<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-193-9-102-108>

Helicobacter pylori.

Стратегия выживания комменсального симбионта в популяции *Homo sapiens*

Авалуева Е. Б.¹, Серкова М. Ю.¹, Ситкин С. И.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Для цитирования: Авалуева Е. Б., Серкова М. Ю., Ситкин С. И. *Helicobacter pylori*. Стратегия выживания комменсального симбионта в популяции *Homo sapiens*. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;193(9): 102–108. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-102-108

✉ Для переписки:

Авалуева Елена Борисовна
avalueva@mail.ru

Авалуева Елена Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса

Серкова Маргарита Юрьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса

Ситкин Станислав Игоревич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса; зав. НИГ эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии

Резюме

Несмотря на крайне высокую степень инфицированности *Helicobacter pylori* в популяции *Homo sapiens*, подавляющее большинство инфицированных являются бессимптомными носителями. Широкое распространение инфекции *H. pylori* среди лиц без признаков патологии и низкая заболеваемость при хронической колонизации слизистой оболочки желудка указывают на то, что *H. pylori* с большей вероятностью является условно-патогенным микроорганизмом или патобионтом. Популяционная ликвидация инфекции *H. pylori* существенно снизила заболеваемость инфекцией *H. pylori*, однако появление устойчивости к противомикробным препаратам привело к их неэффективности.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-193-9-102-108>

Helicobacter pylori.

The survival strategy of a commensal symbiont in the *Homo sapiens* population

E. B. Avalueva¹, M. Yu. Serkova¹, S. I. Sitkin^{1,2}

¹ North-Western state medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of health of the Russian Federation, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya street, 41, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Akkuratova St., 2, St. Petersburg, 197341, Russia

For citation: Avalueva E. B., Serkova M. Yu., Sitkin S. I. *Helicobacter pylori*. The survival strategy of a commensal symbiont in the *Homo sapiens* population. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;193(9): 102–108. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-102-108

Elena B. Avalueva, doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Dietetics n.a. S. M. Ryss; ORCID: 0000–0001–6011–0998

Margarita Yu. Serkova, candidate of medical sciences, assistant of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Dietetics n.a. S. M. Ryss; ORCID: 0000–0001–9600–3131

Stanislav I. Sitkin, Doctor of Medicine, Associate Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Dietetics n.a. S. M. Ryss; Head of the Epigenetics & Metagenomics Research Group of the Institute of Perinatology and Pediatrics; ORCID: 0000–0003–0331–0963

✉ Corresponding author:

Elena B. Avalueva
avalueva@mail.ru

Summary

Despite the extremely high degree of *Helicobacter pylori* infection in the *Homo sapiens* population, the vast majority of those infected are asymptomatic carriers. The widespread prevalence of *H. pylori* infection among individuals without signs of pathology and the low incidence of chronic colonization of the gastric mucosa indicate that *H. pylori* is more likely to be an opportunistic pathogen or pathobiont. Population elimination of *H. pylori* infection has significantly reduced the incidence of *H. pylori* infection, but the emergence of antimicrobial resistance has made them ineffective.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication therapy

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Половина всех людей мира инфицированы, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), граммотрицательной спиральной бактерией, экологической нишей которой является желудок человека. Около 90% людей, инфицированных *H. pylori*, являются бессимптомными носителями или страдают только поверхностным гастритом в зрелом возрасте. *H. pylori* классифицируется Всемирной организацией здравоохранения как канцероген класса 1 и дает 0,1–3% риска развития рака желудка и <0,01% риска приобретения лимфомы, связанной со слизистой оболочкой (MALT) низкой степени. Независимо от других факторов, которые могут модулировать риск заражения раком желудка, определяющим фактором является гено-

тип инфекционного штамма *H. Pylori*. Тяжесть хронического гастрита, язвенной болезни (ЯБ), последующее развитие рака желудка напрямую связано с плотностью заражения *H. pylori*, генетическим профилем зараженного и генетическим профилем микроорганизма, а также и с другими неизвестными этиологическими факторами. Популяционная ликвидация инфекции *H. pylori* существенно снизила заболеваемость инфекцией *H. pylori*, атрофией желудка и язвенной болезнью в течение относительно короткого периода времени. И хотя стратегии лечения на основе антибиотиков изначально были успешными, появление устойчивости к противомикробным препаратам снизило их эффективность

Обсуждение

Большинство клеток нашего тела не человеческие, а микробные: соотношение «они» и «мы» составляет примерно 10: 1 [1]. Наши микробы не только многочисленны, но и чрезвычайно разнообразны – более 2000 видов бактерий обитают в самых разных

нишах нашего тела. Это сразу поднимает вопрос о том, кто есть мы? [2].

