

Пробиотики в схемах эрадикации *Helicobacter pylori*: современные данные и результаты собственного исследования

Н.В. Бакулина^{✉1}, Т.А. Ильчишина², И.Г. Бакулин¹, Ю.Г. Анучина³, С.С. Архипова⁴, А.А. Аскарлова⁵, А.С. Гарегинян⁶, А.А. Горчаков², А.В. Губина⁷, Н.В. Гурина⁸, Е.В. Денисова⁹, Н.Г. Калашникова¹⁰, Ю.В. Кокovina¹, Н.И. Король¹¹, Е.Г. Нигороженко¹², В.А. Ослопова¹³, А.О. Саблина¹⁴, К.А. Саладин¹⁵, А.В. Солонovich¹⁶, Т.В. Спиридонова¹⁷, К.О. Теницкая¹⁸, З.Ф. Тибилова¹⁹, А.В. Тряпицын²⁰, Е.В. Чернетова²¹, М.С. Журавлева¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-клиника», Санкт-Петербург, Россия;

³СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр №85», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ООО «Медикал Он Груп – Люберцы», Люберцы, Россия;

⁵ФГБУЗ «Поликлиника №3 Центральной клинической больницы» РАН, Москва, Россия;

⁶ООО «Никор-Мед», Москва, Россия;

⁷Медицинский центр «Институт здоровья», Москва, Россия;

⁸ГНЦ ФГУП «Центральный аэрогидродинамический институт им. проф. Н.Е. Жуковского», Жуковский, Россия;

⁹ООО «Медилюкс-ТМ», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁰ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹¹ООО «Клиника Доктор Сан», Санкт-Петербург, Россия;

¹²Отраслевой клинико-диагностический центр ПАО «Газпром», Санкт-Петербург, Россия;

¹³ГБУЗ «Детская городская поликлиника №13» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁴ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁵СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №32», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁶ЗАО «Медицинский центр в Коломенском», Москва, Россия;

¹⁷ООО «БалтЗдрав», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁸СПб ГБУЗ «Онкологический диспансер Московского района», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁹Медицинский центр «Будь здоров», Москва, Россия;

²⁰Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия;

²¹ООО «МСЧ №157», Санкт-Петербург, Россия

✉nv_bakulina@mail.ru

Аннотация

В статье приведены результаты имеющихся на данный момент исследований по составу желудочного микробиома и изменениям микробной экосистемы желудка в связи с заражением бактерией *Helicobacter pylori*. Продемонстрировано, что существует двустороннее взаимодействие микробных сообществ как с хозяином, так и друг с другом, и некоторые виды бактерий проявляют высокие антагонистические эффекты и могут ингибировать рост *H. pylori*. Лечение инфекции *H. pylori* все еще остается проблемой для клиницистов. Уделено внимание роли пробиотиков в снижении частоты возникновения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта при проведении эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, а также их положительному влиянию на эрадикацию *H. pylori*. Отдельно рассмотрены возможности применения *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 (Pylorpass™) в эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. Представлены результаты собственного исследования, проведенного в рамках образовательно-исследовательского проекта «Реальная клиническая практика лечения кислотозависимых заболеваний», по включению препарата Pylorpass™ и других пробиотиков в схему эрадикации.

Ключевые слова: микробиота желудка, антихеликобактерная терапия, эрадикация, *H. pylori*, ¹³C-уреазный дыхательный тест, *Lactobacillus reuteri*, Pylorpass™.

Для цитирования: Бакулина Н.В., Ильчишина Т.А., Бакулин И.Г. и др. Пробиотики в схемах эрадикации *Helicobacter pylori*: современные данные и результаты собственного исследования. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 58–64. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190584

Review

Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication regimens: current data and results of our own research

Natalya V. Bakulina^{✉1}, Tatyana A. Ilchishina², Igor G. Bakulin¹, Juliana G. Anuchina³, Svetlana S. Arhipova⁴, Aiman A. Askarova⁵, Ara S. Gareginyan⁶, Aleksey A. Gorchakov², Alla V. Gubina⁷, Natalya V. Gurina⁸, Elena V. Denisova⁹, Natalia G. Kalashnikova¹⁰, Yulia V. Kokovina¹, Natalia I. Korol¹¹, Elena G. Nigorozenko¹², Valeria A. Oslopova¹³, Anastasia O. Sablina¹⁴, Konstantin A. Saladin¹⁵, Anna V. Solonovich¹⁶, Tatyana V. Spiridonova¹⁷, Kseniya O. Tenitskaya¹⁸, Zalina F. Tibilova¹⁹, Aleksander V. Tryapicin²⁰, Elena V. Chernetova²¹, Mariia S. Zhuravleva¹

¹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Medical Holding "SM-Clinic", Saint Petersburg, Russia;

³Consultative and Diagnostic Center №85, Saint Petersburg, Russia;

⁴Medical On Group – Lyubersy, Lyubersy, Russia;

⁵Policlinic №3 of the Central Clinical Hospital of the RAS, Moscow, Russia;

⁶Nikor-Med, Moscow, Russia;

⁷Medical Center Institute of the Health, Moscow, Russia;

⁸Central Aerodynamic Institute, Zhukovsky, Russia;

⁹Medilux-TM, Saint Petersburg, Russia;

¹⁰Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia;

¹¹Clinic Doctor San, Saint Petersburg, Russia;

¹²Consultive and Diagnostic Center of the Company "Gazprom", Saint Petersburg, Russia;

¹³Children's City Polyclinic №13, Moscow, Russia;

¹⁴Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia;

¹⁵City Polyclinic №32, Saint Petersburg, Russia;

