

Влияние кислотосупрессии на микробиоту желудочно-кишечного тракта

Д.Е. Румянцева¹, А.С. Трухманов¹, А.В. Кудрявцева^{2,3}, В.Т. Ивашкин¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, лаборатория постгеномных исследований, г. Москва, Российская Федерация

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, отделение патологической анатомии, г. Москва, Российская Федерация

Effect of antisecretory treatment on gastrointestinal microbiota

D.Ye. Rumyantseva¹, A.S. Trukhmanov¹, A.V. Kudryavtseva^{2,3}, V.T. Ivashkin¹

¹ Federal State educational Autonomous institution of higher education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Engelhardt institute of molecular biology, Russian Academy of Sciences, Laboratory of post-genomic studies, Moscow, Russian Federation

³ National medical research radiological center, Ministry of healthcare Russian Federation, Department of pathological anatomy, Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Представить данные о влиянии ингибиторов протонной помпы на микробиоту желудочно-кишечного тракта.

Основные положения. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — основа терапии кислотозависимых заболеваний. Получены данные, свидетельствующие об изменении микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при приеме препаратов данной группы. Возможными механизмами такого влияния являются прямое воздействие на H⁺/K⁺-АТФазу бактерий, а также косвенное, путем изменения pH

Aim of review. To present the data on the effect of proton pump inhibitors to gastrointestinal microbiota.

Summary. Proton pump inhibitors (PPI) — is a basic class of drugs for acid-related diseases treatment. The data proving gastrointestinal microbiota alteration at PPI administration were obtained. Possible mechanism may include the direct action on bacterial H⁺/K⁺-ATPase, as well as indirect action on the environment pH. Increase of *Lachnospiraceae* family bacteria quantity in esophagus after PPI treatment and unclassified Clostridial families alone with reduction of

Румянцева Диана Евгеньевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

Rumyantseva Diana E. — postgraduate student, chair of internal diseases propedeutics, Sechenov university

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

Trukhmanov Alexander S. — MD, PhD, professor, chair of internal diseases propedeutics, Sechenov university

Кудрявцева Анна Викторовна — кандидат биологических наук, заведующая лабораторией постгеномных исследований ФГБУ «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН, научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИРЦ»

Kudryavtseva Anna V. — candidate of Biology, head of post-economic studies laboratory, Federal government-financed institution «Engelhardt institute of molecular biology» of the Russian Academy of Sciences; research associate, department of pathology, Federal State government-financed institution national medical research radiological center, Ministry of healthcare of the Russian Federation

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Ivashkin Vladimir T. — MD, PhD, professor, academician of the Russian Academy of Science, head of the chair of internal diseases propedeutics, Sechenov University

Поступила: 18.09.2017 / Received: 18.09.2017

среды. В пищеводе после терапии ИПП наблюдалось увеличение количества бактерий семейств *Lachnospiraceae* и неклассифицируемых клостридиальных семейств и уменьшение содержания бактерий семейства *Methylobacteriaceae*. В желудке было отмечено уменьшение численности бактерий семейств *Moraxellaceae*, *Flavobacteriaceae*, *Comamonadaceae*, *Methylobacteriaceae* и увеличение количества бактерий семейства *Erysipelotrichaceae* и неклассифицируемых семейств порядка *Clostridiales*. Длительный прием ИПП способен привести к развитию синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, а также может быть связан с возникновением *Cl. difficile*-ассоциированной болезни.

Заключение. Результаты немногочисленных исследований свидетельствуют об изменениях микробиоты на всем протяжении ЖКТ при приеме ИПП. Однако эти результаты противоречивы и не позволяют однозначно ответить на вопрос о пользе и вреде этих изменений, что обуславливает необходимость дальнейшего проведения исследований.

Ключевые слова: микробиота, ингибиторы протонной помпы, рабепразол.

Methylobacteriaceae family were observed. Decrease of *Moraxellaceae*, *Flavobacteriaceae*, *Comamonadaceae*, *Methylobacteriaceae* family bacteria and increase of *Erysipelotrichaceae* family and unclassified *Clostridiales* order families was noted in the stomach. Long-term PPI intake can result in development of small-intestinal bacterial overgrowth syndrome, and also can be associated to development of *Clostridium difficile*-associated disease.

Conclusion. The data of few available studies demonstrate microbiota changes throughout gastrointestinal tract at PPI intake. However these results are inconsistent and provide no definite answer whether this changes are beneficial or harmful that requires further studies.

Key words: microbiota, proton pump inhibitors, rabeprazole.

Для цитирования: Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В., Ивашкин В.Т. Влияние кислотосупрессии на микробиоту желудочно-кишечного тракта. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(1):78-88
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-78-88

For citation: Rumyantseva D.Ye., Trukhmanov A.S., Kudryavtseva A.V., Ivashkin V.T. Effect of antisecretory treatment on gastrointestinal microbiota. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2018; 28(1):78-88
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-78-88

Вступление

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — высокоэффективные и относительно безопасные препараты для лечения кислотозависимых заболеваний.

Обоснованное применение ИПП позволяет добиться излечения пациентов с кислотозависимыми заболеваниями, а также улучшить качество их жизни. Однако, согласно результатам проведенных исследований, более половины госпитализированных пациентов не имеют показаний к назначению ИПП [1]. У 80% амбулаторных больных назначение ИПП было повторным, и у 40–50% пациентов их использовали без установления точной причины болей в животе [2]. В последнее время в литературе появляются данные о влиянии препаратов, снижающих кислотность органов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), на микробиоту человека, однако небольшое количество исследований, посвященных изучению этой проблемы, и противоречивость их результатов не позволяют получить однозначный ответ на вопрос о пользе и вреде подобного влияния, в связи с чем требуется дальнейшее проведение исследований.

Механизм действия ингибиторов протонной помпы

Механизм действия ИПП основан на способности блокировать H^+/K^+ -АТФазу париетальных клеток слизистой оболочки желудка и таким образом уменьшать секрецию соляной кислоты (рис. 1).

ИПП (производные бензимидазола) при пероральном приеме, пройдя желудок, всасываются в тонкой кишке, в дальнейшем по портальной вене попадают в печень, после чего из системного кровотока проникают в париетальные клетки слизистой оболочки желудка. В кислой среде просвета канальца париетальной клетки азот пиридинового цикла связывает протон водорода (H^+) (1). В результате образуется еще один цикл между бензимидазольной группировкой и пиридиновым кольцом (2), что приводит к образованию циклического сульфенамида, который вступает в ковалентную связь с S-H-группами протонной помпы, блокируя ее (3).

