

Значение пробиотиков в рамках оптимизации эффективности и безопасности эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*

Д.Н. Андреев✉, ORCID: 0000-0002-4007-7112, e-mail: dna-mit8@mail.ru

И.В. Маев, ORCID: 0000-0001-6114-564X, e-mail: ProRekt-02@msmsu.ru

А.А. Самсонов, ORCID: 0000-0001-5617-7110, e-mail: aleksey.samsonov@gmail.com

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

За последнее десятилетие было опубликовано большое количество крупных работ, анализирующих эффективность включения пробиотиков в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Одним из катализаторов научной активности в этом направлении, несомненно, является негативный тренд, связанный со снижением эффективности классических схем эрадикационной терапии, наблюдаемый во всем мире. На сегодняшний день результаты сразу нескольких метаанализов демонстрируют, что добавление определенных штаммов пробиотиков в стандартные схемы эрадикационной терапии способствует увеличению эффективности эрадикации, а также снижению частоты побочных явлений со стороны ЖКТ, связанных с проводимым лечением. Механизмы, позволяющие повысить эффективность эрадикационной терапии при применении пробиотиков, продолжают активно изучаться. В ряде работ была показана антагонистическая роль некоторых штаммов пробиотиков по отношению к *H. pylori* как *in vitro*, так и *in vivo*. В частности, пробиотики могут секретировать антибактериальные вещества, включая короткоцепочечные жирные кислоты, молочную кислоту, перекись водорода и бактериоцин. Пробиотики могут препятствовать колонизации *H. pylori* за счет конкурентного ингибирования адгезии микроорганизма к эпителиальным клеткам слизистой оболочки желудка. Отдельно стоит отметить, что важный вклад пробиотики вносят в усиление протективных свойств слизистого барьера желудка. Пробиотики способны увеличивать экспрессию MUC1, MUC2 и MUC3, а также восстанавливать скомпрометированные белки плотных контактов клеток, тем самым стабилизируя структурно-функциональную целостность слизистого слоя барьера желудка. Пробиотики способны модулировать иммунный ответ макроорганизма, снижая продукцию провоспалительных цитокинов, участвующих в хемотаксисе и активации иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке желудка.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикация, эрадикационная терапия, амоксициллин, кларитромицин, пробиотики, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*

Для цитирования: Андреев Д.Н., Маев И.В., Самсонов А.А. Значение пробиотиков в рамках оптимизации эффективности и безопасности эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Медицинский совет*. 2020;(5):9–16. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-9-16.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The importance of probiotics in optimizing the efficacy and safety of *Helicobacter pylori* infection eradication therapy

Dmitry N. Andreev✉, ORCID: 0000-0002-4007-7112, e-mail: dna-mit8@mail.ru

Igor V. Maev, ORCID: 0000-0001-6114-564X, e-mail: ProRekt-02@msmsu.ru

Aleksey A. Samsonov, ORCID: 0000-0001-5617-7110, e-mail: aleksey.samsonov@gmail.com

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Over the past decade, a large number of major studies have been published analysing the efficacy of including probiotics in the eradication therapy regimens of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection. One of the catalysts for scientific activity in this direction is undoubtedly the negative trend associated with the decrease in the effectiveness of classical eradication therapy regimens observed all over the world. To date, the results of several meta-analyses show that the addition of certain strains of probiotics to standard eradication therapy regimens increases the efficiency of eradication therapy as well as reduces the frequency of side effects of the gastrointestinal tract associated with the treatment. Mechanisms allowing to increase the efficacy of eradication therapy when using probiotics are still being actively studied. The antagonistic role of some strains of probiotics against *H. pylori* both *in vitro* and *in vivo* has been shown in some works. In particular, probiotics can secrete antibacterial substances including short-chain fatty acids, lactic acid, hydrogen peroxide and bacteriocin. Probiotics can prevent the colonization of *H. pylori* by competitively inhibiting the adhesion of the microorganism to the epithelial cells of the gastric mucosa. It should be separately noted that probiotics make an important contribution to strengthening the protective properties of the gastric mucosal barrier. Probiotics are able to increase the expression of MUC1, MUC2 and MUC3, as well as restore the compromised proteins of dense contacts of cells, thus stabilizing the structural and functional integrity of the mucous layer of the gastric barrier. Probiotics are able to modulate the immune response of the macroorganism, reducing the production of pro-inflammatory cytokines involved in the chemotaxis and activation of immunocompetent cells in the gastric mucosa.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication therapy, amoxicillin, clarithromycin, probiotics, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*

For citation: Andreev D.N., Maev I.V., Samsonov A.A. The importance of probiotics in optimizing the efficacy and safety of *Helicobacter pylori* infection eradication therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):9–16. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-9-16.

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

ВВЕДЕНИЕ

Helicobacter pylori — это микроаэрофильные спиралевидные грамотрицательные бактерии, которые колонизируют слизистую оболочку желудка человека и являются ведущим каузативным фактором в развитии целого ряда заболеваний гастродуоденальной зоны [1, 2]. Последние систематические обзоры и метаанализы демонстрируют, что данным микроорганизмом инфицировано более половины населения развивающихся стран [3, 4]. Данный эпидемиологический тренд характерен и для России [5–7].

Вариабельность паттерна развития *H. pylori*-ассоциированного заболевания у инфицированных лиц обусловлена различными вирулентными и патогенными свойствами бактериального штамма, генетическими особенностями макроорганизма, а также средовыми факторами [1]. В целом *H. pylori*-ассоциированный хронический гастрит развивается у всех инфицированных лиц, тогда как риск развития язвенной болезни в течение жизни составляет 10–20%, рака желудка – 1–2%, а MALT-лимфомы желудка – 0,01–0,1% [1, 8, 9]. На сегодняшний день эрадикационная терапия (ЭТ) инфекции *H. pylori* рассматривается как основная тактика, позволяющая снизить риск развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, а также предраковых состояний (атрофический гастрит, кишечная метаплазия), ассоциированных с инфицированием данным микроорганизмом [10–13]. Вместе с тем современный этап клинического применения ЭТ характеризуется негативными трендами, главными из которых являются [1, 2, 14–16]:

- снижение эффективности классических схем эрадикации, коррелирующее с ростом распространенности резистентных штаммов *H. pylori* в популяции;
- повышение риска развития побочных явлений на фоне эрадикации ввиду консенсусных рекомендаций по пролонгации классических схем ЭТ до 14 дней.

