

РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ

В ЛЕЧЕНИИ HELICOBACTER PYLORI-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Helicobacter pylori (Hр) является распространенным грамотрицательным, жгутиковым спиральным микроорганизмом, инфицирующим слизистую оболочку желудка. В 1994 г. Международное агентство по изучению рака включило *H. pylori* в список канцерогенов первой группы. Терапевтические варианты лечения инфекции, вызванной бактерией *H. pylori*, направленные на полное ее уничтожение, включают в себя различные сочетания ингибиторов протонного насоса совместно с двумя или тремя антибиотиками. Такой комплексный подход обладает по своему существу высокими рисками возникновения побочных эффектов и несоблюдения лечения. Согласно Маастрихтскому соглашению с целью снижения риска побочных эффектов на микробиоценоз ЖКТ и повышения эффективности эрадикации целесообразно добавление пробиотиков в схемы эрадикации. Доказана способность некоторых штаммов пробиотиков вызывать эрадикацию при монотерапии. Тем не менее при анализе данных в подгруппах лишь некоторые штаммы сохраняли клиническую значимость, в т. ч. различные штаммы рода *Lactobacillus*. Штамм *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 (субстанция Pylopass, входит в состав торгового наименования Хелинорм) показывает снижение уровня колонизации *H. pylori* и может использоваться в схеме эрадикационной терапии с целью повышения ее эффективности и безопасности.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, пробиотики, антихеликобактерная терапия, Хелинорм.

E.Y. Plotnikova, MD, Prof., T.Y. Gracheva, MD, Prof

Kemerovo State Medical University, Russia's Ministry of Health

THE ROLE OF PROBIOTICS IN THE TREATMENT OF HELICOBACTER PYLORI ASSOCIATED DISEASES

Helicobacter pylori (Hp) is a widespread gram-negative, spiral microorganism with flagella that infects the stomach lining. In 1994, the International Agency for Cancer Research included *H. pylori* in the list of group 1 carcinogens. Therapeutic options for the treatment of infections caused by *H. pylori* and aimed at its complete eradication include various combinations of a proton pump inhibitor with two or three antibiotics. This integrated approach is basically associated with a high risk of side effects and non-compliance with treatment. According to the 5 Maastricht Treaty, in order to reduce the risk of side effects on the gastrointestinal tract microbiocenosis and increase the eradication efficacy, it is recommended to complement eradication schemes with probiotics. The ability of certain strains of probiotics to promote eradication during monotherapy has been proved. However, the analysis of findings in subgroups showed that only certain strains including different strains of *Lactobacillus* could maintain clinical significance. *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 (Pylopass, a part of the Helinorm trade name) demonstrated a decrease in the level of *H. pylori* colonization and can be used in eradication schemes to enhance the effectiveness and safety of treatment.

Keywords: *Helicobacter pylori*, probiotics, anti-*Helicobacter pylori* therapy, Helinorm.

Нelicobacter pylori (Hр) является распространенным грамотрицательным, жгутиковым спиральным микроорганизмом, который выживает под слоем слизи, покрывающей желудочный эпителий. Хроническая Hр-инфекция поражает более 50% населения мира. *H. pylori* этиологически связана с язвенной болезнью желудка, MALT-лимфомой и аденокарциномой желудка.

Искоренение хеликобактерной инфекции является сложной задачей. Несмотря на более чем 30-летний опыт в лечении ассоциированных с Hр заболеваний, идеальная схема лечения еще не разработана. «Ловушки», связанные с безуспешным лечением, включают резистентность к антибиотикам, увеличение бактериальной вирулентности, неблагоприятные реакции на лекарства, различные фармакокинетические и фармакодинамические факторы, такие как взаимодействия препаратов и CYP2C19-полиморфизм хозяина. За последнее десятилетие наблюдается огромный интерес к агентам, которые могут повысить вероятность успешной эрадикации Hр, в т. ч. к пробиотикам [1].