H^+/K^+ -АТФаза (водородно-калиевая АТФаза) — фермент, способный создавать трансмембранный градиент pH [3]. H^+/K^+ -АТФаза относится к семейству АТФаз Р-типа. Она встречается не только в эпителиальных клетках желуд-

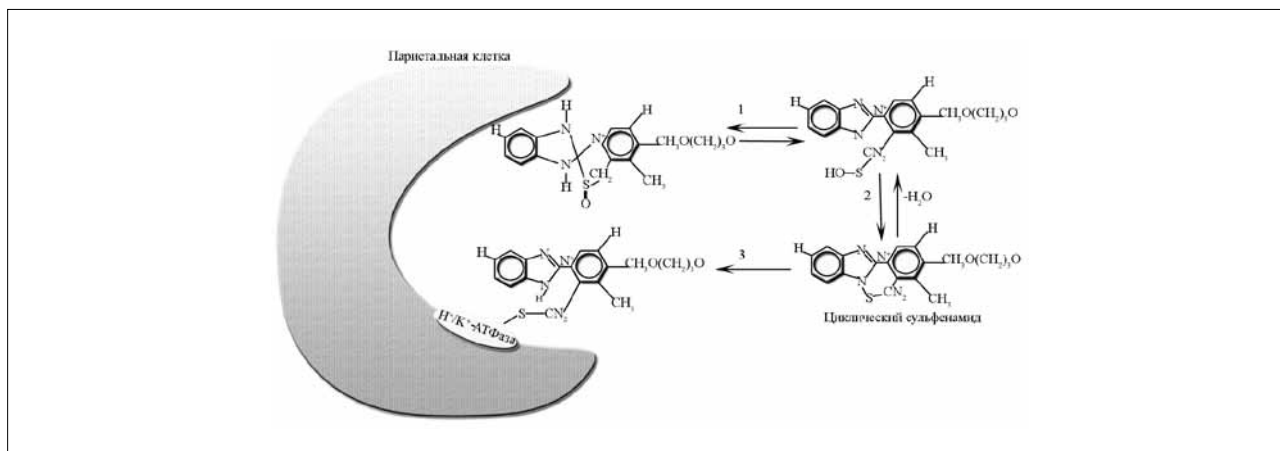


Рис. 1. Механизм действия ингибиторов протонной помпы
Fig. 1. Mechanism of PPI's action

ка, но также в эпителиальных клетках почечных канальцев и эпителии некоторых отделов кишечника. Кроме того, ионтранспортирующие АТФазы были обнаружены у многих бактерий и грибов. Большинство бактерий обладает АТФазой F-типа, однако АТФаза Р-типа была идентифицирована у различных бактерий, в том числе у *Helicobacter pylori* [4] и *Streptococcus pneumoniae* [5]. Некоторые грибы, такие как *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carinii* и *Aspergillus niger*, содержат АТФазу Р-типа в своих плазматических мембранах [6, 7]. Проведено много исследований, которые продемонстрировали не только высокую степень гомологии между различными АТФазами Р-типа, но и молекулярную мимикрию между АТФазой *H. pylori* и H^+/K^+ -АТФазой в париетальных клетках желудка при развитии аутоиммунного гастрита [8, 9].

Таким образом, точкой приложения ИПП может стать H^+/K^+ -АТФаза не только париетальных клеток желудка, но и некоторых микроорганизмов, обладающих АТФазой Р-типа [10]. Кроме того, помимо прямого воздействия на протонную помпу бактерий и/или грибов, содержащих АТФазу Р-типа, ИПП могут оказывать косвенное влияние на микробиоту посредством изменений рН среды.

Взаимосвязь микробиоты верхних отделов желудочно-кишечного тракта и продукции муцинов

Хорошо известно, что механизмы естественной защиты слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ противостоят повреждающему действию соляной кислоты и пепсина при кислотозависимых заболеваниях. При этом снижение защитных свойств слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, связанное прежде всего с уменьшением выработки и/или изменением состава

слизи, регенераторной активности эпителиальных клеток, кровоснабжения слизистой оболочки, синтеза простагландинов и оксида азота, является дополнительным патогенетическим звеном развития воспаления.

К основным органическим компонентам слизистого слоя относятся муцины, которые представляют собой гелеобразующие гликопротеины. Секреторные муцины являются основным источником защиты слизистой оболочки органов ЖКТ, обеспечивают барьерную функцию и поддерживают физико-химические свойства слизи. Установлено, что слизь и муцины способны оказывать двойное влияние на микробиоту ЖКТ. С одной стороны, муцины выполняют барьерную функцию: образуют защитный слой между микробиотой и иммунными клетками слизистой оболочки органов ЖКТ и препятствуют нежелательному взаимодействию с патогенными микроорганизмами. С другой стороны, муцины выполняют «пребиотическую» функцию: обеспечивают начальный этап адгезии, создают субстратное обеспечение эпителиоцитов и матрицу, на которой бактерии могут размножаться и существовать.

Деградация муцинов может быть обусловлена не только содержимым желудка, но и нестероидными противовоспалительными препаратами, инфекцией *H. pylori* и рядом других бактерий (*Streptococcus*, *Helicobacter*, *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Streptomyces*), производящих ферменты, которые разрушают муцин. Продукция муцинов может снижаться вследствие уменьшения выраженности простагландинзависимых эффектов и активности NO-эргической системы [11, 12]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о количественных и качественных изменениях состава муцинов слизи при заболеваниях пищевода и желудка [13, 14].

Муцины вместе с секреторным IgA принимают участие в воспалительных реакциях, кроме того, они способны связывать цитокины и медиаторы воспаления, в частности *интерлейкины* (IL) — IL-1, IL-4 и IL-6, фактор некроза опухоли, которые могут вызывать повреждение слизистой оболочки органов ЖКТ [15]. В ответ эти цитокины оказывают влияние на секрецию муцина. Бактерии стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов и одновременно уменьшают секрецию муцина. Так, бутират продуцируется анаэробными бактериями и стимулирует выработку MUC2, а грамположительные и грамотрицательные бактерии повышают выработку MUC2 и MUC5AC.

Степень повреждения слизистой оболочки пищевода и частота возникновения симптомов *гастроэзофагельной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) определяются длительностью экспозиции рефлюктата в пищеводе. В ряде исследований было показано, что у здорового человека в ответ на попадание кислоты и пепсина на слизистую оболочку пищевода повышается продукция муцина и гликопротеидов, что не наблюдается у пациентов с ГЭРБ. Установлено также, что секреция муцинов в слизи при ГЭРБ снижается на 52–86% в зависимости от тяжести эзофагита. Это является дополнительным фактором, предрасполагающим к развитию эрозивного поражения слизистой оболочки в условиях продолжающегося рефлюкса [16].

