

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ *LACTOBACILLUS REUTERI* ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С *HELICOBACTER PYLORI*

Бордин Д. С.^{1,2}, Войнован И. Н.¹, Колбасников С. В.²

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗ г. Москвы

² ФПДО ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» МЗ России

EVIDENCE BASE OF *LACTOBACILLUS REUTERI* EFFICACY IN THE TREATMENT OF DISEASES ASSOCIATED WITH *HELICOBACTER PYLORI*

Bordin D. S.^{1,2}, Voynovan I. N.¹, Kolbasnikov S. V.²

¹ Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

² Tver States Medical University, Tver, Russian Federation

**Бордин
Дмитрий Станиславович**
Bordin Dmitry S.
d.bordin@mknc.ru

Бордин Дмитрий Станиславович, д.м.н., заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта МКНЦ ДЗМ, профессор кафедры общеврачебной практики (семейной медицины) ФПДО ГБОУ ВПО «Тверской ГМУ» Минздрава России

Войнован Ирина Николаевна — врач-гастроэнтеролог отделения патологии верхних отделов пищеварительного тракта МКНЦ ДЗМ

Колбасников Сергей Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общеврачебной практики (семейной медицины) ФПДО ГБОУ ВПО «Тверской ГМУ» Минздрава России.

Резюме

Helicobacter pylori (HP) — одна из наиболее частых инфекций человека, длительное персистирование которой в желудке способно приводить к развитию ряда заболеваний — хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы и аденокарциномы желудка. В желудке располагается хорошо адаптированное нише-специфическое микробиологическое сообщество, представленное *Lactobacillus*, *Streptococcus* и другими бактериями, которые могут предотвращать развитие патогенных эффектов HP. Использование пробиотиков рассматривается в качестве альтернативы или дополнения к эрадикационной терапии. Среди *Lactobacillus* наиболее перспективными выглядят *Lactobacillus reuteri*, обладающие анти-HP активностью. *L. reuteri* способна вырабатывать мощные антимикробные соединения, такие как реутерин, реутерисин 6 и реутетиклин, метаболиты, подавляющие рост *H. pylori* (летучие жирные кислоты, молочная кислота, перекись водорода и другие), которые способны уменьшать адгезию HP к эпителиоцитам желудка и подавлять рост HP, что ведет к значительному снижению степени обсемененности HP и уменьшению выраженности воспаления слизистой желудка.

Представлены данные об эффективности разных штаммов *L. reuteri* в качестве монотерапии у инфицированных HP без абсолютных показаний к эрадикации, и как дополнительного компонента, повышающего эффективность схем эрадикации.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 132 (8): 82–87

Summary

Helicobacter pylori (HP) — the human infection that persists for a long time in the stomach and can cause chronic gastritis, gastric and duodenal ulcer, MALT-lymphoma, gastric adenocarcinoma.

There is a well-adapted niche-specific microbial community in the stomach represented by *Lactobacillus*, *Streptococcus* and other bacteria. Use of probiotics is considered to be an alternative or supplement to eradication therapy. Among the *Lactobacillus* the most promising is *Lactobacillus reuteri*, who are able to have the anti-HP activity.

L. reuteri produces powerful antimicrobial compounds such as reuterin, reuteritsin 6, reutetsiklin and metabolites that inhibit the growth of HP (volatile fatty acids, lactic acid, hydrogen peroxide, etc.). These compounds could reduce the adhesion of HP to gastric epithelial cells, inhibit growth HP, which leads to a significant reduction in the degree of contamination of HP and the severity of gastric mucosal inflammation.

The data on the effectiveness of *L. reuteri* as monotherapy in patients with HP without absolute indications for eradication, and as an additional component, which increase the effectiveness of eradication are presented.

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 132 (8): 82–87

Helicobacter pylori (HP) относится к наиболее частым инфекциям человека. Распространенность этой инфекции в Москве составляет 60,7–88% [1, 2], в Санкт-Петербурге — 63,6% [3], в Восточной Сибири достигает 90% [4, 5]. Доказана инфекционная природа хронического гастрита [6], длительное течение которого ведет к развитию

атрофического гастрита [7] и ряду последующих изменений слизистой оболочки желудка (каскад Корреа), завершающихся раком [8]. Вот почему HP признана наиболее важным фактором риска рака желудка [9, 10]. В основе лечения и/или профилактики этих заболеваний лежит эрадикация HP.