Несмотря на то что слизистая оболочка желудка исторически считалась почти стерильной, благодаря своей кислой среде, нормальный человеческий желудок на самом деле имеет богатую микрофлору [2]. Микробная обсемененность в желудке ниже по сравнению с другими отделами желудочно-кишечного тракта [3] и представлена более чем 130 семействами из 13 типов, из которых доминирующими являются представители Proteobacteria, Bacteroides, Actinobacteria, Fusobacteria [4–6]. В то время как взаимодействие *H. pylori* с иммунной системой и слизистой оболочкой желудка человека хорошо описано, точные роли других компонентов желудочной микробиоты остаются до конца неизученными [1]. Поэтому существует потенциал для терапевтического использования пробиотиков для восстановления нормальной желудочной микробиоты [4]. Наиболее часто используемые с этой целью пробиотические бактерии принадлежат к родам *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, часто используются дрожжи, такие как *Saccharomyces boulardii* [7].

Пробиотики имеют несколько механизмов по восстановлению слизистой оболочки желудка при лечении Hр-ассоциированных заболеваний.

Например, пробиотики могут быть непосредственно бактериостатическим или бактерицидным агентами. *L. reuteri* секретирует метаболит reuterin, который активен в отношении различных грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, простейших и дрожжей [25].

Было проведено три хорошо продуманных двойных слепых рандомизированных контролируемых исследования, которые изучали аддитивный эффект пробиотиков к стандартной терапии антибиотиками при антихеликобактерной (АХТ) терапии [28]. Лечение с помощью *L. reuteri* приводило к уменьшению активности воспаления как в антральном отделе, так и в теле желудка [29].

Были опубликованы 11 метаанализов по оценке эффективности пробиотиков в качестве вспомогательных веществ для антибиотиков для эрадикации *Hp* [31–42]. Все исследования обнаружили, что добавление пробиотика в схемы антибиотикотерапии увеличивает эффективность лечения с отношением шансов в пределах от 1,12 до 2,07. Метаанализ Li и соавт. привел к аналогичному выводу [43]. Хотя на лечение пробиотиками приходится лишь небольшая часть их анализа, они использовали новую надежную методологию, которая определила, что добавление пробиотика к стандартной 7-дневной тройной АХТ повышает эффективность эрадикации *Hp* весьма существенно (OR – 1,14).

Недавний метаанализ 14 рандомизированных исследований показал, что добавление в антихеликобактерные схемы антибиотикотерапии определенных пробиотиков может быть эффективным в повышении процента эрадикации и полезным для пациентов с недостигнутой эрадикацией *Hp* [31].

Микробиологи из Organobalance GmbH (Германия) выделили оригинальный штамм *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648. Он был выбран из 700 различных штаммов рода *Lactobacillus*, в первую очередь благодаря его уникальной способности связываться с *H. pylori* в условиях, существующих в желудке. *Lactobacillus reuteri* штамм DSMZ 17648 связывается с *Hp*, затем эвакуируется из желудочно-кишечного тракта, уменьшая количество этих бактерий в желудке без антибиотиков и связанным с ними риском осложнений [46]. Данный штамм бактерий, имеющий статус GRAS (Generally Recognized As Safe – абсолютно безопасный), одобрен FDA. Далее было начато производство субстанции Pylopass™ на основе штамма *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648. Технология производства этой субстанции принципиально отличается от производства других пробиотиков. Так как наиболее важным фактором является способность к коагрегации с *Helicobacter pylori*, при производстве Pylopass™ выполняется стандартизация по уровню коагрегации. Этот метод отличается от традиционных методов производства пробиотиков, при которых ферментация производится для достижения определенного количества клеток. Это значит, что ферментация продукта Pylopass™ выполняется до достижения наивысшей способности к агрегации. Далее клетки отбираются, связываются с матрицей и высушиваются методом распыления до получения свободнотекущего порошка. Субстанция Pylopass™ выдерживает изменения условий

окружающей среды, в том числе низкие pH, и остается высокостабильной при хранении. Pylopass коагрегирует с *H. pylori*, позволяет уменьшить общую бактериальную обсемененность желудка, что снижает риск развития гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Pylopass связывается исключительно с *H. pylori* и не влияет на другую микрофлору пищеварительного тракта.

