в которую включено большое число патогенных и условно-патогенных грамотрицательных микроорганизмов с автотрофным или гетеротрофным типом питания.

Контаминация образцов слизистой оболочки желудка микрофлорой ротовой полости, пищевода, дыхательных путей, пассаж микроорганизмов из пищи крайне затрудняют изучение резидентной и транзитной микрофлоры желудка, но роль некоторых представителей «желудочной» микрофлоры в последние годы изучена достаточно полно, хотя и здесь остаётся ряд нерешённых вопросов.

К наиболее изученной теме относится роль *Helicobacter pylori* в патогенезе заболеваний гастродуоденальной зоны. По данным эпидемиологических исследований, инфекция, вызванная *Helicobacter pylori*, относится к наиболее распространённым инфекциям в мире. С колонизацией слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* связывают развитие гастрита, язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки и злокачественных новообразований желудка. Большой научный интерес представляют в настоящее время вопросы взаимодействия этого микроорганизма с желудочной микробиотой и его участие в формировании биоплёнок.

R.M. Stark и соавт. (1999) было доложено о возможности формирования биоплёнки *Helicobacter pylori* на поверхности среды при повышенном содержании углекислого газа [38]. Способность этой бактерии формировать биоплёнку не связана с гидрофобностью клеточной стенки, подвижностью и аутоагрегацией [47], но является штамм-зависимым признаком [46].

Cole и соавт. (2004) была обнаружена способность *Helicobacter pylori* прикрепляться к стеклянным поверхностям и формировать на них биоплёнки, при этом высокоинфекционная спиральная форма была ассоциирована с прикреплением к неполимерным материалам [14]. Присутствие сыворотки в среде тормозит адгезию [45] и, напротив, добавление муцина повышает количество клеток *Helicobacter pylori* в виде просветных форм и снижает количество плёночных [14]. Образование биоплёнок также было документально подтверждено при контаминации назогастральных зондов для кормления новорождённых и пожилых пациентов [8, 21].

Биоплёнка, состоящая из аутохтонной микрофлоры, как микрорукрушение, с которым *Helicobacter pylori* может вступать во взаимодействие, способствует его выживанию, либо *Helicobacter pylori* может колонизировать и образовывать биоплёнку благодаря способности к адгезии к различным неорганическим поверх-

ностям. Биоплёнки, образующиеся в распределительных системах водоснабжения, могут служить резервуаром *Helicobacter pylori* и иметь эпидемиологическое значение [20]. Персистенция *Helicobacter pylori* в биоплёнках может быть одним из факторов инфицирования населения через питьевую воду, что создаёт необходимость разработки унифицированных методов детекции этого микроорганизма в воде. Полученные данные могут не только иметь значение для расшифровки отдельных механизмов патогенеза заболеваний человека, но и иметь важное эпидемиологическое значение для разработки методов борьбы с биоплёнками, колонизирующими искусственные системы (водопроводные сети, дуоденальные зонды, интубационные трубки, зонды для назогастрального кормления и т.д.).

Исследования по изучению формирования биоплёнок *Helicobacter pylori* *in vivo* были проведены при изучении биопатов слизистой оболочки желудка с использованием прямых визуализирующих методов [9, 11, 12, 16]. По результатам J.M. Coticchia и соавт. (2006), у пациентов с язвенной болезнью желудка биоплёнка покрыта уреазоположительными бактериями в 97% случаев [16]. Необходимо отметить, что в случаях формирования биоплёнок эрадикационная квадратерапия оказывается неэффективной, хотя в тестах *in vitro* культуры *Helicobacter pylori* проявляют чувствительность к тем же препаратам.

