

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-48-61

Изменения таксономического состава микробиоты кишечника под влиянием эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*

Сафина Д.Д.¹, Абдулхаков С.Р.^{1,2}, Маркелова М.И.¹, Григорьева Т.В.¹, Булыгина Е.А.¹, Маланин С.Ю.¹, Васильев И.Ю.¹, Сиягина М.Н.¹,
Абдулхаков Р.А.², Киясов И.А.¹

¹ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

² ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия

Changes in the taxonomic composition of the intestinal microbiota under the influence of *Helicobacter pylori* eradication therapy

D.D. Safina¹, S.R. Abdulkhakov^{1,2}, M.I. Markelova¹, T.V. Grigoryeva¹, E.A. Boulygina¹, S. Yu. Malanin¹, I. Yu. Vasilyev¹, M.N. Siniagina¹, R.A. Abdulkhakov²,
I.A. Kiyasov¹

¹ Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia;

² Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Для цитирования: Сафина Д.Д., Абдулхаков С.Р., Маркелова М.И., Григорьева Т.В., Булыгина Е.А., Маланин С.Ю., Васильев И.Ю., Сиягина М.Н., Абдулхаков Р.А., Киясов И.А. Изменения таксономического состава микробиоты кишечника под влиянием эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;159(11): 48–61. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-48-61

For citation: Safina D. D., Abdulkhakov S. R., Markelova M. I., Grigoryeva T. V., Boulygina E. A., Malanin S. Yu., Vasilyev I. Yu., Siniagina M. N., Abdulkhakov R. A., Kiyasov I. A. Changes in the taxonomic composition of the intestinal microbiota under the influence of *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;159(11): 48–61. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-48-61

✉ Corresponding author:

Сафина Дилъра Дамировна

Dilyara D. Safina
diliarik@yandex.ru

Сафина Дилъра Дамировна, младший научный сотрудник OpenLab «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии

Абдулхаков Сайяр Рустамович, к.м.н., старший научный сотрудник OpenLab «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии; доцент кафедры общей врачебной практики

Маркелова Мария Ивановна, младший научный сотрудник OpenLab «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии

Григорьева Татьяна Владимировна, к.б.н., старший научный сотрудник OpenLab «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии

Булыгина Евгения Александровна, научный сотрудник OpenLab «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии

Маланин Сергей Юрьевич, к.б.н., главный инженер проекта Междисциплинарного центра протеомных исследований Института фундаментальной медицины и биологии

Васильев Илья Юрьевич, младший научный сотрудник OpenLab «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии

Сиягина Мария Николаевна, аспирант кафедры генетики, техник-проектировщик Междисциплинарного центра протеомных исследований Института фундаментальной медицины и биологии

Абдулхаков Рустам Аббасович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии

Киясов Иван Андреевич — научный сотрудник OpenLab «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета

Dilyara D. Safina, Junior Researcher of "Gene and Cell Technologies" OpenLab, Institute of Fundamental Medicine and Biology
Sayar R. Abdulkhakov, PhD in Medical sciences, Senior Researcher of "Gene and Cell Technologies" OpenLab, Institute of Fundamental Medicine and Biology; Associate Professor of the Department of General Medical Practice

Maria I. Markelova, Junior Researcher of "Omics Technologies" OpenLab, Institute of Fundamental Medicine and Biology

Tatiana V. Grigoryeva, PhD in Biological sciences, Senior Researcher of "Omics Technologies" OpenLab, Institute of Fundamental Medicine and Biology

Eugenia A. Boulygina, Researcher of "Omics Technologies" OpenLab, Institute of Fundamental Medicine and Biology

Sergey Yu. Malanin, PhD in Biological sciences, Chief Project Engineer of Interdisciplinary Center for Proteomic Research, Institute of Fundamental Medicine and Biology

Ilya Yu. Vasilyev, Junior Researcher of "Omics Technologies" OpenLab, Institute of Fundamental Medicine and Biology

Maria N. Siniagina, Detailer of Interdisciplinary Center for Proteomic Research, Institute of Fundamental Medicine and Biology

Rustam A. Abdulkhakov, Dr. Sci.Med., Professor of the Department of Hospital Therapy

Ivan Kiyasov Andreevich — Junior Researcher of "Gene and Cell Technologies" OpenLab, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga region) Federal University, ORCID ID 0000-0002-4947-881X

Резюме

Цель исследования: изучить состав микробиоты кишечника у *H. pylori*-негативных и *H. pylori*-позитивных пациентов, а также оценить влияние эрадикационной терапии *H. pylori* на состав кишечной микробиоты сразу после и через один месяц после завершения терапии.

Материалы и методы: для анализа были использованы образцы кала 93 *H. pylori*-позитивных и 42 *H. pylori*-негативных (контрольная группа) пациентов. Образцы кала сразу после и через один месяц после завершения эрадикационной терапии были собраны у 93 и 14 пациентов соответственно. Оценка состава микробиоты кишечника, в том числе оценка альфа-разнообразия (индекс Шеннона) проводилась методом шотган-секвенирования.

Результаты: в микробиоте кишечника *H. pylori*-позитивных пациентов до начала терапии наиболее широко были представлены бактерии филы *Firmicutes* ($56,73 \pm 21,81\%$), *Bacteroidetes* ($35,97 \pm 23,65\%$), *Actinobacteria* ($2,42 \pm 4,24\%$), *Proteobacteria* ($2,37 \pm 7,00\%$), *Verrucomicrobia* ($0,94 \pm 2,54\%$). Сразу после эрадикационной терапии отмечалось снижение числа бактерий фил *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria*, и, наоборот, увеличение представленности фила *Proteobacteria*. Через 4 недели после эрадикационной терапии представленность этих фил не отличалась от исходного уровня. Представленность бактерий филы *Firmicutes* имела тенденцию к снижению сразу после завершения эрадикации, через один месяц отмечалось дальнейшее снижение их представленности. У *H. pylori*-позитивных пациентов до начала лечения преобладающими в микробиоте были бактерии родов *Bacteroides* ($15,1 \pm 17,32\%$), *Prevotella* ($14,07 \pm 21,60\%$), *Eubacterium* ($13,79 \pm 10,49\%$), *Faecalibacterium* ($6,26 \pm 5,85\%$), *Ruminococcus* ($5,61 \pm 6,00\%$), *Subdoligranulum* ($5,34 \pm 5,77\%$), *Butyrivibrio* ($4,57 \pm 13,26\%$). Сразу после терапии представленность почти всех этих родов уменьшилась, за исключением *Bacteroides*, относительное количество которых увеличилось. Представленность бактерий родов *Escherichia* и *Klebsiella* также увеличилась. Через один месяц после завершения лечения наблюдалась тенденция к возвращению к исходному уровню представленности большинства родов бактерий.

Заключение: таким образом, эрадикационная терапия *H. pylori* оказывает влияние на состав микробиоты кишечника. Некоторые изменения сохраняются спустя один месяц после завершения терапии.

Ключевые слова: микробиота кишечника, *H. pylori*, метагеном, эрадикационная терапия, шотган-секвенирование

Summary

The aim of the study: to evaluate the composition of gut microbiota in *H. pylori*-negative and *H. pylori*-positive patients, as well as to assess the influence of *H. pylori* eradication therapy on the gut microbiota composition immediately after and one month after completion of therapy.

Materials and methods: stool samples from 93 *H. pylori*-positive and 42 *H. pylori*-negative (control group) patients were used for analysis. Stool samples immediately after and one month after completion of therapy were collected from 93 and 14 patients, respectively. Gut microbiota composition assessment including the evaluation of alpha diversity (Shannon index) was performed by shotgun sequencing.

Results: *Firmicutes* ($56,73 \pm 21,81\%$), *Bacteroidetes* ($35,97 \pm 23,65\%$), *Actinobacteria* ($2,42 \pm 4,24\%$), *Proteobacteria* ($2,37 \pm 7,00\%$), *Verrucomicrobia* ($0,94 \pm 2,54\%$) were the most represented bacterial phyla in the gut microbiota of *H. pylori*-positive patients before the eradication therapy. Immediately after eradication therapy the number of *Verrucomicrobia* and *Actinobacteria* bacterial phyla decreased, and, conversely, the representation of *Proteobacteria* phylum increased. In 4 weeks the representation of these phyla did not differ from the initial level. Representation of *Firmicutes* phylum had a tendency to decrease immediately after the completion of eradication therapy; there was a further decrease in their representation in a month. Bacterial genera: *Bacteroides* ($15,1 \pm 17,32\%$), *Prevotella* ($14,07 \pm 21,60\%$), *Eubacterium* ($13,79 \pm 10,49\%$), *Faecalibacterium* ($6,26 \pm 5,85\%$), *Ruminococcus* ($5,61 \pm 6,00\%$), *Subdoligranulum* ($5,34 \pm 5,77\%$), *Butyrivibrio* ($4,57 \pm 13,26\%$) were predominant in the gut microbiota in *H. pylori*-positive patients before the treatment. Immediately after therapy the representation of almost all these genera decreased, except *Bacteroides* which representation increased. The abundance of *Escherichia* and *Klebsiella* bacterial genera also increased. One month after the therapy a tendency to return to initial composition was observed for most of bacterial genera.

Conclusion: thus, *H. pylori* eradication therapy affects the gut microbiota composition. Some changes persist for one month after completion of therapy.