HP является микроаэрофильной, грамотрицательной, оксидазо- и каталазоположительной спиралевидной бактерией, содержащей много уреазы, которая играет важную роль в обеспечении ее жизнедеятельности, а также в механизме повреждающего действия *HP* на слизистую оболочку. В неблагоприятных условиях (при применении антибактериальных препаратов, активизация факторов иммунитета, изменение pH среды) бактерия может переходить в кокковую форму. При этом утрачиваются поверхностные антигены, жгутики, редуцируется обмен веществ, ферментативная активность и репродуктивная способность, в результате чего бактерия становится менее уязвимой, в том числе и для лекарственных средств [11].

У инфицированных людей концентрация *HP* составляет от 10^4 до 10^7 колониеобразующих единиц (КОЕ) на грамм слизистой оболочки желудка [12]. **Описана зависимость между степенью воспаления и уровнем колонизации желудка *HP*** [13]. Этим объясняется широкий спектр последствий инфицирования. Известно, что *HP* выявляется у 95% больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, у 70–80% больных язвенной болезнью желудка, у 50% пациентов с функциональной диспепсией. Однако, у 70–80% носителей инфекция длительно протекает латентно [14]. Заболевание развивается при сочетании ряда факторов организма человека и *HP*, влияющих на адгезию бактерии к эпителию слизистой оболочки антрального отдела желудка, на ответ организма человека на инфекцию и на развитие воспаления. Существенную роль играют общее состояние иммунитета, состав желудочной слизи, группа крови (BabA, антигены Lewis тип 2 и др.), протеин OMP, адгезины и другие [15].

Геном *HP* содержит 1600 генов [16,17]. Ряд из них (*vacA*, *sagA*, *iceA*, *babA*) ассоциирован с повышенной патогенностью микроорганизма [18]. Показано, что *SagA*⁺ и *VacA*⁺ штаммы *HP* обладают наибольшей адгезивностью, кроме того, отмечено значение адгезинов *Ice A*, *Bab A*, *SabA*, *OipA*. С более выраженным воспалением ассоциированы мутации молекул адгезии *AlpA* и *AlpB* [19].

Эрадикация *HP* строго рекомендована больным язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, МАЛТ-омой желудка, атрофическим гастритом, перенесшим резекцию желудка по поводу рака желудка и при первой степени родства с больным раком желудка, кроме того, эрадикация показана при желании инфицированного *HP* пациента после консультации с доктором [20]. При этом тактика ведения инфицированных *HP* без симптомов или с проявлениями функциональной диспепсии, с хроническим неатрофическим гастритом является предметом дискуссии. Ранее считалось, что у таких пациентов абсолютных показаний к эрадикации *HP* нет. Однако опубликованный в сентябре 2015 г. Киотский консенсус [21] рассматривает хронический гастрит, ассоциированный с *HP* как инфекционное заболевание и рекомендует проведение эрадикации, поскольку устранение *HP* может привести к полному восстановлению слизистой желудка.

Вместе с тем, эксперты признают, что широкое использование антибиотиков в схемах эрадикации

сопряжено со значительными проблемами. Среди них снижение эффективности лечения, обусловленное формированием резистентности *HP* к антибиотикам, применяемым как в схемах антихеликобактерной терапии, так и на популяционном уровне [22,23,24,25]. В Киотском консенсусе отмечена обеспокоенность по поводу негативного влияния эрадикационной терапии на здоровье человека, в частности, учащение аллергии или ожирения, нарушение состава кишечной микробиоты. Кроме того, значительное увеличение потребления антибиотиков в условиях массовой эрадикации *HP* неминуемо приведет к росту резистентности иной опасной микрофлоры, несущей угрозу человеку.