Вышеназванные обстоятельства определяют актуальность поиска возможностей оптимизации ЭТ, позволяющих не только повысить уровень эффективности эрадикации, но и улучшить аспекты безопасности и переносимости лечения.

ПРОБЛЕМЫ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В XXI ВЕКЕ

Сегодняшний этап изучения инфекции *H. pylori* связан с негативным трендом снижения эффективности классических схем эрадикации, что коррелирует с ростом количества резистентных к антибиотикам штаммов бактерии в популяции [1, 17]. Действительно, согласно последним метаанализам, опубликованным в 2020 г., эффективность одной из самых применяемых в клинической практике схем эрадикации – тройной схемы (ингибитор протонной помпы + амоксициллин + кларитромицин) – находится на довольно низком уровне (около 71–74,8% при анализе ИТТ) [18, 19]. Недавние исследования, проведенные в России, также демонстрируют субоптимальную эффективность 10-дневных курсов данного протокола в нашей

стране [20–22]. Согласно данным Европейского регистра ведения инфекции *H. pylori* (European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection; «Hp-EuReg»), эффективность эрадикации при использовании тройной терапии (ингибиторы протонной помпы, амоксициллин, кларитромицин) при анализе РР составила 67,6% при 7-дневном курсе, 81,1% при 10-дневном и 86,7% при 14-дневном курсе [23].

Безопасность и переносимость ЭТ являются важными элементами эффективного лечения, т. к. от этих факторов зависит комплаенс пациентов [14]. Согласно литературным данным, при назначении стандартных схем ЭТ побочные эффекты развиваются в высоком проценте случаев и могут достигать 50% [24]. Как правило, данные побочные явления не носят серьезный характер, однако в 3–10% случаев требуют отмены назначенной терапии в связи с ее непереносимостью пациентами [25]. При этом риск развития побочных явлений коррелирует с длительностью курса лечения, который, согласно рекомендациям консенсуса Маастрихт V (2015), Торонтского консенсуса (2016) и Американской коллегии гастроэнтерологов (2017), должен быть пролонгирован до 14 дней [26–28]. В наиболее крупном метаанализе по данной проблеме было продемонстрировано, что риск развития побочных явлений при применении ЭТ варьирует от 14 до 34%, в среднем составляя 24% [29]. Каждый из антибактериальных препаратов обладает индивидуальным профилем безопасности и потенциальным риском развития побочных явлений, спектр которых крайне гетерогенен [30, 31]. Так, при назначении кларитромицина наиболее часто (≥10%) возможны умеренные диспепсические расстройства, тошнота, дисгевзия (нарушение вкусового восприятия) [14]. При приеме амоксициллина побочные явления встречаются несколько реже и чаще всего представлены нарушениями со стороны ЖКТ (диарея, тошнота) и сыпью с преимущественной локализацией на конечностях и лице [14, 30]. Крайне редко возможно развитие аллергических реакций вплоть до анафилактического шока и отека Квинке [14].

Таким образом, с учетом субоптимального профиля эффективности и безопасности классической тройной схемы ЭТ особую актуальность приобретают аспекты ее оптимизации [32]. В этом направлении многообещающие результаты продемонстрированы при добавлении препарата висмута или ребамипида в состав схем эрадикации [33, 34]. Помимо этого, в настоящее время достаточно перспективным представляется добавление пробиотиков к протоколам ЭТ [35–37].

ПРОБИОТИКИ В СХЕМАХ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

За последнее десятилетие было опубликовано большое количество работ, анализирующих эффективность включения пробиотиков в схемы ЭТ. Действительно, в настоящий момент адъювантная терапия с включением пробиотиков в стандартные схемы ЭТ представляется многообещающим направлением оптимизации протоколов лечения [1, 36, 37].

Согласно определению продовольственной и сельскохозяйственной ООН (Food and Agriculture Organization, FAO), пробиотики являются живыми микроорганизмами, принимаемыми внутрь в установленных количествах, оказывающими благотворное влияние на организм [38]. Ключевая роль пробиотиков заключается в коррекции дисбиоза кишечника – патологических сдвигов количественного и качественного состава микробиоты кишечника [39]. Помимо этого, пробиотики потенциально способны снизить или нивелировать негативные эффекты антибактериальной терапии на организм человека [37]. Благоприятное воздействие пробиотиков связано с конкурентным ингибированием адгезии патогенов к эпителиоцитам слизистой оболочки кишечника [40]. В ряде исследований было показано, что при применении пробиотиков улучшается барьерная функция кишечника за счет повышения продукции муцина [41]. Наиболее широко известными пробиотиками являются бактерии, принадлежащие к порядку *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. reuteri*, *L. casei*, *L. rhamnosus*) и *Bifidobacterium* [42].

В ряде работ была показана антагонистическая роль некоторых штаммов пробиотиков по отношению к *H. pylori* как *in vitro*, так и *in vivo* (puc.) [37, 38]. В частности, пробиотики могут секретировать антибактериальные вещества, включая короткоцепочечные жирные кислоты, молочную кислоту, перекись водорода и бактериоцин [43]. Молочная кислота и короткоцепочечные жирные кислоты проявляют интенсивную антибактериальную способность из-за их неполной ионизации [37]. Так, недиссоциированная форма этих органических кислот может повреждать клетки *H. pylori*, действуя в качестве протонных носителей, которые индуцируют ацидификацию цитоплазмы и накопление токсичного аниона в клетках микроорганизма [44]. Помимо этого, молочная кислота может

