

Helicobacter pylori и нехеликобактерная микробиота желудка

Е. А. Корниенко, Н. И. Паролова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет



Оригинальная
статья

Цель исследования: сравнить состав микробиоты желудка неинфицированных и инфицированных *Helicobacter pylori* детей по данным секвенирования 16S рибосомной рибонуклеиновой кислоты (рРНК) и сопоставить эти результаты с морфологическими изменениями слизистой оболочки желудка.

Дизайн: сравнительное исследование.

Материалы и методы. У 16 детей в возрасте от 10 до 17 лет с гастродуоденальной патологией в ходе планового эндоскопического исследования провели определение бактериального метагенома желудка. Четырнадцать биоптатов слизистой оболочки антрального отдела и два биоптата слизистой оболочки тела желудка после предварительного выделения ДНК были исследованы методом секвенирования с парой олигонуклеотидных праймеров, специфичных для консервативных участков гена 16S рРНК на секвенаторе Life Technologies Ion Torrent с использованием чипа 318v2. Биоинформатическая обработка проведена с помощью пакета QIIME. Результаты сопоставлены с данными гистологического исследования биоптатов из того же отдела желудка. В 8 биоптатах методом секвенирования обнаружена ДНК *H. pylori*, у остальных 8 детей эта бактерия не выявлена, на основании чего дети разделены на две равные группы: 8 *H. pylori*(-) — 1-я группа, 8 *H. pylori*(+) — 2-я группа.

Результаты. Среди *H. pylori*(+) детей у 2 эта бактерия присутствовала в малом, а у 6 — в значительном количестве. Доминирующими типами бактерий в желудке у всех детей были *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, в меньшей степени были представлены *Actinobacteria*, *Cyanobacteria*, *Fusobacteria*. У *H. pylori*(+) пациентов доля этой бактерии составила 64,1% всего микробиома, а среди *Proteobacteria* достигала 75–99%, количество других бактерий при этом сокращалось, а видовое разнообразие уменьшалось. У детей с малым количеством *H. pylori* нехеликобактерная микробиота по составу была практически аналогична таковой *H. pylori*(-) пациентов, другие микроорганизмы были более многочисленны и разнообразны, в том числе внутри *Proteobacteria*.

При наличии *H. pylori* признаки воспаления в слизистой оболочке были более выражены, чем при ее отсутствии (воспалительный индекс — $9,3 \pm 1,2$ против $5,3 \pm 0,89$, дистрофический индекс слизистой оболочки антрального отдела — $1,0 \pm 0,2$ против $0,3 \pm 0,04$, в обоих случаях $p < 0,05$). У 2 детей с малым количеством *H. pylori* воспалительный индекс составил $5,0 \pm 1,4$, дистрофический индекс — $0,5 \pm 0,1$, что практически не отличается от показателей 1-й группы, но значимо ниже, чем у детей с доминированием *H. pylori* ($p < 0,05$).

Заключение. Микробиом желудка у детей многообразен. Инфицирование *H. pylori* подавляет другую микробиоту, сопровождается признаками воспаления слизистой оболочки, выраженность которого коррелирует с количеством *H. pylori*.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, микробиота желудка, слизистая оболочка желудка.

Helicobacter pylori and Non-Helicobacter pylori Gastric Microbiota

Е. А. Kornienko, N. I. Parolova

St. Petersburg State Pediatric Medical University



Original
Paper

Study Objective: To compare the composition of gastric microbiota in children infected with *Helicobacter pylori* and those who are not, based on data from the sequencing of 16S ribosomal ribonucleic acid (RNA), and to correlate the findings with morphological changes in gastric mucosa.

Study Design: This was a comparative study.

Materials and Methods: The bacterial gastric metagenome was studied in 16 children, aged 10 to 17, who presented with gastroduodenal disorders during routine endoscopy. After DNA extraction, fourteen antral and two gastric body mucosal biopsy specimens were sequenced, using two oligonucleotide primers specific to conserved regions of the 16S-rRNA gene. This analysis was performed on an Ion Torrent PGM (Life Technologies) sequencer using a 318v2 chip. A bioinformatic assessment was done using the QIIME pipeline. The sequencing results were correlated with the histology of biopsy specimens obtained from the same parts of the stomach. *H. pylori* DNA was detected in eight biopsy specimens by rRNA sequencing. In the other eight patients this bacterium was not found. Based on these results, the patients were divided into two equal groups: *H. pylori*-negative ($n = 8$, Group 1) and *H. pylori*-positive ($n = 8$, Group 2).