Keywords: gut microbiota, *H. pylori*, metagenome, eradication therapy, shotgun sequencing

Введение

Необходимость проведения эрадикационной терапии *H. pylori* пациентам с рядом гастроэнтерологических заболеваний, таких как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, атрофический гастрит, MALT-ома желудка уже не вызывает сомнений. Кроме того, в настоящее время принято считать, что *H. pylori*-ассоциированный гастрит является инфекционным заболеванием независимо от наличия симптомов или осложнений, а эрадикация бактерии может привести к излечению гастрита и улучшить дальнейший прогноз пациента [1–4]. Более того, доказана этиологическая роль инфекции *H. pylori* в развитии рака желудка у человека: признано, что 90% случаев рака желудка связаны с *H. pylori*, причем, риск развития идентичен в отношении рака как кишечного, так и диффузного типа [1, 5–9]. В 1994 г. Международным агентством по изучению рака (IACR) Всемирной организации здравоохранения *H. pylori* был отнесен к канцерогенам 1-й группы [5]: наличие *H. pylori* является фактором риска развития аденокарциномы желудка [1, 10, 11], а *H. pylori*-ассоциированный гастрит считается предраковым состоянием [12]. Успешная эрадикация *H. pylori* позволяет не только снизить риск развития рака желудка [1, 11, 13], но, в определенных случаях, может способствовать обратному развитию атрофии слизистой оболочки как тела, так и антрального отдела желудка [1, 14, 15, 16, 17], в то время как кишечная метаплазия считается необратимой. В связи с этим проведение эрадикации *H. pylori* до возникновения атрофии слизистой оболочки желудка и кишечной метаплазии позволяет более эффективно снизить риск развития рака желудка [1, 17].

Именно уменьшение инфицированности *H. pylori*, достигаемое за счет успешной эрадикации бактерии, считается одной из причин снижения заболеваемости раком желудка в мире [18, 19, 20, 21].

Таким образом, в настоящее время есть существенные аргументы в пользу необходимости проведения эрадикационной терапии *H. pylori*-позитивным пациентам с позиции канцеропревенции, независимо от наличия у них клинических проявлений инфекции. Данное положение отражено в клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых (2018), в которых указано, что «наиболее эффективной мерой профилактики рака желудка является эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* при хроническом гастрите, в том числе у «бессимптомных» лиц» [4].

Порядок диагностики и лечения инфекции *H. pylori* регламентируется положениями V Маастрихтского консенсуса [1], рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации [4, 22], VI Национальных рекомендаций по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские Соглашения) [23], Киотского консенсуса [2] и ряда других международных рекомендаций.

Одной из основных проблем в лечении *H. pylori* является растущая резистентность штаммов

H. pylori к антибактериальным препаратам, входящим в состав схем эрадикационной терапии [1]. ВОЗ внесла *H. pylori* в перечень бактерий, для уничтожения которых в ближайшее время требуется создание новых антибактериальных препаратов [24]. В последние годы частота успешной эрадикации *H. pylori* при применении существующих схем лечения продолжает снижаться, что требует постоянной модификации схем терапии. В частности, рекомендуемые сроки лечения при назначении трёхкомпонентной терапии увеличены с 7 до 14 дней [1, 25–28]. Есть ряд оснований полагать, что резистентность к метронидазолу может быть преодолена за счет повышения дозы, частоты и продолжительности приема антибактериальных препаратов [1]. Схемы квадротерапии без препарата висмута, в состав которых входит три антибактериальных препарата, считаются более эффективными по сравнению с трёхкомпонентной терапией в случае штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину [1].

Таким образом, попытки повышения эффективности эрадикации *H. pylori* сопряжены с применением более высоких доз антибактериальных препаратов и большей продолжительности лечения.

В связи с увеличением продолжительности лечения, необходимостью одновременного приёма нескольких антибактериальных препаратов возникает вопрос о безопасности эрадикационной терапии для пациента и возможных последствиях антибиотикотерапии.

Антибактериальная терапия, в том числе направленная на эрадикацию *H. pylori*, приводит к изменению состава и разнообразия микробиоты кишечника и оказывает ряд краткосрочных побочных эффектов, некоторые из которых обусловлены негативным влиянием на кишечную микрофлору [29–33]. В ряде случаев изменения состава кишечной микробиоты могут носить долгосрочный характер [29–31]. Кроме того, другим серьезным последствием эрадикационной терапии может быть формирование и накопление антибиотикорезистентных штаммов бактерий в организме человека, в большой степени за счет представителей кишечной микробиоты [31, 34–37], что может стать причиной развития антибактериальной устойчивости других патогенных бактерий [38].

Согласно положению 8 (Рабочая группа 5: *H. pylori* и микробиота желудка) V Маастрихтского консенсуса, решение проблем, связанных с долгосрочным влиянием эрадикации *H. pylori* на состав микробиоты кишечника, требует проведения дополнительных исследований [1].

Целью нашей работы было изучение состава микробиоты кишечника у *H. pylori*-негативных и *H. pylori*-позитивных пациентов с различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, а также оценка влияния эрадикационной терапии *H. pylori* на состав кишечной микробиоты сразу после окончания лечения и через один месяц после завершения курса эрадикационной терапии.

Материал и методы

Характеристика пациентов

Отбор пациентов в исследование проводили в соответствии с разработанными нами критериями включения/невключения.

Критерии включения:

1. пациенты любого пола (мужчины и женщины) в возрасте от 18 до 75 лет;
2. наличие проведенной процедуры эзофагогастродуоденоскопии и определения *H. pylori* одним или несколькими методами в течение 1 месяца до момента включения в исследование;
3. добровольное согласие пациента на участие в исследовании, подтвержденное подписанием формы информированного согласия;
4. добровольное согласие пациента соблюдать одинаковый рацион питания и способ приготовления пищи в период участия в исследовании.

Критерии неключения:

1. пациенты, у которых по результатам эзофагогастродуоденоскопии обнаружены полипы или злокачественное образование желудка;
2. наличие в анамнезе сопутствующих состояний и заболеваний, которые могли бы привести к выраженным изменениям состава микробиоты кишечника, таких как:
 - а) воспалительные заболевания кишечника;
 - б) синдром мальабсорбции, связанный с установленным заболеванием тонкой кишки, поджелудочной железы, др.
 - в) онкологические заболевания любой локализации;
 - г) предшествующие операции на желудочно-кишечном тракте (кроме аппендэктомии);
 - д) прием некоторых лекарственных средств (иммуносупрессивных препаратов, цитостатиков, глюкокортикостероидов, антибактериальных

препаратов, пре- и пробиотиков) в течение 3 месяцев до момента включения в исследование;

- е) наличие у пациента ожирения ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$);
 - ж) наличие у пациента заболеваний, таких как функциональные заболевания кишечника, целиакия, аллергические заболевания, сахарный диабет 1 и 2 типа, метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, психиатрические заболевания и т.д., которые, по мнению врача-исследователя, могут сопровождаться изменением состава микробиоты кишечника.
3. прием препаратов висмута (висмута трикалия дицитрата) в течение 4 недель, ингибиторов протонной помпы (ИПП) в течение 2 недель до определения *H. pylori* (кроме случаев определения *H. pylori* серологическим методом);
 4. злоупотребление алкоголем, наркотическими веществами;
 5. хронические заболевания внутренних органов (сердечно-сосудистые заболевания, заболевания дыхательной системы, печени, почек, эндокринные заболевания) в стадии декомпенсации;
 6. инфекционные и паразитарные заболевания, в том числе ВИЧ, вирусные гепатиты, туберкулез;
 7. наличие у пациента диареи (с частотой стула более 3 раз в день) в течение не менее 3 дней подряд на протяжении последнего месяца;
 8. беременность или лактация;
 9. проведение эрадикационной терапии первой линии в анамнезе;
 10. невозможность или нежелание пациента соблюдать все процедуры исследования.

Дизайн исследования

Исследование было проведено в период с 2014 по 2017 гг. На первичном визите всем пациентам проводили анализ жалоб, сбор анамнеза. У *H. pylori*-негативных пациентов (контрольная группа) проводили однократный забор кала для изучения состава микробиоты кишечника.

В случае *H. pylori*-позитивных пациентов показания для эрадикации *H. pylori* определяли в соответствии с положениями IV (в случае пациентов, включенных в исследование в 2014–2016 гг.) и V (в случае пациентов, включенных в исследование в 2017 г.) Маастрихтского Консенсуса, рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации [1, 22, 39, 40, 46] и VI Национальными рекомендациями по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний [23].

Для эрадикации *H. pylori* использовали следующую схему: эзомепразол 20 мг, кларитромицин 500 мг, амоксициллин 1000 мг, висмута трикалия дицитрат 240 мг, 2 раза в день, внутрь, в течение 14 дней. После завершения курса эрадикационной терапии пациентам был рекомендован прием

пробиотика (*Bifidobacterium longum* + *Enterococcus faecium*) 1 капсула 2 раза в день, внутрь, в течение 14 дней.

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);
2. после окончания эрадикационной терапии (через 14 (+3) дней от начала эрадикационной терапии), до начала приема пробиотика (*Bifidobacterium longum* + *Enterococcus faecium*) для изучения влияния эрадикационной терапии на состав микробиоты кишечника (точка II);
3. через 1 месяц (+5 дней) после окончания эрадикационной терапии для изучения долгосрочного влияния эрадикации *H. pylori* на состав микробиоты кишечника (точка III).

