BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-160-168

Роль пробиотиков в схемах эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*: современные доказательства эффективности

Кононова А. Г., Колбасников С. В., Бельдиев С. Н.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4, Россия

Для цитирования: Кононова А. Г., Колбасников С. В., Бельдиев С. Н. Роль пробиотиков в схемах эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*: современные доказательства эффективности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;200(4): 160–168. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-160-168

✉ *Для переписки:*
Кононова Алла Геннадьевна
allakononova@mail.ru

Кононова Алла Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины
Колбасников Сергей Васильевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины, главный внештатный специалист по терапии и семейной медицины МЗ Тверской области
Бельдиев Сергей Николаевич, к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии

Резюме

EDN: TFATMH

Одно из важнейших правил современного подхода к лечению инфекции *Helicobacter pylori* — проведение эрадикационной терапии всем инфицированным. К сожалению, в реальной клинической практике довольно часто у врачей и пациентов имеются опасения, связанные с приемом антибактериальных препаратов, их возможными побочными эффектами и длительностью стандартных протокольных схем. Серьезной проблемой следует также считать наблюдающийся в разных странах рост резистентности к антибиотикам, что объясняет потребность в поиске альтернативных терапевтических методов лечения хеликобактерной инфекции. В этой связи особую актуальность приобретает поиск и анализ накопленной научной информации о последствиях включения пробиотиков в схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. Мы изучили имеющиеся данные об эффективности разных штаммов пробиотических препаратов у пациентов, инфицированных *H. pylori*. Так, к настоящему времени имеются убедительные доказательства о том, что использование пробиотиков приводит к уменьшению адгезивных свойств *H. pylori*, снижает степень колонизации бактерий и выраженность воспаления слизистой оболочки желудка. Пробиотики можно считать полезным адъювантом стандартных протоколов, включающих антибиотики и ингибиторы протонной помпы, их можно использовать не только для повышения эффективности эрадикации, но, что особенно ценно, — для уменьшения частоты желудочно-кишечных симптомов, которые являются частой причиной снижения приверженности к выполнению врачебных рекомендаций и отказу от лечения. Мы нашли подтверждение предположения о том, что применение мультиштаммовых пробиотиков более эффективно по сравнению с моноштаммовыми для оптимизации эрадикационной терапии у взрослых и детей.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, пробиотики

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-160-168

BY-NC-SA

The role of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy regimens: current evidence of effectiveness

A. G. Kononova, S. V. Kolbasnikov, S. N. Beldiev
Tver State Medical University, 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

For citation: Kononova A. G., Kolbasnikov S. V., Beldiev S. N. The role of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy regimens: current evidence of effectiveness. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;200(4): 160–168. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-160-168

Kononova Alla Gennadievna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine; *ORCID: 0000–0002–4525–0885*

Kolbasnikov Sergey Vasilyevich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head. Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine, Chief Freelance Specialist in Therapy and Family Medicine of the Ministry of Health of the Tver Region; *ORCID: 0000–0002–9223–0457*

Beldiev Sergey Nikolaevich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapy and Cardiology; *ORCID: 0000–0002–0831–6320*

✉ *Corresponding author:*
Alla G. Kononova
allakononova@mail.ru

Summary

One of the most important rules of the modern approach to the treatment of *H. pylori* infection is to provide eradication therapy to all those infected. Unfortunately, in real clinical practice, doctors and patients often have concerns about the administration of antibiotics, their possible side effects and the duration of standard protocols. The increase in antibiotic resistance observed in different countries is also a serious problem, which explains the need to search for alternative therapeutic options for the treatment of Helicobacter infection. In this regard, the search and analysis of the accumulated scientific information about the effects of including probiotics in the eradication therapy of *H. pylori* infection is of particular relevance. We have studied the available data on the efficacy of different probiotic strains in patients infected with *H. pylori*. Thus, to date, there is strong evidence that the use of probiotics leads to a reduction in the adhesive properties of *H. pylori*, reduces the degree of bacterial colonization and the severity of inflammation of the gastric mucosa. Probiotics can be considered a useful adjuvant to standard protocols including antibiotics and proton pump inhibitors, and can be used not only to improve eradication efficacy, but most importantly to reduce the incidence of gastrointestinal symptoms, which are a frequent cause of reduced adherence and treatment drop-out. We found support for the suggestion that multistrain probiotics are more effective than mono-strain probiotics in optimizing eradication therapy in adults and children.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication therapy, probiotics, review

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) является одной из самых распространенных бактериальных инфекций человека [1–4]. Согласно метаанализу, представленному в 2017 году и объединившему данные 62 стран, более половины населения в мире инфицировано *H. pylori*, при этом наблюдаются существенные различия между странами и регионами (от 18,9% в Швейцарии до 87,7% в Нигерии) [5]. В России распространенность хеликобактерной инфекции изучалась в разные годы и эти данные колебались от 49,8 до 67% [6–8]. Недавний анализ базы данных, полученный по результатам 13С-уреазного дыхательного теста показал, что в 2017 году частота выявления *H. pylori* в среднем по регионам составила 42,5%, а к 2019 году снизилась до 35,3% [9].