Study Results: Two of the *H. pylori*-positive patients had low levels and the other six had significant levels of this microorganism. The dominant gastric bacteria in all patients were *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, and *Firmicutes*, while *Actinobacteria*, *Cyanobacteria*, and *Fusobacteria* were less abundant. In the *H. pylori*-positive patients, *H. pylori* accounted for 64.1% of the gastric microbiome and 75–99% of the *Proteobacteria* species. This was associated with smaller quantities of other bacteria and lower species diversity.

In patients with low levels of *H. pylori*, composition of the non-*H. pylori* microbiota was almost identical to that found in *H. pylori*-negative patients; other microbes, including *Proteobacteria* species, were more abundant and diverse.

In the presence of *H. pylori* mucosal inflammation was more marked than in the absence of this microorganism (inflammatory index 9.3 ± 1.2 vs. 5.3 ± 0.89 and index of antral mucosal dystrophy 1.0 ± 0.2 vs. 0.3 ± 0.04 ; $p < 0.05$ for both comparisons). In the two patients with low levels of *H. pylori*, the inflammatory index was 5.0 ± 1.4 and the index of antral mucosal dystrophy was 0.5 ± 0.1 , which was almost identical to the values in Group 1, but significantly lower than in patients with *H. pylori* dominance ($p < 0.05$).

Conclusion: Children have a diverse gastric microbiome. *H. pylori* infection suppresses other microorganisms and is associated with mucosal inflammation, which correlates in intensity with *H. pylori* levels.

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

Выделяют несколько отделов ЖКТ, отличающихся анатомически, физиологически и функционально. Следовательно, различия между микробиотой ротовой

полости, желудка, тонкой и толстой кишки неувидимы. Микроорганизмы, проникающие через рот в желудок, подвергаются в нем кислотной и ферментативной агрессии,

Корниенко Елена Александровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2. E-mail: elenkornienk@yandex.ru

Паролова Наталья Ивановна — к. м. н., доцент кафедры гастроэнтерологии факультета последипломного и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2. E-mail: parolova@rambler.ru

испытывают воздействие перистальтики и пищевых субстратов. Благодаря агрессивной среде с низким pH желудок долгое время считали почти стерильным органом.

Однако еще до открытия *Helicobacter pylori* в журнале *Lancet* в 1981 г. были опубликованы сообщения о довольно большом количестве кислотоустойчивых бактерий, обнаруженных в желудке, среди которых *Streptococcus*, *Neisseria* и *Lactobacillus*. Их присутствие не вызвало удивления, поскольку в желудок попадают проглоченные со слюной бактерии из ротовой полости, возможен также рефлюкс из двенадцатиперстной кишки, и эти микроорганизмы сочли транзитной микрофлорой. Тем не менее открытие в 1983 г. *H. pylori* кардинально изменило взгляд на микробиологию желудка и показало, что существуют микроорганизмы, приспособленные не только к выживанию в кислой среде, но и колонизирующие именно этот отдел ЖКТ.

H. pylori — наиболее хорошо изученный обитатель желудка. Благодаря высокой уреазной активности эти бактерии гидролизуют мочевину с образованием аммиака, который защелачивает окружающее пространство, создавая благоприятные условия для выживания микроорганизмов. Повышение pH снижает вязкость слизистого слоя, покрывающего покровно-ямочный эпителий желудка, и облегчает продвижение бактерий внутри этого слоя [1]. *H. pylori* обладает способностью к адгезии к поверхности эпителия и повреждает его. Однако большинство бактерий обитают в слизистом слое [2], нарушая структуру муцина, особенно MUC5AC, доминирующего в слизистом слое желудка, и ослабляют защитный барьер.

Патогенная роль *H. pylori* в развитии хронического гастрита доказана экспериментально и подтверждена тремя постулатами Коха. Несмотря на отсутствие клинических симптомов у большинства инфицированных, морфологические признаки хронического гастрита обнаруживают практически у всех *H. pylori*(+) пациентов [3]. Примерно у 10–20% больных *H. pylori*-ассоциированным гастритом в дальнейшем развивается язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, у 1–2% — рак желудка, реже — MALT-ома желудка [4].