Пациенты проводили сбор кала в одноразовые пластиковые контейнеры, в этот же день образцы замораживали и хранили при температуре -80°C до проведения метагеномного анализа.

Методика анализа биообразцов

Выделение тотальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) проводили методом фенольной экстракции [41]. Методом шотган секвенирования с использованием высокопроизводительного секвенатора SOLiD5500 Wildfire, Applied Biosystems (США) была установлена нуклеотидная последовательность выделенной ДНК [42]. Была проведена предварительная обработка геномных данных: отбор высококачественных ридов, фильтрация низкокачественных ридов и коррекция с помощью программы SAET. Риды были картированы на референсный геном человека

UCSC hg19 с использованием программы Bowtie [43]. Риды, которые не были картированы на геном человека, были проанализированы с помощью программного пакета MetaPhlAn2 [44] для определения таксономического разнообразия сообщества.

Оценку качественного и количественного состава микробиоты кишечника проводили на основании изучения видов, родов и фил микроорганизмов. Для оценки альфа-разнообразия сообщества использовали индекс видового разнообразия (индекс Шеннона).

Результаты

Всего в исследование были включены 93 *H. pylori*-позитивных и 42 *H. pylori*-негативных (контрольная группа) пациента в возрасте от 19 до 72 лет (средний возраст $47,12 \pm 1,48$ года), соответствующих указанным критериям включения/невключения. Образцы кала сразу после и через один месяц (+5 дней) после завершения эрадикационной терапии были собраны у 93 и 14 пациентов соответственно.

У включенных в исследование *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных пациентов наиболее распространенными жалобами на момент обращения к гастроэнтерологу были следующие: изолированный болевой синдром в эпигастральной области наблюдали у 29 (21,48%) пациентов; жалобы на изжогу предъявляли 12 (8,89%) пациентов; диспепсические жалобы – 11 (8,15%) пациентов; жалобы другого характера (ощущение кома в горле, тошнота, горечь, неприятный вкус во рту, снижение аппетита, снижение веса) были отмечены у 17 (12,59%) пациентов. У 57 (42,22%) пациентов наблюдали сочетание вышеперечисленных жалоб; 9 (6,67%) пациентов не предъявляли никаких жалоб, их визит к гастроэнтерологу носил профилактический характер.

Основными диагностическими методами определения *H. pylori* были следующие: быстрый уреазный тест для первичной диагностики *H. pylori* был использован у 38 (28,15%) пациентов, цитологическое исследование – у 31 (22,96%) пациента, серологический метод – у 19 (14,07%) пациентов, уреазный дыхательный тест был проведен 5 (3,70%) пациентам, выявление антигена *H. pylori* в кале проводили 3 (2,22%) пациентам. Среди 135 обследованных пациентов наличие *H. pylori* было подтверждено несколькими методами у 39 (28,89%) пациентов, причем, наиболее часто применяли сочетание быстрого уреазного теста и цитологического исследования – у 28 (20,74%) пациентов, серологического и цитологического исследования – у 6

(4,44%) пациентов, в 3 (2,22%) случаях использовали сочетание быстрого уреазного теста и уреазного дыхательного теста, у 2 (1,48%) пациентов – сочетание серологического метода и выявления антигена *H. pylori* в кале. Результаты нашего исследования в целом согласуются с полученными ранее данными: в соответствии с опубликованными в 2018 году результатами мультицентрового исследования, в России для первичной диагностики инфекции *H. pylori* наиболее часто применяется гистологическое исследование (37,7%) и быстрый уреазный тест (29,2%), а среди неинвазивных методов предпочтение отдается серологическому методу определения *H. pylori* (29,7%), реже применяются уреазный дыхательный тест (12,7%), определение антигена *H. pylori* в кале (9,7%), бактериологический метод (2,3%) [45].

В случае *H. pylori*-позитивных пациентов, включенных в исследование, показаниями для эрадикации *H. pylori* в соответствии с существующими рекомендациями [1, 22, 39, 40, 46] были: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки – у 18 (19,35%) пациентов, язвенная болезнь желудка – у 3 (3,22%) пациентов, функциональная диспепсия – у 17 (18,28%) пациентов, эрадикация *H. pylori* у пациентов с планируемым длительным приемом ИПП по поводу гастроэзофагеальной рефлюксной болезни была проведена 26 (27,96%) пациентам, в связи с наличием морфологически подтвержденного атрофического гастрита – 5 (5,38%) пациентам, по желанию пациента с позиции канцеропревенции – 10 (10,75%) пациентам, в 3,22% случаев (3 пациента) эрадикация была проведена близким родственникам больных раком желудка; у 7 (7,53%) пациентов было отмечено сочетание язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, у 4 (4,3%) – сочетание функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Метагеномный анализ микробиоты кишечника

Метагеномный анализ позволил определить в составе микробиоты кишечника 15 фил бактерий, в том числе 21 класс, 60 семейств, 138 родов, 390 видов бактерий. На прокариотическую часть микробиоты в среднем приходилось 99,2% (из них 98,5% – бактерии, 0,7% – археи), вирусы составили 0,7%, эукариоты – 0,003% (в основном за счет грибов рода *Saccharomyces*).

При этом таксономические особенности микробиоты кишечника *H. pylori*-позитивных пациентов до проведения эрадикационной терапии были следующими: наиболее широко были представлены бактерии фил *Firmicutes* ($56,73 \pm 21,81$)%, *Bacteroidetes* ($35,97 \pm 23,65$)%, *Actinobacteria* ($2,42 \pm 4,24$)%, *Proteobacteria* ($2,37 \pm 7,00$)%, *Verrucomicrobia* ($0,94 \pm 2,54$)%,

археи филы *Euryarchaeota* ($0,56 \pm 1,46$); бактерии других фил составили 1% (рис. 1). Бактерии переносимых фил являются представителями нормальной кишечной микрофлоры. Статистически значимых различий относительной представленности бактериальных фил у *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных пациентов обнаружено не было (рис. 1).

У *H. pylori*-позитивных пациентов до начала лечения преобладающими в составе микробиоты кишечника были бактерии следующих родов: *Bacteroides* ($15,1 \pm 17,32$), *Prevotella* ($14,07 \pm 21,60$), *Eubacterium* ($13,79 \pm 10,49$), *Faecalibacterium* ($6,26 \pm 5,85$), *Ruminococcus* ($5,61 \pm 6,00$), *Subdoligranulum* ($5,34 \pm 5,77$), *Butyrivibrio* ($4,57 \pm 13,26$), *Coproccoccus* ($4,21 \pm 6,95$), *Roseburia* ($4,05 \pm 4,56$); бактерии других родов составили в сумме около 27% (рис. 2). При сравнении родового состава кишечной микробиоты в случае большинства родов не было выявлено статистически значимых различий между *H. pylori*-негативными и *H. pylori*-позитивными пациентами. Различия были отмечены в представленности лишь двух родов бактерий: у *H. pylori*-негативных пациентов была статистически значимо выше представленность бактерий родов *Bacteroides* – ($23,79 \pm 21,26$)% vs ($15,10 \pm 17,32$)% у *H. pylori*-позитивных пациентов и *Dialister* – ($3,77 \pm 8,45$)% vs ($0,94 \pm 2,39$)% соответственно (таблица 2). Таким образом, была выявлена тенденция к доминированию бактерий рода *Bacteroides* в микробиоте кишечника *H. pylori*-негативных пациентов; в группе *H. pylori*-позитивных пациентов бактерии родов *Bacteroides* и *Prevotella* были представлены практически в равной степени. Полученные результаты демонстрируют, что инфекция *H. pylori* не оказывает значительного влияния на состав микробиоты кишечника.

Таксономические особенности микробиоты кишечника *H. pylori*-позитивных пациентов сразу после и через один месяц после проведения эрадикационной терапии представлены на рисунках 1, 2, в таблицах 1, 2. Обращает на себя внимание, что сразу после завершения эрадикационной терапии наблюдается тенденция к снижению представленности бактерий филы *Firmicutes* – ($48,76 \pm 23,66$)% vs ($56,73 \pm 21,81$)% до начала лечения. Через один месяц отмечается дальнейшее снижение количества бактерий филы *Firmicutes* по сравнению с точкой II – ($40,85 \pm 18,26$)% vs ($48,76 \pm 23,66$)%, достигающее статистически значимой разницы по сравнению с исходным уровнем (рис. 1, таблица 1).

Помимо этого, состав микробиоты кишечника сразу после эрадикационной терапии (точка II) характеризовался значимым снижением числа бактерий филы *Verrucomicrobia* – ($0,11 \pm 0,49$)% vs ($0,94 \pm 2,54$)% до лечения. Через один месяц после завершения лечения представленность *Verrucomicrobia* значимо увеличилась – ($3,24 \pm 10,21$)% vs ($0,11 \pm 0,49$)% по сравнению с точкой II, при этом представленность этих бактерий не отличалась от исходного уровня (рис. 1, таблица 1).

Аналогичная тенденция была отмечена и для бактерий филы *Actinobacteria*, число которых снижалось значимо сразу после терапии – ($0,65 \pm 1,47$)% vs ($2,42 \pm 4,24$)% до лечения, через один месяц их

относительное количество увеличилось и практически достигло исходного уровня – ($1,53 \pm 3,54$)% vs ($2,42 \pm 4,24$)%, $p=0,07$ (рис. 1, таблица 1).