¹⁶Medical Center in Kolomensky, Moscow, Russia;¹⁷BaltZdrav, Saint Petersburg, Russia;¹⁸Oncological dispensary of the Moscow district, Saint Petersburg, Russia;¹⁹Medical Center "Be healthy", Moscow, Russia;²⁰Pirogov Clinic of the High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia;²¹Medical Clinic №157, Saint Petersburg, Russia

✉nv_bakulina@mail.ru

Abstract

The article presents the results of currently available studies on the composition of the gastric microbiome and changes in the microbial ecosystem of the stomach due to infection with *Helicobacter pylori*. It was shown that there is two-way interaction of microbial communities, both with the host and with each other, and some types of bacteria exhibit high antagonistic effects and can inhibit the growth of *H. pylori*. Treatment for infection is still a challenge for clinicians. Attention is paid to the role of probiotics in reducing the incidence of gastrointestinal adverse events during eradication therapy of *H. pylori* infection, as well as their positive effect on *H. pylori* eradication. The possibilities of using *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 (Pylopass™) in the eradication therapy of *H. pylori* infection are considered separately. The results of our own research carried out as part of the educational project "Real Clinical Practice for the Treatment of Acid-Dependent Diseases" on the inclusion of Pylopass™ and other probiotics in the eradication regimen are presented.

Key words: gastric microbiota, antihelicobacter therapy, eradication, *H. pylori*, ¹³C-urea breath test, *Lactobacillus reuteri*, Pylopass™.

For citation: Bakulina N.V., Ilchishina T.A., Bakulin I.G. et al. Probiotics in Helicobacter pylori eradication regimens: current data and results of our own research. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 58–64. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190584

Микробиота желудка

В последние десятилетия произошел концептуальный сдвиг от теории стерильного желудка к взгляду на гораздо более сложную и динамичную желудочную экосистему с резидентными микробными сообществами, которые взаимодействуют друг с другом и хозяином. Развитие современных методов, таких как секвенирование генома, флуоресцентная гибридизация *in situ*, метаболический и транскриптомный анализ бактерий, привели к более глубокому пониманию желудочной экосистемы и ее роли в поддержании здоровья и развития заболеваний [1].

Несмотря на революционность открытия *Helicobacter pylori* в 1982 г., работы о возможности существования в желудке микроорганизмов появлялись задолго до конца XX в. Так, еще в 1889 г. в журнале «Science» опубликована заметка М. Abelous о результатах исследования микробов собственного желудка [2]. Автору удалось выделить и изучить не менее 16 различных видов. Из этого числа 7 уже были к тому времени описаны (*Sarcina ventriculi*, *Bacillus yosuanicus*, *Bacterium lactis aerogenes*, *B. subtilis*, *B. mycoides*, *B. amylobacter* и *Vibrio rugula*), а 9 расценены как новые. Несомненно, многие штаммы бактерий (*Streptococcus*, *Neisseria*, *Lactobacillus* и др.) неоднократно обнаруживались в желудочной жидкости. Однако было трудно установить, являются ли эти бактерии просто «гостями» в желудке (транзитная микрофлора), попадающими из полости рта, или постоянными колонизаторами.

В последние годы использование секвенирования 16S рРНК позволило избежать ограничений более ранних исследований и показало, что наиболее распространенные бактерии желудка относятся к 5 типам: актинобактерии, бактериоиды, фирмикуты, протеобактерии (включая *H. pylori*) и фузобактерии. При этом желудочный сок и слизистая оболочка желудка имеют различные микробные составы. Так, фузобактерии, бактериоиды и актинобактерии являются обычными обитателями пищеварительного сока, в то время как мукозальный слой преимущественно колонизирован протеобактериями и фирмикутами [3].

Результаты имеющихся на данный момент исследований позволяют предположить, что видовое разнообразие желудочного микробиома сходно среди людей из разных этнических и географических групп населения [4]. Плотность микробов в желудке оценивается примерно в 10^2 – 10^4 колониеобразующих единиц в миллилитре (КОЕ/мл). При этом возможны существенные количественные и видовые вариации, связанные с локальным рН, воздействием факторов окружающей среды, пищевыми привычками, приемом лекарств и характером патологического процесса в желудке [5].

Всесторонний систематический обзор кислотности желудка у 68 видов показал, что у людей рН желудочного со-

ка, по-видимому, ближе к животным падальщикам, чем к большинству плотоядных и всеядных животных, и что желудок выступает в качестве экологического фильтра для микробных сообществ до попадания в кишечник [6]. Несмотря на то что повышенная кислотность желудка предотвращает колонизацию многими патогенными бактериями, другая сторона медали заключается в том, что она также «отфильтровывает» многие мутуальные микробы, предотвращая тем самым их заселение у определенных пациентов, например, после применения антибиотиков [7].

За последнее десятилетие значительно возросло использование кислотосупрессивной терапии. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) входят в десятку наиболее часто используемых лекарств во всем мире, что привело к важным изменениям в микробном биоразнообразии желудка [8], прежде всего за счет возможности большему количеству микробных сообществ колонизировать желудочную среду [9]. Существует по крайней мере два известных механизма, с помощью которых ИПП могут влиять на бактериальную композицию желудка:

- 1) непосредственное воздействие на бактериальные и грибковые протонные насосы;
- 2) нарушение нормального микроокружения желудка путем повышения рН.

В работе голландских авторов (S. Sanduleanu и соавт.) продемонстрировано, что после применения ИПП в микрофлоре желудка более широко представлены ротоглоточные и фекалоподобные бактерии, а сам рост бактерий находится в прямой зависимости от длительности приема препаратов [10]. Высказывается мнение, что возникающие изменения в микробиоте, а именно значительное увеличение относительной распространенности стрептококка могут являться одной из причин обострения или персистенции диспепсии у пациентов, получающих терапию ИПП [11]. В более ранних работах наличие стрептококка связывали с гастритом и язвенной болезнью у пациентов без *H. pylori* или не принимающих нестероидные противовоспалительные препараты [12].