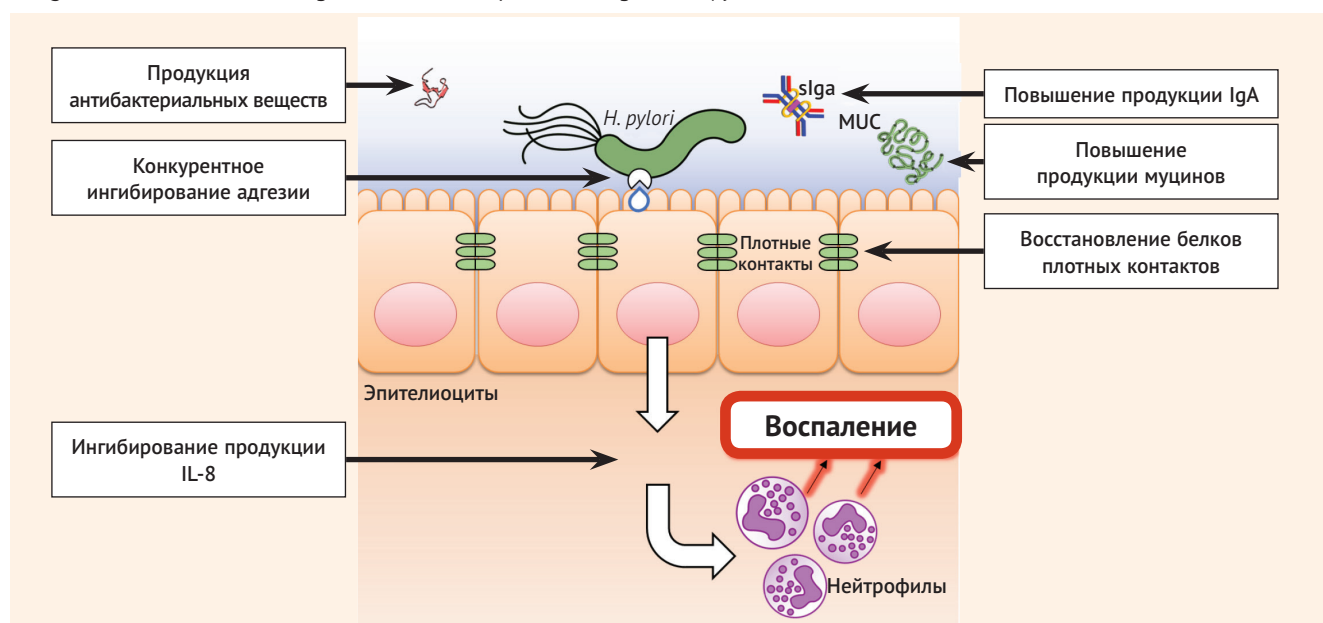
подавлять активность уреазы *H. pylori*, необходимой для локального поддержания благоприятного для бактерии pH [45]. Перекись водорода, продуцируемая пробиотиками, может вызывать окислительное повреждение патогенных белков, мембранных липидов и ДНК, образуя активные формы кислорода, что приводит к повреждению клетки *H. pylori* [46]. Кроме того, некоторые пробиотики могут продуцировать бактериоцины, представленные термостабильными пептидами, которые оказывают прямое антибактериальное действие по отношению к *H. pylori* [47].

Пробиотики могут препятствовать колонизации *H. pylori* за счет конкурентного ингибирования адгезии микроорганизма к эпителиальным клеткам слизистой оболочки желудка [37]. Действительно, некоторые штаммы *Lactobacillus* с высокой аффинностью к эпителию желудка напрямую конкурируют с *H. pylori* за связь со специфическими адгезионными белками, локализующимися на апикальной поверхности эпителиоцитов [48]. Более того, некоторые из них способны ингибировать экспрессию гена адгезии *sabA* самого микроорганизма [49].

Отдельно стоит отметить, что важный вклад пробиотики вносят в усиление протективных свойств слизистого барьера желудка [37, 38]. Известно, что *H. pylori* подавляет экспрессию генов *MUC1* и *MUC5AC* в клеточной линии желудка человека, инициируя дестабилизацию слизистого слоя *in vivo* [50]. Пробиотики способны увеличивать экспрессию *MUC1*, *MUC2* и *MUC3*, а также восстанавливать скомпрометированные белки плотных контактов клеток, тем самым стабилизируя структурно-функциональную целостность слизистого слоя барьера желудка [51].

Пробиотики способны модулировать иммунный ответ макроорганизма, снижая продукцию провоспалительных цитокинов, участвующих в хемотаксисе и активации

● **Рисунок.** Механизмы антагонистического действия пробиотиков по отношению к *H. pylori*
 ● **Figure.** Mechanisms of antagonistic action of probiotics against *H. pylori*



- **Таблица.** Результаты наиболее релевантных метаанализов по применению пробиотиков в рамках ЭТ инфекции *H. pylori* (2015–2019 гг.)
- **Table.** Results of the most relevant meta-analyses on the use of probiotics in *H. pylori* infection ET (2015–2019)

| Автор, год | Количество включенных контролируемых исследований (n пациентов) | Влияние на эффективность | Влияние на частоту побочных явлений |
|-----------------------------|---|-----------------------------|-------------------------------------|
| Lv Z. et al., 2015 [55] | 21 (3 814) | ОШ 1,12 (95% ДИ: 1,06–1,19) | ОШ 0,60 (95% ДИ: 0,40–0,91) |
| Lü M. et al., 2016 [56] | 13 (2 306) | ОШ 1,15 (95% ДИ: 1,10–1,20) | ОШ 0,71 (95% ДИ: 0,54–0,94) |
| Lau C.S. et al., 2016 [57] | 30 (4 302) | ОШ 1,12 (95% ДИ: 1,09–1,15) | Не рассчитывалось |
| Feng J.R. et al., 2017 [58] | 29 (3 122 – дети) | ОШ 1,19 (95% ДИ: 1,13–1,25) | ОШ 0,49 (95% ДИ: 0,38–0,65) |
| Yu M. et al., 2019 [59] | 11* (724) | ОШ 1,16 (95% ДИ: 1,08–1,25) | ОШ 0,36 (95% ДИ: 0,17–0,74) |
| Fang H.R. et al., 2019 [60] | 5* (484 – дети) | ОШ 1,19 (95% ДИ: 1,07–1,33) | ОШ 0,47 (95% ДИ: 0,19–1,17) |
| Shi X. et al., 2019 [61] | 40 (8 924) | ОШ 1,14 (95% ДИ: 1,10–1,18) | ОШ 0,47 (95% ДИ: 0,39–0,56) |

* Включались исследования с применением исключительно *Lactobacillus* spp.

иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке желудка [37, 38]. Так, многочисленные исследования показали, что пробиотические штаммы, такие как *L. acidophilus*, *L. bulgaricus* и *L. rhamnosus*, снижают экспрессию IL-8 в эпителиоцитах, инфицированных *H. pylori* [52–54].