Недавнее исследование по изучению воздействия компонента N-ацетилцистеина, обладающего способностью разрушать биоплёнки, продемонстрировало важность фенотипа биоплёнки при инфекции, вызванной *Helicobacter pylori* [9]. Исследование было проведено с участием 40 пациентов, имеющих в анамнезе отсутствие эрадикации после многократных проведённых курсов антибактериального лечения, у которых с помощью электронной микроскопии биопатов желудка выявлены биоплёнки. Пациенты были рандомизированы на две группы, получавшие в течение недели N-ацетилцистеин или плацебо до проведения антибиотикотерапии. У 13 (65%) из 20 пациентов, получавших N-ацетилцистеин, произошла эрадикация, и только у 4 (25%) из 20, принимавших плацебо, эрадикация была успешной ($p < 0,01$). Во всех случаях эффективной эрадикации после повторной электронной микроскопии биопатов было подтверждено разрушение биоплёнки. Хотя первые сообщения требуют дальнейшего подтверждения, можно предположить эффективность «биоплёнка-направленной терапии» при лечении заболеваний гастроэнтерологического профиля.

Набор критериев для подтверждения связи между формированием биоплёнки и заболеванием человека предложен M.R. Parsek и P.K. Singh (2005) [35]:

- исследование инфицированной ткани с использованием прямых методов (бактериологического, иммунофлюоресцентной микроскопии, сканирующей электронной микроскопии, мето-

дики флюоресцентной гибридизации *in situ*);

- выявление патогенных бактерий в микробных сообществах;

- наличие очаговой патологии в области микробных скоплений;

- отсутствие эффективности антимикробной терапии при наличии чувствительности выделенных культур *in vitro*.

Эти критерии можно отнести к ассоциированным с *Helicobacter pylori* хроническим воспалительным заболеваниям желудка, кишечника, в том числе к болезни Крона и язвенному колиту [11, 12, 16]. Другим примером может служить пищевод Барретта, при котором наблюдается корреляция между очаговым разложением нитратов нитрат-редуцирующими бактериями, такими как *Veillonella* и *Campylobacter*, входящими в состав биоплёнки, и метапластическими изменениями эпителия пищевода [27].

S.L. Wang и соавт. (2012) были описаны бактериальные сообщества, связанные с воспалительными заболеваниями кишечника, и положительный эффект при лечении антибиотиками в случаях деструкции этих популяций [44]. Swidsinski и соавт. (2009) в своей работе продемонстрировали феномен повторной колонизации слизистых оболочек ЖКТ биоплёночными бактериями, сохранившими жизнеспособность после антибиотикотерапии, и развития рецидивов воспалительных заболеваний кишечника, таких как болезнь Крона и язвенный колит [40].

У микроорганизмов из семейства *Enterobacteriaceae*, *S. aureus*, лактобактерий, грибов рода *Candida*, входящих в состав этих микробных плёнок, описаны высокая резистентность к антимикробным препаратам и наличие чувствительности у этих же видов, не входящих в состав микробных сообществ.

Учитывая вышесказанное, можно предположить, что в составе микробных сообществ у микроорганизмов происходит изменение патогенных свойств в сторону повышения их вирулентности, а также формирование популяционной лекарственной устойчивости. Как известно, на уровне отдельной бактериальной клетки экспрессию генов патогенности одновременно регулируют несколько систем.

Наиболее высоким уровнем регуляции вирулентности, вероятно, обладает феномен кооперативной чувствительности, или «чувства кворума» (*quorum sensing*) [31]. Биологический смысл данного феномена заключается в синхронизации синтеза факторов патогенности и «включения» этого процесса только в тот момент, когда плотность микробной популяции оказывается достаточной для выработки токсических субстанций в количестве, необходимом для нарушения гомеостаза организма хозяина [39]. Механизм реализации феномена кооперативной чувствительности заключается в синтезе микроорганизмами внеклеточных сигнальных молекул-аутоиндукторов, их распознавании и развитии ответной реакции. Ген-аутоиндуктор для вторичной системы

кворума был обнаружен у различных бактерий, в том числе и у *Helicobacter pylori* [23].

Таким образом, изучение микробных популяций, их участие в патогенезе заболеваний ЖКТ и разработка эффективных методов детекции и эрадикации, направленных на биоплёночные формы микроорганизмов, имеют высокую научно-практическую значимость и требуют продолжения исследований в этой области.