На сегодняшний день убедительно доказана этиологическая роль *H. pylori* в развитии таких патологических состояний, как хронический гастрит с последующим развитием атрофии слизистой оболочки желудка (каскад Корреа) [10], язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарциномы и MALT-лимфомы желудка и некоторых других патологических состояний [11–16].

В соответствии с современными международными и российскими рекомендациями, всем пациентам, инфицированным *H. pylori*, если для этого нет противопоказаний, должна быть предложена эрадикационная терапия, включающая ингибитор протонной помпы (ИПП) в сочетании с двумя или тремя антибактериальными препаратами [17–20].

Именно благодаря широкому внедрению в клиническую практику эффективной эрадикации инфекции *H. pylori*, в последние годы в мире наблюдается заметное снижение заболеваемости язвенной болезнью и раком желудка [21–22]. Вместе с тем эксперты признают, что основной проблемой,

связанной с проведением эрадикации инфекции *H. pylori,* является снижение эффективности протокольных схем из-за формирования резистентности микроорганизма к антибактериальным препаратам. Так, традиционные методы эрадикационной терапии *H. pylori* показали эффективность ниже 80% в нескольких исследованиях, а их использование нередко сопровождалось побочными эффектами [19–27].

Применение антибиотиков в схемах эрадикации сопряжено с учащением аллергических реакций, негативными влияниями на микробиоту кишечника, в виде снижения его бактериального разнообразия, уменьшения абсолютного количества *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* и бутиратпродуцирующих бактерий [28–30].

Из-за развития нежелательных явлений в виде антибиотикоассоциированной диареи, абдоминальных болей и диспепсии происходит снижение комплаентности пациентов, что неизбежно ведет к преждевременному прекращению лечения. Частота развития побочных эффектов на фоне проведения стандартных схем эрадикации *H. pylori* высока и составляет 21–30% [31]. Это ставит под сомнение не только факт выполнения врачебных рекомендаций, но и снижает доверие к медицинским работникам, особенно при проведении повторных курсов эрадикационной терапии.

Низкая эффективность стандартных протоколов эрадикации *H. pylori* привела к разработке мер, позволяющих оптимизировать терапию. Так, к методам оптимизации эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, которые могут быть применены для повышения эффективности стандартной тройной терапии и других режимов антихеликобактерного лечения, относятся: удлинение сроков лечения до 14 дней; использование ИПП в удвоенной (по сравнению со стандартной) дозе с предпочтительным выбором рабепразола или эзомепразола; добавление четвертым компонентом висмута трикалия дицитрата; применение ребамипида; назначение пробиотиков и повышение приверженности пациента [17, 23].

Нельзя не отметить, что удлинение сроков эрадикации *H. pylori*, не всегда положительно воспринимается пациентами и врачами. Так по данным Европейского регистра HP-EuReg, включившего 22 492 пациента из 27 стран, средняя продолжительность курса эрадикационной терапии составила 7,3±4,2 дня, что абсолютно недопустимо и ведет к росту в популяции резистентных к антибиотикам штаммов *H. pylori* [3].

Рассматривая универсальные меры по оптимизации эрадикационной терапии, следует более подробно остановиться на использовании пробиотических препаратов. Известно, что пробиотики – это живые микроорганизмы, которые приносят пользу здоровью организма хозяина при введении в адекватных количествах [32]. Следует подчеркнуть, что, согласно современным стандартам, пробиотики не могут быть использованы в виде монотерапии, как альтернатива эрадикационной схеме, хотя такие исследования есть, но их дополнительное включение может привести к повышению эффективности лечения инфекции *H. pylori*, а также уменьшению побочных эффектов текущей лекарственной терапии [33–35].

Впервые официально было предложено использовать пробиотики, содержащие лактобактерии и/или бифидобактерии, в качестве дополнительной терапии при проведении эрадикации в рекомендациях по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* – Маастрихт IV (2012 г.), а в последующих рекомендациях Маастрихт V (2016) пробиотики, в особенности штаммы *Lactobacillus, Bifidobacterium* и *Sacharomyces boulardii,* были рекомендованы не только с целью снижения побочных эффектов, но и для повышения эффективности эрадикационной терапии [23,36]. Вместе с тем, до сих пор нет единого мнения экспертов по поводу их антихеликобактерной активности, ни один из известных пробиотических препаратов не может считаться универсальным адъювантом при эрадикации *H. pylori.*

Полученные в последние годы данные убедительно показывают, что при добавлении пробиотиков эффективность эрадикации *H. pylori* повышается на 10–17% у взрослых и детей [35,37]. Например, в исследовании Şirvan B. N. и соавторов [38] от инфекции *H. pylori* было пролечено 104 ребенка в возрасте от 5 до 17 лет. При этом эрадикация *H. pylori* была достигнута у 88% в группе детей, получавших стандартную тройную терапию с синбиотиком и у 72% в группе без его добавления (p=0,046). При этом, у детей второй группы с 3 по 14 день терапии чаще отмечались боли в животе и диарея (p <0,05).