Наиболее часто в клинических исследованиях изучалась эффективность таких пробиотиков, как *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., а также *Saccharomyces boulardii* [32, 37]. На сегодняшний день результаты сразу нескольких последних метаанализов, проведенных с 2015 по 2019 г., демонстрируют, что добавление пробиотиков в стандартные схемы ЭТ способствует увеличению эффективности эрадикации, а также снижению частоты побочных явлений со стороны ЖКТ, связанных с проводимым лечением, особенно диареи и нарушения вкусового восприятия (табл.) [55–61]. Согласно последнему крупнейшему метаанализу, обобщившему результаты 40 исследований, пробиотики достоверно повышают эффективность эрадикации (ОШ 1,140, 95% ДИ 1,101–1,180) и способствуют снижению частоты побочных явлений (ОШ 0,470, 95% ДИ 0,391–0,565) [61].

Изученными в схемах эрадикационной терапии в рамках рандомизированных контролируемых исследований пробиотиками, доступными на территории России, являются препараты, содержащие *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648, а также мультиштаммовый пробиотик Бак-Сет (ADM Protexin., Великобритания) [1, 32]. Стоит отметить, что мультиштаммовые пробиотики характеризуются более высокой антибактериальной активностью по сравнению с отдельными штаммами за счет потенцирования действия друг друга. В состав комплекса Бак-Сет входят 14 штаммов живых пробиотических бактерий, препарат помогает восстановить микрофлору кишечника и минимизировать негативное влияние антибактериальных препаратов, входящих в состав схем ЭТ, на ЖКТ. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 66 *H. pylori*-инфицированных пациентов в возрасте 3–14 лет в основной группе, получавшей на фоне классической тройной ЭТ Бак-Сет, эрадикация была достигнута у 90% пациентов, тогда как в контрольной группе, получавшей плацебо, – только у 70% [62]. Различия между группами оказались статистически достоверны ($p = 0,04$). Частота побочных явлений (диарея и рвота) в группе Бак-Сета

была существенно ниже, чем в группе плацебо [62]. Полученные в исследовании результаты позволяют рекомендовать мультиштаммовые пробиотики в качестве препаратов, способствующих повышению эффективности ЭТ и снижению частоты побочных явлений на ее фоне.

У нас есть собственный опыт применения мультиштаммового пробиотика Бак-Сет в рамках 14-дневной классической тройной ЭТ (параллельно с последующей пролонгацией на 2 недели после курса эрадикации). В нашей серии клинических наблюдений из 9 пациентов с *H. pylori*-ассоциированной патологией уровень успешной эрадикации составил 88,9% (8/9), тогда как частота побочных явлений со стороны ЖКТ оказалась минимальна (ни одного случая диареи и лишь один случай дисгевзии у девушки 19 лет).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оптимизация ЭТ инфекции *H. pylori* является актуальной задачей современной гастроэнтерологии. За последнее десятилетие было опубликовано большое количество крупных работ, анализирующих эффективность включения пробиотиков в схемы ЭТ. Одним из катализаторов научной активности в этом направлении, несомненно, является негативный тренд, связанный со снижением эффективности классических схем ЭТ, наблюдаемый во всем мире. На сегодняшний день результаты сразу нескольких последних метаанализов демонстрируют, что добавление определенных штаммов пробиотиков в стандартные схемы ЭТ способствует увеличению эффективности эрадикации, а также снижению частоты побочных явлений со стороны ЖКТ, связанных с проводимым лечением. Эти данные позволяют предположить, что в схемах ЭТ целесообразнее использовать мультикомпонентные пробиотики, которые характеризуются более высокой антибактериальной активностью по сравнению с отдельными штаммами, за счет потенцирования действия друг друга. На сегодняшний день на российском рынке пробиотиков мультипробиотиком с широким спектром полезных микроорганизмов, эффективность которого была доказана в рамках РКИ, является Бак-Сет.



Поступила/Received: 26.02.2020
Поступила после рецензирования/Revised: 16.03.2020
Принята в печать/Accepted: 18.03.2020