Данные о влиянии *Helicobacter pylori* на состав микрофлоры гастродуоденальной зоны отличаются противоречивостью. По данным российских исследователей, с помощью бактериологического исследования в гастродуоденальной зоне здоровых людей обнаруживали представителей шести родов: *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Candida* и в 20% случаев — *Helicobacter pylori*. У пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки наблюдалась активация условно-патогенной микрофлоры. Доминирующими в количественном отношении были грибы рода *Candida*, бактерии родов *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Neisseria*, *Pseudomonas*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Gemella*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Peptococcus*, *Bacillus*, *Helicobacter pylori*, различные виды условно-патогенных энтеробактерий и других микроорганизмов (более 30 родов). При этом чаще встречались сочетания *Helicobacter pylori* с грибами рода *Candida*, стрептококками, стафилококками, энтеробактериями и псевдомонадами. Условно-патогенные бактерии, обнаруживаемые в ультрогенной зоне, обладали, как правило, лецитиназой, гемолитической, каталазной и РНКазной активностью, а их ультразвуковые фильтраты оказывали цитотоксическое действие на клеточные культуры, что свидетельствует о повышенной вирулентности штаммов [4].

A. Maldonado-Contreras и соавт. (2011) при использовании секвенирования по гену *16S PHK* проанализировали состав желудочной микробиоты в зависимости от инфицирования *Helicobacter pylori*. У инфицированных *Helicobacter pylori* пациентов преобладали представители протеобактерий и ацидобактерий, тогда как у неинфицированных — актинобактерии и представители *Fermicutes* [28].

При экспериментальном заражении мышей линии BALB *Helicobacter pylori* наблюдалось повышение биологического разнообразия желудочной микробиоты, а вакцинация против *Helicobacter pylori* предотвращала изменения в её количественном составе и видовом разнообразии [5]. По результатам других исследователей, различий в составе микробиоты желудка у инфицированных *Helicobacter pylori* и не инфицированных этим микроорганизмом животных не было выявлено [35; 43].

Бактериологическое и молекулярно-генетическое исследования биоптатов желудка, взятых у 29 здоровых добровольцев, не выявили достоверных отличий в составе желудочной микробиоты

в зависимости от *Helicobacter pylori*-статуса [18], что свидетельствовало об отсутствии влияния *Helicobacter pylori* на состав микробных популяций желудка. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для раскрытия вопросов взаимодействия между микроорганизмами в микробных сообществах для окончательного раскрытия патогенеза заболеваний ЖКТ.

Последние исследования позволяют предположить участие микробиоты в развитии рака желудка. Снижение секреции кислоты из-за атрофии желёз желудка приводит к повышению pH, что способствует увеличению количества и разнообразия видового состава в этом биотопе. Повышение pH существенно влияет на увеличение роста бактерий. Показано, что при лечении препаратами, снижающими кислотную секрецию (так называемыми ингибиторами протонной помпы, то есть ингибиторами H⁺,K⁺-АТФазы), происходит повышение общего микробного числа желудочного содержимого, после прекращения лечения оно возвращается к норме [43].

Повышение pH и увеличение общего микробного числа коррелируют с увеличением концентрации нитритов, что может быть вызвано повышением количества нитрат-редуцирующих бактерий [37]. Как известно, нитриты — предшественники нитрозокомпонентов, а бактериальные цитохромнитритредуктазы катализируют превращение нитритов в нитрозоамины в присутствии вторичных аминов. Множество бактерий имеет данный фермент, но наибольшей нитрат-редуктазной активностью обладают бактерии рода *Veillonella* и *Haemophilus*. В исследовании, проведённом J. Dicksved и соавт. (2009), были получены данные о доминировании в составе желудочной микрофлоры у больных раком желудка *Veillonella* и *Haemophilus* наряду с колонизацией бактериями родов *Streptococci*, *Lactobacillus*, *Prevotella* и *Neisseria* [19].