Невзирая на активное выявление и лечение, инфекция *H. pylori* остается наиболее распространенной на Земле, этой бактерией заражены примерно 40% всего населения планеты. За 30 лет, прошедших с момента открытия хеликобактериоза, частота его встречаемости в развитых странах существенно снизилась, но в некоторых развивающихся странах число инфицированных по-прежнему высоко. Риск заражения связан прежде всего с низким социально-экономическим статусом и уровнем образования, скученностью проживания, пребыванием в закрытых коллективах.

Обычно после инфицирования *H. pylori* становится абсолютно доминирующей бактерией в желудке. Однако оказалось, что в желудке обитают и другие микроорганизмы.

Как известно, pH в просвете желудка составляет 1,5–2,0, но слой слизи, покрывающий желудок изнутри, формирует защитный барьер на поверхности эпителия. Благодаря секреции бикарбонатов и муцина поверхностным эпителием желудка слой слизи создает градиент концентрации ионов водорода между полостью желудка и поверхностью эпителия. В пристеночных слоях слизистого слоя pH приближается к нейтральным значениям, что позволяет некоторым микроорганизмам, помимо *H. pylori*, обитать там. Гистологическими методами в слое слизи обнаружены различные бактерии [5], некоторые выделены даже из желудочного сока [6, 7]. Однако количество микроорганизмов в желудке значительно

уступает таковому и в ротовой полости, и в кишечнике: оно насчитывает 10^{2-4} КОЕ/мл, в то время как в толстой кишке микробное число достигает 10^{12-14} КОЕ/мл.

Как показали микробиологические исследования, в желудке присутствуют в основном бактерии, свойственные ротовой полости и респираторному тракту, но могут быть и представители кишечной микрофлоры. Это подтверждает, что основной путь колонизации желудка соответствует направлению продвижения пищевого комка (сверху вниз), но возможно поступление бактерий из нижележащих отделов ретроградно, вероятно, вследствие дуоденогастрального рефлюкса. Из желудка здоровых людей выделены и культивированы *Protonibacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* и *Staphylococcus* [8].

К сожалению, возможности бактериологического метода весьма ограничены, и полная комплексная оценка микробиоты с его помощью недостижима, поскольку более 80% микроорганизмов пока не поддаются культивированию. Современные молекулярно-генетические методы исследования, основанные на амплификации бактериальных генов 16S рибосомной РНК (pPHK), такие как флуоресцентная гибридизация *in situ*, *dot-blot* гибридизация, электрофорез с температурным или денатурирующим градиентом в геле, клонирование и секвенирование, позволили получить более полную информацию о представителях микрофлоры желудка.

Оказалось, что микробиота желудка значительно более разнообразна, чем представляли ранее: в нескольких современных исследованиях идентифицированы более 200 бактериальных флотипов. Несмотря на агрессивные условия среды, в желудке обнаружены представители 7–13 главных типов бактерий, свойственных и другим отделам ЖКТ, в числе которых 5 основных: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* [9]. У здоровых людей, не инфицированных *H. pylori*, наиболее многочисленны *Proteobacteria*, *Streptococcus* и *Prevotella* [10]. Даже у недоношенных детей на первой неделе жизни бактериальный состав желудочного сока представлен *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*, причем количество последних неуклонно нарастает в последующие недели, делая *Proteobacteria* доминирующим бактериальным типом к концу первого месяца жизни [11].

Пока неизвестно, способны ли другие бактерии, выявленные в желудке, проникать в слизистый слой, адгезироваться к поверхности желудочного эпителия и взаимодействовать с иммунной системой хозяина, подобно *H. pylori*. Изучение бактериального состава выделенного желудочного сока непоказательно, так как обнаруженные в нем микроорганизмы могут быть транзитными. Согласно результатам сравнительного исследования просветной и пристеночной микробиоты желудка, в желудочном соке доминируют *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*, а в биоптатах слизистой оболочки наиболее многочисленны типы бактерий — *Proteobacteria* и *Firmicutes* [10]. Транзитная микрофлора способна образовывать лишь недолго существующие мелкие колонии, не проникая вглубь и не колонизируя надолго слизистую оболочку желудка. Транзитные бактерии не взаимодействуют в течение длительного времени с организмом хозяина, в частности с его иммунной системой, поэтому не имеют такого же физиологического или патофизиологического значения, как резидентные [12].