Список литературы

1. Маев И.В., Андреев Д.Н. *Инфекция Helicobacter pylori и ассоциированные заболевания*. М.: Ремедиум; 2018. Режим доступа: <https://remedium.ru-public/books/infektsiya-helicobacter-pylori-i-assotsiirovannye-zabolevaniya/>.
2. Malfertheiner P, Venerito M, Schulz C. Helicobacter pylori Infection: New Facts in Clinical Management. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(4):605–615. doi: 10.1007/s11938-018-0209-8.
3. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M.M.Y., Underwood F.E., Tanyingoh D., et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
4. Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V., Miller W.H., Alizadeh-Navaei R., Shokri-Shirvani J., Derakhshan M.H. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868–876. doi: 10.1111/apt.14561.
5. Рахманин Ю.А., Зыкова И.Е., Федичкина Т.П., Соленова Л.Г., Герман С.В., Модестова А.В., Кислицин В.А. Изучение территориального распределения инфицированности Helicobacter pylori трудоспособного населения г. Москвы в ходе диспансеризации производственных контингентов. *Гигиена и санитария*. 2013;92(5):79–82. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20686785>.
6. Сварваль А.В., Ферман Р.С., Жебрун А.Б. Изучение динамики превалентности инфекции, обусловленной Helicobacter pylori, среди различных возрастных групп населения Санкт-Петербурга в 2007–2011 годах. *Инфекция и иммунитет*. 2012;2(4):741–746. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/izucheniye-dinamiki-prevalentnosti-infektsii-obuslovlennoy-helicobacter-pylori-sredi-razlichnykh-voznrastnykh-grupp-naseleniya-sankt-peterburga>.
7. Бордин Д.С., Плавник Р.Г., Невмержицкий В.И., Буторова Л.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р., Войнован И.Н., Эмбунтиекс Ю.В. Распространенность Helicobacter pylori среди медицинских работников Москвы и Казани по данным 13С-уреазного дыхательного теста. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):40–49. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49.
8. Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):449–490. doi: 10.1128/CMR.00054-05.
9. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией Helicobacter pylori (по материалам Киотского консенсуса, 2015). *Фарматека*. 2016;6(2):24–33. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/32885>.
10. Бордин Д.С., Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Токарева Л.И., Чебаненко Е.В. Приверженность врачей первичного звена рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2019;15(36):22–31. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-36-22-31.
11. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S. et al. faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
12. Lee Y.C., Chen T.H., Chiu H.M., Shun C.T., Chiang H., Liu T.Y., Wu M.S., Lin J.T. The benefit of mass eradication of Helicobacter pylori infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*. 2013;62:676–682. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302240.
13. Войнован И.Н., Эмбунтиекс Ю.В., Мареева Д.В., Колбасников С.В., Бордин Д.С. Н. pylori как фактор риска рака желудка: доказательная база и стратегия первичной профилактики. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(6):535–547. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-052.
14. Андреев Д.Н., Маев И.В., Самсонов А.А. и др. Безопасность эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori: систематизация литературных данных. *Pharmateca*. 2017;13(3):71–79. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/en/archive/article/35331>.
15. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Эмбунтиекс Ю.В., Nyssen O.P., Megraud F., O'Morain C., Gisbert J.P. Европейский регистр Helicobacter pylori (Hp-EuReg) как инструмент для оценки и улучшения клинической практики в Москве. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):12–18. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000567.
16. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Велиев А.М. Современные схемы эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori: стратегия дифференцированного применения, эффективность и безопасность. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;4(4):103–110. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29970217>.
17. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Клинико-молекулярные аспекты резистентности Helicobacter pylori. *Медицинский совет*. 2013;10(1):11–15. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1116>.
18. Murata M., Sugimoto M., Mizuno H., Kanno T., Satoh K. Clarithromycin Versus Metronidazole in First-Line Helicobacter Pylori Triple Eradication Therapy Based on Resistance to Antimicrobial Agents: Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(2). pii: E543. doi: 10.3390/jcm9020543.
19. Li B., Lan X., Wang L., Zhao J., Ding J., Ding H., Lei J., Wei Y., Zhang W. Proton-pump inhibitor and amoxicillin-based triple therapy containing clarithromycin versus metronidazole for Helicobacter pylori: A meta-analysis. *Microb Pathog*. 2020;142:104075. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104075.
20. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. Эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии у пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С. *Терапевтический архив*. 2016;88(4):75–81. doi: 10.17116/terarkh201688475-81.
21. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Самсонов А.А., Парцвания-Виноградова Е.В. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):27–32. doi: 10.26442/terarkh201890827-32.
22. Велиев А.М., Маев И.В., Андреев Д.Н. и др. Эффективность и безопасность квадротерапии без препаратов висмута при лечении пациентов с Helicobacter pylori-ассоциированной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):28–33. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000382.
23. Бордин Д.С., Эмбунтиекс Ю.В., Воложанина Л.Г. и др. Европейский регистр Helicobacter pylori (Hp-Eureg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России. *Терапевтический архив*. 2018;90(2):35–42. doi: 10.26442/terarkh201890235-42.
24. Peura D.A. Treatment of Helicobacter pylori infection. In: Wolfe M.M. (ed.). *Therapy of digestive disorders*. Philadelphia: Elsevier; 2006. 277 p. Available at: <https://www.elsevier.com/books/therapy-of-digestive-disorders/97814166003175>.
25. Hudson N., Brydon W.G., Eastwood M.A., Ferguson A., Palmer K.R. Successful Helicobacter pylori eradication incorporating a one-week antibiotic regimen. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9(1):47–50. doi: 10.1111/j.1365-2036.1995.tb00350.x.
26. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
27. Fallone C.A., Chiba N., van Zanten S.V., Fischbach L., Gisbert J.P., Hunt R.H. et al. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51–69.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006.
28. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212–239. doi: 10.1038/ajg.2016.563.
29. Li B.Z., Threapleton D.E., Wang J.Y., Xu J.M., Yuan J.Q., Zhang C. et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for Helicobacter pylori: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2015;351:h4052. doi: 10.1136/bmj.h4052.
30. Cunha B.A. Antibiotic side effects. *Med Clin North Am*. 2001;85(1):149–185. doi: 10.1016/s0025-7125(05)70309-6.
31. Cerny A. Side effects and consequences of frequently used antibiotics in clinical practice. *Schweiz Med Wochenschr*. 1996;126(13):528–534.
32. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori в современной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):84–90. doi: 10.17116/terarkh201789284-90.
33. Ko S.W., Kim Y.J., Chung W.C., Lee S.J. Bismuth supplements as the first-line regimen for Helicobacter pylori eradication therapy: Systemic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2019;24(2):e12565. doi: 10.1111/hel.12565.
34. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9). pii: E1498. doi: 10.3390/jcm8091498.
35. Бордин Д.С., Эмбунтиекс Ю.В., Войнован И.Н., Колбасников С.В. Роль пробиотиков в лечении хеликобактерной инфекции. *Фарматека*. 2017;6(6):65–69. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34749>.
36. Kamiya S., Yonezawa H., Osaki T. Role of Probiotics in Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1149:243–255. doi: 10.1007/5584_2019_369.
37. Ji J., Yang H. Using Probiotics as Supplementation for Helicobacter pylori Antibiotic Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3). pii: E1136. doi: 10.3390/ijms21031136.