Н. Mehling и соавт. провели пилотное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 22 *Hp*+ пациентов, у которых не было гастроинтестинальных симптомов, но они имели положительный результат C¹³УДТ выше порога 12%, что указывало на умеренно высокую колонизацию *H. pylori*. Уровень обсеменения *H. pylori* в динамике определялся с помощью C¹³УДТ после 14 дней приема препарата, а также через 6, 12 и 24 недели после окончания приема препарата. Всем пациентам назначались *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 Pylopass в суточной дозе 2×10¹⁰ КОЕ, контрольную группу составили *Hp*+ волонтеры, которые получали плацебо. В опытной группе наблюдалось значительное снижение концентрации *H. pylori* (p<0,05). У пациентов не было отмечено никаких побочных эффектов в течение 14 дней приема плацебо или *L. reuteri* DSMZ17648 Pylopass. Полученные данные согласуются с результатами исследования данного продукта in vitro. Результаты данного исследования подтверждают потенциал Pylopass в качестве нового способа снижения нагрузки *H. pylori*. [47].

Holz С. и соавт. закончили в декабре 2014 г. углубленное пилотное плацебо-контролируемое исследование *L. reuteri* DSMZ17648 Pylopass, который был использован для оценки влияния на *H. pylori* бессимптомных *Hp*+ испытуемых. В исследование были включены 128 волонтеров (47 пар близнецов и 34 одиночек), которые имели положительный C¹³УДТ. Назначение плацебо не привело к сильному изменению C¹³УДТ (Dplacebo -0,6 ± 5,3), в то время как прием *L. reuteri* DSMZ17648 Pylopass привел к выраженному снижению показателей C¹³УДТ (Dverum -4,9 ± 7,8, p = 0,026 по сравнению с плацебо), что говорит о значительном уменьшении колонии *H. pylori* в желудке. С увеличением уровня колонизации эффект уменьшения КОЕ *H. pylori*, вызванный приемом *L. reuteri* DSMZ17648 Pylopass, оказывался сильнее. Этот эффект снижения количества *H. pylori* продолжался и по окончании лечения. Потенциальный эффект плацебо был значительно ниже, чем действие *L. reuteri* DSMZ17648 Pylopass. В ходе исследования не было зарегистрировано каких-либо изменений в качестве жизни, например в физической деятельности, питании или здоровье, о которых обследуемые сообщали в анкете. Никаких побочных эффектов не было отмечено ни в одной группе исследования [48].

В обоих исследованиях добавление *Lactobacillus reuteri* штамма DSMZ 17648 значительно уменьшило количество *H. pylori* при динамическом исследовании с помощью теста дыхания мочевины, в то время как при приеме плацебо не было никакого эффекта. Важно отметить, что исследования проводились с участием пациентов с *Hp*-инфекцией, ни один из них не имел каких-либо симптомов заболевания. Известно, что *Hp* способствуют

возникновению рака желудка даже у пациентов без каких-либо симптомов [46, 49]. Способность *Lactobacillus reuteri* штамма DSMZ 17648 уменьшать обсеменение слизистой желудка Нр делает эти исследования особенно важны.

С конца 2014 г. в России появился препарат *L. reuteri* DSMZ17648 Pylopass под коммерческим названием Хелинорм. Продолжительность курса приема Хелинорма составляет 4 недели. В день достаточно принимать 1–2 капсулы во время еды, запивая небольшим количеством воды. Благодаря высокой безопасности Хелинорм® может назначаться детям старше 6 лет. Препарат можно назначать в виде монотерапии или в комплексной схеме антихеликобактерного лечения для повышения его эффективности, особенно сегодня, когда резко растет резистентность к применяемым в этой схеме антибиотикам [50].