Анализируя пробы желудочного сока и биоптаты 12 здоровых людей с помощью бактериологического исследования и пиросеквенирования, S. Delgado и соавт. [8] обнаружили, что в желудке наиболее многочисленны микроорганизмы

родов *Streptococcus*, *Propionibacterium* и *Lactobacillus*. Несмотря на исследования желудочной микробиоты у представителей генетически различных популяций (американских негров, испанцев, китайцев и европейцев), авторы отметили удивительное сходство состава микрофлоры на уровне типов и родов при его значительном индивидуальном разнообразии.

Е. М. Вик и соавт. [10] впервые изучили последовательности 16S рДНК в биоптатах слизистой оболочки желудка 23 взрослых пациентов, направленных на эндоскопию. Они установили, что среди представителей желудочного бактериального сообщества доминируют пять основных типов: *Proteobacteria* (952 клона, 32 филотипа, в том числе 3 ранее не описанных); *Firmicutes* (464 клона, 36 филотипов, в том числе 2 ранее не описанных); *Bacteroidetes* (193 клона, 35 филотипов, 5 ранее не описанных); *Actinobacteria* (164 клона, 12 филотипов, 1 ранее не описан) и *Fusobacteria* (56 клонов, 10 филотипов, 1 ранее не описан). Остальные желудочные последовательности 16S рДНК могут быть отнесены к *Deferribacteres* и *Deinococcus*. Тринадцать (10,2%) обнаруженных в желудках бактериальных филотипов, включающих 24 клона, ранее не описаны. Из 128 филотипов, выявленных в этом исследовании, 64 (50%) относились к ранее не культивируемым бактериям. Из них 43 (67,2%) были ранее обнаружены в ротовой полости людей, что подтверждает вероятность формирования микробиома желудка не как абсолютно изолированного сообщества, а как физиологически связанного с соседними органами и пополняемого при поступлении содержимого в основном вышележащих отделов ЖКТ. Среди ранее не культивируемых микроорганизмов в желудке выявлены *Caulobacter*, *Actinobacillus*, *Corynebacterium*, *Rothia*, *Gemella*, *Leptotrichia*, *Porphyromonas*, *Capnocytophaga*, *TM7*, *Flexistipes*, *Deinococcus*.

В данном исследовании *H. pylori* была единственной бактерией рода *Helicobacter* и представляла наиболее многочисленный вид. Будучи обнаружена у 19 из 23 пациентов, *H. pylori* составляла 42% всей совокупности последовательностей (777 клонов). Тем не менее только у 12 из 19 больных *H. pylori* была диагностирована с помощью общепринятых методов (гистологически, бактериологически, 13С-уреазным дыхательным тестом). У всех этих 12 пациентов она доминировала, ее доля — в среднем 72% всех обнаруженных клонов, в то время как у 7 пациентов *H. pylori* была выявлена только секвенированием, но не обычными методами и не преобладала, составляя всего 11% всех бактериальных клонов.

Вероятно, незначительная степень обсемененности *H. pylori* и стала причиной ложноотрицательных результатов диагностики этого вида бактерий традиционными методами. У 4 больных *H. pylori* не обнаружена ни при секвенировании по 16S рДНК, ни традиционными методами, то есть эти пациенты были *H. pylori*(-). Несколько реже, чем *Helicobacter*, в желудочном микробиоме встречались бактерии родов *Streptococcus* (299 клонов) и *Prevotella* (139 клонов).

Максимальное богатство видов в микрофлоре желудка обнаружено у *H. pylori*(-) пациентов (138,8 ± 66,3), у них же выше индекс разнообразия Шеннона — 3,1. У *H. pylori*-инфицированных больных отмечено уменьшение видового богатства (81,2 ± 15,1) и индекса разнообразия Шеннона (1,6). У *H. pylori*(+) пациентов продемонстрировано значительное уменьшение числа видов бактерий, кроме *Proteobacteria*, особенно снижалось количество *Bacteroidetes*. Если исключить *H. pylori*, то распределение и относительное число нехеликобактерных филотипов статистически значимо не отличалось у *H. pylori*(+) и *H. pylori*(-) пациентов. Сравнение состава микробиоты антрального отдела и тела желудка не показало

статистически значимых отличий. В целом, микрофлора желудка характеризовалась значительной индивидуальной вариабельностью, свойственной и микрофлоре других отделов ЖКТ.