38. Reid G. *Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics*. FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina; 2001, p. 1–34. Available at: <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>.
39. Sebastián Domingo JJ. Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(6):417–429. doi: 10.1016/j.gastrohep.2016.12.003.
40. Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: Mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Their Adv Gastroenterol*. 2013;6(1):39–51. doi: 10.1177/1756283X12459294.
41. Madsen K, Cornish A, Soper P, McKaigney C, Jijon H, Yachimec C. et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology*. 2001;121(3):580–591. doi: 10.1053/gast.2001.27224.
42. Feldman M, Friedman L.S., Brandt L.J. (eds.). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 10th ed. Saunders; 2015. Available at: <https://www.us.elsevierhealth.com/sleisenger-and-fordtrans-gastrointestinal-and-liver-disease-2-volume-set-9781455746927.html>.
43. Homan M, Orel R. Are probiotics useful in *Helicobacter pylori* eradication? *World J Gastroenterol*. 2015;21(37):10644–10653. doi: 10.3748/wjg.v21.i37.10644.
44. Poppi L.B., Rivaldi J.D., Coutinho T.S., Astolfi-Ferreira C.S., Piantino Ferreira A.J., Mancilha I.M. Effect of *Lactobacillus* sp. isolates supernatant on *Escherichia coli* O157:H7 enhances the role of organic acids production as a factor for pathogen control. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 2015;35(4):353–359. doi: 10.1590/S0100-736X2015000400007.
45. Lesbros-Pantoflickova D, Corthésy-Theulaz I., Blum A.L. *Helicobacter pylori* and probiotics. *J Nutr*. 2007;137(3 Suppl 2):812–818. doi: 10.1093/jn/137.3.812S.
46. Batdorj B, Trinetta V, Dalgalarondo M, Prévost H, Dousset X, Ivanova I. et al. Isolation, taxonomic identification and hydrogen peroxide production by *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *lactis* T31, isolated from Mongolian yoghurt: inhibitory activity on food-borne pathogens. *J Appl Microbiol*. 2007;103(3):584–593. doi: 10.1111/j.1365-2672.2007.03279.x.
47. Boyanova L, Gergova G, Markovska R, Yordanov D, Mitov I. Bacteriocin-like inhibitory activities of seven *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* strains against antibiotic susceptible and resistant *Helicobacter pylori* strains. *Lett Appl Microbiol*. 2017;65(6):469–474. doi: 10.1111/lam.12807.
48. Mukai T, Asasaka T, Sato E, Mori K, Matsumoto M, Ohori H. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2002;32(2):105–110. doi: 10.1111/j.1574-695X.2002.tb00541.x.
49. de Klerk N, Maudsdotter L, Gebregziabher H. et al. *Lactobacilli* Reduce *Helicobacter pylori* Attachment to Host Gastric Epithelial Cells by Inhibiting Adhesion Gene Expression. *Infect Immun*. 2016;84(5):1526–1535. doi: 10.1128/IAI.00163-16.
50. Byrd J.C., Yunker C.K., Xu Q.S., Sternberg L.R., Bresalier R.S. Inhibition of gastric mucin synthesis by *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2000;118(6):1072–1079. doi: 10.1016/S0016-5085(00)70360-X.
51. Suez J., Zmora N., Segal E., Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med*. 2019;25(5):716–729. doi: 10.1038/s41591-019-0439-x.
52. Thiraworawong T, Spinler J.K., Werawatganon D., Klaikeaw N., Venable S.F., Versalovic J., Tumwasorn S. Anti-inflammatory properties of gastric-derived *Lactobacillus plantarum* XB7 in the context of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2014;19(2):144–155. doi: 10.1111/hel.12105.
53. Song H., Zhou L., Liu D., Ge L., Li Y. Probiotic effect on *Helicobacter pylori* attachment and inhibition of inflammation in human gastric epithelial cells. *Exp Ther Med*. 2019;18(3):1551–1562. doi: 10.3892/etm.2019.7742.
54. Chen Y.H., Tsai W.H., Wu H.Y., Chen C.Y., Yeh W.L., Chen Y.H. et al. Probiotic *Lactobacillus* spp. act Against *Helicobacter pylori*-induced Inflammation. *J Clin Med*. 2019;8(1). pii: E90. doi: 10.3390/jcm8010090.
55. Lv Z., Wang B., Zhou X., Wang F., Xie Y., Zheng H., Lv N. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015;9(3):707–716. doi: 10.3892/etm.2015.2174.
56. Lü M., Yu S., Deng J., Yan Q., Yang C., Xia G., Zhou X. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163743. doi: 10.1371/journal.pone.0163743.
57. Lau C.S., Ward A., Chamberlain R.S. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Infect Drug Resist*. 2016;9:275–289. doi: 10.2147/IDR.S117886.
58. Feng J.R., Wang F., Qiu X., McFarland L.V., Chen P.F., Zhou R. et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(10):1199–1208. doi: 10.1007/s00228-017-2291-6.
59. Yu M., Zhang R., Ni P., Chen S., Duan G. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *H. pylori* eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223309. doi: 10.1371/journal.pone.0223309.
60. Fang H.R., Zhang G.Q., Cheng J.Y., Li Z.Y. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr*. 2019;178(1):7–16. doi: 10.1371/journal.pone.0223309.
61. Shi X., Zhang J., Mo L., Shi J., Qin M., Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(15):e15180. doi: 10.1097/MD.00000000000015180.
62. Ahmad K., Fatemeh F., Mehri N., Maryam S. Probiotics for the treatment of pediatric *Helicobacter pylori* infection: a randomized double blind clinical trial. *Iran J Pediatr*. 2013;23(1):79–84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23446685>.

References

1. Mayev I.V., Andreyev D.N. *Helicobacter pylori* infection and associated diseases. Moscow: Remedium; 2018. (In Russ.) Available at: <https://remedium.ru/public/books/infektsiya-helicobacter-pylori-i-assotsirovannyye-zabolevaniya/>.
2. Malferrtheiner P, Venerito M., Schulz C. *Helicobacter pylori* Infection: New Facts in Clinical Management. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(4):605–615. doi: 10.1007/s11938-018-0209-8.
3. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M.M.Y., Underwood F.E., Tanyingoh D., et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
4. Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V., Miller W.H., Alizadeh-Navaei R., Shokri-Shirvani J., Derakhshan M.H. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868–876. doi: 10.1111/apt.14561.
5. Rakhmanin Yu. A., Zykova I.E., Fedichkina T.P., Solenova L.G., German S.V., Modestova A.V., Kisilitsin V.A. The study of spatial distribution of *Helicobacter pylori* infection rate in able-bodied population of Moscow in the course of medical examination of the manufacturing contingents. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and sanitation*. 2013;92(5):79–82. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20686785>.
6. Svarval A.V., Ferman R.S., Zhebrun A.B. Study of the dynamic of *Helicobacter pylori* infection prevalence in different age groups of St. Petersburg population in 2007–2011. *Infektsiya i immunitet = Russian journal of infection and immunity*. 2012;2(4):741–746. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-dinamiki-prev-alentnosti-infektsii-obuslovennoy-helicobacter-pylori-sred-i-razlichnyh-voznrastnyh-grupp-naseleniya-sankt/viewer>.
7. Bordin D.S., Plavnik R.G., Nevmerzhiyskiy V.I., Butorova L.I., Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R., Voinovan I.N., Embutnieks Iu.V. Prevalence of *Helicobacter pylori* among medical workers in Moscow and Kazan according to ¹³C-urease breath test. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):40–49. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49.
8. Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):449–490. doi: 10.1128/CMR.00054-05.
9. Maev I.V., Andreev D.N., Samsonov A.A., Dicheva D.T., Partsvania-Vinogradova E.V. The evolution of ideas about definitions, classification, diagnosis and treatment of gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection (on materials of the Kyoto consensus, 2015). *Pharmateka = Pharmateca*. 2016;6(2):24–33. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/r/archive/article/32883>.
10. D.S. Bordin, T.S. Krolevets, M.A. Livzan, M.F. Osipenko, L.I. Tokareva, Ye.V. Chebanenko. Consent of Doctors to Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Diseases Associated with *Helicobacter pylori*. *Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya = Effective pharmacotherapy. Gastroenterology*. 2019;15(36):22–31. (In Russ.) doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-36-22-31.
11. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S. et al; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
12. Lee Y.C., Chen T.H., Chiu H.M., Shun C.T., Chiang H., Liu T.Y., Wu M.S., Lin J.T. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*. 2013;62:676–682. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302240.