За период существования в России были проведены оригинальные исследования с применением Хелинорма. Доктор медицинских наук Д.С. Бордин и соавт. показали, что 28-дневный прием *L. reuteri* DSMZ17648 сопровождается снижением обсемененности слизистой оболочки желудка НР (по 13С-УДТ), при этом эффективность зависит от кратности: при приеме 1 раз в день положительная динамика наблюдалась у 51,9% больных, при 2-кратном – у 70,4%. На фоне монотерапии отмечена положительная динамика симптомов диспепсии – как снижение доли больных с симптомами, так и уменьшение их интенсивности и при двукратном, и при однократном приеме Хелинорма. Независимо от кратности приема уменьшение степени воспаления наблюдалось в 25–28,6% наблюдений [51].

В исследовании профессора Ю.П. Успенского и соавт. участвовали 60 пациентов, которые были разделены на 3 группы по 20 человек. Пациенты группы 1 (группа активного контроля) принимали в течение 10 дней омепразол 20 мг 2 р/сут; кларитромицин 500 мг 2 р/сут; амоксициллин 1000 мг 2 р/сут; висмут трикалия дицитрат (ВДТ) 240 мг 2 р/сут. Пациенты группы 2 (группа активного контроля) принимали в течение 10 дней все перечисленные препараты, кроме ВДТ. К терапии пациентов группы 3 (основная группа) был добавлен Хелинорм по 1 капсуле 2 р/сут во время еды в течение 28 дней. Динамическое обследование проводилось по окончании курса терапии и через 2 мес. от начала наблюдения. Во всех 3 группах наблюдалось статистически значимое уменьшение частоты встречаемости болей в животе: $p < 0,01$ для всех групп. Улучшение качества жизни ($p < 0,01$) наблюдалось у пациентов 2 и 3 групп. Гистологическое исследование биоптатов показало, что после проведенной терапии *H. pylori* определялся только у 1 пациента в группе 3 (Хелинорм), в противоположность 6 и 3 пациентам групп 1 и 2 соответственно. Прием Хелинорма вместе со стандартной эрадикационной терапией повышал эффективность эрадикации *H. pylori* на 10%; способствовал купированию абдоминального болевого синдрома при ЯБ ДПК; имел хорошую переносимость и безопасность; улучшал показатели качества жизни [52].

8–9 октября 2015 г. было проведено очное заседание по выработке соглашений V Маастрихтского консенсуса (Флоренция, Италия) с участием 43 специалистов из 24 стран в пяти рабочих группах по основным направлениям консенсуса. Итоги соглашений были опубликованы [53, 54]. Пятая рабочая группа разрабатывала тематику *H. pylori* и микробиота желудка. Два последних утверждения посвящены эффективности пробиотиков в комплексе антихеликобактерной терапии.

Утверждение 9: Показано, что лишь некоторые пробиотики эффективны в снижении побочных эффектов со стороны ЖКТ, вызываемых эрадикационной терапией против *H. pylori*. Выбор конкретных штаммов должен проводиться только на основе доказанной клинической эффективности. Уровень доказательности: умеренный. Класс рекомендаций: сильная рекомендация. Цель добавления пробиотиков в схемы эрадикации – снижение риска побочных эффектов через влияние на микробиоценоз ЖКТ и повышение эффективности эрадикации. В ряде метаанализов показана эффективность микроорганизма рода *Lactobacillus*. Сложность интерпретации результатов исследований заключается в различиях изучаемых видов и штаммов, дозировок и длительности приема пробиотиков.

Утверждение 10: Некоторые пробиотики могут оказывать благоприятное воздействие на результаты эрадикации *H. pylori*. Уровень доказательности: очень низкий. Класс рекомендаций: слабая рекомендация. Пробиотики могут подавлять *H. pylori* за счет действия нескольких механизмов, включая высвобождение антибактериальных веществ (бактериоцинов) или конкуренцию с *H. pylori* в ходе колонизации и выживания. Доказана способность некоторых штаммов пробиотиков вызывать эрадикацию при монотерапии. В ряде метаанализов оценивалась способность пробиотиков к повышению эффективности эрадикационной терапии против *H. pylori* с положительными результатами [6, 34]. Тем не менее при анализе данных в подгруппах лишь некоторые штаммы сохраняли клиническую значимость, в т.ч. различные штаммы рода *Lactobacillus*, штаммы *Bifidobacterium* и *S. boulardii*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пробиотики, как правило, считаются безопасными агентами для применения, а ряд штаммов уже получили признание для использования при различных заболеваниях. Введение безопасных пробиотиков в качестве адъюванта антихеликобактерной терапии представляется весьма перспективным. Дальнейшие исследования механизмов прямых и косвенных эффектов влияния пробиотиков на *H. pylori* может помочь не только улучшить лечение, но и способствовать новому пониманию некоторых аспектов патогенеза взаимоотношений *H. pylori* с человеком. Новый продукт Хелинорм предлагает альтернативный способ снижения колонизации *H. pylori* и повышения эффективности и безопасности эрадикационной схемы.