Новорожденные младенцы по существу стерильны при рождении; однако с того момента, как они проходят через родовые пути и делают первый вдох,

они последовательно колонизируются группами микроорганизмов, впоследствии обнаруженными и у взрослых [1]. Наиболее многочисленные популяции бактерий находятся в желудочно-кишечном тракте, на коже, в верхних дыхательных путях и во влагалище. Хотя эти популяции очень стабильны, они подвержены изменениям внутренней и внешней среды [3], что имеет важные последствия почти для всех функций нашего организма и для нашего здоровья [2].

Научные работы в направлении изучения желудка на предмет выявления микроорганизмов, причем, конкретно бактерий, в данном биотопе проводились в течение более столетия. Долгое время считалось, что человеческий желудок представляет собой барьер для пероральных микроорганизмов и является стерильным, в первую очередь, из-за выработки соляной кислоты. Предполагалось также, что и другие факторы (рефлюкс в желудок желчных кислот, слой желудочной слизи, эффективная желудочная перистальтика и пр.), действуя в качестве монофактора или содружественно, могут препятствовать бактериальной колонизации желудка. Обсуждались теории об особых факторах, препятствующих гастральной колонизации: например, наличии в желудочном соке оксида азота – сильного противомикробного средства, образующегося в результате конвертации соляной кислотой проглоченного со слюной нитрита – вещества, образующегося из нитратов пищи под воздействием лактобацилл, присутствующих во рту [4].

Следует отметить, что при сборе образцов для анализа и отсутствии простых и надежных диагностических тестов для изучения желудочной микробиоты все перечисленные факторы и технические трудности всегда затрудняли, собственно, и сейчас затрудняют, ее изучение [5]. И, в итоге научных изысканий в 1982 году Робино Уоррен и Барри Маршалл обнаружили в желудке и выделили *Campylobacter pyloridis* – бактерию, переименованную в 1984 году в *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). В 2022 году исполнится сорок лет с момента этого открытия, которое разрушило догму о стерильном желудке и кардинально изменило вектор современной медицины.

За последние 30 лет инфекция *H. pylori* интенсивно изучалась, и теперь она может быть наиболее изученной хронической бактериальной инфекцией человека в определенной экологической нише.

До появления «омических» методов данные показали, что мир микробов игнорировался в философском и биологическом дискурсе [6]. Бактерии обычно рассматривались как потенциальная угроза для человека с самого начала исследований, проведенных Л. Пастером в конце девятнадцатого века. В результате, от момента открытия и до конца двадцатого века, антибиотики были выбраны в качестве эффективных и окончательных ответных мер против бактерий и всецело способствовали появлению устойчивости этих бактерий, обычно вызванной чрезмерным использованием этих молекул [7]. Однако, помимо вопросов эффективности антибиотиков и устойчивости к бактериям, в многочисленных исследованиях также сообщалось, что антибиотики нарушают микробные

экосистемы, иногда с прямым и отрицательным клиническим эффектом, что, например, ярко демонстрирует антибиотико – ассоциированный колит, который является неким символом в этой области [8]. Следовательно, идея о том, что некоторые бактериальные сообщества могут иметь значение для гомеостаза человека, все больше приживается. Сегодня виды бактерий больше не рассматриваются как отрицательные партнеры.

Новые геномные исследования сотен изолятов показывают, что все человеческие штаммы *H. pylori* имели общего предка более 60 000 лет назад, то есть бактерия колонизировала людей уже с тех пор, как они покинули Африку [9,10].

В 2008 г. в фекалиях обезвоженных андских мурий в Перу обнаружен антиген *H. pylori* [11]. Это показало, что люди в Перу были колонизированы *H. pylori* более 1000 лет назад, за сотни лет до Колумба. Доказательства колонизации задолго до этого получены от штамма *H. pylori* львов, который имел общего предка с человеческим штаммом 200 000 лет назад [12]. В настоящее время показано, что генетическое разнообразие *H. pylori* больше, чем у большинства других бактерий [13] и примерно в 50 раз больше, чем человеческая популяция [14].