Информация о микробиоте желудка у детей пока очень ограничена. S. Kato и соавт. [13] сравнили микрофлору биоптатов слизистой оболочки желудка 10 детей и 10 взрослых с симптомами желудочной диспепсии, по 5 *H. pylori*(+) и 5 *H. pylori*(-) пациентов в каждой группе. *H. pylori* определяли на основании результатов бактериологического исследования и ПЦР в реальном времени. Нехеликобактерная микробиота обнаружена в биоптатах всех взрослых и лишь 10% детей (p < 0,001). Состав нехеликобактерной мукозной микробиоты взрослых практически не зависел от присутствия *H. pylori* (p = 0,056). Однако эти результаты можно подвергнуть сомнению в связи с недостаточными возможностями использованных авторами методов.

Цель данного исследования: сравнить состав микробиоты желудка неинфицированных и инфицированных *H. pylori* детей по данным секвенирования 16S рДНК и сопоставить эти результаты с морфологическими изменениями слизистой оболочки желудка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы впервые в 2016 г. провели определение бактериального метагенома желудка 16 детей в возрасте от 10 до 17 лет с гастродуоденальной патологией. Четырнадцать биоптатов слизистой оболочки антрального отдела и два биоптата слизистой оболочки тела желудка после предварительного выделения ДНК (научно-исследовательская лаборатория «Диагностика», Санкт-Петербург) изучили методом секвенирования фрагмента гена 16S рДНК с парой олигонуклеотидных праймеров, специфичных для консервативных участков гена 16S рДНК, на секвенаторе Life Technologies Ion Torrent с использованием чипа 318v2. Исследование проводили в Ресурсном центре Санкт-Петербургского государственного университета (заведующий — д. б. н. П. В. Зыков). Биоинформатическая обработка проведена с применением пакета QIIME. Эндоскопическое обследование больных с взятием биоптатов и их гистологическим исследованием выполняли в ДГКБ № 5 им. Н. Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга. Детей с подозрением на хроническую гастродуоденальную патологию направляли на фиброэзофагогастродуоденоскопию в ходе планового обследования.

В 8 биоптатах методом секвенирования обнаружена ДНК *H. pylori*, у остальных 8 детей эта бактерия не выявлена, на основании чего дети разделены на две равные группы: 8 *H. pylori*(-) — 1-я группа, 8 *H. pylori*(+) — 2-я группа.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием компьютерной программы Statistica 7 for Windows. Рассчитывали средние значения признака (M), стандартные ошибки среднего признака (m). Для оценки достоверности отличий применяли критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интересно отметить, что у 5 из 8 детей 1-й группы *H. pylori* обнаружена гистологическим методом (окраска азур-эозином), но по данным секвенирования геном *H. pylori* в желудочном микробиоме этих больных не определен. При оценке гистологической картины описанных образцов привлекало внимание присутствие в биоптатах преимущественно или исключительно кокковых форм бактерий. Мы расценили этот факт как ложноположительный результат гистологического

исследования, поэтому участники с такими биоптатами тоже были отнесены к 1-й группе со статусом *H. pylori*(-). Среди 8 *H. pylori*(+) пациентов 2-й группы, статус которых доказан секвенированием, у 6 больных геном *H. pylori* существенно доминировал не только среди других микроорганизмов, но и среди всех *Proteobacteria*, у остальных 2 детей *H. pylori* присутствовала в небольшом количестве (подгруппа 2а). Состав микробиома обследованных детей представлен на рисунке 1.

По данным секвенирования 16s рРНК, в желудке детей с гастродуоденальной патологией доминировали бактерии типов *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, в меньшей степени были представлены *Actinobacteria*, *Cyanobacteria*, *Fusobacteria*. У всех детей, независимо от *H. pylori*-статуса, преобладали представители *Proteobacteria*. Однако в случае доминирования *H. pylori* составляла в среднем 64,1% всего микробиома, достигая 75–99% *Proteobacteria* (рис. 2), количество клонов других бактерий при этом значительно сокращалось, а видовое разнообразие уменьшалось.