Инновация, разработанная немецкими учеными*

НОВИНКА

ПРОИЗВЕДЕНО ИЗ СЫРЬЯ PYLOPASS™

Торговая марка Organobalance GmbH (Берлин, Германия)



● Курс 4 недели

* Состав Хелинорма (Pylopass) уникален, среди БАД, реализуемых в России по данным IMS на декабрь 2016 г.

ИЗГОТОВИТЕЛЬ: ООО «Крафт»,
РФ, 197002, г. Санкт-Петербург, пр. Медиков, д. 5, лит. В, пом. 7-Н
(адрес производства: Б – 634034, Томская обл., г. Томск, ул. Нахимова, 8/2, стр.2).

МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «Нижфарм»,
РФ, 603950, г. Нижний Новгород, Бокс №459, ул. Салганская, д. 7,
тел. +7 831 278 80 88, факс +7 831 430 72 13

Свидетельство о государственной регистрации:
№ - RU.77.99.88.003.Е.004273.09.16 от 27.09.2016 г.
ТУ 9197-010-56264254-14

Продукт прошел добровольную сертификацию.
Имеются противопоказания. Реклама.



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boltin D. Probiotics in Helicobacter pylori-induced peptic ulcer disease. *Clinical gastroenterology*, 2016, 30(1): 99–109.
2. Ianiro G, Molina-Infante J, and Gasbarrini A. Gastric microbiota. *Helicobacter*, 2015, 20: 68–71.
3. Delgado S, Cabrera-Rubio R, Mira A, Suárez A and Mayo B. Microbiological survey of the human gastric ecosystem using culturing and pyrosequencing methods. *Microb Ecol*, 2013, 65: 763–772.
4. Andersson AF, Lindberg M, Jakobsson H, Bäckhed F, Nyrén P and Engstrand L. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PLoS One*, 2008, 3: e2836.
5. Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, Nelson KE, Purdom EA, Francois F et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 732–737.
6. Li X, Wong GL, To K, Wong VW, Lai LH, Chow DK et al. Bacterial microbiota profiling in gastritis without Helicobacter pylori infection or non-steroidal anti-inflammatory drug use. *PLoS One*, 2009, 4(e7985).
7. Saxelin M, Tynkkynen S, Mattila-Sandholm T and de Vos, W.M. Probiotic and other functional microbes: from markets to mechanisms. *Curr Opin Biotechnol*, 2005, 16: 204–211.
8. Saha A, Hammond CE, Beeson C, Peek RM, and Smolka AJ. Helicobacter pylori represses proton pump expression and inhibits acid secretion in human gastric mucosa. *Gut*, 2010, 59: 874–881.
9. Schepp W, Dehne K, Herrmuth H, Pfeffer K and Prinz C. Identification and functional importance of IL-1 receptors on rat parietal cells. *Am J Physiol*, 1998, 275: G1094–G1105.
10. Celli JP, Turner BS, Afhdal NH, Keates S, Ghiran I, Kelly CP et al. Helicobacter pylori moves through mucus by reducing mucin viscoelasticity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 1432.
11. Bovenkamp Van de, Jeroen HB, Mahdavi J, Korteland-Van Male AM, Büller HA, Einerhand AWC et al. The MUC5AC glycoprotein is the primary receptor for Helicobacter pylori in the human stomach. *Helicobacter*, 2003, 8: 521–532.
12. Tanaka S, Mizuno M, Maga T, Yoshinaga F, Tomoda J, Nasu J et al. H. pylori decreases gastric mucin synthesis via inhibition of galactosyltransferase. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50: 1739–1742.
13. Peterson AJ, Menheniott TR, O'Connor L, Walduck AK, Fox JG, Kawakami K et al. Helicobacter pylori infection promotes methylation and silencing of trefoil factor 2, leading to gastric tumor development in mice and humans. *Gastroenterology*, 2010, 139: 2005–2017.
14. Nakayama M, Kimura M, Wada A, Yahiro K, Ogushi K, Niidome T et al. Helicobacter pylori VacA activates the p38/activating transcription factor 2-mediated signal pathway in AZ-521 cells. *J Biol Chem*, 2004, 279: 7024–7028.
15. Guruge JL, Falk PG, Lorens RG, Dans M, With HP, Blaser MJ, Berg DE, Gordon JL. Epithelial attachment alters the outcome of Helicobacter pylori infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, Mar, 31, 95(7): 3925–30.