Наблюдалась тенденция к увеличению количества бактерий филы *Bacteroidetes* как сразу после терапии – ($38,24 \pm 25,90$)% vs ($35,97 \pm 23,65$)% до лечения, так и через 1 месяц после эрадикации – ($49,51 \pm 21,11$)% vs ($38,24 \pm 25,90$)% в точке II (рис. 1, таблица 1).

Сразу после эрадикационной терапии было выявлено статистически значимое увеличение относительной представленности бактерий филы *Proteobacteria* ($9,66 \pm 20,19$)% vs ($2,37 \pm 7,00$)% до лечения, через 4 недели наблюдалась тенденция к возвращению к начальному уровню, статистически значимых различий между точкой I и точкой III не было выявлено (таблица 1).

Таким образом, до начала эрадикационной терапии в составе микробиоты кишечника преобладали бактерии фил *Firmicutes* и *Bacteroidetes*; бактерии фил *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, археи филы *Euryarchaeota* были представлены в меньшем количестве. Сразу после окончания терапии микробиота кишечника была представлена в большей степени бактериями фил *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*; доля других фил была существенно меньше, что указывает на снижение разнообразия и обеднение микробного сообщества. Через один месяц после эрадикационной терапии была отмечена тенденция к возвращению представленности бактерий фил *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, архей филы *Euryarchaeota* к начальному уровню, однако, тенденция в изменении представленности *Firmicutes* и *Bacteroidetes* продолжала сохраняться (рис. 1).

Эрадикационная терапия *H. pylori* также приводила к ряду статистически значимых изменений в представленности некоторых родов бактерий в составе микробиоты кишечника. В зависимости от направленности изменения представленности тех или иных родов бактерий выявленные изменения можно объединить в несколько групп:

1. Относительная представленность бактерий родов *Bifidobacterium*, *Collinsella* и *Prevotella* снижалась сразу после терапии по сравнению с исходным уровнем, увеличивалась через один месяц после терапии по сравнению с точкой II, однако, оставалось статистически значимо ниже исходного уровня в случае *Bifidobacterium* и *Collinsella* (таблица 2).
2. В случае родов *Barnesiella*, *Eubacterium*, *Coproccoccus*, *Ruminococcus*, *Subdoligranulum*, *Sutterella*, *Lactobacillus*, *Coproccoccus* было выявлено снижение количества бактерий сразу после эрадикации *H. pylori* (таблица 2). При этом через один месяц для бактерий родов *Lactobacillus*, *Coproccoccus* отмечалось дальнейшее снижение их количества, достигающее статистически значимой разницы по сравнению с исходным уровнем; в случае других бактерий наблюдалась аналогичная тенденция, однако, различия с исходным уровнем не достигали статистической значимости. Наиболее выраженные количественные изменения в представленности бактерий были отмечены для родов *Eubacterium*,

Рисунок 1.
Относительная представленность фил бактерий в метагеноме кишечника: NEG – *H. pylori*-негативные пациенты (группа контроля); точка I – *H. pylori*-позитивные пациенты, до начала эрадикационной терапии; точка II – *H. pylori*-позитивные пациенты, после окончания эрадикационной терапии (через 14 (+3 дня) от начала эрадикационной терапии); точка III – *H. pylori*-позитивные пациенты, через 1 месяц (+5 дней) после окончания эрадикационной терапии.

Figure 1.
Relative abundance of bacterial phyla in the gut metagenome: NEG – *H. pylori*-negative patients (control group); time point I – *H. pylori*-positive patients before eradication therapy; time point II – *H. pylori*-positive patients immediately after the eradication therapy (14 (+3 days) from the beginning of eradication therapy); time point III – *H. pylori*-positive patients after one month (+5 days) after the eradication therapy.

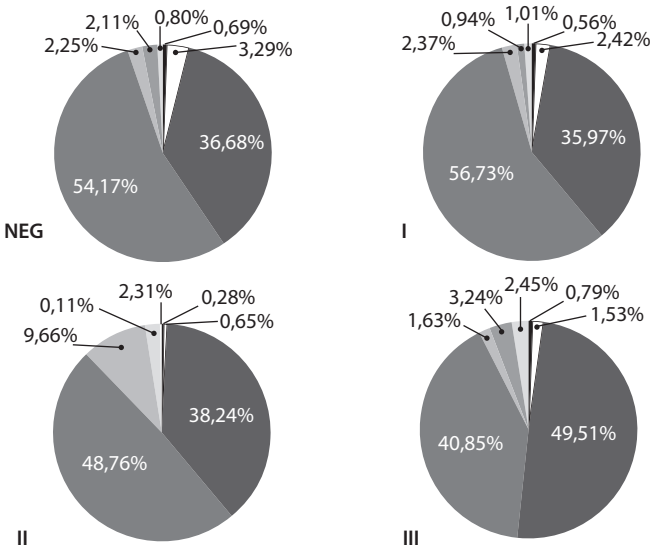


Рисунок 2.
Относительная представленность родов бактерий в метагеноме кишечника: NEG – *H. pylori*-негативные пациенты (группа контроля); точка I – *H. pylori*-позитивные пациенты, до начала эрадикационной терапии; точка II – *H. pylori*-позитивные пациенты, после окончания эрадикационной терапии (через 14 (+3 дня) от начала эрадикационной терапии); точка III – *H. pylori*-позитивные пациенты, через 1 месяц (+5 дней) после окончания эрадикационной терапии.

Figure 2.
Relative abundance of bacterial genera in the gut metagenome: NEG – *H. pylori*-negative patients (control group); time point I – *H. pylori*-positive patients before eradication therapy; time point II – *H. pylori*-positive patients immediately after the eradication therapy (14 (+3 days) from the beginning of eradication therapy); time point III – *H. pylori*-positive patients after one month (+5 days) after the eradication therapy.

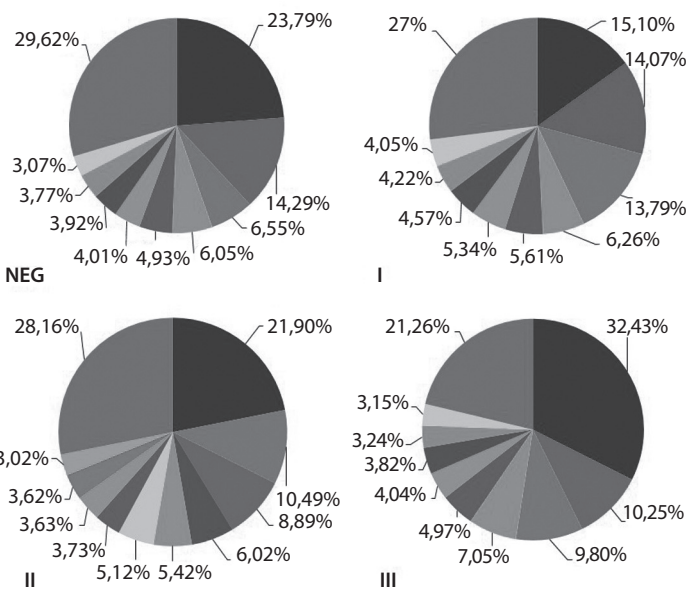
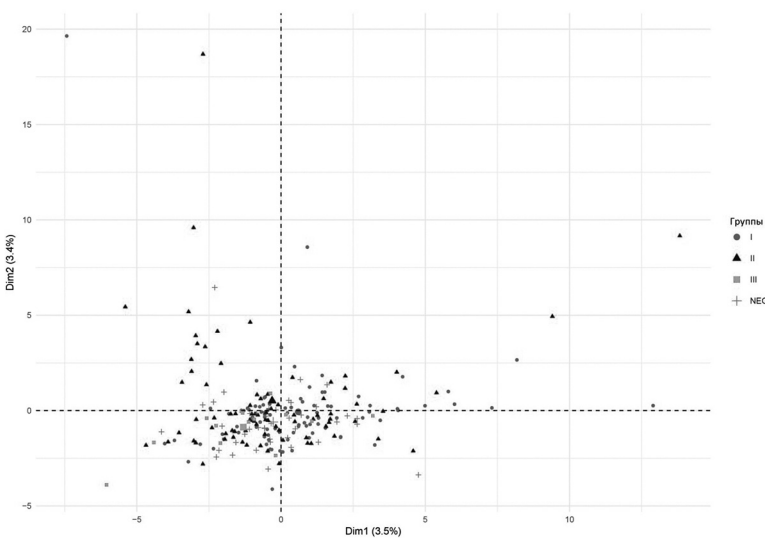


Рисунок 3.
Многопараметрическое сравнение метагеномных данных образцов содержимого кишечника: NEG – *H. pylori*-негативные пациенты (группа контроля); точка I – *H. pylori*-позитивные пациенты, до начала эрадикационной терапии; точка II – *H. pylori*-позитивные пациенты, после окончания эрадикационной терапии (через 14 (+3 дня) от начала эрадикационной терапии); точка III – *H. pylori*-позитивные пациенты, через 1 месяц (+5 дней) после окончания эрадикационной терапии.