В желудке располагается хорошо адаптированное нише-специфическое микробиологическое сообщество, представленное *Lactobacillus*, *Streptococcus* и другими бактериями. В этом контексте заслуживает внимание патогенетическая роль нарушений микрофлоры при заболеваниях ассоциированных с *HP* [15]. Рассматривают два аспекта: с одной стороны, исходные нарушения микробиоценоза желудка и кишечника могут способствовать развитию этих заболеваний, с другой, длительно существующая инфекция, сопровождающие ее нарушения секреции соляной кислоты, и неудачная эрадикационная терапия predispose к развитию дисбиоза [26]. Так, при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *HP*, дисбиоз кишечника встречается в 90–100% случаев, при хроническом гастродуодените — в 80–100%. У больных с хроническим гастродуоденитом определяется достоверно более высокая степень обсемененности *HP* слизистой оболочки желудка и более выраженный дисбиоз кишечника, чем у «здоровых» носителей инфекции [27].

Вот почему использование пробиотиков рассматривается в качестве альтернативы или дополнения к эрадикационной терапии, или даже в качестве превентивной стратегии [28]. Консенсус «Маастрихт-4» констатировал, что «некоторые пробиотики и пребиотики, добавляемые в схемы эрадикации, демонстрируют многообещающие результаты в снижении частоты побочных эффектов».

Проводятся исследования пробиотических культур различного происхождения. При условии кислотоустойчивости штамма (доказана для *S. boulardii*, *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*), пробиотики могут оказывать прямое антагонистическое действие в отношении *HP*. Описаны следующие механизмы: конкуренция с *HP* за питательные вещества и рецепторы адгезии, выработка метаболитов, подавляющих рост *HP* (летучие жирные кислоты, молочная кислота, перекись водорода, пироглютамат). Многие штаммы вырабатывают антибактериальные субстанции. Некоторые пробиотики, такие как *Lactobacilli* и *Bifidobacteria*, выделяют бактериоцины, которые могут ингибировать рост *HP* и уменьшать адгезию к эпителиоцитам желудка. Помимо этого, пробиотики играют важную роль в стабилизации барьерной функции желудка и уменьшают воспаление слизистой оболочки [29].

Среди пробиотиков наиболее перспективными выглядят *Lactobacillus reuteri*, обладающие

анти-HP активностью [30]. *L. reuteri* — это грамположительная бактерия, которая вырабатывает молочную кислоту и способна существовать в пищеварительном тракте здоровых людей и многих животных. Впервые *L. reuteri* была выделена из фекальных образцов человека в 1960 г. немецким микробиологом Герхардом Рейтером, который отнес эту бактерию к отдельному виду, в дальнейшем эти данные были подтверждены [31]. *L. reuteri* были обнаружены в грудном молоке человека. Было доказано, что штаммы *L. reuteri* в ряде случаев оказывают благоприятное влияние на здоровье, в том числе при коликах у младенцев, желудочных расстройствах у детей и пищевой непереносимости у недоношенных детей [32].

Delgado и соавт. (2015) изучили ряд штаммов *Lactobacillus*, полученных из желудка здоровых людей. Целью этого исследования был поиск штаммов, способных устранить дисбиоз в желудке. Были протестированы функциональные свойства 19 штаммов (9 *Lactobacillus gasseri*, 4 *Lactobacillus reuteri*, 3 *Lactobacillus vaginalis*, 2 *Lactobacillus fermentum* и 1 *Lactobacillus casei*). Оценивались кислотостойкость, толерантность к желчи, адгезия к эпителиальным клеткам, антиоксидантная активность, устойчивость к антибиотикам и влияние на HP. Наилучшие свойства имели два штамма *L. reuteri* — LR32 и LR34, которые продемонстрировали высокую устойчивость, как к кислоте (pH 2,0), так и желчи (4%), значимый антиоксидативный эффект и прямое ингибирующее действие в отношении *H. pylori*, в основе которого выработка бактериоцинов, H_2O_2 и реутерина [28]. Последний обладает антибактериальным эффектом в отношении грамм-отрицательной и грамм-положительной микрофлоры. Антимикробные свойства реутерина (3-гидроксипропионалдегид) обусловлены его возможностью вызывать окислительный стресс в микробах путем модификации тиоловых групп белков и малых молекул. Отмечено, что реутерин воздействует на большое количество клеточных мишеней, в частности на *E. coli* и *Clostridium difficile*. Реутерин вырабатывается в большей степени, когда *L. reuteri* культивируется в среде с высоким уровнем глицерина [33]. Кроме реутерина *L. reuteri* производит такие мощные антимикробные соединения, как реутерицин 6 и реутерицилин. Реутерицилин представляет собой циклическую тетрамовую кислоту, активную в первую очередь, в отношении бактериальной мембраны грамположительных организмов, включая устойчивый к метициллину *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *Clostridium difficile* [34]. Потенциально данные эффекты могут способствовать снижению частоты повреждения микробиоты кишечника в условиях антибактериальной терапии и профилактики антибиотик-ассоциированной диареи. Так, недавно опубликованный мета-анализ показал возможность применения *L. reuteri* DSM 17938 при лечении диареи у детей. Было показано, что в терапевтических дозах *L. reuteri* уменьшают длительность диареи и увеличивает шанс на выздоровление. Кроме того, профилактический прием уменьшает риск внебольничной диареи у здоровых детей [35].