К настоящему времени прицельно изучались механизмы действия различных штаммов пробиотиков в отношении бактерии *H. pylori*. Так, было показано, что *Lactobacillus reuteri* и *acidophilus* могут подавлять рост колоний *H. pylori*, выделяя в процессе метаболизма углеводов короткоцепочечные жирные кислоты (уксусную, пропионовую и молочную), что способствует снижению pH в желудке [39,40]. Доказательно в этом отношении исследование Fujimura F. и соавторов, в котором проводили совместное культивирование стандартного штамма *H. pylori* и *L.gasseri OLL2716* на агаре в течение 24 часов. Оказалось, что *H. pylori* в присутствии *L. gasseri* приобрели в сферическую форму и утратили способность к росту [41].

Некоторые виды *Lactobacillus* синтезируют антимикробные вещества, бактериоцины – пептидные структуры с потенциальной активностью против *H. pylori*. При этом некоторые бактериоцины, например, выделяемые *L. reuteri,* такие как реутерин, реутерицин-6 и реутециклин демонстрируют сильную антагонистическую активность не только в отношении штаммов *H. pylori,* но и против метициллинустойчивых *St.aureus, Cl.difficile* [42]. *L. reuteri DSMZ 17648* может специфично связываться с клетками *H. pylori*, образуя коагрегаты, которые выводятся из организма, в результате чего снижается уровень колонизации *H. pylori* в желудке [43]. Выраженная способность к выработке бактериоцинов, которые ингибируют рост *H. pylori,* выявлена также у пробиотического штамма *E. faecium L3*. При этом в эксперименте in vivo эта способность *E. faecium L3.* была существенно выше,

чем у *Escherichia coli M17* и *Lactobacillus plantarum 8R-A3* [44]. В недавнем исследовании, представленном итальянскими микробиологами была показана бактериостатическая и бактерицидная активность против *H. pylori* пяти штаммов пробиотиков, при этом наибольшие ингибирующие свойства выявлены у *L. casei, L. paracasei* и *L. acidofilus* [45].

Пробиотики также могут конкурировать с *H. pylori* за рецепторы адгезии, стимулировать выработку муцина и стабилизировать барьерные функции слизистой оболочки желудка и кишечника. Известно, что *H. pylori* подавляет экспрессию генов MUCI и MUC5 в эпителиоцитах желудка человека [46], устанавливая плотный контакт с эпителием желудка. Было показано, что пробиотики *L. plantarum* и *L. rhamnosus,* напротив, увеличивают экспрессию генов MUC2 и MUC3 и, следовательно, могут противодействовать адгезии и колонизации *H. pylori* в слизистой желудка, снижая активность бактерий, переводя в сферическую форму и препятствуя их росту [47].

В работе Marcial G. и соавторов, проведенной в 2017 году, оценивалась способность пробиотического штамма *Streptococcus thermophilus CRL1190* и его экзополисахаридов прилипать к слизистой оболочке желудка. Авторы получили доказательства, того, что штамм *S. thermophilus CRL1190* снижает адгезивные свойства *H. pylori* и ослабляет воспалительный ответ в эпителиоцитах желудка [48]. Штамм *L. reuteri* также существенно уменьшает способность к фиксации *H. pylori* к эпителию желудка, обладает антиоксидантной активностью, играя важную роль в стабилизации барьерной функции желудка [49].

Помимо этого, пробиотики могут снижать воспалительные изменения слизистой оболочки, вызванные инфекцией *H. pylori*, изменяя иммунологический ответ путем модуляции секреции противовоспалительных цитокинов [50]. Например, по данным Д. С. Бордина и соавторов *L. reuteri* способны снижать степень воспалительных изменений по системе OLGA в 25–28% наблюдений [51]. Результаты же недавнего исследования китайской группы ученых, Song H. и соавторов, изучивших семь штаммов пробиотиков, показали, что живые *L. acidophilus* и *L. bulgaricus* наиболее значимо снижали адгезивную способность *H. pylori* и уменьшали воспалительные процессы в клетках эпителия желудка [52].

В 2016 году Dore с соавторами. изучили возможную замену в четырехкомпонентной схеме, включающей пантопразол, тетрациклин и метронидазол висмута трикалия дицитрата пробиотиком *L. reuteri* (10^{*8} КОЕ один раз в день в течение 20 дней). Эта комбинация оказалась очень успешной с уровнем эрадикации 93% и небольшими побочными эффектами [53]. В 2019 году эта же группа исследователей представила результаты рандомизированного пилотного исследования, в котором принимали участие мужчины, инфицированные *H. pylori*. Уровень эрадикации составил 100% при использовании четырехкомпонентной схемы, содержащей висмут, по сравнению с 89,7% в группе пробиотика, в связи с чем было рекомендовано использовать *L. reuteri* в тех ситуациях, когда висмут противопоказан или недоступен [54].

Еще в 2007 году Tong J. и соавторы провели метаанализ 14 рандомизированных контролируемых исследований, включавший 1671 взрослых и детей, который показал достоверное повышение эффективности эрадикации *H. pylori* при дополнении пробиотиками традиционных схем терапии (74,8% и 83,6%; ОШ 1,84, p=0,0002) и уменьшение частоты побочных эффектов (24,7% – в группе пробиотиков против 38,5% – в группе без пробиотиков (ОШ 0,44, p=0,0001). При этом наибольшее влияние на положительный исход эрадикации *H. pylori* имел прием *L. rhamnosus GG* (ОШ 2,09, p=0,0003) [55].