Не менее важным фактором, в корне изменяющим нормальную микрофлору желудка, является применение антибиотиков. На животных моделях продемонстрировано, что эффект перорального приема цефоперазона на микробиоту желудка сохраняется по меньшей мере в течение 3 нед после прекращения приема антибиотика, вызывая чрезмерный рост энтерококков и уменьшение количества лактобацилл [13]. ПЦР-амплификации 16S рРНК бактериальных генов и использование внутренних транскрибируемых спейсеров грибов при исследовании желудочного сока позволили сделать вывод, что антибиотики прежде всего снижают бактериальное, но не грибковое биоразнообразие [14].

***H. pylori* и его влияние на микробиоту**

Как минимум у 50% населения земного шара микробная экосистема желудка претерпевает значительные изменения в связи с заражением бактерией *H. pylori* [15]. Многочисленными исследованиями показано, что после того, как данный микроорганизм колонизирует слизистую оболочку желудка, он становится преобладающим в микробиоме [11]. Однако связь между *H. pylori* и другой желудочной микробиотой гораздо более сложная, чем первоначально предполагалось. До сих пор исследования бактериального биоразнообразия в желудке у *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-отрицательных пациентов остаются спорными. Несколько факторов могут объяснить гетерогенность этих результатов, к примеру, время заражения *H. pylori*, степень воспаления слизистой оболочки и различие в методах, используемых для диагностики инфекции *H. pylori* и других бактерий. Так, исследования с помощью 16S рРНК позволяют идентифицировать ДНК *H. pylori* у ряда пациентов, которые показали отрицательный результат при тестировании методом ПЦР [16].

В настоящее время предложено несколько факторов, которые могут объяснять сдвиги в желудочном микробиоме при инфицировании *H. pylori* [17]:

- 1) повышенный рН желудка, вторичный по отношению к длительной инфекции *H. pylori*, что способствует колонизации переходных бактерий;
- 2) аммиак и бикарбонат, продуцируемые как результат уреазной активности, могут быть использованы в качестве субстрата для других бактерий;
- 3) *H. pylori*-индуцированное снижение моторики желудка;
- 4) индуцирование выработки цитокинов и антимикробных пептидов, которые вызывают хроническое воспаление желудка и могут ингибировать другие местные микроорганизмы.

Несмотря на то что протеобактерии становятся преобладающим типом у *H. pylori*-положительных субъектов (около 96% всех бактерий), оставшиеся 4 типа также обнаруживаются на слизистой оболочке независимо от статуса *H. pylori* [3]. Наиболее распространенными бактериальными родами являются: *Streptococcus* (тип *Firmicutes*), *Prevotella* и *Porphyromonas* (*Bacteroidetes*), а также *Neisseria* и *Haemophilus* (*Proteobacteria*).

По мере прогрессирования хеликобактерного гастрита и реализации каскада Корреа (переход от неатрофического гастрита к кишечной метаплазии и раку желудка) происходит постепенное изменение микробного разнообразия с формированием среды, в целом менее благоприятной для бактериальной колонизации [18].

Принято считать, что *H. pylori* подавляет рост других бактерий, но существует двустороннее взаимодействие микробных сообществ как с хозяином, так и друг с другом. Так, обнаружена способность *Streptococcus mitis* (комменсальной бактерии желудочного окружения) ингибировать рост *H. pylori*, что приводит к превращению последнего в кокковые формы [19]. Другие сообщения также показывают, что некоторые виды, прежде всего такие, как *Lactobacillus*, проявляют высокие антагонистические эффекты и могут ингибировать рост *H. pylori*. В исследовании с монгольскими песчанками продемонстрировано, что 3 вида *Lactobacillus* (*L. reuteri*, *L. johnsonii* и *L. murinus*) оказывали ингибирующее влияние на рост *H. pylori*. Аналогично у людей обнаружено, что 2 штамма *L. reuteri* обладают выраженным антимикробным эффектом против *H. pylori*, а также сильными антиоксидантными свойствами [20].

Получены данные, что желудочный микробиом оказывает влияние не только на рост *H. pylori*, но и на течение *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. В исследовании A. Rølig и соавт. (2013 г.) ученые предположили, что одним из ранее недооцененных параметров, влияющих на исход заболевания, является изменение микробиоты хозяина пе-

ред заражением *H. pylori*. Используя мышиную модель, исследователи изменили микробиоту путем предварительного лечения антибиотиками и обнаружили, что эти изменения привели к значительному снижению воспаления, вызванного последующим инфицированием *H. pylori*. В частности, предварительная обработка антибиотиками снижала уровни CD4 (+) Т-хелперов и интерферона γ в ткани желудка после заражения бактерией. Авторы предположили, что желудочная микробиота может быть использована в качестве диагностического маркера для прогнозирования исхода инфекции *H. pylori* [21].

В последние годы привлекает внимание мысль о влиянии состава желудочной бактериальной флоры на клинические проявления заболевания, в частности симптомы диспепсии. В работе V. Pereira и соавт. (2018 г.) при изучении 106 биоптатов *Staphylococcus* spp. и *Lactobacillus* spp. значительно чаще зафиксированы у пациентов с явлениями диспепсии; а *Streptococcus* spp., *Pseudomonas mosselii*, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* чаще встречались при отсутствии клинической манифестации заболевания. Все идентифицированные организмы принадлежали к типу *Firmicutes* и *Proteobacteria*. Вопрос о том, играют ли эти организмы независимую роль в развитии или профилактике диспепсии либо действуют в согласии с *H. pylori*, требует дополнительного изучения [22].