16. Yang Y, Chuang C, Yang H, Lu C and Sheu B. Lactobacillus acidophilus ameliorates H. pylori-induced gastric inflammation by inactivating the Smad7 and NFκB pathways. *BMC Microbiol*, 2012, 12: 38.
17. Yu H, Liu W, Chang Z, Shen H, He L, Wang S et al. Probiotic BIFICO cocktail ameliorates Helicobacter pylori induced gastritis. *World J Gastroenterol*, 2015, 21: 6561–6571.
18. Keersmaecker De Sigrid CJ, Verhoeven TLA, Desair J, Marchal K, Vanderleyden J et al. Strong antimicrobial activity of Lactobacillus rhamnosus GG against Salmonella typhimurium is due to accumulation of lactic acid. *FEMS Microbiol Lett*, 2006, 259: 89–96.
19. Cunningham-Rundles S, Ahne S, Bengmark S, Johann-Liang R, Marshall F, Metakis L et al. Probiotics and immune response. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95: S22–5.
20. Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L and Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic E. coli adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol*, 1999, 276: G941–G950.
21. Coconnier MH, Lievin V, Hemery E and Servin AL. Antagonistic activity against Helicobacter infection in vitro and in vivo by the human Lactobacillus acidophilus strain LB. *Appl Environ Microbiol*, 1998, 64: 4573–4580.
22. Valeur N, Engel P, Carbajal N, Connolly E and Ladefoged K. Colonization and Immunomodulation by lactobacillus reuteri ATCC 55730 in the human gastrointestinal tract. *Appl Environ Microbiol*, 2004, 70: 1176–1181.
23. Felley CP, Corthesy-Theulaz I, Rivero JL, Sipponen P, Kaufmann M, Bauerfeind P et al. Favourable effect of an acidified milk (LC-1) on Helicobacter pylori gastritis in man. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13: 25–29.
24. Conway PL and Kjelleberg S. Protein-mediated adhesion of Lactobacillus fermentum strain 737 to mouse stomach squamous epithelium. *J Gen Microbiol*, 1989, 135: 1175–1186.
25. Spinler JK, Taweechoitipat M, Rognerud CL, Ou CN, Tumwasorn S, and Versalovic J. Human-derived probiotic Lactobacillus reuteri demonstrate antimicrobial activities targeting diverse enteric bacterial pathogens. *Anaerobe*, 2008, 14: 166–171.
26. Aiba Y, Nakano Y, Koga Y, Takahashi K and Komatsu Y. A highly acid-resistant novel strain of Lactobacillus johnsonii No. 1088 has antibacterial activity, including that against Helicobacter pylori, and inhibits gastrin-mediated acid production in mice. *Microbiologyopen*, 2015, 4: 465–474.
27. Ruge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis*, 2008, 40: 650–658.
28. Felley CP, Corthesy-Theulaz I, Rivero JL, Sipponen P, Kaufmann M, Bauerfeind P et al. Favourable effect of an acidified milk (LC-1) on Helicobacter pylori gastritis in man. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13: 25–29.
29. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP, Magistà AM, Maurogiovanni G, Buccì N et al. Inhibition of Helicobacter pylori infection in humans by Lactobacillus reuteri ATCC 55730 and effect on eradication therapy: a pilot study. *Helicobacter*, 2008, 13: 127–134.
30. Pantoflickova D, Corthesy-Theulaz I, Dorta G, Stolte M, Isler P, Rochat F et al. Favourable effect of regular intake of fermented milk containing Lactobacillus johnsonii on Helicobacter pylori associated gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 18: 805–815.
31. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX and Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25: 155–168.
32. Zou J, Dong J and Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter*, 2009, 14: 97–107.