Позднее, метаанализы, проведенные M. Zhang с соавторами. [56] и M. Lü с соавторами [57], также подтвердили повышение эффективности эрадикации *H. pylori* при добавлении пробиотиков к антибактериальным препаратам и снижение частоты возникновения нежелательных реакций, при этом увеличение количества назначаемых препаратов не ухудшало комплайнс пациентов [56].

В метаанализах S. Li и соавт. (7 РКИ, n=508) [58] и J. Feng и соавт. (29 РКИ, n=3122) [59], проведенных на детской популяции, было также отмечено достоверное повышение частоты эрадикации *H. pylori* при минимальном количестве побочных эффектов в случаях добавления пробиотиков в схемах эрадикационной терапии.

Недавно проведенный метаанализ X. Shi и соавторов (40 РКИ, n=8924) в популяции взрослых пациентов, содержащий детальный анализ влияния пробиотиков на эрадикационную терапию, а также их эффекты при разных сроках назначения по отношению к основному курсу терапии, еще раз убедительно доказал факт, что пробиотики существенно повышают эффективность эрадикации и способствуют снижению частоты побочных реакций. По всему пулу исследований была выявлена более высокая частота эрадикации *H. pylori* в группе с пробиотиками в сравнении с контролем – 81,5 и 71,6% соответственно (ОШ 1,14, p<0,001), а частота побочных эффектов была вдвое меньшей – 18,9 в группах с пробиотиками (в сравнении с 39% соответственно (ОШ 0,47, p<0,001). При этом пробиотические препараты достоверно повышали эффективность эрадикации *H. pylori* как в сочетании со стандартной тройной терапией (ОШ 1,87), так и с квадротерапией (ОШ 1,74). Особенно благоприятно пробиотики действовали в отношении предупреждения диареи (ОШ 0,39, p<0,001), болей в животе (ОР 0,75, p=0,025), тошноты (ОШ 0,585, p<0,001), запоров (ОШ 0,61, p<0,001) и нарушения вкусовой чувствительности (ОШ 0,71, p=0,002) [37].

Анализ отдельных штаммов пробиотиков помимо *Lactobacillus* подтвердил эффективность препаратов на основе *Saccharomyces u Bifidobacterium*. Так, эффективность *S. boulardii* оценивалась в нескольких метаанализах, которые выявили достоверное увеличение шансов на благоприятный исход эрадикации *H. pylori* (на 9–13%), при этом риск развития побочных эффектов снижался на 53–56% [57, 58]. Крупный метаанализ 2019 года, проведенный Zhou B. G. и соавт., объединивший 18 РКИ с участием 3592 пациентов [60] подтвердил положительную роль *S. boulardii* в качестве адъюванта стандартной эрадикационной терапии и положительное

влияние на комплаентность пациентов. При этом убедительные доказательства были получены в отношении влияния на эффективности эрадикации *H. pylori* и снижение частоты побочных эффектов (диареи: RR = 0,33, 95%, ДИ:0,23–0,47 и запора: RR = 0,37, 95%, ДИ:0,23–0,57).

Штамм *Saccharomyces boulardii* имеет обширную доказательную базу и включен в международные и национальные рекомендации по эрадикации *H. pylori* [61,62]. В частности, доказано, что *Saccharomyces boulardii* обладают устойчивостью к антибиотикам, в отличие от бактериальных пробиотиков [60]. Согласно результатам недавнего исследования H. Seddik и соавт. [63], добавление *Saccharomyces boulardii* к схемам эрадикации *H. pylori* приводит к повышению ее уровня на 11%, а применение его на фоне эрадикационной терапии снижает частоту антибиотикоассоциированной диареи на 49%, а также способствует уменьшению риска возникновения таких побочных эффектов, как рвота, тошнота, дискомфорт в эпигастральной области.

Штамм *Bifidobacterium bifidum* также оказался активным против *H. pylori* in vitro, с уровнем ингибирования, достигающим 94% и in vivo на мышиной модели BALB. При этом были получены данные, что этот штамм частично уменьшает повреждение слизистой оболочки желудка, а также снижает коэффициент патогенности *H. pylori* [64].

В исследовании, Islek A и соавт. [65], включавшем 93 ребенка с инфекцией *H. pylori*, была изучена эффективность пробиотической добавки *Bifidobacterium lactis* с инулином на фоне проведения стандартной тройной терапии с лансопразолом. Оказалось, что несмотря на то, что показатели эрадикации инфекции *H. pylori* существенно не различались в группах сравнения, побочные эффекты антибактериальных препаратов были значительно чаще в группе плацебо, чем в группе с синбиотиком (63% и 17% соответственно, p<0,01).