Figure 3.
Multivariable comparison of metagenomic data gut microbiota samples: NEG – *H. pylori*-negative patients (control group); time point I – *H. pylori*-positive patients before eradication therapy; time point II – *H. pylori*-positive patients immediately after the eradication therapy (14 (+3 days) from the beginning of eradication therapy); time point III – *H. pylori*-positive patients after one month (+5 days) after the eradication therapy.



Филы	<i>H. pylori</i> -негативные пациенты		<i>H. pylori</i> -позитивные пациенты						P-value			
	(N=42)		точка I (N=93)		точка II (N=93)		точка III (N=14)		I vs II	I vs III	II vs III	I vs NEG
Количество пациентов	Среднее значение, (%)	Стандартное отклонение	Среднее значение, (%)	Стандартное отклонение	Среднее значение, (%)	Стандартное отклонение	Среднее значение, (%)	Стандартное отклонение				
<i>Euryarchaeota</i>	0,69	2,03	0,56	1,46	0,28	0,74	0,79	2,57	0,25	0,93	0,25	0,93
<i>Actinobacteria</i>	3,29	5,69	2,42	4,24	0,65	1,47	1,53	3,54	0,00*	0,07	0,23	0,99
<i>Bacteroidetes</i>	36,68	21,54	35,97	23,65	38,24	25,90	49,51	21,11	0,86	0,19	0,24	0,86
<i>Firmicutes</i>	54,17	19,92	56,73	21,81	48,76	23,66	40,85	18,26	0,06	0,05*	0,28	0,43
<i>Fusobacteria</i>	0,05	0,34	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,81	0,81	0,81	0,81
<i>Proteobacteria</i>	2,25	2,90	2,37	7,00	9,66	20,19	1,63	2,67	0,01*	0,67	0,31	0,06
<i>Spirochaetes</i>	0,00	0,00	0,01	0,05	0,00	0,00	0,00	0,00	0,52	0,60	-	0,52
<i>Synergistetes</i>	0,01	0,09	0,00	0,00	0,00	0,02	0,54	2,02	0,27	0,07	0,51	0,11
<i>Verrucomicrobia</i>	2,11	4,92	0,94	2,54	0,11	0,49	3,24	10,21	0,00*	0,74	0,01*	0,08
<i>Viruses</i>	0,73	2,32	1,00	3,40	2,28	7,70	1,89	4,84	0,34	0,34	0,57	0,89

Ruminococcus, *Subdoligranulum*, *Coprococcus* (рис. 2, таблица 2).

- В случае бактерий родов *Macroccoccus*, *Pediococcus*, *Peptostreptococcus* наблюдалась аналогичная тенденция в виде снижения их числа сразу после завершения терапии, и через 4 недели после эрадикационной терапии эти бактерии практически полностью исчезли в микробиоте кишечника (таблица 2).
- Для бактерий родов *Bilophila*, *Dialister*, *Akkermansia*, *Faecalibacterium* наблюдалось снижение их количества сразу после терапии по сравнению с исходным уровнем, при этом через один месяц отмечалось увеличение их числа по сравнению как с точкой II, так и с исходным уровнем, достигающее статистически значимой разницы при сравнении с точкой I в случае *Dialister* (таблица 2).
- Для бактерий рода *Bacteroides* было отмечено значимое увеличение их количества как сразу после терапии, так и через 4 недели по сравнению с исходным уровнем (таблица 2).
- В случае бактерий родов *Eggerthella*, *Roseburia*, *Escherichia* и *Klebsiella* наблюдали увеличение их количества сразу после терапии по сравнению с исходным уровнем (статистически значимое в случае *Eggerthella*, *Escherichia* и *Klebsiella*); через один месяц отмечалась тенденция к снижению представленности бактерий по сравнению с точкой II. В случае *Eggerthella* относительное количество бактерий через один месяц после эрадикации оставалось статистически значимо большим по сравнению с исходным уровнем (таблица 2).

Кроме того, можно отметить, что, если до начала терапии наиболее представленными были бактерии родов *Bacteroides* (15,1±17,32)%, *Prevotella* (14,07±21,60)%, *Eubacterium* (13,79±10,49)%, которые

были представлены практически в равном соотношении, в относительно меньшем количестве были обнаружены бактерии родов *Faecalibacterium* (6,26±5,85)%, *Ruminococcus* (5,61±6,00)%, *Subdoligranulum* (5,34±5,77)%, *Butyrivibrio* (4,57±13,26)%, *Coprococcus* (4,22±6,95)%, *Roseburia* (4,05±4,56)%, бактерии других родов составляли около 27%, то сразу после терапии из перечисленных выше бактерий увеличилось относительное число *Bacteroides* – (21,90±19,71)% vs (15,10±17,32)% и *Roseburia* – (5,12±10,44)% vs (4,05±4,56)%, представленность остальных родов уменьшилась (рис. 2, таблица 2). Кроме этого, увеличилось число родов условно-патогенных бактерий (*Escherichia*, *Klebsiella*), которые до начала терапии были представлены в меньшей степени (рис. 2, таблица 2).

Через один месяц после эрадикационной терапии, так же как и исходно, преобладающими родами бактерий были *Bacteroides* (32,43±22,94)%, *Eubacterium* (10,25±10,58)%, *Prevotella* (9,80±16,31)%, однако, соотношение их изменилось в сторону преобладания *Bacteroides* (рис. 2, таблица 2). Представленность бактерий рода *Faecalibacterium*, *Roseburia* имела тенденцию к возвращению к исходному уровню (рис. 2, таблица 2). Представленность бактерий родов *Alistipes*, *Dialister*, *Akkermansia*, занимавших меньшую долю в общем количестве бактерий в составе микробиоты кишечника до начала терапии и сразу после ее окончания, увеличилась и составила (4,04±4,29)%, (3,82±7,76)% и (3,24±10,21)%, соответственно (рис. 2, таблица 2).

Для оценки влияния эрадикационной терапии *H. pylori* на альфа-разнообразие микробного сообщества кишечника оценивали изменения индекса Шеннона. Было выявлено, что индекс альфа-разнообразия бактериального сообщества (индекс Шеннона) был значимо меньше сразу после завершения эрадикационной терапии по сравнению как

Таблица 1.

Относительная представленность фил бактерий, архей и вирусов в метагеноме кишечника

Примечание:

NEG – *H. pylori*-негативные пациенты (группа контроля); точка I – *H. pylori*-позитивные пациенты, до начала эрадикационной терапии; точка II – *H. pylori*-позитивные пациенты, после окончания эрадикационной терапии (через 14 (+3 дня) от начала эрадикационной терапии); точка III – через 1 месяц (+5 дней) после окончания эрадикационной терапии;

* – p<0,05

Table 1.

Relative abundance of bacterial phyla, archaea and viruses in the gut metagenome

Note:

NEG – *H. pylori*-negative patients (control group); time point I – *H. pylori*-positive patients before eradication therapy; time point II – *H. pylori*-positive patients immediately after the eradication therapy (14 (+3 days) from the beginning of eradication therapy); time point III – *H. pylori*-positive patients after one month (+5 days) after the eradication therapy;

* – p<0.05

Таблица 2.

Относительная представленность родов бактерий в метабеноме кишечника

Примечание:

NEG – *H. pylori*-негативные пациенты (группа контроля); точка I – *H. pylori*-позитивные пациенты, до начала эрадикационной терапии; точка II – *H. pylori*-позитивные пациенты, после окончания эрадикационной терапии (через 14 (+3 дня) от начала эрадикационной терапии); точка III – через 1 месяц (+5 дней) после окончания эрадикационной терапии; * – $p < 0,05$

Table 2.

Relative abundance of bacterial genera in the gut metagenome

Note:

NEG – *H. pylori*-negative patients (control group); time point I – *H. pylori*-positive patients before eradication therapy; time point II – *H. pylori*-positive patients immediately after the eradication therapy (14 (+3 days) from the beginning of eradication therapy); time point III – *H. pylori*-positive patients after one month (+5 days) after the eradication therapy; * – $p < 0,05$