Проведенные исследования подтвердили, что у пациентов с ГЭРБ воздействие факторов агрессии на слизистую оболочку пищевода стимулирует выработку секреторных муцинов (MUC5AC, MUC6 и MUC2) железами подслизистого слоя стенки пищевода. Если эта защитная реакция адекватна, то пациенты могут длительное время находиться в состоянии ремиссии или имеющаяся у них НЭРБ будет протекать без осложнений. Однако преобладание агрессивного воздействия над протективными механизмами ведёт к развитию острого воспаления и повреждению слизистой оболочки с формированием эрозий и язв, а в дальнейшем — к образованию цилиндрического эпителия кишечного типа — пищевода Баррета (при преимущественном воздействии желчных кислот) и желудочного типа (при преимущественном воздействии соляной кислоты и пепсина). Увеличение толщины слизистого слоя возможно после купирования воспалительного процесса, что будет препятствовать перерождению пищевода Баррета в аденокарциному [17].

В настоящее время опубликовано небольшое количество работ, посвященных изучению изменений микробиоты ЖКТ при приеме кислотосупрессивных препаратов. Еще меньше исследований, в которых была проведена сравнительная оценка цитопротективного эффекта и влияния

на микрофлору органов ЖКТ различных групп ИПП.

В экспериментах на животных при изучении действия омепразола, лансопразола и оригинального рабепразола цитопротективный эффект был подтвержден только у последнего [18]. Исследование на людях, в котором изучали цитопротективное действие рабепразола, было проведено I. Sarosiek и соавт. [16]. Результаты этого исследования свидетельствуют как о кислотосупрессивном эффекте, так и о дополнительном цитопротективном воздействии на слизистую оболочку пищевода, которое реализуется благодаря увеличению секреции муцинов в эзофагеальном секрете в 2–5 раз.

Кроме того, интерес представляет способность рабепразола активировать секрецию муцинов, NO-синтазы, циклооксигеназы-2 и увеличение уровня простагландинов [19]. Рабепразол положительно зарекомендовал себя в лечении ГЭРБ, проявив наиболее высокую скорость антисекреторного действия и обеспечив более продолжительное (до суток) повышение pH в желудке и пищеводе по сравнению с омепразолом, пантопразолом, лансопразолом, что было показано в сравнительном анализе фармакодинамической эффективности эквивалентных доз этих ИПП [20, 21].

Однако, для того чтобы установить, является ли цитопротективный эффект при лечении пациентов с рефлюкс-эзофагитом свойством только оригинального рабепразола или всех препаратов из группы ИПП, необходимо дальнейшее проведение исследований.

Влияние ингибиторов протонной помпы на микробиоту пищевода

В клинических исследованиях ИПП продемонстрировали наибольшую эффективность в лечении эрозивного эзофагита и купировании симптомов ГЭРБ, а также в контроле уровня pH в нижней трети пищевода.

До недавнего времени пищевод считали стерильным. Появление молекулярно-генетических методов исследования микробиоты, в том числе *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) 16S рибосомальной РНК (рРНК) [22], позволило идентифицировать микроорганизмы, которые ранее не удавалось обнаружить с помощью культурального метода. N. Liu и соавт. [23] провели в Японии оценку микробиоты дистальной части пищевода с использованием ПЦР 16S рРНК у пациентов с нормальной эндоскопической картиной пищевода, больных с ГЭРБ и пищеводом Баррета (см. таблицу). Анализ показал, что бактерии родов *Streptococcus* (семейство *Streptococcaceae*, порядок *Lactobacillales*, класс *Bacilli*, тип *Firmicutes*, царство *Bacteria*), *Prevotella* (семейство *Prevotellaceae*, порядок *Bacteroidales*, класс *Bacteroidia*, тип *Bacteroidetes*, цар-

Микробиота пищевода у здоровых добровольцев, больных с ГЭРБ и пищеводом Баррета до и после лечения ингибиторами протонной помпы

Группа обследуемых	N. Liu и соавт. [23]	I. Amir и соавт. [27]	Daniel E. Freedberg и соавт. [24]
		После лечения	После лечения
Нормальная эндоскопическая картина пищевода	<p>Proteobacteria (49%): <i>Citrobacter</i> (4%) <i>Haemophilus</i> (4%) <i>Helicobacter</i> (4%) <i>Escherichia</i> (4%) Firmicutes (40%): <i>Streptococcus</i> (21%) <i>Klebsiella</i> (10%) <i>Gemella</i> (6%) <i>Eubacterium</i> (5%) <i>Granulicatella</i> (4%) <i>Bulleidia</i> (3%) Bacteroidetes (8%): <i>Prevotella</i> (3%) Actinobacteria (3%)</p>	<p>Firmicutes: ↑ <i>Clostridiaceae</i> ↑ <i>Clostridia</i> ↑ <i>Lachnospiraceae</i> ↑ <i>Gemellales</i> ↑ <i>Lactobacillales</i> Actinobacteria: ↑ <i>Micrococcocaceae</i> ↑ <i>Actinomycetaceae</i> Proteobacteria: ↓ <i>Comamonadaceae</i></p>	<p>Firmicutes: ↑ <i>Lachnospiraceae</i> ↑ <i>Clostridiales</i> Proteobacteria: ↑ <i>Comamonadaceae</i></p>
ГЭРБ	<p>Proteobacteria (43%): <i>Pasteurella</i> (10%) <i>Haemophilus</i> (9%) <i>Neisseria</i> (4%) <i>Helicobacter</i> (3%) <i>Bacillus</i> (3%) Firmicutes (33%): <i>Streptococcus</i> (20%) <i>Klebsiella</i> (9%) <i>Veillonella</i> (3%) Bacteroidetes (10%): <i>Prevotella</i> (5%) Fusobacteria (10%) Actinobacteria (2%) TM7 (2%)</p>		
Пищевод Баррета	<p>Firmicutes (55%): <i>Streptococcus</i> (11%) <i>Gemella</i> (4%) <i>Lactobacillus</i> (4%) <i>Dialister</i> (3%) Proteobacteria (20%): <i>Helicobacter</i> (4%) <i>Neisseria</i> (4%) <i>Achromobacter</i> (3%) <i>Actinobacillus</i> (4%) Bacteroidetes (14%): <i>Prevotella</i> (12%) Fusobacteria (9%): <i>Veillonella</i> (19%) Actinobacteria (2%)</p>		