Следует отметить, что противомикробное действие мультиштаммовых пробиотиков сильнее в отношении *H. pylori,* чем моноштаммовых, а их использование более 14 дней повышает шансы на успех эрадикации. Так, *L. acidophilus и B. bifidum* в качестве адьювантов эрадикации *H. pylori* у детей существенно повышали ее благоприятный исход (83,7% против 64,4%, P<0,05) [66].

По данным метаанализа Lü M. и соавт. (13 РКИ, 2306 пациентов), добавление к схеме эрадикации *Lactobacillus* (RR = 1,24, 95% CI: 1,12–1,38, P <0,0001) или мультиштаммовых пробиотиков (RR = 1,12, 95% CI 1,07–1,18, P <0,00001) было одинаково эффективным для улучшения эрадикации *H. pylori* в 7 и 14-дневных схемах, однако добавление только *Lactobacillus* не приводило к значительному снижению общей частоты побочных эффектов [57]. При этом авторы отмечают положительную роль пролонгирования курса пробиотиков как до, так и после назначения антибиотиков для улучшения их переносимости.

Недавнее ретроспективное исследование, проведенное в Италии, включавшее 161 пациента, изучило эффективность добавления к ИПП и антибактериальным препаратам пробиотического продукта, содержащего два штамма: *Bifidobacterium animalis lactis* и *Enterococcus faecium* [67]. Как показали результаты, их назначение в качестве адъювантного режима во время эрадикационной терапии *H. pylori*, а также дополнительная терапия пробиотиками до и после тройной или четырехкомпонентной схем повышает эффективность эрадикации и уменьшает побочные эффекты, такие как рвота, запор, диарея и неприятный привкус во рту. Следует отметить, что единственный метанализ, который не подтвердил улучшение результатов эрадикации *H. pylori* при добавлении пробиотиков на фоне стандартной тройной 14-дневной терапии по сравнению с плацебо (OR 1,44, 95% ДИ: 0,87, 2,39), был проведен китайскими исследователями в 2016 году [68] и включал имевшееся на тот момент 21 рандомизированное контролируемое исследование. Тем не менее, авторы подчеркивали, что пробиотики действительно уменьшали побочные эффекты антибактериальных препаратов (диарею и тошноту).

Зарубежные и российские исследователи, которым принадлежат систематические обзоры и обзоры литературы, посвященные проблемам оптимизации эрадикационной терапии *H. pylori* с помощью пробиотических препаратов, сходятся во мнении, что пробиотики – полезные и эффективные адьюванты, которые нужно шире использовать в клинической практике [34, 69–73]. Учитывая накопленный доказательный опыт, эксперты Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ) [74] и ACG (American Collegy of Gastroenterology) [75] на сегодняшний день допускают возможность добавления определенных пробиотиков к схемам приема антибактериальных препаратов при лечении инфекции *H. pylori,* особенно при неэффективности предыдущих линий, а российские рекомендации по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых принятые в 2020 году, включили три штамма, доказавшие способность повышать эффективность эрадикации: *Lactobacillus rhamnosus, Saccharomyces boulardii u Lactobacillus reuteri* [76].

Несмотря на современные достижения науки и многообещающие результаты применения пробиотических препаратов в схемах эрадикации *H. pylory*, остается много нерешенных вопросов. Прежде всего, это касается возможных фармакокинетических взаимодействий пробиотиков и антибактериальных средств. Так, согласно теории лекарственного синергизма, несколько препаратов, используемых вместе, могут не дать простого эффекта [77], а возможен синергетический или антагонистический эффект [78, 79]. При этом механизм действия комбинации значительно отличается от действия тех же препаратов, действующих индивидуально [77]. До сих пор остается неясным, есть ли синергизм между пробиотиками и антибиотиками и каковы конкретные механизмы их потенциального взаимодействия. Важной проблемой является также устойчивость пробиотиков при одновременном назначении с антибактериальными средствами и в этом отношении выигрывают *Saccharomyces boulardii* [60, 80]. Необходимы также

дополнительные исследования для уточнения продолжительности адъювантной терапии, оптимальной дозы и режима приема.

Таким образом, большинство проведенных исследований и метаанализов демонстрируют преимущества использования пробиотических препаратов в современных схемах эрадикации *H. pylori*, что позволило включить их в клинические рекомендации. Наблюдается повышение эффективности терапии и улучшение ее переносимости за счет нивелирования побочных явлений. Метод оптимизации эрадикационной терапии *H. pylori* с использованием пробиотических штаммов может рассматриваться как наиболее доступный и безопасный, что позволяет добиться оптимального результата. Полученные доказательства следует учитывать при подготовке новых согласительных документов по лечению инфекции *H. pylori*. Перспективным направлением для дальнейших исследований следует считать поиск оптимальной комбинации антибактериальных препаратов и пробиотиков с учетом их синергетического эффекта и индивидуальных особенностей.