Эрадикация *H. pylori* и пробиотики

Согласно международным и национальным рекомендациям пациенты с инфекцией *H. pylori* должны получать эрадикационную терапию, чтобы минимизировать риск отдаленных осложнений, включая язвенную болезнь, аденокарциному желудка и MALT-лимфому [23, 24]. Однако современные данные указывают на то, что эрадикация *H. pylori* связана с серьезными нарушениями кишечной микробиоты, включающими уменьшение бактериального разнообразия и снижение числа *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* и бутират-продуцентов (*Faecalibacterium prausnitzii*) [25]. Эти изменения могут сохраняться до 4 лет после завершения лечения антибиотиками [26]. Кроме того, описано выделение *Staphylococcus aureus*, устойчивых к метициллину, резистентных штаммов кишечной палочки и других штаммов-продуцентов β -лактамаз расширенного спектра, выделенных из кишечника после эрадикации [27].

В настоящее время ни один из режимов эрадикационной терапии не может гарантировать 100% уничтожение *H. pylori*. В контексте глобальной распространенности устойчивости к антибиотикам увеличение дозировки или продление курса для роста частоты эрадикации *H. pylori* не является идеальным подходом, поскольку может способствовать дальнейшему развитию антибиотикоустойчивости. Важный фактор, снижающий эффективность эрадикации, – возникновение побочных явлений, среди которых чаще всего отмечаются диарея, запор, вздутие живота, тошнота, боль в животе, горечь во рту, дисгевзия, изменения кишечной флоры, нарушение функции печени и грибковая инфекция. Частота побочных реакций колеблется от 5 до 30% и в ряде случаев приводит пациента к решению прекратить лечение. Эти проблемы стимулировали поиск новых индивидуальных подходов к терапии *H. pylori*-инфекций. Среди адъювантных методов лечения *H. pylori* рассматриваются пероральная вакцина [28], лекарственные растения традиционной китайской медицины [29], периодонтальный скейлинг [30], блокаторы адгезивных белков (например, экабет натрия или ребамипид) [31], а также пробиотики и метабиотики. Коррекции микробиоты уделяется все больше внимания из-за безопасности, а некоторых случаев и доказанной эффективности применения.

Имеющиеся на сегодняшний день исследования показывают, что пробиотики могут играть двойную роль в борьбе с инфекцией *H. pylori*, не только уменьшая пищеваритель-

ные побочные эффекты антибиотикотерапии, но и увеличивая частоту успешной эрадикации [32]. В ряде случаев прием пробиотических добавок связан с повышением соотношения *Bacteroidetes:Firmicutes* и улучшением желудочно-кишечных симптомов [25]. Несмотря на то что антагонистический механизм пробиотиков к *H. pylori* до конца не ясен, представлены результаты клинических исследований о возможности пробиотических микроорганизмов вступать в конкурирующее взаимодействие с *H. pylori* за рецепторы адгезии, стимулировать выработку муцина, секретировать короткоцепочечные жирные кислоты, снижающие pH в желудке, а также продуцировать различные вещества, которые ингибируют *H. pylori* и индуцируют секрецию антител хозяином. Неполный список антибактериальных соединений включает бактериоцины, молочную кислоту, уксусную кислоту и перекись водорода. При этом антагонистическое действие способны оказывать не только живые пробиотики, но и отдельные инактивированные штаммы или лизаты бактерий за счет эффекта коаггуляции [33].

Существует большое разнообразие в количестве и комбинации (один или несколько штаммов) пробиотических организмов, содержащихся в различных добавках. Из доступных в настоящее время литературных источников можно сделать вывод, что не все пробиотики, а только некоторые конкретные пробиотические штаммы и их метаболиты оказывают антагонистическое действие на *H. pylori*. В ряде исследований действие мультиштаммовых пробиотиков на *H. pylori* было выше, чем у одноштаммовых культур, а также отмечалось повышение частоты эрадикации при использовании более 2 нед [34].

На сегодняшний день пробиотики нельзя рассматривать в качестве рекомендованной доказанной альтернативы ан-

тихеликобактерному лечению, так как в монотерапии они не могут обеспечить клинически значимого показателя эрадикации, но могут уменьшить микробное число патогена в желудке, уменьшить Δ -значение ^{13}C -уреазного дыхательного теста (^{13}C -УДТ) и снизить воспаление слизистой оболочки желудка [35]. Опубликованные в последние годы метаанализы показали, что в среднем добавление пробиотика к противомикробной терапии приводит к увеличению частоты излечения от хеликобактера на 10–14% как у взрослых, так и у детей [36]. Почему так сложно выбрать пробиотик при *H. pylori*-инфекции? Это происходит из-за большого количества пробиотиков на фармацевтическом рынке Российской Федерации, использования син- и симбиотиков в различных сочетаниях, отсутствия дозовой и штаммовой стандартизации, унификации режимов дозирования. Штамм пробиотика должен быть зарегистрирован в международной депозитарии штаммов согласно номенклатуре, и рекомендации для применения пробиотиков должны связывать специфические штаммы и дозировки с заявленными эффектами.

Для эрадикации хеликобактера, как и в случае любой терапии, важными могут быть дозы, состав, частота введения, прием пищи, применение дополнительной терапии, а также таксономическая принадлежность используемых бактерий в составе препарата. Среди наиболее значимых штаммов, используемых в качестве пробиотиков, особый интерес представляют микроорганизмы рода *Lactobacillus*. В 1989 г. S. Bhatia и соавт. были одними из первых авторов, которые в исследовании показали антагонистический эффект суспензии *Lactobacillus* против *H. pylori*, связанный с короткоцепочечными жирными кислотами [37]. На настоящий момент доказано, что лактобактерии – грамположительные неспорообразующие палочковидные бактерии

с выраженным полиморфизмом, факультативные анаэробы или микроаэрофилы, отличительная черта которых – устойчивость в кислой среде (рН 5,5–5,8 и менее). Анализ имеющихся исследований показал, что лактобактерии обладают высокой адгезией к эпителию желудка, продуцируют антибиотикоподобные вещества – бактериоцины (реутерин (3-hydroxypropionaldehyde), реутерицин 6, реутерициклин), оказывают прямое антагонистическое действие на *H. pylori*, угнетают их уреазную активность, а также стабилизируют мукозный барьер и способствуют образованию слизи, повышая защитную функцию желудка [38].