Поскольку, по-видимому, не было животного-переносчика, *H. pylori* должен был быть исключительно человеческим патогеном, передаваемым от матери к ребенку в течение нескольких поколений [15]. Такая адаптация *H. pylori* к желудку человека на протяжении веков стала парадигмой коэволюции хозяина и микроорганизма.

Путь передачи *H. pylori* до сих пор неясен: в большинстве случаев приписывается межличностная орально-оральная или фекально-оральная передача [16].

Около 90% людей, инфицированных *H. pylori*, являются бессимптомными носителями или страдают только поверхностным гастритом в зрелом возрасте, при этом, вероятно, получая защиту от таких заболеваний, как рак пищевода и рефлюкс-эзофагит, и, что более спорно, детская астма и диарея [17]. То, что бактерия *H. pylori* должна иметь в значительной степени безобидные и потенциально симбиотические отношения со своим хозяином, следует из теории коэволюции, основанной на его вертикальном способе передачи, его длительной колонизации одного хозяина и его ~ 50000-летней связи с *Homo sapiens*. [17, 18]. Интересно, что из трех долгоживущих патогенов человека (*H. pylori*, *Mycobacterium tuberculosis* и вирус папилломы человека) *H. pylori* продемонстрировал лучшие эпидемиологические данные в пользу коэволюции [19]. Marshall B. [15] полагает, что *H. pylori*, производя фолиевую кислоту, приносит пользу людям с пограничным питанием и ограниченным доступом к свежим овощам. Это преимущество могло быть особенно ценным во время миграций в ледниковый период. *H. pylori* также подавляет гиперактивность иммунной системы, делая аллергические реакции менее опасными. По мере того, как люди переезжали из замкнутой африканской среды на заселение всей планеты, снижение реактивности к новым средам и антигенам могло быть преимуществом *H. pylori*.

С другой стороны, требуется объяснение, почему у части людей развивается опасное для жизни клиническое заболевание, причем одной из возможных причин является нарушение давних коэволюционных отношений. Риск развития язвы двенадцатиперстной кишки или желудка составляет 1–10% у инфицированных *H. pylori* [16] и оценивается 1:6, при этом ожидается, что у 10–25% людей с инфекцией *H. pylori* с пептической язвой разовьются такие осложнения, как желудочно-кишечное кровотечение или перфорация [20]. Кроме того, *H. pylori* классифицируется Всемирной организацией здравоохранения как канцероген класса 1 и дает 0,1–3% риск развития рака желудка и <0,01% риска приобретения лимфомы, связанной со слизистой оболочкой (MALT-лимфома) низкой степени [21].

Инфекция *H. pylori* является необходимым, но недостаточным фактором канцерогенеза желудка. Изолированные исследования геномного профиля человека или бактерии *H. pylori* как правило, не могут объяснить, почему популяции с одинаковой частотой инфицирования *H. pylori* проявляют поразительно разную восприимчивость к раку желудка. Гипотетическая причинная связь между инфекцией *H. pylori* и раком желудка была оспорена Холкомбом, который исследовал несколько стран в Африке, где инфекция была практически универсальной, но частота рака желудка была очень низкой. Он назвал это явление «африканской загадкой». Подобные тенденции отмечены и в других популяциях по всему миру, и поскольку рак желудка считается многофакторным заболеванием, такие факторы, как диета и сопутствующие инфекции, были предложены в качестве возможных объяснений загадки.

Независимо от других факторов, которые могут модулировать риск заражения раком желудка, генотип инфекционного штамма *H. pylori* является определяющим фактором. Например, во многих странах Африки и Южной Азии низкая заболеваемость раком желудка на фоне почти повсеместного распространения данной инфекции, поэтому *H. pylori* и остается источником множества спекуляций и в совокупности именуется «Африканской загадкой» и «Азиатской загадкой» [18, 21, 22]. В то же время, например, в Латинской Америке, где штаммы *H. pylori*, происходящие из популяций американских индейцев, были в значительной степени вытеснены европейскими штаммами [23], преимущественно индейские популяции, живущие на больших высотах, люди непропорционально чаще страдают от рака желудка по сравнению с другими популяциями с аналогичными показателями инфицирования [24]. Подобные указанным доказательства повышают вероятность того, что патогенность штаммов *H. pylori* может варьироваться в зависимости от геномных вариаций человека, и что некоторые люди могут быть лучше адаптированы к своим инфекционным штаммам, чем другие [18].