Литература | References

1. Sugano K., Tack J., Kuipers E. J., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–67. doi: 10.1136/gutjnl-2015–309252
2. Mezmale L., Coelho L. G., Bordin D., Leja M. Review: epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2020;25 Suppl 1: e12734. doi: 10.1111/hel.12734
3. Nyssen O.P., Perez-Aisa A., Tepes B., et al. Adverse Event Profile During the Treatment of *Helicobacter pylori*: A Real-World Experience of 22,000 Patients From the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *Am J Gastroenterol*. 2021;116(6):1220–1229. doi: 10.14309/ajg.0000000000001246
4. Zamani M., Ebrahimtabar F., Zamani V., et al. 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. Hooi J. K. Y., Lai W. Y., Ng W. K., 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
6. Lazebnik L.B., Vasiliev Yu.V., Shcherbakov P. L., et al. *Helicobacter pylori*: prevalence, diagnosis, treatment. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2010;2:3–7 (In Russ.)

   Лазебник Л. Б., Васильев Ю. В., Щербаков П. Л., Хомерики С. Г., Машарова А. А., Бордин Д. С., Касьяненко В.И, Дубцова Е. А. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;2:3–7.
7. Kurilovich S.A., Reshetnikov O. V., Krotov S. A., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Novosibirsk: 20-year trends. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2017;1:87–88 (In Russ.)

   Курилович С. А., Решетников О. В., Кротов С. А., и др. Распространенность *Helicobacter pylori*-инфекции в Новосибирске: 20-летние тренды. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017;1: 87–88.
8. Zhestkova T.V., Butov M. A., Lymar Yu. Yu,, Papkov SV. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection among population of Ryazan region. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(1):35–40. (In Russ.) doi: 10.23888/PAVL0VJ 201927135–40

   Жесткова Т. В., Бутов М. А., Лымарь Ю. Ю., Папков С. В. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* среди жителей Рязанского региона. Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2019;27(1):35–40. doi: 10.23888/PAVL0VJ201927135–40
9. Bordin D.S., Plavnik R. G., Nevmerzhitskiy V. I., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* among medical workers in Moscow and Kazan according to the 13C-urease breath test. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46 (1):40–49. (In Russ.) doi: 10.18786 / 2072–0505–2018–46–1–40–49

   Бордин Д. С., Плавник Р. Г., Невмержицкий В. И. и др. 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
10. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1995;19 Suppl 1: S37–43. PMID: 7762738.
11. Alfarouk K.O., Bashir A. H.H., Aljarbou A. N., et al. The possible role of *Helicobacter pylori* in gastric cancer and its management. *Front Oncol*. 2019;9:75. doi: 10.3389/fonc.2019.00075
12. Torre L.A., Siegel R. L., Ward E. M., Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends – an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):16–27. doi: 10.1158/1055–9965.EPI-15–0578
13. Nocturne G., Pontarini E., Bombardieri M., Mariette X. Lymphomas complicating primary Sjögren's syndrome: from autoimmunity to lymphoma. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;60(8):3513–21. doi: 10.1093/rheumatology/kez052
14. Maev I.V., Samsonov A. A., Andreev D. N., et al. [Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection]. *Klin Med*. 2013;91(8):4–12. (In Russ.) PMID: 24437177.

   Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Д. Н., Гречушников В. Б., Коровина Т. И. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. Клиническая медицина. 2013;91(8):4–12.
15. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology. Diagnosis, Management. Edited by M. Feldman, L. S. Friedman, L. J. Brandt. 11th ed. 2020.
16. Sugano K., Tack J., Kuipers E. J., 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
17. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Lapina T. L., et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55–70. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–1–55–70

   Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л. и др. Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;(1):55–70. doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–1–55–70

18. Lazebnik L.B., Tkachenko E. I., Abdulganiyeva D. I., et al. VI national guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and *Helicobacter pylori*-associated diseases (VI Moscow agreement). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(2):3–21. (In Russ.).

Лазебник Л. Б., Ткаченко Е. И., Абдулганиева Д. И., и соавт. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017;02(138):3–21.

19. Ivashkin V.T., Maev I. V., Tsar'kov P.V., et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;-30(1):49–70. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–1–49–70

Ивашкин В. Т., Маев И. В., Царьков П. В., и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(1):49–70. doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–1–49–70

20. 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

21. Wang Z., Graham D. Y., Khan A., et al Incidence of gastric cancer in the USA during 1999 to 2013: a 50-state analysis. *Int J Epidemiol*. 2018;47(3):966–975. doi: 10.1093/ije/dyy055

22. de Martel C., Forman D., Plummer M. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(2):219–40. doi: 10.1016/j.gtc.2013.01.003

23. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J. P., et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016–312288

24. Malfertheiner P., Venerito M., Schulz C. *Helicobacter pylori* infection: new facts in clinical management. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(4):605–15. doi: 10.1007/s11938–018–0209–8

25. Murata M., Sugimoto M., Mizuno H., et al. 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/jcm902054314

26. Li B., Lan X., Wang L., et al. 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

27. Maev I.V., Andreev D. N. Molecular genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(8):5–12. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh20178985–12

Маев И. В., Андреев Д. Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. Терапевтический архив. 2017;89(8):5–12.