ство *Bacteria*) и *Helicobacter* (семейство *Helicobacteraceae*, порядок *Campylobacteriales*, класс *Epsilonproteobacteria*, тип *Proteobacteria*, царство *Bacteria*) наиболее часто выявляли в пищеводе обследованных. При этом бактерии родов *Neisseria* (семейство *Neisseriaceae*, порядок *Neisseriales*, класс *Betaproteobacteria*, тип *Proteobacteria*, царство *Bacteria*), *Veillonella* (семейство *Veillonellaceae*, порядок *Veillonellales*, класс *Negativicutes*, тип *Firmicutes*, царство *Bacteria*) и *Fusobacterium* (семейство *Fusobacteriaceae*, порядок *Fusobacteriales*, класс

Fusobacteria, тип *Fusobacteria*, царство *Bacteria*) были наиболее распространены у пациентов с рефлюкс-эзофагитом и пищеводом Баррета, но не обнаружены у лиц с нормальной эндоскопической картиной пищевода.

Изменения микробиоты пищевода также продемонстрированы в исследованиях других авторов, результаты которых свидетельствуют о различиях в ее составе в норме и при патологии (таблица). Отмечено, что в здоровой слизистой оболочке пищевода преобладали грамположительные бактерии типа *Firmicutes*, самыми часто выявляемы-

ми представителями которых были бактерии рода *Streptococcus*. При эзофагите и пищеводе Баррета доминировали грамотрицательные штаммы (анаэробы/микроаэрофилы типов *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Spirochaete*) [24].

Исследования показали, что изменение состава микробиоты пищевода сопровождается повышением экспрессии некоторых провоспалительных цитокинов. Результаты исследования, проведенного K.L. Blackett и соавт. [25], свидетельствуют, что у пациентов с ГЭРБ и пищеводом Баррета было значительно уменьшено число основных видов бактерий родов *Fusobacterium* (семейство *Fusobacteriaceae*, порядок *Fusobacteriales*, класс *Fusobacteria*, тип *Fusobacteria*) и *Lactobacillus* (семейство *Lactobacillaceae*, порядок *Lactobacillales*, класс *Bacilli*, тип *Firmicutes*, царство *Bacteria*) в сочетании с достоверным увеличением числа бактерий рода *Campylobacter* (семейство *Campylobacteraceae*, порядок *Campylobacterales*, класс *Epsilonproteobacteria*, тип *Proteobacteria*, царство *Bacteria*) и повышением продукции IL-18. Известно, что IL-18 является фактором, индуцирующим интерферон гамма. Последний повышает активность естественных киллеров, стимулирует апоптоз и приводит к развитию как Th1-, так и Th2-опосредованного иммунного ответа. IL-18 играет важную роль в клеточной пролиферации у больных раком желудка и с аденокарциномой пищевода [26].

Влияние ИПП на микробиоту пищевода было продемонстрировано в исследовании, проведенном I. Amig и соавт. [27], в котором выявлены значительные различия в микробном составе образцов слизистой оболочки пищевода, полученных при биопсии, выполненной до и после лечения ИПП в течение 8 нед. Проведение антисекреторной терапии было ассоциировано с достоверным увеличением в дистальном отделе пищевода количества бактерий семейства *Lachnospiraceae* (порядок *Clostridiales*, класс *Clostridia*, тип *Firmicutes*, царство *Bacteria*) и неклассифицируемых кластридиальных семейств (семейство *Clostridiaceae*, порядок *Clostridiales*, класс *Clostridia*, тип *Firmicutes*, царство *Bacteria*). Подобные изменения, вероятно, отражают лучшую способность этих микроорганизмов колонизировать пищевод при более высоких значениях pH. Содержание бактерий семейства *Methylobacteriaceae* (порядок *Rhizobiales*, класс *Alphaproteobacteria*, тип *Proteobacteria*, царство *Bacteria*), которые в большом количестве выявлены у лиц с эзофагитом и пищеводом Баррета, после лечения значительно уменьшилось. Это может свидетельствовать как о том, что вследствие действия ИПП уменьшается воспаление, а следовательно, и количество бактерий семейства *Methylobacteriaceae* (порядок *Rhizobiales*, класс *Alphaproteobacteria*, тип *Proteobacteria*, царство *Bacteria*), так и о том,

что эти бактерии встречаются только в измененной слизистой оболочке пищевода.

В настоящее время изучается связь заболеваний пищевода, таких как ГЭРБ и пищевод Баррета, с инфекцией *H. pylori*. Несмотря на то что этот микроорганизм не является доминирующим в пищеводе, проведенные исследования свидетельствуют о влиянии инфицирования *H. pylori* на микробиоту дистального отдела пищевода [28, 29]. Продемонстрирована сильная обратная корреляция между инфекцией *H. pylori* и развитием пищевода Баррета, а также аденокарциномы пищевода. L.A. Fischbach и соавт. [30] показали, что у лиц, инфицированных *H. pylori*, примерно в 2 раза меньше вероятность развития пищевода Баррета, чем у неинфицированных. Это может свидетельствовать об увеличении протективной роли *H. pylori* в отношении пищевода Баррета в условиях подавления продукции соляной кислоты. Существенным недостатком данного исследования является проведение его в мужской части популяции в возрастном диапазоне 50–80 лет, следовательно, полученные результаты не могут быть обобщены для женской части популяции и лиц в возрасте менее 50 лет. В нескольких мета-анализах получены аналогичные результаты, однако их нельзя сопоставить из-за существенных различий в дизайне проведенных исследований и разнородности полученных данных. Таким образом, требуется дальнейшее изучение ассоциации инфекции *H. pylori* и риска развития пищевода Баррета.

Влияние ингибиторов протонной помпы на микробиоту желудка

Известно, что желудок является неблагоприятной средой для большинства микроорганизмов из-за низких значений pH, которые губительны для попадающих с пищей бактерий.