Роды бактерий	<i>H. pylori</i> -негативные пациенты		<i>H. pylori</i> -позитивные пациенты						P-value			
Количество пациентов	(N=42)		точка I (N=93)		точка II (N=93)		точка III (N=14)					
	Среднее значение, (%)	Стандартное отклонение	Среднее значение, (%)	Стандартное отклонение	Среднее значение, (%)	Стандартное отклонение	Среднее значение, (%)	Стандартное отклонение	I vs II	I vs III	II vs III	I vs NEG
<i>Bifidobacterium</i>	3,07	5,65	2,10	3,96	0,35	1,34	1,27	3,27	0,00*	0,04*	0,04*	0,97
<i>Collinsella</i>	0,16	0,23	0,27	0,39	0,14	0,42	0,18	0,36	0,00*	0,01*	0,97	0,08
<i>Eggerthella</i>	0,02	0,05	0,01	0,04	0,09	0,28	0,04	0,05	0,01*	0,00	0,08	0,42
<i>Bacteroides</i>	23,79	21,26	15,10	17,32	21,90	19,71	32,43	22,94	0,05*	0,03*	0,13	0,04*
<i>Barnesiella</i>	0,83	1,13	0,78	1,17	0,66	1,50	0,58	1,17	0,01*	0,35	0,57	0,57
<i>Prevotella</i>	6,05	12,54	14,07	21,60	8,89	19,03	9,80	16,31	0,32	0,78	0,78	0,39
<i>Alistipes</i>	2,64	2,79	2,92	3,28	2,90	3,55	4,04	4,29	0,65	0,61	0,61	0,90
<i>Macrococcus</i>	0,00	0,00	0,02	0,19	0,00	0,01	0,00	0,00	0,70	0,70	0,70	0,70
<i>Lactobacillus</i>	0,27	0,77	0,77	2,81	0,40	1,22	0,01	0,02	0,49	0,03*	0,04*	0,30
<i>Pediococcus</i>	0,00	0,00	0,02	0,16	0,00	0,00	0,00	0,00	0,73	0,69	0,69	0,68
<i>Eubacterium</i>	14,29	14,57	13,79	10,49	10,49	14,27	10,25	10,58	0,00*	0,31	0,64	0,42
<i>Blautia</i>	2,99	3,43	2,83	3,46	3,62	4,72	1,47	1,28	0,99	0,11	0,23	0,99
<i>Butyrivibrio</i>	2,75	8,89	4,57	13,26	1,99	8,64	0,07	0,18	0,59	0,79	0,79	0,79
<i>Coprococcus</i>	2,59	4,88	4,22	6,95	2,37	4,60	2,00	2,77	0,00*	0,10	0,94	0,10
<i>Roseburia</i>	4,01	4,37	4,05	4,56	5,12	10,44	4,97	5,53	0,08	0,87	0,39	0,87
<i>Peptostreptococcus</i>	0,04	0,27	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,66	0,66	0,84	0,88
<i>Faecalibacterium</i>	4,93	4,23	6,26	5,85	5,42	5,32	7,05	6,50	0,57	0,91	0,57	0,57
<i>Ruminococcus</i>	3,92	3,86	5,61	6,00	3,73	5,39	3,15	3,75	0,00*	0,14	0,91	0,29
<i>Subdoligranulum</i>	6,55	6,09	5,34	5,77	3,63	4,56	2,54	2,19	0,01*	0,14	0,83	0,30
<i>Coprobacillus</i>	0,05	0,13	0,24	1,80	0,22	0,56	0,05	0,06	0,04*	0,00*	0,23	0,45
<i>Dialister</i>	3,77	8,45	0,94	2,39	0,45	2,13	3,82	7,76	0,01*	0,04*	0,00*	0,00*
<i>Sutterella</i>	0,26	0,70	0,14	0,52	0,04	0,31	0,00	0,00	0,01*	0,06	0,32	0,43
<i>Bilophila</i>	0,33	0,95	0,13	0,18	0,06	0,16	0,22	0,27	0,00*	0,52	0,01*	0,23
<i>Escherichia</i>	1,28	2,26	1,73	6,32	6,02	13,68	0,91	2,41	0,00	0,92	0,12	0,41
<i>Klebsiella</i>	0,15	0,85	0,17	0,79	3,02	13,26	0,11	0,33	0,01	0,75	0,52	0,77
<i>Akkermansia</i>	2,11	4,92	0,94	2,54	0,11	0,49	3,24	10,21	0,00*	0,74	0,01*	0,08

с исходным уровнем (2,43±0,61)% vs (2,66±0,56)%, $p=0,016$, так и с группой *H. pylori*-негативных пациентов (2,43±0,61)% vs (2,75±0,35)%, $p=0,015$.

Снижение индекса Шеннона может свидетельствовать о нестабильности микробиоты кишечника, уменьшении видового разнообразия и возможном доминировании одного или нескольких видов над другими. Спустя один месяц после завершения терапии индекс Шеннона увеличился по сравнению с точкой II наблюдения, статистически значимых различий между точкой I и точкой III не было выявлено – (2,59±0,31)% vs (2,66±0,56)%, $p=0,287$. Статически значимых различий в соотношении *Bacteroidetes/Firmicutes* (B/F) между

точкой I и точкой II не было выявлено – (1,59±5,02) vs (1,35±1,80), $p=0,643$, а через один месяц после завершения эрадикационной терапии наблюдали тенденции к повышению этого показателя по сравнению с исходным уровнем, однако, статистически значимых различий выявлено не было – (1,85±1,84) vs (1,59±5,02), $p=0,085$.

В ряде работ было показано, что у мышей и людей с ожирением состав микробиоты меняется в сторону увеличения относительного количества бактерий фила *Firmicutes* и уменьшения числа бактерий фила *Bacteroidetes*. При этом на фоне нормализации массы тела соотношение B/F также приходило к нормальным значениям [47, 48].

Обсуждение

В литературе представлено небольшое количество исследований по сравнению микробиоты кишечника у *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных пациентов, большинство работ проведено

с применением бактериологических методов. Так, в работе Myllyluoma E. и соавт. (2007) применялся культуральный метод и метод FISH (метод флуоресцентной гибридизации in situ) и было показано,

что микробиота кишечника *H. pylori*-негативных пациентов характеризуется наличием большего количества анаэробов и *Clostridium spp.* по сравнению с *H. pylori*-позитивными пациентами. В заключении авторы отметили, что эти отличия являются минимальными, но статистически значимыми [49].

В исследовании Böhling A. и соавт. (2001) с применением культурального метода изучения микробиоты также было отмечено, что уменьшение микробного разнообразия в кишечнике у *H. pylori*-позитивных пациентов обусловлено снижением общего числа анаэробов. Авторы также наблюдали уменьшение числа *Enterobacteriaceae spp.*, *Clostridium innocuum* и *Veillonella spp.*, которые являются важной составляющей нормальной кишечной микрофлоры. При этом было отмечено увеличение числа молочнокислых бактерий, в частности, *Lactobacillus acidophilus*, что авторы связали с повышенной кислотностью желудочного содержимого на фоне инфицирования *H. pylori* [50].

В работе Lou J.G. и соавт. (2007), где также применялся бактериологический метод изучения состава микробиоты кишечника, было показано незначительное снижение числа *Bifidobacterium spp.*, *Enterococcus spp.*, *Lactobacillus spp.* у *H. pylori*-позитивных пациентов. Таким образом, авторы делают вывод, что наличие инфекции *H. pylori* в желудке не оказывает существенного влияния на состав кишечной микробиоты [51].

В работе Yang Y.J. с соавт. (2012) было отмечено уменьшение числа *Bifidobacterium spp.* и соотношения представленности *Bifidobacterium spp.* и *E.coli* у пациентов, инфицированных *H. pylori* [52].

Таким образом, можно отметить, что по результатам опубликованных на сегодняшний день исследований делать однозначные выводы о влиянии инфицирования *H. pylori* на состав микробиоты кишечника не представляется возможным, результаты имеющихся исследований весьма разнообразные, не удается проследить общей тенденции изменений состава кишечной микробиоты у *H. pylori*-позитивных пациентов. Большинство исследований, в которых сравнивали состав микробиоты кишечника у *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных пациентов, были проведены с помощью культуральных методов, что не позволяет в полной мере сравнивать результаты нашего исследования с имеющимися в литературе данными. В нашем исследовании были выявлены значимые различия в случае отдельных родов между группами *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных пациентов, в целом состав микробиоты практически не отличался в этих группах пациентов.

Также к настоящему времени не так много работ, в которых при помощи молекулярно-генетических тестов изучалось влияние эрадикационной терапии *H. pylori* на состав кишечной микробиоты.

Ранее было показано, что в микробиоте кишечника человека преобладают бактерии филы *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [47], в меньшей степени представлены бактерии филы *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, и археи филы *Euryarchaeota* [53]. В нашем исследовании было выявлено, что у пациентов до начала эрадикационной терапии преобладали бактерии филы *Firmicutes*, их число

на фоне лечения постепенно снижалось и через один месяц было значимо меньше, чем до начала терапии. Относительное число бактерий филы *Bacteroidetes* на фоне лечения, наоборот, увеличивалось и через один месяц становилось несколько выше исходного уровня.

Сходная по дизайну работа, в которой авторы изучали влияние эрадикационной терапии *H. pylori* (амоксциллин 750 мг, кларитромицин 200 мг, ланзопразол 30 мг – 2 раза в день, 7 дней) на состав кишечной микробиоты сразу после и через 3 месяца после завершения терапии, была опубликована Yanagi H. и соавт. в 2017 году [54]. Авторы оценивали состав микробиоты при помощи 16S рРНК-секвенирования. Результаты этого исследования несколько отличаются от полученных нами данных: в частности, по результатам Yanagi H. и соавт. (2017), до лечения в составе микробиоты кишечника преобладали бактерии филы *Firmicutes* и *Actinobacteria*; *Bacteroidetes* были представлены в меньшей степени (0,9%). Кроме того, в нашем исследовании в большей степени были представлены бактерии других фил, таких как *Verrucomicrobia*, *Euryarchaeota*, *Fusobacteria*, *Spirochaetes*, которые не были выявлены в этой работе. При этом, как и в нашем исследовании, авторы наблюдали снижение количества бактерий филы *Actinobacteria* и увеличение числа бактерий филы *Bacteroidetes* по сравнению с исходным уровнем как сразу, так и через 3 месяца после терапии. При этом число бактерий филы *Firmicutes* через 3 месяца после терапии было незначительно больше, чем до начала лечения. В нашем исследовании представленность *Firmicutes* увеличивалась как сразу, так и через 4 недели после терапии. Так же, как и в нашей работе, авторы не обнаружили значимого изменения индекса альфа-разнообразия микробиоты кишечника в отдаленные сроки после проведения эрадикационной терапии (через 3 месяца). В нашей работе, несмотря на более продолжительный курс эрадикации (14 дней), через один месяц после терапии также не было выявлено значимых различий индекса Шеннона с исходным уровнем. Аналогично полученным нами результатам, авторы отмечают, что на фоне эрадикационной терапии отмечалось значимое увеличение соотношения В/Ф, которое сохранялось через 3 месяца после завершения лечения [54].