28. Myllyluoma E., Veijola L., Ahlroos T., et al Probiotic supplementation improves tolerance to *Helicobacter pylori* eradication therapy – a placebo-controlled, double-blind randomized pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(10):1263–72. doi: 10.1111/j.1365–2036.2005.02448.x

29. von Rosenvinge E. C., Song Y., White J. R., et al. Immune status, antibiotic medication and pH are associated with changes in the stomach fluid microbiota. *ISME J*. 2013;7(7):1354–66. doi: 10.1038/ismej.2013.33

30. Ye Q., Shao X., Shen R., et al. Changes in the human gut microbiota composition caused by *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2020;25(4): e12713. doi: 10.1111/hel.12713

31. Li B.Z., Threapleton D. E., Wang J. Y., 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

32. Quigley E.M.M. Prebiotics and probiotics in digestive health. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(2):333–344. doi: 10.1016/j.cgh.2018.09.028

33. 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

34. Homan M, Orel R. Are probiotics useful in *Helicobacter pylori* eradication? *World J Gastroenterol*. 2015;21(37):10644–53. doi: 10.3748/wjg.v21.i37.10644

35. 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

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

36. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al.; European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012; 61(5):646–664. doi: 10.1136/gutjnl-2012–302084

37. 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.0000000000015180

38. N. Şirvan B., K. Usta M., U. Kizilkan N., Urganci N. Are synbiotics added to the standard therapy to eradicate *Helicobacter pylori* in children beneficial? A randomized controlled study. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2017;7(1):17–22. doi: 10.5005/jp-journals-10018–1205

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. Song H.Y., Zhou L., Liu D. Y., 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

41. Fujimura S., Watanabe A., Kimura K., Kaji M. Probiotic mechanism of Lactobacillus gasseri OLL2716 strain against *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol*. 2012;50(3):1134–6. doi: 10.1128/JCM.06262–11

42. Höltzel A., Gänzle M. G., Nicholson G. J., et al. The first low molecular weight antibiotic from lactic acid bacteria: reutericyclin, a new tetramic acid. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2000;39(15):2766–2768. PMID: 10934421.

43. 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

44. Baryshnikova N., Ermolenko E., Svarval A., et al. Enterococcus faecium L-3 in eradication of helicobacter pylori: in-vivo and in-vitro. *Int J Clin Med Microbiol Res Artic Open*. 2017;1(123):1–4. doi: 10.15344/2456–4028/2017/123

45. Saracino I. M., Pavoni M., Saccomanno L., et al. Antimicrobial efficacy of five probiotic strains against *Helicobacter pylori*. *Antibiotics*. 2020;9(5):1–10. doi: 10.3390/antibiotics9050244

46. Zhang C., Zhang H., Yu L., Cao Y. *Helicobacter pylori* dwelling on the apical surface of gastrointestinal epithelium damages the mucosal barrier through direct contact. *Helicobacter*. 2014;19(5):330–42. doi: 10.1111/hel.12138

47. Bordin D.S., Embutnieks Yu.V., Voinovan I. N., Kolbasnikov S. V. The role of probiotics in the treatment of *H. pylori* infection. *Pharmateca*. 2017;(6):65–69. (In Russ.)

    Бордин Д. С., Эмбутниекс Ю. В., Войнован И. Н., Колбасников С. В. Роль пробиотиков в лечении хеликобактерной инфекции. Фарматека.2017;(6):65–69.

48. Marcial G., Villena J., Faller G., Hensel A., de Valdéz G. F. Exopolysaccharide-producing Streptococcus thermophilus CRL1190 reduces the inflammatory response caused by *Helicobacter pylori*. *Benef Microbes*. 2017;8(3):451–461. doi: 10.3920/BM2016.0186

49. Delgado S., Leite A. M., 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. doi: 10.3389/fmicb.2014.00766

50. Wiese M., Eljaszewicz A., Andryszczyk M., et al. Immunomodulatory effects of Lactobacillous plantarum and *Helicobacter pylori* CagA$^+$ on the expression of selected superficial molecules on monocyte and lymphocyte and the synthesis of cytokines in whole blood culture. *J Physiol Pharmacol*. 2012;63(3):217–224. PMID: 22791635.

51. Bordin D.S., Voynovan I. N., Kolbasnikov S. V. Evidence base of lactobacillus reuteri efficacy in the treatment of diseases associated with *Helicobacter pylori*. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2016;(8):82–87. (In Russ.) PMID: 29874441.

    Бордин Д. С., Войнован И. Н., Колбасников С. В. Доказательная база эффективности Lactobacillus reuteri при лечении заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;(8):82–87.

52. Song H., Zhou L., Liu D., et al. 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

53. Dore M.P., Soro S., Rocchi C., et al. Inclusion of Lactobacillus reuteri in the treatment of *Helicobacter pylori* in Sardinian patients: A case report series. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(15): e3411. doi: 10.1097/MD.0000000000003411

54. Dore M.P., Bibbò S., Loria M., et al. Twice-a-day PPI, tetracycline, metronidazole quadruple therapy with Pylera® or Lactobacillus reuteri for treatment naïve or for retreatment of *Helicobacter pylori*. Two randomized pilot studies. *Helicobacter*. 2019;24(6): e12659. doi: 10.1111/hel.12659

55. Tong J.L., Ran Z. H., Shen J., et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25: 155–68. doi: 10.1111/j.1365–2036.2006.03179