В недавно проведенных исследованиях установлено, что *H. pylori* является основным, но не единственным представителем микрофлоры желудка. Изменения состава микробиоты выявляют при различных заболеваниях желудка, в том числе возникающих как осложнение *H. pylori*-ассоциированного гастрита, при дисплазии и раке [24]. К настоящему времени получены данные о составе микробиоты желудка с помощью секвенирования 16S рРНК. В здоровом организме основными типами бактерий, входящих в состав микробиоты желудка, являются *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*, относящиеся к домену *Bacteria*, с преобладанием рода *Streptococcus* (семейство *Streptococcaceae*, порядок *Lactobacillales*, класс *Bacilli*, тип *Firmicutes*, царство *Bacteria*). Несмотря на возрастающее количество научных данных, точный состав здоровой микробиоты желудка, а также взаимосвязь между *H. pylori* и другими представителями

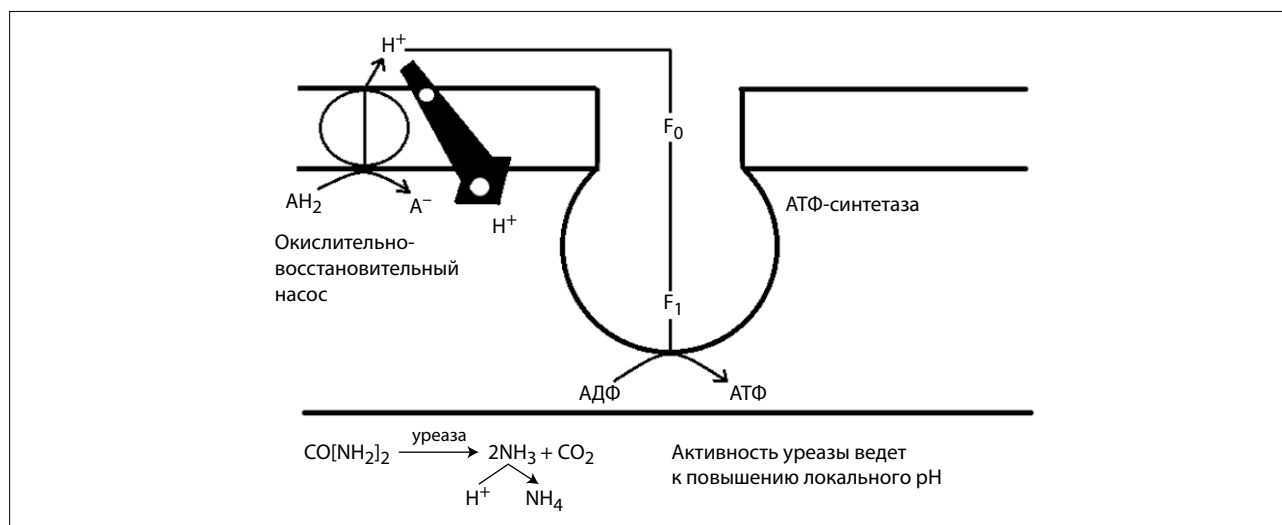


Рис. 2. Влияние протондвижущей силы, АТФ-синтетазы и системы уреазы—мочевина на выживаемость *H. pylori* [33].

Fig. 2. Effect of proton-motive force, ATP-synthase and urease-urea system on *H. pylori* survival [33]

микробиоты желудка до сих пор не установлены. Известно, что *H. pylori* способствует уменьшению разнообразия микробиоты желудка. В то же время снижение желудочной секреции при атрофии слизистой оболочки приводит к увеличению количества некоторых микроорганизмов, развитие которых в здоровом организме подавляется соляной кислотой желудка.

На сегодняшний день данных о составе микробиоты желудка при атрофическом гастрите недостаточно. Ряд авторов отмечают смену доминирующих микробных сообществ от рода *Prevotella* (семейство *Prevotellaceae*, порядок *Bacteroidales*, класс *Bacteroidia*, тип *Bacteroidetes*, царство *Bacteria*) к роду *Streptococcus* (семейство *Streptococcaceae*, порядок *Lactobacillales*, класс *Bacilli*, тип *Firmicutes*, царство *Bacteria*) [31]. У больных раком желудка наблюдаются уменьшение количества *H. pylori* и сдвиг в сторону бактерий рода *Streptococcus*, которые у здоровых лиц встречаются в меньшем количестве [32].

Колонизация слизистой оболочки желудка *H. pylori* сопровождается не только повышением кислотности и изменением микрофлоры, но также изменением соотношения муцинов слизистой оболочки. *H. pylori* угнетает экспрессию MUC5AC в эпителии желудка, что облегчает его колонизацию. Одновременно происходит ответное увеличение экспрессии MUC6, обладающих антибактериальными свойствами, у *H. pylori*-позитивных [17].

Интерес к влиянию ИПП на состав микробиоты желудка определяется тем, что ИПП являются необходимым компонентом эрадикационной терапии вместе с антибактериальными препаратами. Включение ИПП в схемы эрадикации объяс-

няется не только повышением pH в желудке, но и синергизмом ИПП с антибактериальными препаратами.

Поддержание жизнедеятельности *H. pylori* возможно благодаря протондвижущей силе (электрохимическому градиенту ионов водорода), обеспечивающей синтез АТФ (рис. 2) [33]. Для микроорганизма с отрицательным внутренним потенциалом наиболее благоприятна среда с pH 4,0–8,0 в отсутствие мочевины. Дальнейшее повышение pH (более 8,0) делает невозможными генерацию электрического потенциала *H. pylori* и поддержание градиента pH. Восстановление протондвижущей силы в нейтральной среде происходит благодаря уреазе микроорганизма, которая расщепляет мочевины. ИПП повышают pH в желудке до нейтральных значений, а наличие уреазы и мочевины способствует повышению pH вблизи микроорганизма до несовместимых с его жизнедеятельностью величин, при этом одновременно применяемые антибактериальные препараты значительно угнетают размножение *H. pylori*.

Кроме того, в некоторых исследованиях изучали прямое влияние ИПП на *H. pylori*. Так, N. Tsutsui и соавт. [34] сравнили способность рабепразола, лансопразола и омепразола ингибировать подвижность *H. pylori*. Полученные данные продемонстрировали, что концентрация рабепразола, необходимая для реализации такого эффекта, составляет 0,25 мг/мл, в то время как концентрация лансопразола и омепразола — 16 и более 64 мг/мл соответственно. Полное ингибирование подвижности *H. pylori* рабепразолом наблюдается при концентрациях ниже 1 мг/мл. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что рабепразол обладает прямой антигеликобактерной активностью благодаря его

способности ингибировать подвижность *H. pylori*, являющуюся важным фактором вирулентности микроорганизма [35, 36].