Остается открытым вопрос и с точки зрения иммунного ответа на данный микроорганизм. Эпителиальные клетки слизистой оболочки являются защитным барьером от вторжения бактериальных патогенов. Клетки эпителия экспрессируют рецепторы распознавания образов (PRR), которые

играют важную роль в инициации, поддержании и регуляции как врожденных, так и адаптивных иммунных ответов [25], хотя в контексте инфекции *H. pylori* вызванный иммунный ответ не приводит к уничтожению бактерий [26]. Инфицирование *H. pylori* слизистой оболочки желудка также вызывает адаптивные иммунные ответы Т-хелперов 1 типа (Th1) и Th17 и врожденные иммунные ответы, которые менее изучены [19].

Начиная с Маастрихтской конференции в 1996 г. велись дискуссии о клиническом ведении инфекции *H. pylori*, были разработаны или обновлены руководящие принципы или согласованные заявления во всем мире. Неоднократно повторялось, что оптимальный режим эрадикации *H. pylori* должен сочетать хорошие результаты, достигнутые в течение короткого периода времени, с благоприятным профилем побочных эффектов, и все это при низких затратах. Популяционная ликвидация инфекции *H. pylori* существенно снизила заболеваемость инфекцией *H. pylori*, атрофией желудка и язвенной болезнью в течение относительно короткого периода времени. Однако, как и в случае с другими бактериальными инфекциями, скорость эрадикации имеет тенденцию постепенно снижаться с увеличением химической устойчивости бактерий. При использовании противомикробных агентов, которые нарушают резистентность к колонизации, увеличивается риск появления и распространения резистентных штаммов между пациентами и распространения резистентных детерминант между микроорганизмами. Поскольку тройная терапия ограничена резистентностью к кларитромицину или метронидазолу, во всем мире были исследованы другие терапевтические схемы. Для увеличения скорости эрадикации было предложено несколько стратегий, включая более длительную продолжительность лечения на 10 или 14 дней, увеличение количества препаратов (четырёхкратное, последовательное, или сопутствующее лечение), а также использование новых антибиотиков, таких, например, как левофлоксацин или джозамицин [16]. И хотя стратегии лечения на основе антибиотиков изначально были успешными, появление устойчивости к противомикробным препаратам снизило их эффективность. Другой аспект проблемы антихеликобактерной терапии, связанный с увеличением продолжительности одновременного приема 2–3 антибактериальных препаратов более 10 дней, – это увеличение нежелательных явлений, в первую очередь связанных с гепатотоксичностью и модуляцией микробиоты пищеварительного тракта. Являясь частью экосистемы желудочно-кишечного тракта, инфекция *H. pylori* и ее влияние на секрецию кислоты желудочного сока могут изменить микробиом желудочно-кишечного тракта и состояние здоровья хозяина.

Существует определенное беспокойство по поводу другого потенциального отрицательного исхода, связанного с эрадикацией *H. pylori* – риск провоцирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и карциномы пищевода. Blaser [27], впервые обратил внимание на этот факт уже в 1999 г. (так называемая «Гипотеза Блазера»), на основании косвенных доказательств того, что не у всех

пациентов, инфицированных *H. pylori*, в течение жизни разовьются значительные клинические последствия, и возможной комменсальной роли *H. pylori*. Он предположил, что колонизация *Sag*-положительными штаммами защищает от таких заболеваний проксимальных отделов пищеварительного тракта как ГЭРБ, пищевод Барретта и аденокарциномы нижнего отдела пищевода и кардии желудка. Существует другая точка зрения, о том, что развитие данной патологии возможно, так как эрадикация *H. pylori* может удалить из микробиоты пищевода и желудка некоторые полезные штаммы и спровоцировать заболевание пищевода или рак кардии желудка [28].