Скрининг более 700 штаммов *Lactobacillus* из крупной коллекции культур микроорганизмов (Organobalance, GmbH, Берлин, Германия) показал, что наиболее выраженным антагонизмом по отношению к *H. pylori* обладает *L. reuteri* DSMZ17648 (Pylopass™). Этот штамм специфически связывает *H. pylori* (явление получило название коагрегация) и естественным образом через желудочно-кишечный тракт выводится из организма [39]. Дополнительным способом действия данного штамма может быть конкуренция за специфические связывающие белки и ингибирование связывания *H. pylori* с гликолипидными рецепторами. Другие бактерии-комменсалы кишечной флоры не страдают.

Современные исследования показали, что в некоторых случаях лечебное воздействие могут оказывать не только живые клетки бактерий, но также мертвые клетки, клеточные фракции, супернатанты и лиофилизаты бактерий. Перспективное новое направление повышения эффективности стандартной антихеликобактерной терапии – использование микробных лизатов. В ходе слепого плацебо-контролируемого исследования на базе клинического центра Charité, Германия (в реестре организации «Международный стандартный номер рандомизированного клинического исследования» №ISRCTN70607306), у лиц, инфицированных *H. pylori* и не имевших клинических симптомов заболеваний, на фоне приема лизата *L. reuteri* DSMZ17648 происходило существенное снижение уровня колонизации желудка *H. pylori*. Уровень обсемененности *H. pylori* определяли с помощью ¹³C-УДТ. Приведенные результаты явились серьезным основанием для предположения, что *L. reuteri* DSMZ17648 может использоваться для профилактики развития заболеваний, ассоциированных с хеликобактером.

На сегодняшний день зарегистрирован только один лизат, который доказал свою эффективность в отношении *H. pylori*, – это субстанция, имеющая международное непатентованное название Pylopass™ (инактивированные клетки пробиотических бактерий *L. reuteri* DSMZ 17648), в нашей стране препарат доступен под названием Хелинорм.

В резолюции Экспертного совета (2018 г.) о значении *L. reuteri* DSMZ17648 в эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* сказано, что способность к адгезии метабиотика на основе *L. reuteri* DSMZ17648 (Pylopass™) позволяет рекомендовать использовать его при различных режимах эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. Целесообразно продолжить курс монотерапии Pylopass™ до 4 нед после окончания 10–14-дневного курса эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. Также отмечена необходимость дальнейшего изучения эффективности комбинирования Pylopass™ с различными режимами эрадикационной

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение
Средний возраст	45,7 года
Мужчины	948 (66%)
Женщины	499 (34%)
Европеоид	1234 (96,18%)
Азиат	47 (3,66%)
Темнокожий	2 (0,16%)
Курит	280 (19%)
Родственники, больные раком желудка	203 (14%)
Родственники с язвенной болезнью	333 (23%)
Средний балл по шкале диспепсии SODA	12,5
Лекарственная аллергия	108 (8%)

терапии *H. pylori* для оценки оптимальных сочетаний с антибиотиками, продолжительности терапии и частоты возникновения нежелательных явлений [40].

В рамках образовательного-исследовательского проекта «Реальная клиническая практика лечения кислотозависимых заболеваний» нами оценена тактика ведения пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями в нескольких регионах европейской части России.

Материалы и методы

Обследованы 1474 пациента в возрасте от 18 до 87 лет (средний возраст 45,7 года) с подтвержденной инфекцией *H. pylori*, которые обратились на амбулаторный прием к 188 врачам Москвы и Санкт-Петербурга. Для оценки инфицированности *H. pylori* и эрадикации применялись 11 различных инвазивных и неинвазивных методов.

При включении в исследование у пациентов собирались жалобы, анамнез, демографические характеристики, данные о курении, наследственности, предшествующей фармакотерапии, выполнялось общеклиническое физическое исследование с определением основных показателей жизнедеятельности. Наличие и выраженность симптомов диспепсии, а также клиническая эффективность проводимой терапии выявлялись с помощью опросника SODA (The Severity of Dyspepsia Assessment). Для оценки переносимости терапии анализировались данные о нежелательных реакциях, оценка приверженности лечению осуществлена путем заполнения теста Мориски-Грина.

Среди обследуемых больных выделена группа «наивных» пациентов без предшествующего лечения хеликобактерной инфекции, которым назначена классическая тройная терапия (ИПП + амоксициллин + кларитромицин), усиленная висмутом трикалия дицитратом с применением пробиотиков. Внутри рассматриваемой группы сравнивались 2 подгруппы: 1-я – с применением Хелинорма (n=110), 2-я – с применением любого пробиотика (n=101).

Эффективность эрадикации *H. pylori* оценена не ранее чем через 4 нед после окончания курса антихеликобактерной терапии либо после окончания лечения любыми антибиотиками или антисекреторными средствами сопутствующих заболеваний.

Таблица 2. Частота достижения эрадикации на фоне схем с Хелинормом и другим пробиотиком

Схема лечения	Успешная эрадикация, %	Эрадикация не достигнута, %	Критерий χ^2	p
Тройная терапия + висмут + Хелинорм	98,7	1,3	4,572342	0,03249
Тройная терапия + висмут + другой пробиотик	95,1	4,9		

Статистический анализ данных исследования проводился с помощью программного пакета Statistica 10.0.