Отмечено, что *L. reuteri* уменьшают адгезию HP к эпителиоцитам желудка, обладают антиоксидантной активностью, играют важную роль в стабилизации барьерной функции желудка и уменьшают воспаление слизистой оболочки [28]. Описано ингибирующее действие на HP *L. reuteri* ATCC55730 [30]. Доказана уникальная способность *L. reuteri* DSMZ 17648 специфично связываться с клетками HP, образуя ко-агрегаты, которые выводятся из организма естественным путем, в результате чего происходит снижение уровня колонизации HP в желудке [36].

В последнее время проводятся исследования эффективности *L. reuteri* при лечении HP ассоциированных заболеваний, как в качестве монотерапии, так и дополнительного компонента схем эрадикационной терапии. Изучается способность *L. reuteri* снижать степень обсеменения HP, уменьшать выраженность воспаления слизистой желудка, повышать эффективность и предотвращать нежелательные явления антихеликобактерной терапии, в том числе антибиотико-ассоциированную диарею.

Mehling H. и соавт. (2013) в ходе слепого плацебо-контролируемого исследования у лиц, инфицированных *H. pylori*, без клинических симптомов заболеваний, показали, что на фоне приема высушенных клеток *L. reuteri* DSMZ 17648 происходило существенное снижение уровня колонизации желудка HP. Уровень обсемененности HP определялся с помощью ^{13}C -уреазного дыхательного теста (^{13}C -УДТ) до и через 14 дней приема препарата. Значительное снижение уровня обсемененности HP было выявлено в группе получавших *L. reuteri* DSMZ 17648 (ежедневная доза 2×10^{10} нежизнеспособных клеток в два приема — после завтрака и ужина), но не в группе плацебо. Ответ был значительно более выражен при высокой исходной степени обсемененности HP [36].

По данным плацебо-контролируемого исследования, проведенного Holz и соавт. (2015) у бессимптомных инфицированных HP (47 пар близнецов и 34 лиц, инфицированных HP), в группе принимавших *L. reuteri* DSMZ 17648 было отмечено выраженное снижение показателя ^{13}C -УДТ ($-4,9 \pm 7,8$, в группе плацебо $-0,6 \pm 5,3$, $p=0,026$), отражавшее уменьшение обсемененности желудка HP. Препарат так же назначался в два приема — после завтрака и ужина [37].

В Московском клиническом научно-практическом центре проведено исследование эффективности и безопасности двух режимов 28-дневной монотерапии *L. reuteri* DSMZ 17648 (средство Хелинорм) у пациентов инфицированных HP, не имеющих абсолютных показаний для эрадикационной терапии. Больные 1-й группы ($n=29$) получали Хелинорм по 200 мг 1 раз в день с приемом пищи, больные 2-й группы ($n=29$) — по 200 мг 2 раза в день. Уровень колонизации HP слизистой оболочки желудка оценивался по данным ^{13}C -УДТ, который проводился до начала лечения, на 14-й день и по завершении приема *L. reuteri* DSMZ 17648. Степень и стадия гастрита оценивались по данным морфологического исследования по системе OLGA до начала и по завершении терапии.