Данные обзора Aгаџо et al. показывают, что частота выявления инфекции *H. pylori* у пациентов с диагнозом ЯБ не отличается от таковой в общей популяции [29]. В 20–50% случаев ЯБ возможно идентифицировать всеобъемлющий этиологический фактор язвенного поражения, то есть идиопатической язвы (отрицательный *H. pylori*, нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП индуцированная язвенная болезнь) [29,30]. Тот факт, что *H. pylori* был частью бремени человека на протяжении тысячелетий, в принципе может рассматриваться и как доказательство того, что он «должен» играть некоторую положительную роль и даже может быть комменсалом. Как правило, комменсалов трудно или невозможно устранить, тогда как *H. pylori* находится в процессе исчезновения из всех популяций, где улучшились санитария и уровень жизни [20].

Несмотря на большое количество доступных исследований, в том числе, в которых использовалось современное высокопроизводительное полногеномное секвенирование нового поколения (NGS), наше понимание желудочной микробиоты человека, отличной от *H. pylori*, остается неполным [5]. Широкое распространение инфекции *H. pylori* среди лиц без признаков патологии и низкая заболеваемость при хронической колонизации слизистой оболочки желудка однозначно указывают на то, что *H. pylori* с большей вероятностью является условно-патогенным или латентным патогеном, чем истинно патогенной бактерией. Инфекция *H. pylori* снижает кислотность желудочного сока и изменяет микроокружение желудка, что, в свою очередь, может влиять на последующую колонизацию комменсальной микробиоты желудочно-кишечного тракта.

Широкомасштабные данные позволяют предположить, что инфекционная теория хронического гастрита, ЯБ и карциномы представляется скорее исключением из правил. Кроме того, тяжесть хронического гастрита и/или ЯБ, так же, как и последующее развитие новообразований желудка, по-видимому, напрямую связано с плотностью заражения *H. pylori*, генетическим профилем зараженного и генетическим профилем микроорганизма, а также и с другими неизвестными этиологическими факторами [30].

Желудочно-кишечный тракт представляет собой сложную и динамичную экосистему с взаимодействием между различными клетками слизистой оболочки кишечника и их защитными молекулами,

иммунной системой, частицами пищи и резидентными микробами. Исследования с использованием NGS показывают, что желудочные микробы человека более разнообразны, чем предполагалось изначально. Опубликованные в нашу «омическую» эру исследования демонстрируют значительную неоднородность микробиоты желудка, которая может быть связана с индивидуальной вариабельностью, этнической принадлежностью, разными типами образцов, различными патологиями желудка и использованием различных технических подходов [28]. В обзорной статье Rajilic-Stojanovic et al. сравнивали исследования, в которых изучали микробиоту желудка с помощью NGS. Основываясь на произвольном пороговом значении, требующем присутствия родов в более чем 20% включенных исследований, типичная микробиота желудка состоит из 57 бактериальных родов, распределенных по восьми филумам, включая *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Spirochetes*, *Tenericutes* и TM7. Шесть наиболее распространенных родов (помимо *Helicobacter*): *Prevotella*, *Streptococcus*, *Neisseria*, *Hemophilus*, *Fusobacterium*, и *Veillonella*, *Helicobacter* был обнаружен в 23 из 36 исследований [31].

В научном исследовании Shin et al. было показано, что при эндоскопическом наблюдении > 1 года у пациентов после проведенной антихеликобактерной терапии примерно в половине случаев (52,3%) эрадикация приводит к преобладанию представителей провоспалительных *Acinetobacter* в слизистой оболочке тела желудка с уменьшением микробного разнообразия [22]. Более раннее исследование показало, что обогащение микробиоты слизистой оболочки желудка *Acinetobacter* у пациентов со стойким воспалением желудка происходит уже через 1 год после эрадикации *H. pylori* [32]. Степень, в которой детерминированные, а не случайные процессы управляют сосуществованием бактерий желудочно-кишечного микробиома, и, в конечном итоге, их объединением в устойчивые ассоциации и сообщество, остается в значительной степени неизвестной. Сохранение топологии микробной сети и конкретных бактериальных ассоциаций в различных нишах микробных сообществ указывает на основной эффект, связанный с хозяином, и потенциальные детерминированные процессы, формирующие индивидуальную микробиоту, хотя происхождение и биологическая значимость их остаются неясными. В исследовании, опубликованном в 2020 году, было показано снижение устойчивых сочетаний микроорганизмов, наличием отчетливого кластера бактерий (*Actinomyces*, *Granulicatella*, *Parvimonas*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Rothia* и *Streptococcus*), преимущественно орального происхождения, связанных с предраковыми поражениями желудка (атрофия и/или кишечная метаплазия (IM), истощением *Faecalibacterium prausnitzii* у субъектов через 1 год после успешной эрадикации *H. pylori*, в то время как микробная экология желудка у пациентов через 1 год после лечения плацебо оставалась в значительной степени неизменной [32]. Кроме того, эрадикационная терапия изменяет функциональные пути микробов и метаболизм желудочных и кишечных бактерий. С другой стороны,