Рис. 1. Состав микробиоты желудка обследованных детей по данным секвенирования 16s рибосомной РНК

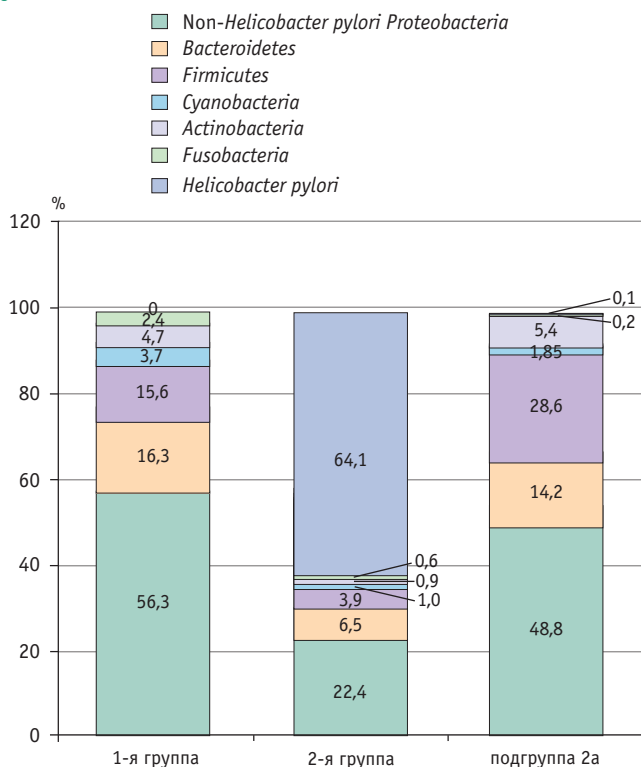
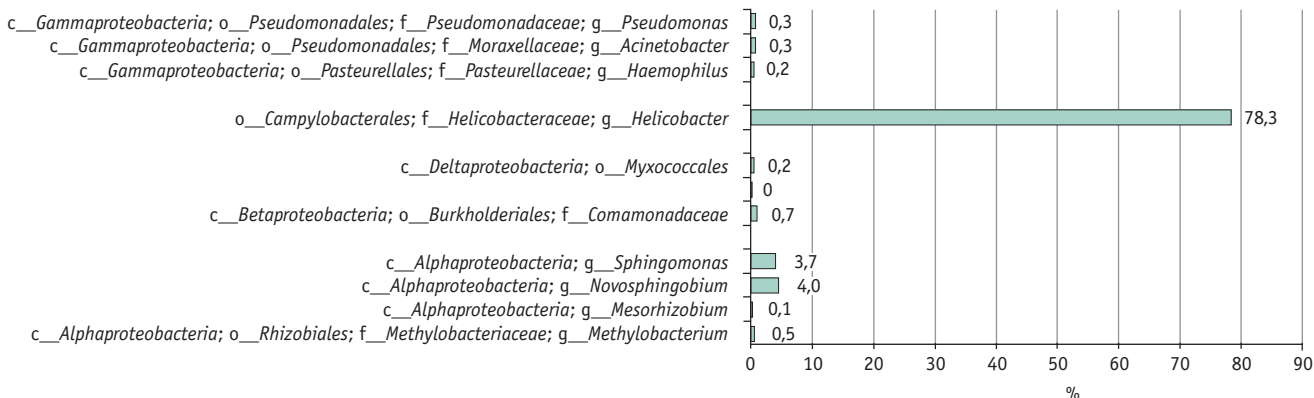


Рис. 2. Состав микробиоты желудка ребенка с доминированием *Helicobacter pylori* в микробиоме



У детей с небольшим представителем *H. pylori* состав нехеликобактерной микробиоты был практически аналогичен таковому в 1-й группе, другая микрофлора была более многочисленна и разнообразна, в том числе внутри *Proteobacteria* (рис. 3).