Избыточный бактериальный рост вызывает накопление эндогенных N-нитрозокомпонентов (N-нитрозоаминов и N-нитрозоамидов), являющихся потенциальными канцерогенами. Исследование на большой популяции (около полумиллиона человек) в Европе убедительно показало прямую корреляцию между уровнем эндогенных нитрозокомпонентов и развитием рака желудка [22].

Исследования на животных моделях поддерживают гипотезу об участии микрофлоры в развитии рака желудка. У трансгенных мышей линии INS-GAS, заражённых комплексом микроорганизмов из 7 различных видов, после инфицирования *Helicobacter pylori* у 44,4% животных наблюдалось развитие неоплазии, в то время как при отсутствии микрофлоры — только у 10% [24]. Недавнее исследование на трансгенных мышах, искусственно колонизированных анаэробными микроорганизмами (ASF356 *Clostridium* spp., *Lactobacillus murinus* и ASF519 *Bacteroides* spp.), показало повышение частоты аденокарциномы желудка до 69% после инфицирования *Helicobacter pylori* [25]. Эти данные указывают на

возможную роль микробиоты в канцерогенезе.

Различные представители микробиоты находятся в различных формах симбиотических отношений: нейтральных, синергетических и антагонистических. На этом основано использование пробиотиков в качестве терапии заболеваний, сопровождающихся проявлениями дисбиоза [42]. В последние годы применены пробиотиков для лечения инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*, стали широко обсуждать в научной среде. На основании многочисленных экспериментов по изучению воздействия пробиотических микроорганизмов на рост и размножение *Helicobacter pylori in vitro*, проведённых как в нашей стране, так и за рубежом, предложены различные комбинации пробиотиков для использования в схемах эрадикационной терапии, преимущественно содержащих *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) и бактерии рода *Lactobacillus*.

Основная цель использования пробиотиков — профилактика и лечение антибиотик-ассоциированной диареи, в том числе и псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*, но также описано увеличение процента эрадикации хеликобактериоза при комбинированной терапии с использованием антибиотиков и пробиотиков [3, 10, 13].

Отечественными учёными была изучена частота развития дисбиотических расстройств после проведения антибактериальной терапии у больных, инфицированных *Helicobacter pylori*. Больные были рандомизированы на две группы: опытную, получавшую после антибиотикотерапии синбиотики (препараты, содержащие комплекс лактобактерий, бифидобактерий, микроэлементов, витаминов, аминокислот, антиоксидантов), и контрольную группу, не получавшую эти препараты. Исследование показало, что у пациентов опытной группы отсутствовали симптомы диспептических расстройств, тогда как в контрольной группе они развивались у 80,9% пациентов, а у 55,5% выявлялись дисбиотические нарушения в составе кишечной микрофлоры [2]. По результатам других исследований, повышение процента эрадикации *Helicobacter pylori* при использовании комплекса антибиотиков и пробиотиков незначительно или полностью отсутствует [6, 17], что требует проведения широких рандомизированных исследований.

Антагонистическое действие *in vitro* лактобактерий *L. casei* 925, *L. plantarum* 8 RA-3, *L. fermentum* BL-96 на *Helicobacter pylori* было подробно изучено отечественными учёными [1]. При изучении механизмов межвидовых взаимодействий пробиотических культур и *Helicobacter pylori* было выявлено, в частности, что сахаромилцеты выделяют в большом количестве активные ферменты — нейраминидазы, которые удаляют с поверхности эпителиальных клеток α(2,3)-сиаловые кислоты, являющиеся лигандами для адгезинов *Helicobacter pylori*, что в свою очередь тормозит прикрепление этого микроорганизма к эпителию слизистых оболочек ЖКТ [37].

Решение вопросов симбиотических взаимоотношений между представителями нормофлоры, комменсалами, транзиторами и патогенами, в частности между *Helicobacter pylori* и другими микроорганизмами, имеет не только научный интерес для микробиологов, но и огромное значение для раскрытия ранее неизвестных механизмов патогенеза заболеваний гастродуоденальной зоны, что может внести дополнительный вклад в развитие инфекционной теории их происхождения.