Отмечено дозозависимое влияние *L. reuteri*: при приеме 1 раз в день положительная динамика обсемененности *HP* отмечена в 56,5% случаев, при двукратном — в 70,4% случаев. При двукратном приеме Хелинорм наблюдалось достоверное снижение среднего показателя обсемененности *HP* ($12,2 \pm 7,3\%$, после лечения $7,9 \pm 6,6\%$, $p=0,02$). На фоне монотерапии отмечена положительная динамика проявлений диспепсии, как снижение доли больных с симптомами, так и уменьшение их интенсивности. Независимо от кратности приема уменьшение степени воспаления по системе OLGA наблюдалось в 25–28,6% наблюдений [38].

Накапливается доказательная база эффективности применения *L. reuteri* в качестве дополнительного компонента эрадикационной терапии, повышающего эффективность и снижающего частоту нежелательных явлений.

Так, в ходе двойного слепого плацебо контролируемого исследования изучалась эффективность *L. reuteri* ATCC 55730. Больные первой группы ($n=20$) получали *L. reuteri* ATCC 55730 по 1 таблетке два раза в день в течение 28 дней до начала последовательной эрадикационной терапии, вторая группа ($n=20$) — плацебо. После этого оценивалась динамика обсеменения *HP* с помощью ^{13}C -УДТ. В группе получавших *L. reuteri* отмечено снижение уреазной активности с $33,8 \pm 15\%$ до $27,3 \pm 12,1\%$ ($p<0,05$), в группе плацебо динамика отсутствовала — $35,8 \pm 15\%$ против $37,3 \pm 16,2\%$ ($p<0,8$). После этого пациенты обеих групп получали последовательную терапию (рабепразол 20 мг $\times$ 2 раза в день и амоксициллин 1000 мг $\times$ 2 раза в день — 5 дней, затем рабепразол 20 мг $\times$ 2 раза в день плюс кларитромицин 500 мг $\times$ 2 раза в день и тинидазол 500 мг $\times$ 2 раза в день — 5 дней). При контроле эффективности через 4 недели после окончания терапии по данным ^{13}C -УДТ эффективность эрадикации достоверно не отличалась: 88% в первой группе, 82% — во второй ($p<0,8$). Однако, в первой группе было выявлено значимое межгрупповое отличие в приросте качества жизни (опросник GSRS) и было зафиксировано меньше побочных эффектов, таких как вздутие живота, расстройство стула, чем в группе плацебо [39].

Efrati и соавт. (2012) изучали роль *L. reuteri* ATCC55730 в последовательной схеме терапии по сравнению с тройной схемой. 90 пациентов были разделены на 4 группы. Пациенты 1-й группы ($n=19$) получали 7-ми дневную тройную терапию (ИПП, кларитромицин, амоксициллин или метронидазол) в сочетании с *L. reuteri*. 11 пациентов 2-й группы получали тройную терапию, после завершения которой — *L. reuteri*. Больные 3-й группы ($n=32$) и 4-й группы ($n=32$) получали последовательную схему (ИПП, амоксициллин в течение 5-ти дней, ИПП, кларитромицин и тинидазол в течение следующих 5-ти дней). При этом пациенты 3-й группы принимали *L. reuteri* во время, а в 4-й — после окончания эрадикационной терапии. Контроль эрадикации осуществлялся через 4 недели после окончания терапии с помощью ^{13}C -УДТ. Эффективность эрадикации была выше в группах больных, получавших последовательную схему терапии (88% против 63%, $p=0,01$). Прием *L. reuteri* ATCC55730 не оказал влияния на эффективность эрадикации

как в группе тройной, так и последовательной терапии. Также не было отмечено разницы в частоте развития нежелательных явлений [40].

В ходе двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования, проведенного в Египте, изучалась частота эрадикации при добавлении *L. reuteri* (комбинация *L. reuteri* SM 17938 и *L. reuteri* ATCC PTA 6475, 10^8 КОЕ) к стандартной тройной терапии. 70, ранее не леченых пациентов, были рандомизированы на две группы. Назначалась стандартная тройная терапия (Омепразол 40 мг/сут, Амоксициллин 2000 мг/сут, Кларитромицин 1000 мг/сут) в течение 2-х недель. Больные первой группы получали *L. reuteri*, второй группы — плацебо. Было показано, что добавление *L. reuteri* повышает эффективность 14-дневной тройной схемы эрадикации на 8,6% (74,3% против 65,7% в группе плацебо, $p=0,603$), уменьшает частоту нежелательных явлений, прежде всего, нарушения вкуса и диареи ($p=0,002$), дает значимое межгрупповое отличие в приросте качества жизни (опросник GSRS) и уменьшение выраженности воспаления [41].