13. Voynovan I.N., Embutnieks Y.V., Mareeva D.V., Kolbasnikov S.V., Bordin D.S. Helicobacter pylori as a risk factor for gastric cancer: the evidence and primary prevention strategy. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):535–547. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-052.
14. Andreev D.N., Maev I.V., Samsonov A.A., Lobanova E.G., Partsvania-Vinogradova E.V. Safety of eradication therapy of helicobacter pylori infection: systematization of literature data. *Farmateka = Pharmateca*. 2017;(13):71–79. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/en/archive/article/35331>.
15. Bordin D.S., Voynovan I.N., Embutnieks Yu.V., Nyssen Olga P., Megraud F., O'Morain C., Gisbert J.P. European registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg) as a tool to evaluate and improve clinical practice in Moscow. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(2):12–18. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.02.000567.
16. Maev I.V., Andreev D.N., Samsonov A.A., Veliev A.M. Modern schemes of eradication therapy of infection helicobacter pylori: strategy of differentiated application, efficiency and safety. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2017;(4):103–110. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29970217>.
17. Kucheryaviy Y.A., Andreyev D.M., Barkalova E.V. Clinical and molecular aspects of helicobacter pylori resistance to antimicrobial drugs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;(10):11–15. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1116>.
18. Murata M., Sugimoto M., Mizuno H., Kanno T., Satoh K. Clarithromycin Versus Metronidazole in First-Line Helicobacter Pylori Triple Eradication Therapy Based on Resistance to Antimicrobial Agents: Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(2). pii: E543. doi: 10.3390/jcm9020543.
19. Li B., Lan X., Wang L., Zhao J., Ding J., Ding H., Lei J., Wei Y., Zhang W. Proton-pump inhibitor and amoxicillin-based triple therapy containing clarithromycin versus metronidazole for Helicobacter pylori: A meta-analysis. *Microb Pathog*. 2020;142:104075. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104075.
20. Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryaviy YU.A., Dicheva D.T., Partsvania-vinogradova E.V. The efficiency and safety of anti-Helicobacter pylori therapy in patients with concomitant chronic hepatitis C. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2016;88(4):75–81. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201688475-81.
21. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T., Samsonov A.A., Partsvania-vinogradova E.V. Efficacy and safety of the use of rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of Helicobacter pylori infection: a prospective randomized comparative study. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;90(8):27–32. (In Russ.) . doi: 10.26442/terarkh201890827-32.
22. Veliev A.M., Maev I.V., Andreev D.N. et al. The efficacy and safety of quadruple therapy without bismuth (concomitant therapy) in the treatment of patients with Helicobacter pylori-associated gastric and duodenal peptic ulcer disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(8):28–33. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.08.000382.
23. Bordin D.S., Embutnieks Yu.V., Vologzhanina L.G. et al. European Registry on the management of Helicobacter pylori infection (Hp-EuReg): analysis of 2360 patients receiving first-line therapy in Russia. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;90(2):35–42. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh201890235-42.
24. Peura D.A. Treatment of Helicobacter pylori infection. In: Wolfe M.M. (ed.). *Therapy of digestive disorders*. Philadelphia: Elsevier; 2006. 277 p. Available at: <https://www.elsevier.com/books/therapy-of-digestive-disorders/9781416003175>.
25. Hudson N., Brydon W.G., Eastwood M.A., Ferguson A., Palmer K.R. Successful Helicobacter pylori eradication incorporating a one-week antibiotic regimen. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9(1):47–50. doi: 10.1111/j.1365-2036.1995.tb00350.x.
26. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
27. Fallone C.A., Chiba N., van Zanten S.V., Fischbach L., Gisbert J.P., Hunt R.H. et al. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51–69.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006.
28. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212–239. doi: 10.1038/ajg.2016.563.
29. Li B.Z., Threapleton D.E., Wang J.Y., Xu J.M., Yuan J.Q., Zhang C. et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for Helicobacter pylori: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2015;351:h4052. doi: 10.1136/bmj.h4052.
30. Cunha B.A. Antibiotic side effects. *Med Clin North Am*. 2001;85(1):149–185. doi: 10.1016/s0025-7125(05)70309-6.
31. Cerny A. Side effects and consequences of frequently used antibiotics in clinical practice. *Schweiz Med Wochenschr*. 1996;126(13):528–534.
32. Andreev D.N., Dicheva D.T., Maev I.V. Possibilities for optimization of eradication therapy for Helicobacter Pylori infection in modern clinical practice. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(2):84–90. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201789284-90.
33. Ko S.W., Kim Y.J., Chung W.C., Lee S.J. Bismuth supplements as the first-line regimen for Helicobacter pylori eradication therapy: Systemic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2019;24(2):e12565. doi: 10.1111/hel.12565.
34. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9). pii: E1498. doi: 10.3390/jcm8091498.
35. Bordin D.S., Embutnieks Yu.V., Voynovan I.N., Kolbasnikov S.V. The role of probiotics in the treatment of helicobacter pylori infection. *Farmateka = Pharmateca*. 2017;6:65–69. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/34749>.
36. Kamiya S., Yonezawa H., Osaki T. Role of Probiotics in Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1149:243–255. doi: 10.1007/5584_2019_369.
37. Ji J., Yang H. Using Probiotics as Supplementation for Helicobacter pylori Antibiotic Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3). pii: E1136. doi: 10.3390/ijms21031136.
38. Reid G. *Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics*. FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina; 2001; p. 1–34. Available at: <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>.
39. Sebastián Domingo J.J. Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(6):417–429. doi: 10.1016/j.gastrohep.2016.12.003.
40. Hemarajata P., Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: Mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Their Adv Gastroenterol*. 2013;6(1):39–51. doi: 10.1177/1756283X12459294.
41. Madsen K., Cornish A., Soper P., McKaigney C., Jijon H., Yachimec C. et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology*. 2001;121(3):580–591. doi: 10.1053/gast.2001.27224.
42. Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. (eds.). *Sliesenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 10th ed. Saunders; 2015. Available at: <https://www.us.elsevierhealth.com/sleisenger-and-fordtrans-gastrointestinal-and-liver-disease-2-volume-set-9781455746927.html>.
43. Homan M., Orel R. Are probiotics useful in Helicobacter pylori eradication? *World J Gastroenterol*. 2015;21(37):10644–10653. doi: 10.3748/wjg.v21.i37.10644.
44. Poppi L.B., Rivaldi J.D., Coutinho T.S., Astolfi-Ferreira C.S., Piantino Ferreira A.J., Mancilha I.M. Effect of Lactobacillus sp. isolates supernatant on Escherichia coli O157:H7 enhances the role of organic acids production as a factor for pathogen control. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 2015;35(4):353–359. doi: 10.1590/S0100-736X2015000400007.
45. Lesbros-Pantoflickova D., Corthésy-Theulaz I., Blum A.L. Helicobacter pylori and probiotics. *J Nutr*. 2007;137(3 Suppl 2):812S–818S. doi: 10.1093/jn/137.3.812S.
46. Batdorj B., Trinetta V., Dalgalarrondo M., Prévost H., Dousset X., Ivanova I. et al. Isolation, taxonomic identification and hydrogen peroxide production by Lactobacillus delbrueckii subsp. lactis T31, isolated from Mongolian yoghurt: inhibitory activity on food-borne pathogens. *J Appl Microbiol*. 2007;103(3):584–593. doi: 10.1111/j.1365-2672.2007.03279.x.
47. Boyanova L., Gergova G., Markovska R., Yordanov D., Mitov I. Bacteriocin-like inhibitory activities of seven Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus strains against antibiotic susceptible and resistant Helicobacter pylori strains. *Lett Appl Microbiol*. 2017;65(6):469–474. doi: 10.1111/lam.12807.
48. Mukai T., Asasaka T., Sato E., Mori K., Matsumoto M., Ohori H. Inhibition of binding of Helicobacter pylori to the glycolipid receptors by probiotic Lactobacillus reuteri. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2002;32(2):105–110. doi: 10.1111/j.1574-695X.2002.tb00541.x.
49. de Klerk N., Maudsdotter L., Gebreegziabher H. et al. Lactobacilli Reduce Helicobacter pylori Attachment to Host Gastric Epithelial Cells by Inhibiting Adhesion Gene Expression. *Infect Immun*. 2016;84(5):1526–1535. doi: 10.1128/IAI.00163-16.
50. Byrd J.C., Yunker C.K., Xu Q.S., Sternberg L.R., Bresalier R.S. Inhibition of gastric mucin synthesis by Helicobacter pylori. *Gastroenterology*. 2000;118(6):1072–1079. doi: 10.1016/s0016-5085(00)70360-X.
51. Suez J., Zmora N., Segal E., Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med*. 2019;25(5):716–729. doi: 10.1038/s41591-019-0439-x.
52. Thiraworawat T., Spinler J.K., Werawatganon D., Klaikeaw N., Venable S.F., Versalovic J., Tumwasorn S. Anti-inflammatory properties of gastric-derived Lactobacillus plantarum XB7 in the context of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2014;19(2):144–155. doi: 10.1111/hel.12105.