33. Sachdeva A and Nagpal J. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 21: 45–53.
34. Szajewska H, Horvath A and Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of Saccharomyces boulardii supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32: 1069–1079.
35. Wang Z, Gao Q and Fang J. Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in Helicobacter pylori eradication therapy. *J Clin Gastroenterol*, 2013, 47: 25–32.
36. Zheng X, Lyu L and Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases Helicobacter pylori eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*, 2013, 105: 445–453.
37. Li S, Huang X, Sui J, Chen S, Xie Y, Deng Y et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy in children. *Eur J Pediatr*, 2014, 173: 153–161.
38. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X and Zhang G. The effect of probiotics supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One*, 2014, 9: e111030.
39. Zhu R, Chen K, Zheng Y, Zhang H, Wang J, Xia Y et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 18013–18021.
40. Zhang M, Qian W, Qin Y, He J and Zhou Y. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2015, 21: 4345–4357.
41. Gong Y, Li Y and Sun Q. Probiotics improve efficacy and tolerability of triple therapy to eradicate Helicobacter pylori: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8: 6530–6543.
42. Tyagi AK, Prasad S. Commentary: Probiotic and technological properties of Lactobacillus spp. strains from the human stomach in the search for potential candidates against gastric microbial dysbiosis. *Front. Microbiol*, 2014, 5: 766.
43. Li B, Threapleton DE, Wang J, Xu J, Yuan J, Zhang C et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for Helicobacter pylori: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 2015, 351(h4052).
44. Dore MP, Cuccu M, Pes GM, Manca A, Graham DY. Lactobacillus reuteri in the treatment of Helicobacter pylori infection. *Intern Emerg Med*, 2014, 9(6): 649–54.
45. Emara MH, Mohamed SY, Abdel-Aziz HR. Lactobacillus reuteri in management of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Therap Adv Gastroenterol*, 2014, 7(1): 4–13.
46. Lee YC, Chiang TH, Chou CK et al. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, 2016, 150(5): 1113–24.
47. 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): 3062–3073.
48. Holz C, Busjahn A, Mehling H et al. Significant Reduction in Helicobacter pylori Load in Humans with Non-viable Lactobacillus reuteri DSMZ17648: A Pilot Study. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2015, 7(2): 91–100.
49. Ford AC, Forman D, Hunt R, et al. Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(7):Cd005583.
50. Плотникова Е.Ю., Золотухина В.Н., Краснов О.А. Новые возможности адьювантной антихеликобактерной терапии. *Лечащий врач*, 2015, 3: 76–81.
51. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Хомерики С.Г., Янова О.Б., Ким В.А., Быстровская Е.В., Шишин К. В. Эффективность и безопасность Lactobacillus reuteri DSMZ17648 у инфицированных Helicobacter pylori. *Лечащий врач*, 2016, 5: 106–112.
52. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Иванов С.В., Менкер И.О. Эволюция в эрадикационной терапии НР-ассоциированных заболеваний. Выход за рамки стандартов? *РМЖ. Гастроэнтерология*, 2016, 17: 1144–1152.
53. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut*, 2016, 0: 1–24.
54. Н.В. Захарова, И.Г. Бакулин, В.И. Симаненков, А.А. Маслыгина. Обзор рекомендаций пятого Маастрихтского/Флорентийского консенсуса по диагностике и лечению инфекции Helicobacter Pylori. *Фарматека. Гастроэнтерология*, 2016, 2: 8–27.