Результаты

Общая клиническая характеристика пациентов (n=1474) представлена в табл. 1. В исследуемой группе преобладали мужчины-европеоиды среднего возраста с легкими диспепсическими проявлениями (средний балл по шкале SODA составил 12,5).

Показанием к лечению являлась различная патология, ассоциированная с *H. pylori*. Преобладали больные с хроническим гастритом (48,6%), функциональной диспепсией (18,8%), язвенной болезнью (20,6%). В 16,2% случаев нозологическая форма не указана.

В первичной диагностике *H. pylori* чаще применялись инвазивные методы, требующие проведения эзофагогастроскопии: быстрый уреазный тест использовался в 73,2%, гистологическая оценка – 19%. Анализ *H. pylori* с помощью ¹³C-УДТ проведен в 20,3% случаев (у некоторых больных инфицированность оценивалась с помощью нескольких методов). Для контроля эрадикации чаще всего использовался ¹³C-УДТ – 36,5%, оценка антигена *H. pylori* в фекалиях – 15,9% и ПЦР-анализ *H. pylori* – 24,4%. Эффективность эрадикационной терапии не оценивалась у 47 пациентов.

Наиболее часто в качестве 1-й линии врачи назначали классическую тройную терапию, усиленную препаратами висмута, длительностью 10 дней (71,2%), классическую тройную терапию – в 18,8% случаев, гибридную терапию без висмута трикалия дицитрата – 7,4%, другие схемы – 2,9%. Схемы с применением пробиотиков назначены у 1297 (89%) пациентов, при этом Хелинорм использовался в 57,1% случаев. Нежелательные реакции зарегистрированы у 268 (19,9%) человек, в 10 случаях они послужили причиной отмены терапии.

Согласно данным ИТТ-анализа эффективность эрадикации составила 92,0%, при РР-анализе – 95,5% случаев. Сопоставление 2 подгрупп пациентов (с добавлением Хелинорма к терапии и с использованием другого пробиотика) показало, что в 1-й подгруппе частота достижения эрадикации после курса лечения была достоверно выше, чем в подгруппе на другом пробиотике (табл. 2).

Таким образом, на основании приведенных данных можно сделать выводы, что тактика ведения пациентов с хеликобактерной инфекцией российскими врачами отличается значительной гетерогенностью. Схемой терапии 1-й линии в большинстве случаев является неканоническая висмутсодержащая квадротерапия. Более 50% врачей рекомендуют дополнительный прием Хелинорма в схемах терапии, что приводит к достоверному повышению эффективности эрадикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Petra CV, Rus A, Dumitrascu DL et al. Gastric microbiota: tracing the culprit. Clujul Med 2017; 4(4): 369–76. DOI: 10.15386/cjmed-854
- Abelous M. Normal microbes in the human stomach. Science 1889; 13 (322): 258.
- Bik EM, Eckburg PB, Gill SR et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103 (3): 732–7.
- Engstrand L, Lindberg M. *Helicobacter pylori* and the gastric microbiota. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2013; 27 (1): 39–45.
- Sahasakul Y, Takemura N, Sonoyama K. Different impacts of purified and nonpurified diets on microbiota and toll-like receptors in the mouse stomach. Biosci Biotechnol Biochem 2012; 76 (9): 1728–32.
- Beasley DE, Koltz AM, Lambert JE et al. The evolution of stomach acidity and its relevance to the human microbiome. PLoS One 2015; 10 (7): e0134116. DOI: 10.1371/journal.pone.0134116