было показано, что в областях с высоким риском рака *H. pylori* является одним из основных факторов дисбактериоза желудка, и успешное искоренение может привести к восстановлению микробиоты желудка [33].

Наличие или отсутствие желудочного *H. pylori* может существенно повлиять на микробиоту кишечника. Например, Nitrospirae были обнаружены исключительно у пациентов, отрицательных по *H. pylori*. Роль этого филума, содержащего нитрифицирующие бактерии, в микробиоме человека неясна. В исследовании Wang et al. Nitrospirae были обнаружены в слизистой оболочке желудка у всех пациентов с раком желудка (но не у пациентов с хроническим гастритом) [34]. Авторы предполагают, что эти бактерии могут участвовать в канцерогенезе через усиленное производство N-нитрозосоединений. Недавнее исследование продемонстрировало возможную патогенетическую связь между обогащенными нитроспирами толстой кишки и лекарственно-устойчивой эпипепсией, подразумевая, что нитроспирсы могут увеличивать токсичность нитрита и вызывать дисфункцию гематоэнцефалического барьера [19].

Хотя *H. pylori* присутствует более чем у 50% населения мира, последствия инфекции встречаются у 20%, а злокачественные осложнения, такие как рак желудка, возникают у <3% инфицированных людей [28]. Совместная эволюция *H. pylori* и человека-хозяина на протяжении тысячелетий привела к тому, что эта бактерия, по-видимому, рассматривается иммунной системой хозяина не как патоген, а как симбионт-комменсал. Это косвенно подтверждается тем фактом, что

α1,2-фукозилированные гликаны эпителия ЖКТ, которые являются важной частью врожденной и адаптивной иммунной системы (они создают симбиотическую среду для хозяина и микробиоты и защищают от патогенов), опосредуют адгезию *H. pylori* к поверхности желудочного эпителия, способствуя успешной колонизации [35]. Наблюдаемая у детей ранняя колонизация *H. pylori* может иметь положительный эффект на хозяина, оказывая влияние, например, на регуляцию гормонов лептина и грелина и, кроме того, предохраняя от развития некоторых аллергических (астма) и аутоиммунных заболеваний, а также воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [36, 37].

Представленные данные свидетельствуют о явной неоднозначности, связанной с проблемой роли *H. pylori* в патогенезе заболеваний человека. Мы полагаем, что возможна альтернативная точка зрения на *H. pylori* как на комменсального симбионта [38, 30]. Учитывая дискуссии вокруг активного искоренения *H. pylori* в человеческой популяции важно критически оценить его роль в микробиоме. Доступная научная литература, относящаяся к концепции хеликобактериоза, особенно сосредоточенная на модуляции микробиома человека в контексте здоровья и болезней человека, дает веские основания для более глубокого изучения и самой концепции, и микробной сети *Homo sapiens*. Принимая во внимание растущее количество публикаций о потенциально положительном воздействии микроорганизма на организм человека, не исключено, что *H. pylori* является одной из бактерий в здоровом микробиоме для большей части человеческой популяции [30].

Заключение

Широкое распространение инфекции *H. pylori* среди лиц без признаков патологии и низкая заболеваемость при хронической колонизации слизистой оболочки желудка однозначно указывают на то, что *H. pylori* с большей вероятностью является условно-патогенным или латентным патогеном,

чем истинно патогенной бактерией. *H. pylori*, представляет интерес как бактерия, явно «скомпрометирующая» в ряде рандомизированных доказательных исследований и подвергнувшаяся массивной «бомбардировке» всеми возможными видами антибиотиков.