56. Zhang M.M., Qian W., Qin Y. Y., et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (14): 4345–57. doi: 10.3748/wjg.v21.i14.4345

57. Lü M., Yu S., Deng J., et al. 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

58. Li S., Huang X. L., Sui J. Z., 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(2):153–161. doi: 10.1007/s00431–013–2220–3

59. Feng J.R., Wang F., Qiu X., 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): 1199–208. doi: 10.1007/s00228–017–2291–6

60. Zhou B.G., Chen L. X., Li B., Wan L. Y., Ai Y. W. Saccharomyces boulardii as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Helicobacter*. 2019;24(5): e12651. doi: 10.1111/hel.12651

61. Szajewska H., Horvath A., 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(9):1069–79. doi: 10.1111/j.1365–2036.2010.04457

62. Szajewska H., Horvath A., Kotodziej M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(12):1237–45. doi: 10.1111/apt.13214

63. Seddik H., Boutallaka H., Elkoti I., et al. Saccharomyces boulardii CNCM I-745 plus sequential therapy for *Helicobacter pylori* infections: a randomized, open-label trial. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(5):639–645. doi: 10.1007/s00228–019–02625–0

64. Chenoll E., Casinos B., Bataller E., et al. Novel probiotic Bifidobacterium bifidum CECT 7366 strain active against the pathogenic bacterium *Helicobacter pylori*. *Appl Environ Microbiol*. 2011;77(4):1335–43. doi: 10.1128/AEM.01820–10

65. Islek A., Sayar E., Yilmaz A., Artan R. Bifidobacterium lactis B94 plus inulin for Treatment of *Helicobacter pylori* infection in children: does it increase eradication rate and patient compliance? *Acta Gastroenterol Belg*. 2015;78(3):282–286. PMID: 26448408.

66. Wang, Yh., Huang, Y. Effect of Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium bifidum supplementation to standard triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication and dynamic changes in intestinal flora. *World J Microbiol Biotechnol*. 2014;30:847–853. doi: 10.1007/s11274–013–1490–2

67. Di Pierro F., Bertuccioli A., Saponara M., Ivaldi L. Impact of a two-bacterial-strain formula, containing Bifidobacterium animalis lactis BB-12 and Enterococcus faecium L3, administered before and after therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2020; 66: 117–123. doi: 10.23736/S1121–421X.19.02651–5

68. Lu C., Sang J., He H., et al Probiotic supplementation does not improve eradication rate of *Helicobacter pylori*

infection compared to placebo based on standard therapy: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:23522. doi: 10.1038/srep23522

69. Kornienko E.A., Minina S.N. Probiotics in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Medical council*. 2015;(14):69–72. (In Russ.)

Корниенко Е. А., Минина С. Н. Пробиотики в лечении инфекции *Helicobacter pylori*. Медицинский совет. 2015;(14):69–72.

70. Ji J., Yang H. Using probiotics as supplementation for *Helicobacter pylori* antibiotic therapy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):1136. doi: 10.3390/ijms21031136

71. Handa O., Naito Y., Osawa M., Murao T., Matsumoto H., Umegaki E., Shiotani A. Nutrients and probiotics: current trends in their use to eradicate *Helicobacter pylori*. *J Clin Biochem Nutr*. 2020;67(1):26–28. doi: 10.3164/jcbn.20–51

72. Zagari R.M., Frazzoni L., Marasco G., et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a clinical practice update. *Minerva Med*. 2021;112(2):281–287. doi: 10.23736/S0026–4806.20.06810-X

73. Ermolenko E.I., Molostova A.S., Gladyshev N.S. Eradication therapy of helicobacteriosis with probiotics, problems, and prospects. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(9):60–72. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-193–9–60–72

Ермоленко Е. И., Молостова А. С., Гладышев Н. С. Эрадикационная терапия хеликобактериоза при помощи пробиотиков: проблемы и перспективы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;(9):60–72. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-193–9–60–72

74. 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

75. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. February 2017. Available at: https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english. Accessed: December 22, 2021.

76. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Abdulganieva D.I., et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and Russian Gastroenterological Association (RGA) for Probiotics in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):76–89. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–2–76–89

Ивашкин В. Т., Маев И. В., Абдулганиева Д. И. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):76–89. doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–2–76–89

77. Hemaiswarya S., Kruthiventi A.K., Doble M. Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases. *Phytomedicine*. 2008;15(8):639–52. doi: 10.1016/j.phymed.2008.06.008

78. Caesar L.K., Cech N.B. Synergy and antagonism in natural product extracts: when 1 + 1 does not equal 2. *Nat Prod Rep*. 2019;36(6):869–888. doi: 10.1039/c9np00011a

79. Brooks B.D., Brooks A.E. Therapeutic strategies to combat antibiotic resistance. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014 Nov 30;78:14–27. doi: 10.1016/j.addr.2014.10.027

80. Neut C., Mahieux S., Dubreuil L.J. Antibiotic susceptibility of probiotic strains: Is it reasonable to combine probiotics with antibiotics? *Med Mal Infect*. 2017;47(7):477–483. doi: 10.1016/j.medmal.2017.07.001