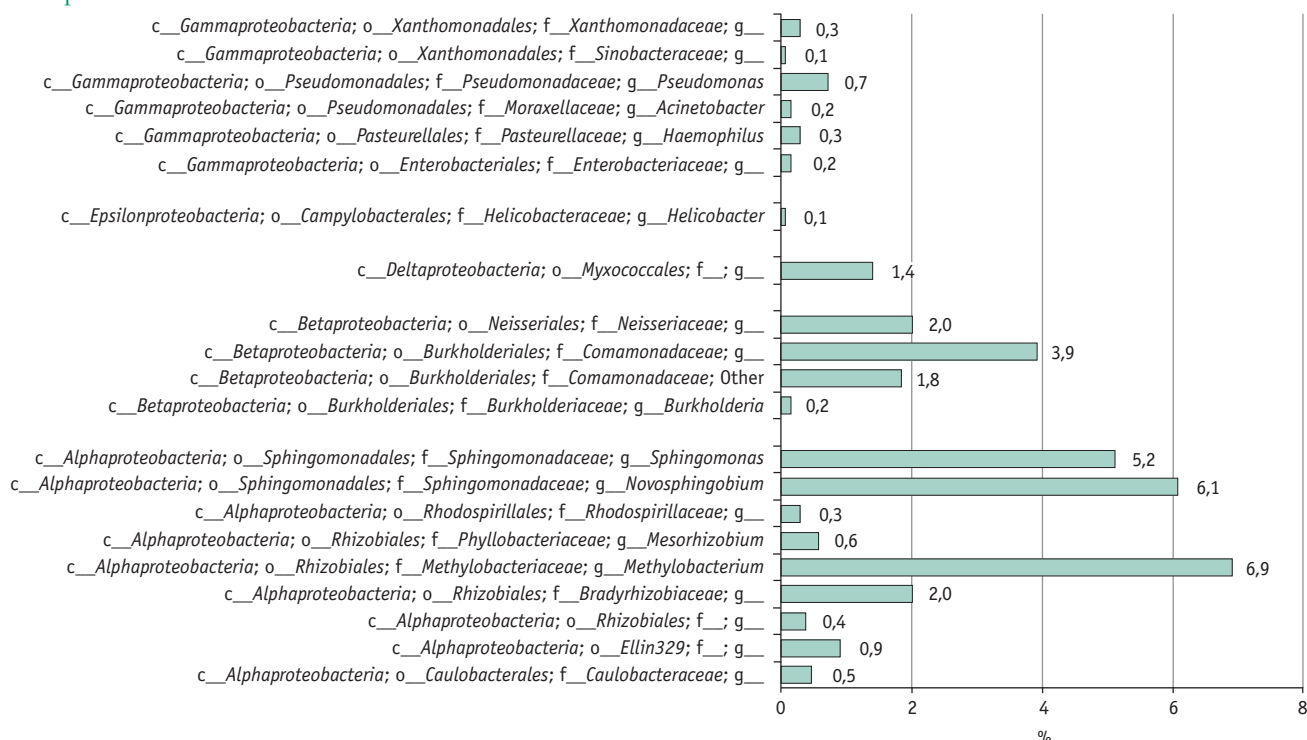
С помощью эндоскопического исследования у 50% *H. pylori*(-) детей выявлен распространенный поверхностный гастрит, у 37,5% — нодулярный антральный, у 12,5% — эрозивный пангастрит. По данным гистологического исследования, у больных этой группы наблюдали хроническое воспаление умеренной степени выраженности, низкой активности. Средний воспалительный индекс по группе составил $5,3 \pm 0,89$. Дистрофический индекс слизистой оболочки антрального отдела в 1-й группе — $0,3 \pm 0,04$.

У 5 из 6 детей 2-й группы с доминированием *H. pylori* эндоскопически преобладал нодулярный антральный гастрит и только в одном случае — поверхностный гастрит, у всех детей наблюдали поверхностный дуоденит. Гистологически во всех биоптатах этих больных отмечены более выраженные, чем в 1-й группе, признаки хронического воспаления. Плотность воспалительного инфильтрата, количество эозинофилов и нейтрофилов в 2-й группе были максимальными. Воспалительный индекс в среднем по группе составил $9,3 \pm 1,2$, что статистически значимо выше, чем в 1-й группе ($p < 0,05$); дистрофический индекс — $1,0 \pm 0,2$, что также статистически значимо превышало аналогичный показатель в 1-й группе ($p < 0,05$).

У 33% детей 2-й группы выявлены лимфоидные фолликулы с активными центрами размножения, в 50% случаев зафиксирован фиброз стромы. Гистологически преобладала 1-я степень обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка (83%), у 17% наблюдали 2-ю степень обсемененности, во всех биоптатах доминировали вегетативные формы бактерий.

У 2 из 8 больных (подгруппа 2а) *H. pylori* была обнаружена с помощью секвенирования, но не доминировала и составила всего 0,1% всех бактериальных клонов; преобладали другие виды *Proteobacteria*. При эндоскопии у одного из этих детей отмечен распространенный поверхностный гастрит в сочетании с поверхностным дуоденитом, у другого выявлен изолированный эрозивный антральный гастрит. По данным морфологического исследования, хроническое воспаление слабо выражено, низкой активности. Средний воспалительный индекс составил $5,0 \pm 1,4$, дистрофический индекс — $0,5 \pm 0,1$, что практически не отличается от показателей 1-й группы, но статистически значимо ниже, чем у детей с доминированием *H. pylori* ($p < 0,05$).