53. Song H., Zhou L., Liu D., Ge L., Li Y. Probiotic effect on *Helicobacter pylori* attachment and inhibition of inflammation in human gastric epithelial cells. *Exp Ther Med.* 2019;18(3):1551–1562. doi: 10.3892/etm.2019.7742.
54. Chen Y.H., Tsai W.H., Wu H.Y., Chen C.Y., Yeh W.L., Chen Y.H. et al. Probiotic *Lactobacillus* spp. act Against *Helicobacter pylori*-induced Inflammation. *J Clin Med.* 2019;8(1). pii: E90. doi: 10.3390/jcm8010090.
55. Lv Z., Wang B., Zhou X., Wang F., Xie Y., Zheng H., Lv N. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2015;9(3):707–716. doi: 10.3892/etm.2015.2174.
56. Lü M., Yu S., Deng J., Yan Q., Yang C., Xia G., Zhou X. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163743. doi: 10.1371/journal.pone.0163743.
57. Lau C.S., Ward A., Chamberlain R.S. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Infect Drug Resist.* 2016;9:275–289. doi: 10.2147/IDR.S117886.
58. Feng J.R., Wang F., Qiu X., McFarland L.V., Chen P.F., Zhou R. et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(10):1199–1208. doi: 10.1007/s00228-017-2291-6.
59. Yu M., Zhang R., Ni P., Chen S., Duan G. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *H. pylori* eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2019;14(10):e0223309. doi: 10.1371/journal.pone.0223309.
60. Fang H.R., Zhang G.Q., Cheng J.Y., Li Z.Y. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr.* 2019;178(1):7–16. doi: 10.1371/journal.pone.0223309.
61. Shi X., Zhang J., Mo L., Shi J., Qin M., Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(15):e15180. doi: 10.1097/MD.00000000000015180.
62. Ahmad K., Fatemeh F., Mehri N., Maryam S. Probiotics for the treatment of pediatric *helicobacter pylori* infection: a randomized double blind clinical trial. *Iran J Pediatr.* 2013;23(1):79–84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23446685>.

Информация об авторах:

Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: dna-mit8@mail.ru

Маев Игорь Вениаминович, д.м.н., академик РАН, профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: ProRekt-02@msmsu.ru

Самсонов Алексей Андреевич, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: aleksey.samsonov@gmail.com

Information about the authors:

Dmitry N. Andreev, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology; researcher at the Laboratory of Functional Methods of Research in Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: dna-mit8@mail.ru

Igor V. Maev, Dr. of Sci. (Med.), Academician of the RAS, Professor, Honored Doctor of Russia, Honored Scientist of Russia, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: ProRekt-02@msmsu.ru

Aleksey A. Samsonov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: aleksey.samsonov@gmail.com