В другом клиническом исследовании, проведенном в Италии, изучалась роль *L. reuteri* DSM 17938 (10^8 КОЕ) как дополнение к схеме эрадикации. В исследование было включено 45 пациентов, которые получали тройную терапию (пантопразол 40 мг/сут, метронидазол 1000 мг/сут, и тетрациклин 1000 мг/сут) в течение 10 дней, с добавлением *L. reuteri* один раз в день в течение 20 дней. *HP* выявляли гистологическим методом / или ^{13}C -УДТ / или определением антигена в стуле. Контроль эффективности терапии был оценен через 4 недели после терапии ^{13}C -УДТ и/или по анализу кала на антиген *HP*. Все пациенты завершили лечение. Показатель эрадикации составил 42/45 (93,3%; 95% ДИ 85–99%). Было отмечено минимальное количество побочных эффектов. Полученные данные оказались сопоставимы с результатами ранее проведенных исследований, оценивавших эффективность висмутсодержащей квадротерапии в течение 14 дней — эрадикация 98%. [42].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании изучалась эффективность добавления пробиотического препарата (комбинация *L. reuteri* DSM 17938 и *L. reuteri* ATCC PTA 6475) к схеме эрадикации второй линии с левофлоксацином. 1-я группа (50 человек) получала *L. reuteri*, вторая (50 человек) — плацебо. Препарат назначался до назначения эрадикационной терапии, во время и после лечения. Было отмечено снижение уреазной активности по ^{13}C -УДТ на 13% у пациентов группы, получавшей *L. reuteri* до начала эрадикационной терапии, при этом в контрольной группе уреазная активность увеличилась на 4%. Контроль эрадикации проводился ^{13}C -УДТ через 8 недель после завершения терапии. Добавление *L. reuteri* увеличило ее эффективность на 9,1% (75% против 65,9% ($p=NS$), отношение шансов: 1,5). У принимавших *L. reuteri* было значительно меньше побочных эффектов по сравнению с плацебо (40,9% против 62,8%, $p<0,04$). Однако, прирост качества жизни (опросник GSRS) был выше в группе плацебо ($6,8 \pm 2,9$ против $4,0 \pm 3,1$; $p<0,01$). Интересны данные о том, что в группе *L. reuteri* реже наблюдались аномальные значения уровня гастрина (G17) 12%

против 28% ($p < 0,02$), это может свидетельствовать о противовоспалительном эффекте пробиотика [43].

В другом рандомизированном клиническом исследовании оценивалось влияние *L. reuteri* ATCC55730 на эффективность терапии второй линии (эзомепразол 40 мг/сут, левофлоксацин 1000 мг/сут, амоксицилин 2000 мг/сут — 7 дней). В исследование было включено 90 пациентов. В группе больных, получавших указанное лечение в комбинации с *L. reuteri* эффективность составила 80% против 60% в группе плацебо ($p = 0,038$). Мультивариативный анализ показал, что *L. reuteri* являются фактором, обеспечивающим эффективность эрадикации: OR = 3,055 (95% ДИ 1,146–8,150, $p = 0,026$). У больных, получавших *L. reuteri*, значимо снижалась частота нежелательных явлений, прежде всего, тошноты ($p < 0,001$) и диареи ($p < 0,004$) [44].

Таким образом, большинство проведенных исследований демонстрируют преимущества добавления *L. reuteri* к схемам эрадикации *H. pylori*. Наблюдается повышение эффективности терапии, уменьшение количества и выраженности побочных эффектов. Гетерогенность представленных результатов может быть объяснена использованием разных штаммов *L. reuteri*. Уникальные свойства *L. reuteri* DSMZ 17648, образующих ко-агрегаты *H. pylori*, определяют перспективность оценки влияния этого штамма на эффективность и частоту нежелательных явлений схем эрадикации. В настоящее время двукратный прием препарата на основе этого штамма *L. reuteri* может быть рекомендован в качестве монотерапии у пациентов, инфицированных *H. pylori*, не имеющих абсолютных показаний к проведению эрадикации.