Рис. 3. Состав микробиоты желудка ребенка с незначительным представительством *Helicobacter pylori* в микробиоме



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что у большинства *H. pylori*-инфицированных детей состав микробиоты желудка существенно изменен: доминирует *H. pylori*, количество представителей основных типов других бактерий в желудке уменьшено, микрофлора менее разнообразна. Эти явления сопровождаются большей активностью воспаления и более выраженными дистрофическими изменениями слизистой оболочки желудка. У детей с незначительным представительством *H. pylori* в желудке сохраняется более разнообразная и многочисленная микробиота, состав

которой не отличается от микрофлоры *H. pylori*(-) пациентов. При этом характерно воспаление низкой степени активности, дистрофические изменения не выражены.

Возможно, пациенты подгруппы 2а были инфицированы *H. pylori* лишь недавно, поэтому микробиом желудка в целом еще не успел измениться, а патологические изменения слизистой оболочки еще незначительны. Косвенно в пользу данного предположения свидетельствует отсутствие у этих больных фиброза стромы, указывающего на длительность процесса и выявленного у всех больных с доминированием *H. pylori*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Celli J. P., Turner B. S., Afdhal N. H., Keates S., Ghiran I., Kelly C. P. et al. *Helicobacter pylori* moves through mucus by reducing mucin viscoelasticity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106(34): 14321–6.
2. Falk P. G., Syder A. J., Guruge J. L., Kirschner D., Blaser M. J., Gordon J. I. Theoretical and experimental approaches for studying factors defining the *Helicobacter pylori*-host relationship. *Trends Microbiol.* 2000; 8(7): 321–9.
3. Sugano K., Tack J., Kuipers E. J., Graham D. Y., El-Omar E. M., Miura S. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015; 64(9): 1353–67.
4. Kusters J. G., van Vliet A. H., Kuipers E. J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19(3): 449–90.
5. Sanduleanu S., Jonkers D., De Bruine A., Hameeteman W., Stockbrügger R. W. Non-*Helicobacter pylori* bacterial flora during acid-suppressive therapy: differential findings in gastric juice and gastric mucosa. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15(3): 379–88.
6. Delgado S., Suárez A., Mayo B. Identification, typing and characterisation of *Propionibacterium* strains from healthy mucosa of the human stomach. *Int. J. Food Microbiol.* 2011; 149(1): 65–72.
7. Ryan K. A., Jayaraman T., Daly P., Canchaya C., Curran S., Fang F. et al. Isolation of lactobacilli with probiotic properties from the human stomach. *Lett. Appl. Microbiol.* 2008; 47(4): 269–74.
8. Delgado S., Cabrera-Rubio R., Mira A., Suárez A., Mayo B. Microbiological survey of the human gastric ecosystem using culturing and pyrosequencing methods. *Microb. Ecol.* 2013; 65(3): 763–72.
9. Wang L. L., Yu X. J., Zhan S. H., Jia S. J., Tian Z. B., Dong Q. J. Participation of microbiota in the development of gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(17): 4948–52.
10. Bik E. M., Eckburg P. B., Gill S. R., Nelson K. E., Purdom E. A., Francois F. et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103(3): 732–7.
11. Milisavljevic V., Garg M., Vuletic I., Miller J. F., Kim L., Cunningham T. D. et al. Prospective assessment of the gas-troesophageal microbiome in VLBW neonates. *BMC Pediatr.* 2013; 13: 49.
12. Nardone G., Compare D. The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach disease? *UEG J.* 2015; 3(3): 255–60.
13. Kato S., Fujimura S., Kimura K., Nishio T., Hamada S., Minoura T. et al. Non-*Helicobacter* bacterial flora rarely develops in the gastric mucosal layer of children. *Dig Dis Sci.* 2006; 51(4): 641–6. **D**

Библиографическая ссылка:

Корниенко Е. А., Паролова Н. И. *Helicobacter pylori* и нехеликобактерная микробиота желудка // Доктор.Ру. 2017. № 12 (141). С. 7–11.

Citation format for this article:

Kornienko E. A., Parolova N. I. *Helicobacter pylori* and Non-*Helicobacter pylori* Gastric Microbiota. *Doctor.Ru.* 2017; 12(141): 7–11.