Литература | References

1. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol.* 1977;31:107–33. doi: 10.1146/annurev.mi.31.100177.000543. PMID: 3340361.
2. Blaser MJ. Who are we? Indigenous microbes and the ecology of human diseases. *EMBO Rep.* 2006; 7(10):956–960. doi: 10.1038/sj.embor.7400812.
3. Sullivan A., Edlund C., Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis.* 2001 Sep;1(2):101–14. doi: 10.1016/S1473–3099(01)00066–4.
4. Nardone G, Compare D. The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? *United European Gastroenterol J.* 2015; Jun; 3(3): 255–260. doi: 10.1177/2050640614566846.
5. Yang I., Nell S., Suerbaum S. Survival in hostile territory: the microbiota of the stomach. *FEMS Microbiology Rev.* 2013 Sep;37(5):736–61. doi: 10.1111/1574–6976.12027.
6. O'Malley M. A. Philosophy and the microbe: A balancing act. *Biology and Philosophy.* 2013; 28 (2):153–159. doi: 10.1007/s10539–013–9360–8.
7. Baty V., Mouglin B., Dekeuwer C. et al. Gut Health in the era of the Human Gut Microbiota: from metaphor to biovalue. *Medicine Health Care and Philosophy.* 2014. 17(4): 579–597. doi: 1007/s11019–014–9552–2.
8. Brandt LJ, Reddy SS. Fecal microbiota transplantation for recurrent clostridium difficile infection. *J Clin Gastroenterol.* 2011; Nov; 45 Suppl: S159–67. doi: 10.1097/MCG.0b013e318222e603.
9. Falush D, Wirth T, Linz B, Pritchard JK, Stephens M, Kidd M et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science.* 2003; 299(5612):1582–5. doi: 10.1126/science.1080857.
10. Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, et al. An African origin for the intimate asso-