- Lange K, Buerger M, Stallmach A et al. Effects of antibiotics on gut microbiota. Dig Dis 2016; 34 (3): 260–8.
- Fisher L, Fisher A. Acid-Suppressive Therapy and Risk of Infections: Pros and Cons. Clin Drug Investig 2017; 37 (7): 587–624.
- Minalyan A, Gabrielyan L, Scott D et al. The Gastric and Intestinal Microbiome: Role of Proton Pump Inhibitors. Curr Gastroenterol Rep 2017; 19 (8): 42. DOI: 10.1007/s11894-017-0577-6
- Sanduleanu S, Jonkers D, De Bruine A et al. Non-*Helicobacter pylori* bacterial flora during acid-suppressive therapy: differential findings in gastric juice and gastric mucosa. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15 (3): 379–88.
- Paroni Sterbini F, Palladini A, Masucci L et al. Effects of proton pump inhibitors on the gastric mucosa-associated microbiota in dyspeptic patients. Appl Environ Microbiol 2016; 82 (22): 6633–44.
- Li X-X, Wong GL-H, To K-F et al. Bacterial microbiota profiling in gastritis without *Helicobacter pylori* infection or non-steroidal anti-inflammatory drug use. PLoS One 2009; 4 (11): e7985.
- Mason KL, Erb Downward JR, Falkowski NR et al. Interplay between the gastric bacterial microbiota and *Candida albicans* during postantibiotic recolonization and gastritis. Infect Immun 2012; 80 (1): 150–8.
- Von Rosening EC, Song Y, White JR et al. Immune status, antibiotic medication and pH are associated with changes in the stomach fluid microbiota. ISME J 2013; 7 (7): 1354–66.
- Hooi J, Lai WY, Ng WK et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology 2017; 53 (2): 420–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
- Maldonado-Contreras A, Goldfarb KC, Godoy-Vitorino F et al. Structure of the human gastric bacterial community in relation to *Helicobacter pylori* status. ISME J 2011; 5 (4): 574–9.
- Nardone G, Compare D. The human gastric microbiota: is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? United Eur Gastroenterol J 2015; 3 (3): 255–60.
- Aviles-Jimenez F, Vazquez-Jimenez F, Medrano-Guzman R et al. Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer. Sci Rep 2014; 4: 4202.
- Khosravi Y, Dieye Y, Loke MF et al. *Streptococcus mitis* induces conversion of *Helicobacter pylori* to coccoid cells during co-culture in vitro. PLoS One 2014; 9 (11): e112214.
- Delgado S, Leite AM, Ruas-Madiedo P, Mayo B. Probiotic and technological properties of *Lactobacillus* spp. strains from the human stomach in the search for potential candidates against gastric microbial dysbiosis. Front Microbiol 2015; 5: 766.
- Rolig AS, Cech C, Ahler E et al. The degree of *Helicobacter pylori*-triggered inflammation is manipulated by preinfection host microbiota. Infect Immun 2013; 81 (5): 1382–9.
- Pereira V, Abraham P, Nallapeta S, Shetty A. Gastric bacterial flora in patients harbouring *Helicobacter pylori* with or without chronic dyspepsia: analysis with matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectroscopy. BMC Gastroenterology 2018; 18 (1): 20. DOI: 10.1186/s12876-018-0744-8
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut 2015; 64: 1353–67.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28 (1): 55–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70>.
- [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoj gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu infektsii *Helicobacter pylori* u vzroslykh. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2018; 28 (1): 55–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70> (in Russian).]
- Chen L, Xu W, Lee A et al. The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: An open-label, randomized clinical trial. EBioMedicine 2018; 35: 87–96. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.08.028
- Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF et al. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. PLoS One 2010; 5 (3): e9836. DOI: 10.1371/journal.pone.0009836
- Adamsson I, Edlund C, Nord CE. Impact of treatment of *Helicobacter pylori* on the normal gastrointestinal microflora. Clin Microbiol Infect 2000; 6 (4): 175–7. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2000.00028.x
- Abadi ATB. Vaccine against *Helicobacter pylori*: inevitable approach. World J Gastroenterol 2016; 22 (11): 3150–7. DOI: 10.3748/wjg.v22.i11.3150
- Ma F, Chen Y, Li J et al. Screening test for anti-*Helicobacter pylori* activity of traditional Chinese herbal medicines. World J Gastroenterol 2010; 16 (44): 5629–34. DOI: 10.3748/wjg.v16.i44.5629
- Yee JK. C. Are the view of *Helicobacter pylori* colonized in the oral cavity an illusion? Exper Mol Med 2017; 49 (11, article e397). DOI: 10.1038/emmm.2017.225
- Wang Y, Wang B, Lv ZF et al. Efficacy and safety of ecabet sodium as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. Helicobacter 2014; 19 (5): 372–81. DOI: 10.1111/hel.12136
- Eslami M, Yousefi B, Kokhaei P et al. Are probiotics useful for therapy of *Helicobacter pylori* diseases? Comp Immunol Microbiol Infect Dis 2019; 64: 99–108. DOI: 10.1016/j.cimid.2019.02.010

33. Song HY, Zhou L, Liu DY et al. What Roles Do Probiotics Play in the Eradication of *Helicobacter pylori*? Current Knowledge and Ongoing Research. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 9379480. DOI: 10.1155/2018/9379480. eCollection 2018.
34. Dore MP, Bibbò S, Pes GM et al. Role of Probiotics in *Helicobacter pylori* Eradication: Lessons from a Study of *Lactobacillus reuteri* Strains DSM 17938 and ATCC PTA 6475 (Gastrus®) and a Proton-Pump Inhibitor. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2019; 2019: 3409820. DOI: 10.1155/2019/3409820. eCollection 2019.
35. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Хомерики С.Г., Янова О.Б. и др. Эффективность и безопасность *L. reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *Helicobacter pylori*, не имеющих абсолютных показаний для эрадикационной терапии. *Лечащий врач*. 2016; 5: 1–6. [Bordin D.S., Voinovan I.N., Khomeriki S.G., Yanova O.B. et al. Effektivnost' i bezopasnost' *L. reuteri* DSMZ17648 u infitsirovannykh *Helicobacter pylori*, ne imeiushchikh absolutnykh pokazaniy dlia eradikatsionnoi terapii. *Lechashchii vrach*. 2016; 5: 1–6 (in Russian).]
36. Shi X, Zhang J, Mo L et al. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (15): e15180. DOI: 10.1097/MD.00000000000015180
37. Bhatia SJ, Kochar N, Abraham P et al. *Lactobacillus acidophilus* inhibits growth of *Campylobacter pylori* in vitro. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 2328–30.
38. Goderska K, Agudo Pena S, Alarcon T. *Helicobacter pylori* treatment: antibiotics or probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol* 2018; 102: 1–7.
39. Mehling H, Busjahn A. Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) as a new approach to *Helicobacter pylori* control in humans. *Nutrients* 2013; 5 (8): 3062–73. DOI: 10.3390/nu5083062
40. Ивашкин В.Т., Алексеева О.П., Барановский А.Ю. и др. Значение *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* (обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 28 февраля 2018 г.). *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2018; 28 (3): 33–8. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-33-38. [Ivashkin V.T., Alekseeva O.P., Baranovskii A.Yu. et al. Znachenie *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 v eradikatsionnoi terapii infektsii *H. pylori* (obzor literatury i rezolutsiia Ekspertnogo soveta, 28 fevralia 2018 g.). *Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* 2018; 28 (3): 33–8. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-33-38 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бакулина Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: nv_bakulina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Ильчишина Татьяна Алексеевна – канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог ММХ «СМ-клиника». E-mail: ita17@mail.ru

Бакулин Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: igbakulin@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Анучина Юлиана Геннадьевна – врач-гастроэнтеролог СПб ГБУЗ КДЦ №85. E-mail: audi.538@rambler.ru

Архипова Светлана Сергеевна – врач-гастроэнтеролог ООО «Медикал Он Груп – Люберцы». E-mail: svetlanka-06@list.ru