ИПП изменяют микробиоту желудка в результате повышения pH > 4,0. Возможно, это приводит к дальнейшему быстрому размножению *Lactobacillus* spp. (род *Lactobacillus*, семейство *Lactobacillaceae*) и *Streptococcus* spp. (род *Streptococcus*, семейство *Streptococcaceae*), относящихся к классу *Bacilli*, типу *Firmicutes*, царству *Bacteria*, а также других анаэробных бактерий. Этим можно объяснить последующее развитие тошноты и вздутия живота у некоторых пациентов. При повышении концентрации анаэробов в тонкой кишке может уменьшиться конъюгация первичных желчных кислот (хенодезоксихолевой и холевой), вследствие чего они достигают толстой кишки, где в результате деконъюгации и дегидроксилирования под действием микроорганизмов образуются вторичные желчные кислоты (дезоксихолевая и литохолевая). Они стимулируют секрецию электролитов и воды в толстой кишке, в результате чего усиливается ее перистальтика, уменьшается продолжительность транзита по толстой кишке и в дальнейшем развивается диарея [37, 38].

В исследовании, проведенном I. Amir и соавт. [27], микробные популяции в желудочном соке до и после лечения ИПП значительно различались. Численность бактерий семейства *Moraxellaceae* (порядок *Pseudomonadales*, класс *Gammaproteobacteria*, тип *Proteobacteria*), *Flavobacteriaceae* (порядок *Flavobacteriales*, класс *Flavobacteria*, тип *Bacteroidetes*), *Comamonadaceae* (порядок *Burkholderiales*, класс *Betaproteobacteria*, тип *Proteobacteria*) и *Methylobacteriaceae* (порядок *Rhizobiales*, класс *Alphaproteobacteria*, тип *Proteobacteria*) существенно уменьшилась, в то время как количество бактерий семейства *Erysipelotrichaceae* (порядок *Anaeroplasmatales*, класс *Mollicutes*, тип *Firmicutes*) и неклассифицируемых семейств порядка *Clostridiales* (класс *Clostridia*, тип *Firmicutes*) увеличилось.

Влияние ингибиторов протонной помпы на микробиоту тонкой кишки

ИПП изменяют pH не только в желудке, но и в двенадцатиперстной кишке (ДПК). Известно, что в ДПК pH натощак составляет 7,6–6,4 [39]. После приема пищи наблюдается постепенное снижение pH, а в последующем наблюдаются волнообразные колебания pH от 3,5 до 7,0 продолжительностью 5–8 мин. Это свидетельствует о нейтрализации в ДПК каждой порции поступающего в нее кислого содержимого желудка.

При однократном приеме ИПП способны повышать pH в желудке с 2,0 до 6,0 в среднем через 3–4 ч. Ранее считали, что ИПП почти не оказывают влияния на остальные отделы тонкой

кишки и толстую кишку, однако проведенные исследования демонстрируют существенное изменение микробиоты нижних отделов ЖКТ при приеме кислотосупрессивных препаратов. Это происходит главным образом вследствие уменьшения продукции кислоты в желудке, которая является важным барьером на пути микробов, поступающих в организм. Увеличение количества и разнообразия микробиоты желудка у лиц, принимающих ИПП, вследствие подавления продукции кислоты происходит параллельно с увеличением бактериального состава в проксимальных отделах тонкой кишки. В исследовании, проведенном L. Lombardo и соавт. [40], в котором приняли участие 450 пациентов с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР), диагностированным с использованием водородного дыхательного теста, СИБР выявлен у 50% лиц, принимавших ИПП, и лишь у 6% больных, не получавших ИПП. Наиболее распространенными микроорганизмами у пациентов с СИБР были *Escherichia coli* (37%) и *Klebsiella pneumoniae* (24%) (семейство *Enterobacteriaceae*, порядок *Enterobacteriales*, класс *Gammaproteobacteria*, тип *Proteobacteria*, царство *Bacteria*) и род *Enterococcus* (32%) (семейство *Enterococcaceae*, порядок *Lactobacillales*, класс *Bacilli*, тип *Firmicutes*, царство *Bacteria*). Недавно выполненный мета-анализ показал трехкратное увеличение риска возникновения СИБР у лиц, принимающих ИПП [41].

Влияние ингибиторов протонной помпы на микробиоту толстой кишки

ИПП не влияют непосредственно на pH в толстой кишке, однако могут оказывать клинически важное воздействие на ее дистальные отделы. Наибольший интерес при этом представляет связь приема ИПП и развитием *Cl. difficile*-ассоциированной болезни. Одни исследователи считают, что ИПП являются независимым фактором риска развития инфекции *Cl. difficile* [42–44]. Другие авторы сообщают об отсутствии причинно-следственной связи ввиду отсутствия эпидемиологических исследований и контроля внешних влияний [45, 46].

Ayumi Tsuda и соавт. [47] изучали влияние ИПП на микробиоту толстой кишки с помощью секвенирования гена 16S рРНК. В качестве материала был использован кал пациентов. Авторами выявлена тенденция к уменьшению количества бактерий рода *Faecalibacterium* (семейство *Ruminococcaceae*, порядок *Clostridiales*, класс *Clostridia*, тип *Firmicutes*, царство *Bacteria*). Известно, что бактерии рода *Faecalibacterium* обладают противовоспалительными свойствами и их количество уменьшается в периоды обострения воспалительных заболеваний кишечника. С.Т. Seto соавт. [48] обследовали здоровых добро-