Анализ публикаций по изучению микрофлоры ЖКТ при патологии с использованием экспериментальных методов на животных моделях (*in vivo*), классических бактериологических методов (*in vitro*), генно-диагностических исследований указывает на возможную её роль при воспалительных и неопластических болезнях гастродуоденальной зоны.

К одному из перспективных направлений можно отнести исследования по изучению синдрома избыточного бактериального роста, или синдрома избыточной контаминации (bacterial overgrowth), возникающего в тонкой кишке. Так, в частности, для диагностики синдрома избыточного бактериального роста разработан удобный метод по определению концентрации водорода в выдыхаемом воздухе после углеводной нагрузки глюкозой или лактозой (дыхательный водородный тест). С помощью данного метода можно также проводить мониторинг лечения препаратами, подавляющими рост избыточной флоры в тонкой кишке. Этот метод дешёв, прост в исполнении, однако, к сожалению, не имеет широкого распространения в России.

ВЫВОД

Разработка и внедрение в практику здравоохранения доступных скрининговых методов диагностики заболеваний, связанных с усиленным размножением условно-патогенных микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте, можно отнести к одной из перспективных областей микробиологии и гастроэнтерологии, что требует совершения более решительных шагов в развитии профилактической направленности медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баженов Л.Г., Бондаренко В.М., Лыкова Е.А., Огай Д.К. Антагонистическое действие лактобацилл на *Helicobacter pylori* // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. — 1997. — №3. — С. 89-91. [Bazhenov L.G., Bondarenko V.M., Lykova E.A., Ogai D.K. Antagonistic effects of lactobacilli on *Helicobacter pylori*. *Jurnal microbiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 1997; 3: 89-91. (In Russ.)]
2. Ерёмкина Е.И., Бондаренко В.М., Зверева С.И. и др. Дисбиотические проявления в течении эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* и их коррекция // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. — 2008. — №3. — С. 62-66. [Eremina E.I. Bondarenko V.M., Zvereva S.I. et al. Dysbiotic changes during eradication therapy of *Helicobacter pylori* and their management. *Jurnal*

microbiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2008; 3: 62-66. (In Russ.)]

3. Лыкова Е.А., Бондаренко В.М., Сидоренко С.В. и др. Комбинированная антибактериальная и пробиотическая терапия *Helicobacter*-ассоциированных заболеваний у детей // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. — 1999. — №2. — С. 76-81. [Lykova E.A., Bondarenko V.M., Sidorenko S.V. et al. Combined antibacterial and probiotic therapy of *Helicobacter*-associated diseases in children. *Jurnal microbiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 1999; 2: 76-81. (In Russ.)]

4. Червинцев В.М., Бондаренко В.М., Базлов С.Н. Микрофлора слизистой оболочки язвенной зоны больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. — 2001. — №5. — С. 12-15. [Charvinets V.M., Bondarenko V.M., Bazlov S.N. Mucosal microflora in the ulceration zone in patients with peptic ulcer disease of duodenum. *Jurnal microbiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2001; 5: 12-15. (In Russ.)]

5. Aebischer T., Fischer A., Walduck A. et al. Vaccination prevents *Helicobacter pylori*-induced alterations of the gastric flora in mice // FEMS Immunol. Med. Microbiol. — 2006. — Vol. 46. — P. 221-229.

6. Armuzzi A., Cremonini F., Bartolozzi F. et al. The effect of oral administration of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 15. — P. 163-169.

7. Bik E.M., Eckburg P.B., Gill S.R. et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2006. — Vol. 103. — P. 732-737.

8. Blomberg J., Lagergren J., Martin L. et al. Complications after percutaneous endoscopic gastrostomy in a prospective study // Scand. J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 47. — P. 737-742.

9. Cammarota G., Branca G., Ardito F. et al. Biofilm demolition and antibiotic treatment to eradicate resistant *Helicobacter pylori*: a clinical trial // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 8. — P. 817-820.

10. Canducci F., Armuzzi A., Cremonini F. et al. A lyophilized and inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus* increases *Helicobacter pylori* eradication rates // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14. — P. 1625-1629.