Аскарова Айман Асенбаевна – врач-гастроэнтеролог ФГБУЗ «Поликлиника №3 ЦКБ РАН». E-mail: a6174179@gmail.com

Гарегинян Ара Сираканович – врач-гастроэнтеролог ООО «Никор-Мед». E-mail: gareginyan1958@mail.ru

Горчаков Алексей Александрович – врач-гастроэнтеролог ММХ «СМ-клиника». E-mail: aleksei.gorchakov@gmail.com

Губина Алла Викторовна – врач-гастроэнтеролог МЦ «Институт здоровья». E-mail: alla_970@mail.ru

Гурина Наталья Владимировна – врач-гастроэнтеролог поликлиники ГНЦ ФГУП «ЦАГИ им. проф. Н.Е. Жуковского». E-mail: svg777@bk.ru

Денисова Елена Викторовна – врач-гастроэнтеролог ООО «Медилюкс-ТМ». E-mail: delena62@list.ru

Калашникова Наталья Геннадьевна – врач-гастроэнтеролог ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова». E-mail: doc-9999n@yandex.ru

Кокovina Юлия Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: jmozhelis@mail.ru

Король Наталья Игоревна – врач-гастроэнтеролог ООО «Клиника Доктор Сан». E-mail: korolnatalia903@gmail.com

Нигороженко Елена Георгиевна – врач-гастроэнтеролог ОКДЦ ПАО «Газпром», Санкт-Петербург. makarovann@bk.ru

Ослопова Валерия Алексеевна – врач-гастроэнтеролог ГБУЗ ДГП №13. E-mail: svg777@bk.ru

Саблина Анастасия Олеговна – аспирант ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова». E-mail: a.o.sablina@mail.ru

Саладин Константин Александрович – врач-гастроэнтеролог СПб ГБУЗ ГП №32. E-mail: kostya_saladin@mail.ru

Солонович Анна Викторовна – врач-гастроэнтеролог ЗАО МЦК. E-mail: Silkova-an@mail.ru

Спирidonова Татьяна Владимировна – врач-гастроэнтеролог ООО «БалтЗдрав». E-mail: Kitten-500@mail.ru

Теницкая Ксения Олеговна – врач-гастроэнтеролог СПб ГБУЗ «Онкологический диспансер Московского района». E-mail: maskova.ks@yandex.ru

Тибилова Залина Федоровна – врач-гастроэнтеролог МЦ «Будь здоров». E-mail: amina237@mail.ru

Тряпицын Александр Валерьевич – врач-гастроэнтеролог Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова. E-mail: tryapitsin@gmail.com

Чернетова Елена Владимировна – врач-гастроэнтеролог ООО «МСЧ №157». E-mail: EVCH2005@rambler.ru

Журавлева Мария Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: ms_zhuravleva@mail.ru

Natalya V. Bakulina – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: nv_bakulina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Tatyana A. Ilchishina – Cand. Sci. (Med.), Medical Holding "SM-Clinic". E-mail: ita17@mail.ru

Igor G. Bakulin – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: igbakulin@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Juliana G. Anuchina – gastroenterologist, Consultive and Diagnostic Center №85. E-mail: audi.538@rambler.ru

Svetlana S. Arhipova – gastroenterologist, Medical On Group – Lyubersy. E-mail: svetlanka-06@list.ru

Aiman A. Askarova – gastroenterologist, Polyclinic №3 of the Central Clinical Hospital of the RAS. E-mail: a6174179@gmail.com

Ara S. Gareginyan – gastroenterologist, Nikor-Med. E-mail: gareginyan1958@mail.ru

Aleksey A. Gorchakov – gastroenterologist, Medical Holding "SM-Clinic". E-mail: aleksei.gorchakov@gmail.com

Alla V. Gubina – gastroenterologist, Medical Center Institute of the Health. E-mail: alla_970@mail.ru

Natalya V. Gurina – gastroenterologist, Central Aerodynamic Institute. E-mail: svg777@bk.ru

Elena V. Denisova – gastroenterologist, Medilux-TM. E-mail: delena62@list.ru

Natalia G. Kalashnikova – gastroenterologist, Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center. E-mail: doc-9999n@yandex.ru

Yulia V. Kokovina – Cand. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: jmozhelis@mail.ru

Natalia I. Korol – gastroenterologist, Clinic Doctor San. E-mail: korolnatalia903@gmail.com

Elena G. Nigorozenko – gastroenterologist, Consultive and Diagnostic Center of the Company "Gazprom". E-mail: makarovann@bk.ru

Valeria A. Osloпова – gastroenterologist, Children's City Polyclinic №13. E-mail: svg777@bk.ru

Anastasia O. Sablina – Graduate Student, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine. E-mail: a.o.sablina@mail.ru

Konstantin A. Saladin – gastroenterologist, City Polyclinic №32. E-mail: kostya_saladin@mail.ru

Anna V. Solonovich – gastroenterologist, Medical Center in Kolomensky. E-mail: Silkova-an@mail.ru

Tatyana V. Spiridonova – gastroenterologist, BaltZdrav. E-mail: Kitten-500@mail.ru

Kseniya O. Tenitskaya – gastroenterologist, Oncological Dispensary of the Moscow District. E-mail: maskova.ks@yandex.ru

Zalina F. Tibilova – gastroenterologist, Medical Center "Be healthy". E-mail: amina237@mail.ru

Aleksander V. Tryapitsin – gastroenterologist, Pirogov Clinic of the High Medical Technologies. E-mail: tryapitsin@gmail.com

Elena V. Chernetova – gastroenterologist, Medical Clinic №157. E-mail: EVCH2005@rambler.ru

Mariia S. Zhuravleva – Cand. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: ms_zhuravleva@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019