В исследовании Yap T.W.C. и соавт. (2016) также оценивалось влияние эрадикационной терапии (амоксциллин 1000 мг, кларитромицин 500 мг, пантопразол 40 мг – 2 раза в день, 7 дней) на микробиоту кишечника методом секвенирования гена 16S рРНК через 6, 12 и 18 месяцев после завершения терапии [55]. Исходный состав микробиоты кишечника, описанный в этом исследовании, отличался от наших результатов по преобладающим филам бактерий: *Bacteroidetes* (52,9%) и *Firmicutes* (32,91%); в меньшей степени были представлены бактерии таких фил, как *Actinobacteria* (6,68%), *Proteobacteria* (5,77%), *Fusobacteria* (0,15%), *Verrucomicrobia* (0,07%), *Euryarchaeota* (0,04%), *Synergistetes* (0,03%), *Lentisphaerae* (0,02%), что в большей мере соответствует полученными нами результатам. Через 6 месяцев после терапии наблюдалась тенденция

к снижению *Bacteroidetes* до 47,75% и увеличению *Firmicutes* до 37,82%; в нашем же исследовании наблюдалась обратная тенденция: как сразу после терапии, так и через один месяц после ее завершения представленность *Bacteroidetes* увеличивалась, представленность *Firmicutes* уменьшалась относительно исходного уровня. Тенденции к изменениям в представленности *Euryarchaeota*, *Synergistetes*, *Fusobacteria* имели разнонаправленный характер в нашем исследовании и в исследовании Yip T. W.C. и соавт., что может быть связано с относительно малой представленностью этих фил в микробиоте кишечника. Как и в нашем исследовании, авторами была отмечена тенденция к уменьшению относительной представленности бактерий фил *Proteobacteria* и *Actinobacteria*, число которых снижалось через 6 месяцев после эрадикационной терапии по сравнению с исходным уровнем. Соотношение В/Ф уменьшалось (статистически незначимо) через 6, 12, 18 месяцев после завершения терапии по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, авторы не обнаружили статистически значимых различий между значениями индекса альфа-разнообразия через 6, 12, 18 месяцев после проведения эрадикационной терапии по сравнению с исходным уровнем [55]. Вместе с тем, разные сроки оценки состава микробиоты (авторы проводили изучение микробиоты через 6, 12, 18 месяцев после завершения терапии) не позволяют в полной мере сравнивать их данные с результатами нашего исследования.

В работе Jakobsson H. E. с соавт. (2010) изучались краткосрочные и долгосрочные эффекты эрадикации *H. pylori* (омепразол 20 мг, кларитромицин 250 мг, метронидазол 400 мг – 2 раза в день, 7 дней) на микрофлору глотки и кишечника. Состав микрофлоры оценивался на основе технологии 454-пиросеквенирования фрагментов гена 16S рРНК и полиморфизма длины терминального фрагмента рестрикции у трех пациентов на протяжении четырех лет, три пациента были включены в группу контроля [56]. В микрофлоре кишечника во всех шести образцах доминировали четыре бактериальных фила: *Firmicutes* (78%), *Actinobacteria* (14%), *Bacteroidetes* (3%) и *Proteobacteria* (2%). Наиболее доминирующими таксономическими группами были: *Lachnospiraceae incertae sedis*, неклассифицированные *Lachnospiraceae spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Collinsella spp.*, *Ruminococcaceae spp.* Состав микробиоты в группе контроля оставался относительно стабильным на всем протяжении периода наблюдения. В группе пациентов были отмечены значительные сдвиги через неделю после лечения: снижение индекса альфа-разнообразия микрофлоры, преобладание *Firmicutes* (78%), *Proteobacteria* (19%), что соответствует полученными нами результатам, уменьшение альфа-разнообразия сразу после терапии было выявлено и в нашем исследовании. Авторами было отмечено, что антибактериальная терапия может по-разному влиять на состав микрофлоры у каждого человека в зависимости от ее исходного индивидуального состава. В целом, было показано уменьшение числа *Bifidobacterium spp.*, *Collinsella spp.*, *Actinobacteria spp.*, *Ruminococcus spp.*, *Clostridium spp.*, увеличение

Enterococcus spp. в фекальных образцах. Разнообразие микрофлоры практически полностью восстановилось через 1 и 4 года после лечения, хотя в некоторых случаях изменения сохранялись вплоть до 4 лет. При этом авторы заметили, что состав микрофлоры глотки был более схожим у всех пациентов и более стабильным на фоне терапии в отличие от состава микрофлоры кишечника. В нашей работе сразу после завершения терапии также было отмечено снижение представленности бактерий родов *Bifidobacterium*, *Collinsella*, *Ruminococcus*.

Также при сравнении индекса альфа-разнообразия между исходным уровнем и уровнем сразу после завершения терапии, авторы отмечают снижение бактериального разнообразия микробиоты кишечника, в большей степени в фекальных образцах. При этом спустя 1 и 4 года значение индекса разнообразия было более близко к исходному уровню [56].

В имеющейся литературе описываются разнообразный характер изменений различных родов бактерий в составе микробиоты кишечника на фоне эрадикации *H. pylori*. Так, в работе Yip T. W.C. и соавт. (2016) было отмечено увеличение представленности бактерий рода *Ruminococcus* через 6 месяцев после терапии. В нашем же исследовании была отмечена тенденция к снижению числа *Ruminococcus* сразу после завершения лечения по сравнению с исходным уровнем ($p=0,0035$), через 1 месяц после окончания терапии значимых различий по сравнению с точкой I в представленности этих бактерий не было выявлено.

В работе Yanagi H и соавт. (2017) отмечается снижение числа бактерий рода *Bifidobacterium* как сразу после терапии, так и через 3 месяца после ее завершения; аналогичные результаты были получены и в нашей работе при оценке микробиоты кишечника сразу и через один месяц после завершения эрадикационной терапии [54].

Кроме того, авторы в своей работе обращают внимание на представленность некоторых видов бактерий, которые, по их мнению, имеют отношение к дисбиозу, в частности, при ожирении. Так, к примеру, представленность бактерий *Faecalibacterium prausnitzii* значительно увеличилась через 3 месяца по сравнению с исходным уровнем, хотя сразу после завершения терапии количество бактерий данного вида было меньше, чем до начала лечения. Наоборот, бактерии вида *Akkermansia muciniphila* практически полностью исчезли из микробиоты кишечника сразу после завершения терапии и не были обнаружены через 3 месяца после завершения лечения [54].

Таким образом, во всех проведенных исследованиях отличался между собой как исходный состав микробиоты кишечника, так и характер ее изменений на фоне терапии. Это может быть связано с различным возрастом и этническими особенностями пациентов. В нашем исследовании были включены пациенты в возрасте от 19 до 72 лет, проживающие в г. Казань (Россия), в имеющихся других крупных исследованиях были обследованы жители Японии в возрасте 42–79 лет [54] и жители Малайзии в возрасте 18–30 лет [55].

Кроме того, отличие результатов может объясняться различным дизайном исследований, использованием схемами эрадикационной терапии, методологией оценки, а также различными временными точками оценки состава микробиоты кишечника. Однако, несмотря на наличие различий в результатах проведенных исследованиях, можно обнаружить и общие тенденции: сразу после эрадикационной терапии снижается разнообразие микробиоты кишечника, наблюдается ряд общих тенденций в изменении представленности некоторых фил и родов бактерий.

Таким образом, при изучении влияния эрадикационной терапии *H. pylori* на состав микробиоты кишечника выявлены значимые изменения в представленности некоторых фил и родов бактерий. В наибольшей степени изменения в составе кишечной микробиоты наблюдаются сразу после завершения приема антибактериальных препаратов и в ряде случаев имеют тенденцию к возвращению к исходному уровню. К сожалению, некоторые изменения продолжают сохраняться спустя один месяц после завершения терапии; эти изменения требуют дальнейшего изучения как потенциально имеющие клиническое значение.