11. Carron M.A., Tran V.R., Sugawa C., Coticchia J.M. Identification of *Helicobacter pylori* biofilms in human gastric mucosa // J. Gastrointest. Surg. — 2006. — Vol. 10. — P. 712-717.

12. Cellini L., Grande R., Di Campli E. et al. Dynamic colonization of *Helicobacter pylori* in human gastric mucosa // Scand. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 43. — P. 178-185.

13. Cindoruk M., Erkan G., Karakan T. et al. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in the 14-day triple anti-*Helicobacter pylori* therapy: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study // Helicobacter. — 2007. — Vol. 12. — P. 309-316.

14. Cole S.P., Harwood J., Lee R. et al. Characterization of monospecies biofilm formation by *Helicobacter pylori* // J. Bacteriol. — 2004. — Vol. 186. — P. 3124-3132.

15. Compare D., Nardone G. Contribution of gut microbiota to colonic and extracolonic cancer development // Dig. Dis. — 2011. — Vol. 29. — P. 554-561.

16. Coticchia J.M., Sugawa C., Tran V.R. et al. Presence and density of *Helicobacter pylori* biofilms in human gastric mucosa in patients with peptic ulcer disease // J. Gastrointest. Surg. — 2006. — Vol. 10. — P. 883-889.

17. Cremonini F., Di Caro S., Covino M. et al. Effect of

- different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97. – P. 2744-2749.
18. *Delgado S., Cabrera-Rubio R., Mira A. et al.* Microbiological survey of the human gastric ecosystem using culturing and pyrosequencing methods // *Microb. Ecol.* – 2013. – Vol. 65. – P. 763-772.
19. *Dicksved J., Lindberg M., Rosenquist M. et al.* Molecular characterization of the stomach microbiota in patients with gastric cancer and in controls // *J. Med. Microbiol.* – 2009. – Vol. 58. – P. 509-516.
20. *Giao M.S., Azevedo N.F., Wilks S.A. et al.* Persistence of *Helicobacter pylori* in heterotrophic drinking-water biofilms // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 465-471.
21. *Hurrell E., Kucerova E., Loughlin M. et al.* Neonatal enteral feeding tubes as loci for colonisation by members of the *Enterobacteriaceae* // *BMC Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 9. – P. 146.
22. *Jakszyn P., Bingham S., Pera G. et al.* Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study // *Carcinogenesis.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1497-1501.
23. *Joyce E.A., Bassler B.L., Wright A.* Evidence for a signaling system in *Helicobacter pylori*: detection of a luxS-encoded autoinducer // *J. Bacteriology.* – 2000. – Vol. 182, N 13. – P. 3638-3643.
24. *Lee C.W., Rickman B., Rogers A.B. et al.* *Helicobacter pylori* eradication prevents progression of gastric cancer in hypergastrinemic INS-GAS mice // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68. – P. 3540-3548.
25. *Lertpiriyapong K., Whary M.T., Muthupalani S. et al.* Gastric colonisation with a restricted commensal microbiota replicates the promotion of neoplastic lesions by diverse intestinal microbiota in the *Helicobacter pylori* INS-GAS mouse model of gastric carcinogenesis // *Gut.* – 2014. – Vol. 63. – P. 54-63.
26. *Li X.X., Wong G.L., To K.F. et al.* Bacterial microbiota profiling in gastritis without *Helicobacter pylori* infection or non-steroidal anti-inflammatory drug use // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4. – P. e7985.
27. *Macfarlane S., Dillon J.F.* Microbial biofilms in the human gastrointestinal tract // *J. Appl. Microbiol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 1187-1196.
28. *Maldonado-Contreras A., Goldfarb K.C., Godoy-Vitorino F. et al.* Structure of the human gastric bacterial community in relation to *Helicobacter pylori* status // *ISME J.* – 2011. – Vol. 5. – P. 574-579.