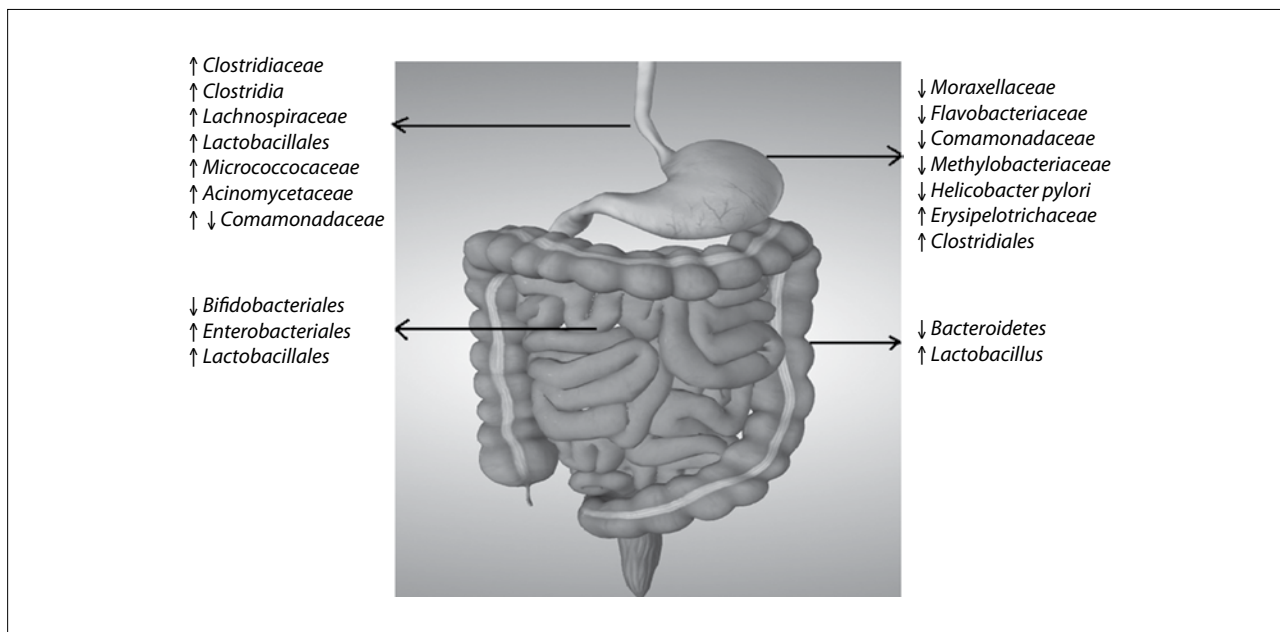


Рис. 3. Влияние ингибиторов протонной помпы на микробиоту органов желудочно-кишечного тракта
Fig. 3. Effect of proton pump inhibitors on gastrointestinal microbiota

вольцев, принимавших ИПП в течение 28 дней, и определяли изменения фекальной микрофлоры. Несмотря на то что в их исследовании уменьшения количества бактерий рода *Faecalibacterium* не наблюдалось, было обнаружено значительное уменьшение числа операционных таксономических единиц (видов бактерий, относящихся к одному роду). Подобное уменьшение разнообразия видов микроорганизмов фекальной микробиоты было выявлено у лиц, принимавших ИПП, в отличие от тех, кто эти препараты не получал.

В заключение следует подчеркнуть, что ИПП — эффективные препараты для лечения кислотозависимых заболеваний. Проведено большое количество исследований, в которых оценивали эффективность и быстроту действия ИПП различных поколений, а также длительность их кислотосупрессии. В настоящее время накоплено немало данных, свидетельствующих об изменениях микробиоты на всем протяжении ЖКТ при приеме ИПП (рис. 3).

Выявление особенностей взаимосвязи микробиоты верхних отделов ЖКТ, количественного и качественного состава слизи и муцинов слизистой оболочки, уровня pH представляет большой интерес для понимания механизмов развития и прогрессирования кислотозависимых заболева-

ний. Кроме того, это позволит определить дополнительные терапевтические возможности влияния на защитные свойства слизистой оболочки, в том числе при терапии ИПП.

Однако требуются дальнейшее подтверждение, тщательная проверка и обоснованная трактовка выявленных изменений. На сегодняшний день неизученным остается вопрос о длительности изменений микробиоты после приема ИПП, кроме того, неясно, требуется ли их коррекция и как прием ИПП «по требованию» влияет на микробиоту органов ЖКТ. Следует также обратить внимание на тот факт, что длительность приема ИПП в разных работах различалась или не указывалась. Многие исследования демонстрируют связь приема ИПП с развитием заболеваний тонкой и толстой кишки, а именно СИБР и *Cl. difficile*-ассоциированной болезни. Тем не менее нет публикаций, в которых бы обсуждался вопрос о необходимости коррекции СИБР, возникающего после приема ИПП. Необходимо дальнейшее изучение связи развития *Cl. difficile*-ассоциированной болезни с приемом ИПП и особенностей клинического проявления клостридиальной инфекции на фоне кислотосупрессивной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