Литература | References

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. – 2017. – Vol. 66 (1). – P. 6–30.
2. Sugano K., Tack J., Kuipers E. J., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis // Gut. – 2015. – Vol. 64 (9). – P. 1353–67.
3. Chey W.D., Leontiadis G. I., Howden C. W., Moss S. F. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection // Am J Gastroenterol. – 2017. – Vol. 112 (2). – P. 212–239.
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // РЖГГК. – 2018. – Т. 1, № 28. – С. 55–70.
Ivashkin V. T., Mayev I. V., Lapina T. L., Sheptulin A. A., et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(1):55–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70>
5. IARC/WHO. *Helicobacter pylori* eradication as a strategy for preventing gastric cancer. International Agency for Research on Cancer/ World Health Organisation. – 2014. https://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2014/pdfs/pr227_E.pdf
6. Herrero R., Park J. Y., Forman D. The fight against gastric cancer – the IARC Working Group report // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2014. – Vol. 28 (6). – P. 1107–14.
7. Fock K. M., Graham D. Y., Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* research: historical insights and future directions // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2013. – Vol. 10 (8). – P. 495–500.
8. Yu S., Yang M., Nam K. T. Mouse models of gastric carcinogenesis // J Gastric Cancer. – 2014. – Vol. 14 (2). – P. 67–86.
9. Li W. Q., Ma J. L., Zhang L., et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment on gastric cancer incidence and mortality in subgroups // J Natl Cancer Inst. – 2014. – Vol. 106 (7).
10. Kamada T., Kurose H., Yamanaka Y., et al. Relationship between gastroesophageal junction adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection in Japan // Digestion. – 2012. – Vol. 85 (4). – P. 256–60.
11. Wong B. C., Lam S. K., Wong W. M., et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial // JAMA. – 2004. – Vol. 291 (2). – P. 187–94.
12. Rugge M., Genta R. M., Graham D. Y., et al. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment // Gut. – 2016. – Vol. 65 (5). – P. 721–725.
13. Ma J. L., Zhang L., Brown L. M., et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality // J Natl Cancer Inst. – 2012. – Vol. 104 (6). – P. 488–492.
14. Wang J., Xu L., Shi R., et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis // Digestion. – 2011. – Vol. 83 (4). – P. 253–60.
15. Rokkas T., Pistiolas D., Sechopoulos P., et al. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis // Helicobacter. – 2007. – Vol. 12 (suppl 2). – P. 32–8.
16. Kong Y. J., Yi H. G., Dai J. C., Wei M. X. Histological changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20. – P. 5903–5911.
17. Ford A. C., Forman D., Hunt R. H., et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // BMJ. – 2014. – Vol. 348. – P. g3174.
18. de Martel C., Forman D., Plummer M. Gastric cancer: epidemiology and risk factors // Gastroenterol Clin North Am. – 2013. – Vol. 42 (2). – P. 219–240.
19. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012 // Eur J Cancer. – 2013. – Vol. 49 (6). – P. 1374–1403.
20. Wang Z., Graham D. Y., Khan A., et al. Incidence of gastric cancer in the USA during 1999 to 2013: a 50-state analysis // Int J Epidemiol. – 2018. – Vol. 47 (3). – P. 966–975.
21. Torre L. A., Siegel R. L., Ward E. M., Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends – An Update // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2016. – Vol. 25 (1). – P. 16–27.
22. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни // РЖГГК. – 2016. – Т. 6, № 26. – С. 40–54.
Ivashkin V. T., Sheptulin A. A., Mayev I. V., et al. Diagnostics and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016;26(6):40–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-6-40-54>

23. VI Национальные рекомендации 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.
Lazebnik L. B., Tkachenko E. I., Abdulganiyeva D. I., et al. VI national guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and helicobacter pylori-associated diseases (VI Moscow agreement). Experimental and Clinical Gastroenterology Journal. 2017;138(02):03–21
24. WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. <http://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/> (17.09.2018).
25. Yuan Y., Ford A. C., Khan K. J., et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – Vol. 11 (12). CD008337.
26. Calvet X., García N., López T., et al. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection // Aliment Pharmacol Ther. – 2000. – Vol. 14 (5). – P. 603–9.
27. Ford A., Moayyedi P. How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication therapy be improved? // Can J Gastroenterol. – 2003. – Vol. 17 (Suppl B). – P. 36B–40B.
28. Flores H. B., Salvana A., Ang E. L. R., et al. Duration of proton-pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138 (5, Suppl 1). – P. 340
29. Antonopoulos D. A., Huse S. M., Morrison H. G., et al. Reproducible community dynamics of the gastrointestinal microbiota following antibiotic perturbation // Infect Immun. – 2009. – Vol. 77 (6). – P. 2367–75.
30. Dethlefsen L., Huse S., Sogin M. L., Relman D. A. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing // PLoS Biol. – 2008. – Vol. 6 (11). – P. e280.
31. Jernberg C., Löfmark S., Edlund C., Jansson J. K. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota // ISME J. – 2007. – Vol. 1. – P. 56–66.
32. Dethlefsen L., Relman D. A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation // Proc Natl Acad Sci USA. – 2011. – Vol. 108 (Suppl 1). – P. 4554–61.
33. Antunes L. C., Han J., Ferreira R. B., et al. Effect of antibiotic treatment on the intestinal metabolome // Antimicrob Agents Chemother. – 2011. – Vol. 55 (4). – P. 1494–503.
34. Adamsson I., Edlund C., Nord C. E. Impact of treatment of *Helicobacter pylori* on the normal gastrointestinal microflora // Clin Microbiol Infect. – 2000. – Vol. 6. – P. 175–7.
35. Jakobsson H., Wreiber K., Fall K., et al. Macrolide resistance in the normal microbiota after *Helicobacter pylori* treatment // Scand J Infect Dis. – 2007. – Vol. 39. – P. 757–63.
36. Sullivan A., Edlund C., Nord C. E. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora // Lancet Infect. Dis. – 2001. – Vol. 1 (2). – P. 101–14.
37. Bengtsson-Palme J., Angelin M., Huss M., et al. The Human Gut Microbiome as a Transporter of Antibiotic Resistance Genes between Continents // Antimicrob Agents Chemother. – 2015. – Vol. 59 (10). – P. 6551–60.
38. Smillie C. S., Smith M. B., Friedman J., et al. Ecology drives a global network of gene exchange connecting the human microbiome // Nature. – 2011. – Vol. 30, 480 (7376). – P. 241–4
39. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л. и комитет экспертов. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // РЖГГК. – 2012. – Т. 1, № 22. – С. 87–89.
Ivashkin V. T., Maev I. V., Lapina T. L., Sheptulin A. A. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. koloproktologii. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2012;22(1):87–89. (In Russ.)
40. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maas-tricht IV. Florence Consensus Report // Gut. – 2012. – Vol. 61 (5). – P. 646–64.
41. Zhang B. W., Li M., Ma L. C., Wei F. W. A widely applicable protocol for DNA isolation from fecal samples // Biochem. Genetics. – 2006. – Vol. 44 (11–12). – P. 494–503.
42. Mitra S., Förster-Fromme K., Damms-Machado A., et al. Analysis of the intestinal microbiota using SOLiD16S rRNA gene sequencing and SOLiD shotgun sequencing // BMC Genomics. – 2013. – Vol. 14 (Suppl 5). – P. S16.
43. Langmead B., Trapnell C., Pop M. Ultrafast and memory efficient alignment of short DNA sequences to the human genome // Genome Biol. – 2009. – Vol. 10 (3). – P. R25.
44. Truong D. T., Franzosa E. A., Tickle T. L., et al. MetaPhlAn2 for enhanced metagenomic taxonomic profiling // Nat Methods. – 2015. – Vol. 12 (10). – P. 902–3.
45. Бордин Д. С., Эмбутниекс Ю. В., Вологжанина Л. Г., и соавт. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 2, № 90. – С. 35–42.
Bordin D. S., Embutnieks Yu. V., Vologzhanina L. G., Il'chishina T. A. et al. European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg): analysis of 2360 patients receiving first-line therapy in Russia. Terapevticheskiy arkhiv (Therapeutic archive). 1018;2(90):35–42
46. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шептулин А. А. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // РЖГГК. – 2017. – Т. 1, № 27. – С. 50–61.
Ivashkin V. T., Mayev I. V., Sheptulin A. A., Lapina T. L., et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017;27(1):50–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61>
47. Ley R. E., Bäckhed F., Turnbaugh P., et al. Obesity alters gut microbial ecology // Proc Natl Acad Sci USA. – 2005. – Vol. 102(31). – P. 11070–11075.
48. Ley R. E., Turnbaugh P. J., Klein S., Gordon J. I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity // Nature. – 2006. – Vol. 444 (7122). – P. 1022–1023.
49. Myllyluoma E., Ahlroos T., Veijola L., et al. Effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment and probiotic

- supplementation on intestinal microbiota // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2007. – Vol. 29 (1). – P. 66–72.
50. Bühling A., Radun D., Müller W. A., Malfertheiner P. Influence of anti-*Helicobacter* triple-therapy with metronidazole, omeprazole and clarithromycin on intestinal microflora // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2001. – Vol. 15 (9). – P. 1445–52.
 51. Lou J.G., Chen J., Huang X.L., Zhao Z. Y. Changes in the intestinal microflora of children with *Helicobacter pylori* infection and after *Helicobacter pylori* eradication therapy // Chin. Med. J. – 2007. – Vol. 120 (10). – P. 929–31.
 52. Yang Y.J., Sheu B. S. Probiotics-containing yogurts suppress *Helicobacter pylori* load and modify immune response and intestinal microbiota in the *Helicobacter pylori*-infected children // Helicobacter. – 2012. – Vol. 17 (4). – P. 297–304.
 53. Eckburg P.B., Bik E. M., Bernstein C. N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // Science. – 2005. – Vol. 308 (5728). – P. 1635–1638.
 54. 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. – P. 4 e000182.
 55. Yap T.W., Gan H. M., Lee Y. P., et al. *Helicobacter pylori* Eradication Causes Perturbation of the Human Gut Microbiome in Young Adults // PLoS One. – 2016. – Vol. 11 (3). – P. e0151893.
 56. Jakobsson H.E., Jernberg C., Andersson A.F, et al. Short-Term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome // PLoS One. – 2010. – Vol. 5(3). – P. e9836.