- ciation between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature*. 2007; 445(7130):915–8. doi: 10.1038/nature05562.
11. Castillo-Rojas G, Cerbon MA, Lopez-Vidal Y. Presence of *Helicobacter pylori* in a Mexican pre-Columbian mummy. *BMC Microbiol*. 2008; 8. Artn 119. doi: 10.1186/1471-2180-8-119.
 12. Eppinger M, Baar C, Linz B, Raddatz G, Lanz C, Keller H, et al. Who ate whom? Adaptive *Helicobacter* genomic changes that accompanied a host jump from early humans to large felines. *PLOS Genet*. 2006; 2(7):1097–110. doi: 10.1371/journal.pgen.0020120.
 13. Achtman M, Azuma T, Berg DE, Ito Y, Morelli G, Pan ZJ, Suerbaum S, Thompson SA, van der Ende A, van Doorn LJ. Recombination and clonal groupings within *Helicobacter pylori* from different geographical regions. *Mol Microbiol*. 1999; May; 32(3):459–70. doi: 10.1046/j.1365-2958.1999.01382.x.
 14. Li WH, Sadler LA. Low nucleotide diversity in man. *Genetics*. 1991 Oct;129(2):513–23. doi: 10.1093/genetics/129.2.513.
 15. Marshall B. A Brief History of the Discovery of *Helicobacter pylori*. In: Suzuki H., Warren R., Marshall B. (eds) *Helicobacter pylori*. Springer, Tokyo. 2016: pp.3–15. doi: 10.1007/978-4-431-55705-0_1.
 16. FitzGerald R, Smith SM. An Overview of *Helicobacter pylori* Infection. *Methods Mol Biol*. 2021;2283:1–14. doi: 10.1007/978-1-0716-1302-3_1.
 17. Rothenbacher D, Blaser M. J., Bode G., Brenner H. (2000). Inverse relationship between gastric colonization of *Helicobacter pylori* and diarrheal illnesses in children: results of a population-based cross-sectional study. *J. Infect. Dis*. 2000; Nov;182(5):1446–9. doi: 10.1086/315887.
 18. Kodaman N, Sobota RS, Mera R, Schneider BG, Williams SM. Disrupted human-pathogen co-evolution: a model for disease. *Front Genet*. 2014;5:290. doi: 10.3389/fgene.2014.00290.
 19. Cavadas B, Leite M, Pedro N, et al. Shedding Light on the African Enigma: In Vitro Testing of Homo sapiens-*Helicobacter pylori* Coevolution. *Microorganisms*. 2021;9(2):240. doi: 10.3390/microorganisms9020240.
 20. Graham DY, Yamaoka Y, Malaty HM. Contemplating the future without *Helicobacter pylori* and the dire consequences hypothesis. *Helicobacter*. 2007; Nov;12 Suppl 2(Suppl 2):64–8. doi: 10.1111/j.1523-5378.2007.00566.x.
 21. McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2010; Apr 29;362(17):1597–604. doi: 10.1056/NEJMcp1001110.
 22. Holcombe C. *Helicobacter pylori*: the African enigma. *Gut*. 1992; Apr;33(4):429–31. doi: 10.1136/gut.33.4.429.
 23. Correa P, Piazuelo MB. Evolutionary History of the *Helicobacter pylori* Genome: Implications for Gastric Carcinogenesis. *Gut Liver*. 2012;6(1):21–28. doi: 10.5009/gnl.2012.6.1.21.
 24. Torres J., Correa P, Ferreccio C., et al. Gastric cancer incidence and mortality is associated with altitude in the mountainous regions of Pacific Latin America. *Cancer Causes Control*. 2013;24(2):249–256. doi: 10.1007/s10552-012-0114-8.
 25. Schleimer RP, Kato A, Kern R, Kuperman D, Avila PC. Epithelium: at the interface of innate and adaptive immune responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Dec;120(6):1279–84. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.046. Epub 2007 Oct 18.
 26. Moyat M., Velin D. Immune responses to *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014 May 21;20(19):5583–93. doi:10.3748/wjg.v20.i19.5583.
 27. Blaser MJ. Hypothesis: the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease. *J Infect Dis*. 1999 Jun;179(6):1523–30. doi: 10.1086/314785.
 28. Chen CC., Liou JM., Lee YC., Hong TC., El-Omar EM., Wu MS. The interplay between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1–22. doi:10.1080/19490976.2021.1909459.
 29. Araújo MB, Borini P, Guimarães RC. Etiopathogenesis of peptic ulcer: back to the past? *Arq Gastroenterol*. 2014; Apr-Jun;51(2):155–61. doi: 10.1590/s0004-28032014000200016.
 30. Reshetnyak VI., Burmistrov AI., Maev IV. *Helicobacter pylori*: Commensal, symbiont or pathogen? *World J Gastroenterol*. 2021; 27: 545–560. doi: 10.3748/wjg.v27.i7.545.
 31. Rajilic-Stojanovic M. et al. Systematic review: gastric microbiota in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; Mar;51(6):582–602. doi: 10.1111/apt.1565
 32. Sung JY., Coker OO., Chu E. et al.. Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal metaplasia 1 year after *Helicobacter pylori* eradication. *Gut*. 2020; Sep;69 (9):1572–1580. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319826.
 33. Guo Y., Zhang Y., Gerhard M. et al. Effect of *Helicobacter pylori* on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqu, a high-risk area of gastric cancer. *Gut* 2020; 69: 1598–1607. doi: 10.1136/gutjnl-2019-3196961.
 34. Wang R., Balkanski Y., Boucher O. et al. Estimation of global black carbon direct radiative forcing and its uncertainty constrained by observations. *Journal of Geophysical Research: Atmospheres*, American Geophysical Union, 2016, 121 (10), pp.5948–5971. doi: 10.1002/2015JD024326.
 35. Goto Y., Uematsu S., Kiyono H. Epithelial glycosylation in gut homeostasis and inflammation. *Nat Immunol*. 2016; 17: 1244–1251. doi: 10.1038/ni.3587.
 36. Bravo D., Hoare A., Soto C. et al. *Helicobacter pylori* in human health and disease: Mechanisms for local gastric and systemic effects. *World J Gastroenterol*. 2018; 24: 3071–3089. doi: 10.3748/wjg.v24.i28.3071.
 37. Kononova S, Litvinova E, Vakhitov T, Skalinskaya M, Sitkin S. Acceptive Immunity: The Role of Fucosylated Glycans in Human Host-Microbiome Interactions. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 3854. doi: 10.3390/ijms22083854.
 38. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastric diseases. *BMJ*. 1998; 316: 1507–1510. doi: 10.1136/bmj.316.7143.1507.