- Zink D.A., Pohlman M., Barnes M., Cannon M.E. Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 May 15; 21(10):1203-9.
- Bashford J.N., Norwood J., Chapman S.R. Why are patients prescribed proton pump inhibitors? Retrospective analysis of link between morbidity and prescribing in the General Practice Research Database. *Bmj* 1998 Aug 15; 317(7156):452-6.
- Ивашкин В.Т. Метаболическая организация функций желудка. Л.: Наука; 1981. 215 с. [Ivashkin V.T. Metabolic organization of stomach functions. L.: Science; 1981. 215 p.]
- Melchers K., Herrmann L., Mauch F., Bayle D., Heuermann D., Weitzenegger T., Schuhmacher A., Sachs G., Haas R., Bode G., Bensch K., Schafer K.P. Properties and function of the P type ion pumps cloned from *Helicobacter pylori*. *Acta Physiol Scand Suppl* 1998; 643:123-5.
- Hoskins J., Alborn W.E., Arnold J. Genome of the bacterium *Streptococcus pneumoniae* strain r6. *J Bacteriol* 2001; 183:5709-5717.
- Perlin D.S., Seto-Young D., Monk B.C. The plasma membrane H(+)-ATPase of fungi. A candidate drug target? *Ann NY Acad Sci* 1997; 834:609-17.
- Afeltra J., Verweij P.E. Antifungal activity of nonantifungal drugs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22(7):397-407.
- Amedei A., Bergman M.P., Appelmelk B.J., Azzurri A., Benagiano M., Tamburini C., van der Zee R., Telford J.L., Vandenbroucke-Grauls C.M., D'Elisos M.M., Del Prete G. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and H⁺, K⁺adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. *J Exp Med* 2003; 198(8):1147-56.
- D'Elisos M.M., Appelmelk B.J., Amedei A., Bergman M.P., Del Prete G. Gastric autoimmunity: the role of *Helicobacter pylori* and molecular mimicry. *Trends Mol Med* 2004; 10(7):316-23.
- Vesper B.J., Jawedi A., Altman K.W., Haines G.K.III, Tao L., Radosevich J.A. The Effect of Proton Pump Inhibitors on the Human Microbiota. *Curr Drug Metabol* 2009; 10:84-9.
- Muriel Derrien et al. Mucin-bacterial interactions in the human oral cavity and digestive tract. *Gut Microb* 2010 Jul/Aug; 1:4:254-68.
- Malin E.V., Johansson et al. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013 Jun; 10(6):352-61. doi:10.1038/nrgastro.2013.35
- Namiot Z., Sarosiek J., Marcinkiewicz M. et al. Declined human esophageal mucin secretion in patients with severe reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1994; 39:2523-9.
- Niv Y. et al. *Helicobacter pylori* and gastric mucin expression: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015 Aug 21; 21(31):9430-6.
- Sahar Al-Haddad et al. Infection and esophageal cancer. *Ann NY Acad Sci* 2014; 1325:187-6.
- Sarosiek I. et al. Significant Increase of Esophageal Mucin Secretion in Patients with Reflux Esophagitis After Healing with Rabeprazole: Its Esophagoprotective Potential. *Dig Dis Sci* 2009; 54:2137-42.
- Yaron N., Ronnie F. The role of mucin in GERD and its complications. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(1):55-9.
- Takiuchi H., Asado S., Umegaki E., Tahashi Y., Ohshiba S. Effects of proton pump inhibitors: omeprazole, lansoprazole and E-3810 on the gastric mucin. In: Proc. 10* World Congress of Gastroenterol. Los Angeles, CA; 1994. 1404 p.
- Watanabe T., Higuchi K., Tominaga K., Fujiwara Y., Arakawa T. Cytoprotective effect of rabeprazole against ethanol-induced gastric mucosal damage: possible involvement of nitric oxide: possible involvement of nitric oxide. *Drug Exptl Clin Res* 2000; 26(2):41-5.
- Stedman C.A., Barclay M.L. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:963-78.
- Kirchheiner J. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65:19-31.
- Кардымон О.Л., Кудрявцева А.В. Молекулярно-генетические методы для исследования микробиома кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016;26(4):4-13 [Kardymon O.L., Kudryavtseva A.V. Molecular genetic methods for intestinal microbiome studies. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 26(4):4-13].
- Liu N., Ando T., Ishiguro K., Maeda O., Watanabe O., Funasaka K., Nakamura M., Miyahara R., Ohmiya N., Goto H. Characterization of bacterial biota in the distal esophagus of Japanese patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *BMC Infect Dis* 2013; 13:130. Published online 2013 Mar 11. doi: 10.1186/1471-2334-13-130.
- Freedberg D.E. et al. The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome. *Clin Lab Med* 2014 Dec; 34(4):771-85.
- Blackett K.L., Siddhi S.S., Cleary S., Steed H., Miller M.H., Macfarlane S., Macfarlane G.T., Dillon J.F. Esophageal bacterial biofilm changes in gastroesophageal reflux disease, Barrett's and esophageal carcinoma: association or causality? *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(11):1084-92.
- Babar M., Ryan A.W., Anderson L.A., Segurado R., Turner G., Murray L.J., Murphy S.J., Johnston B.T., Comber H., Reynolds J.V., McManus R. Genes of the interleukin-18 pathway are associated with susceptibility to Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(9):1331-41.
- Amir I., Konikoff F.M., Oppenheim M., Gophna U., Half E.E. Gastric microbiota is altered in oesophagitis and Barrett's oesophagus and further modified by proton pump inhibitors. *Environment Microbiol* 2014; 16(9):2905-14.
- Wang C., Yuan Y., Hunt R.H. *Helicobacter pylori* infection and Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; Feb;104(2):492-500. quiz 491, 501.
- Rokkas T., Pistolas D., Sechopoulos P., Robotis I., Margantinis G. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2007 Dec;5(12):1413-7. 1417 e1411-1412.
- Fischbach L.A., Graham D.Y., Kramer J.R. et al. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's Esophagus: A Case-Control Study. *Am J Gastroenterol* 2014 Mar;109(3):357-68.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2016;0:1-25.
- Abreu M.T., Peek R.M. Gastrointestinal Malignancy and the Microbiome. *Gastroenterology* 2014 May; 146(6):1534-46.e3.
- Ивашкин В.Т. *Helicobacter pylori*: биологические характеристики, патогенез, перспективы эрадикации. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 1999;7(4):21 [Ivashkin V.T. *Helicobacter pylori*: biological features, pathogenesis, eradication perspectives. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 1999; 7(4):21].
- Tsutsui N., Taneike I., Ohara T., Goshi S., Kojio S., Iwakura N., Matsumaru H., Wakisaka-Saito N., Zhang H.-M., Yamamoto T. A Novel Action of the Proton Pump Inhibitor Rabeprazole and Its Thioether Derivative against the Motility of *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 Nov; 44(11):3069-73.
- Tsuchiya M., Imamura L., Park J.-B., Kobashi K. *Helicobacter pylori* urease inhibition by rabeprazole, a proton pump inhibitor. *Biol Pharm Bull* 1995; 18:1053-6.

36. Park J.B., Imamura L., Kobashi K. Kinetic studies of *Helicobacter pylori* urease inhibition by a novel proton pump inhibitor, rabeprazole. Biol Pharm Bull 1996; 19:182-7.
37. Labenz J., Tillenburg B., Peitz U. et al. *Helicobacter pylori* augments the pH-increasing effect of omeprazole in patients with duodenal ulcer. Gastroenterology 1996 Mar;110(3):725-32.
38. Cover T.L., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* in health and disease. Gastroenterology 2009 May;136(6):1863-73.
39. Ивашкин В.Т., Успенский В.М. Некоторые функциональные и гистохимические изменения в двенадцатиперстной кишке при язвенной болезни (по данным телеметрии и дуоденобиопсии). Сов мед 1970; (3):10-4 [Ivashkin V.T., Uspensky V.M. Selected functional and histochemical changes in duodenum at peptic ulcer (according to telemetry and duodenal biopsy). Sov med 1970; (3):10-4].
40. Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. Clin Gastroenterol Hepatol: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2010 Jun; 8(6):504-8.
41. Lo W.K., Chan W.W. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2013 May;11(5):483-90.
42. Wallace J.L., Syer S., Denou E. et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. Gastroenterology 2011 Oct; 141(4):1314-22. 1322 e1311-1315.
43. Lebowitz B., Spechler S.J., Wang T.C., Green P.H., Ludvigsson J.F. Use of proton pump inhibitors and subsequent risk of celiac disease. Dig Liver Dis: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver 2014 Jan; 46(1):36-40.
44. Untermayr E., Bakos N., Scholl I. et al. Anti-ulcer drugs promote IgE formation toward dietary antigens in adult patients. FASEB J. 2005;19:656-8.
45. Kaur S., Vaishnavi C., Prasad K.K., Ray P., Kochhar R. Comparative role of antibiotic and proton pump inhibitor in experimental *Clostridium difficile* infection in mice. Microbiol Immunol 2007; 51(12):1209-14.
46. Dial S., Alrasadi K., Manoukian C., Huang A., Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. Can Med Ass J 2004; 171(1):33-8.
47. Ayumi Tsuda et al. Influence of Proton-Pump Inhibitors on the Luminal Microbiota in the Gastrointestinal Tract. Clin Transl Gastroenterol 2015 Jun; 6(6):e89.
48. Seto C.T., Jeraldo P., Orenstein R. et al. Prolonged use of a proton pump inhibitor reduces microbial diversity: implications for *Clostridium difficile* susceptibility. Microbiome 2014; 2:42.