29. *Manichanh C., Borrueal N., Casellas F., Guarner F.* The gut microbiota in IBD // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 9. – P. 599-608.
30. *Militsavljevic V., Garg M., Vuletic I. et al.* Prospective assessment of the gastroesophageal microbiome in VLBW neonates // *BMC Pediatr.* – 2013. – Vol. 13. – P. 49.
31. *Miller M.B., Bassler B.L.* Quorum sensing in bacteria // *Annu. Rev. Microbiol.* – 2001. – Vol. 55. – P. 165-199.
32. *Million M., Lagier J.C., Yahav D., Paul M.* Gut bacterial microbiota and obesity // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2013. – Vol. 19. – P. 305-313.
33. *Nicholson J.K., Holmes E., Kinross J. et al.* Host-gut microbiota metabolic interactions // *Science.* – 2012. – Vol. 336. – P. 1262-1267.
34. *Osaki T., Matsuki T., Asahara T. et al.* Comparative analysis of gastric bacterial microbiota in Mongolian gerbils after long-term infection with *Helicobacter pylori* // *Microb. Pathog.* – 2012. – Vol. 53. – P. 12-18.
35. *Parsek M.R., Singh P.K.* Bacterial biofilms: an emerging link to disease pathogenesis // *Annu. Rev. Microbiol.* – 2005. – Vol. 57. – P. 677-701.
36. *Sakarya S., Gunay N.* *Saccharomyces boulardii* express neuraminidase activity selective for $\alpha(2,3)$ -linked sialic acid that decreases *Helicobacter pylori* adhesion to host cells // *ARMIS.* – 2014. – in print.
37. *Sharma B.K., Santana I.A., Wood E.C. et al.* Intragastric bacterial activity and nitrosation before, during, and after treatment with omeprazole // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* – 1984. – Vol. 289. – P. 717-719.
38. *Stark R.M., Gerwig G.J., Pitman R.S. et al.* Biofilm formation by *Helicobacter pylori* // *Lett. Appl. Microbiol.* – 1999. – Vol. 28. – P. 121-126.
39. *Sun J., Daniel R., Wagner-Dobler I., Zeng A.P.* Is autoinducer-2 a universal signal for interspecies communication: a comparative genomic and phylogenetic analysis of the synthesis and signal transduction pathways // *J. BMC Evol. Biol.* – 2004. – Vol. 4. – P. 36.
40. *Swidsinski A., Loening-Baucke V., Herber A.* Mucosal flora in Crohn's disease and ulcerative colitis – an overview // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 60, suppl. 6. – P. 61-71.
41. *Taibi A., Comelli E.M.* Practical approaches to probiotics use // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* – 2014. – Vol. 39, N 8. – P. 980-986.
42. *Tan M.P., Kaparakis M., Galic M. et al.* Chronic *Helicobacter pylori* infection does not significantly alter the microbiota of the murine stomach // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2007. – Vol. 73. – P. 1010-1013.
43. *Viani F., Siegrist H.H., Pignatelli B. et al.* The effect of intra-gastric acidity and flora on the concentration of N-nitroso compounds in the stomach // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – Vol. 12. – P. 165-173.
44. *Wang S.L., Wang Z.R., Yang C.Q.* Meta-analysis of broad spectrum antibiotic therapy in patients with active inflammatory bowel disease // *Exp. Ther. Med.* – 2012. – Vol. 4. – P. 1051-1056.
45. *Williams J.C., McInnis K.A., Testerman T.L.* Adherence of *Helicobacter pylori* to abiotic surfaces is influenced by serum // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2008. – Vol. 74. – P. 1255-1258.
46. *Yonezawa H., Osaki T., Kurata S. et al.* Outer membrane vesicles of *Helicobacter pylori* TK1402 are involved in biofilm formation // *BMC Microbiol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 197.
47. *Yonezawa H., Osaki T., Kurata S. et al.* Assessment of *in vitro* biofilm formation by *Helicobacter pylori* // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 25, suppl. 1. – P. 90-94.
48. *Zilberstein B., Quintanilha A.G., Santos M.A. et al.* Digestive tract microbiota in healthy volunteers // *Clinics (Sao Paulo).* – 2007. – Vol. 62. – P. 47-54.