Литература

1. Лазебник Л. Б., Васильев Ю. В., Щербakov П. Л., Хоменко 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.
2. Герман С. В., Зыкова И. Е., Модестова А. В., Ермаков Н. В. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы. РЖГГК 2010;2:25–30
3. Барышникова Н. В., Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П. Современные аспекты состояния проблемы *Helicobacter pylori* — ассоциированных заболеваний / в книге Гастроэнтерология. Болезни взрослых / под общ. ред. Л. Б. Лазебника, П. Л. Щербакова. — М.: МК, 2011 — С. 103.
4. Цуканов В. В., Хоменко О. В., Ржавичева О. С., Буторин Н. Н., Штыгашева О. В., Маады А. С., Бичурин Т. Б., Амелчугова О. С. Распространенность *Helicobacter pylori* и ГЭРБ у монголоидов и европеоидов восточной Сибири. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009;19(3):38–41.
5. Решетников О. В., Курилович С. А., Кротов С. А., Кротова В. А. Хеликобактерная инфекция в сибирских популяциях. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2010;2:88–93.
6. Бордин Д. С., Машарова А. А., Хоменко С. Г. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2012;5:99–106
7. Sakaki N, Kozawa H, Egawa N, Tu Y, Sanaka M. Ten-year prospective follow-up study on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and progression of atrophic gastritis, particularly assessed by endoscopic findings. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16 Suppl 2:198–203
8. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. Am. J. Surg. Pathol. 1995;19 Suppl 1: S37–43
9. IARC *Helicobacter pylori* Working Group (2014). *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No. 8). Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php>
10. Бордин Д. С., Бяхов М. Ю., Федюленкова Л. В. «Серологическая биопсия» и скрининг рака желудка. Злокачественные опухоли 2014;2(9):30–36.
11. Williams C. L. *Helicobacter pylori*: bacteriology and laboratory diagnosis // J Infect 1997. — Vol. 34. — P. 1–5.
12. Atherton JC, Tham KT, Peek Jr RM, Cover TL, Blaser MJ. Density of *Helicobacter pylori* infection in vivo as assessed by quantitative culture and histology. JID 1996;174: 552–556.
13. Stolte M, Stadelmann O, Bethke B, Burkard G. Relationships between the degree of *Helicobacter pylori* colonisation and the degree and activity of gastritis, surface epithelial degeneration and mucus secretion. Z Gastroenterol 1995; 33: 89–93.
14. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med. 2010 5;363(6):595–596.
15. Sgouras DN, Trang TT, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. Helicobacter. 2015;20 Suppl 1:8–16. doi: 10.1111/hel.12251. Review.
16. Alm R. A., Ling L. — S. L., Moir D. T. et al. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Nature 1999;397(6715):176–180. 60.
17. Tomb J. F., White O., Kerlavage A. R. et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Nature., 1997;388(6642):539–547.
18. Lu H., Yamaoka Y., Graham D. Y. *Helicobacter pylori* virulence factors: facts and fantasies. Curr. Opin. Gastroenterol. 2005;21:653–659.
19. Delahay R., Ruge M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2012;17(Suppl 1):9–15.
20. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012;61:646–664.
21. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut. 2015;64(9):1353–67.
22. Megraud F., Coenen S, Versporten A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut 2013;62(1):34–42.
23. Graham D. Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. Gut 2010;59(8):1143–1153.
24. Wang B, Lv ZF, Wang YH, Wang H, Liu XQ, Xie Y, Zhou XJ. Standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2014;20(40):14973–85.

25. McNicholl A.G., Tepes B., Gasbarrini A., et al. Pan-European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg): Interim analysis of first- and second-line treatments. *Gastroenterology* 2016; 150(4): S875-S876.
26. Бордин Д. С., Колбасников С. В., Кононова А. Г. Войнован И. Н. Роль пробиотиков в лечении заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. *Врач* 2015;3:23–27
27. Ткаченко Е. И., Барышникова Н. В., Успенский Ю. П., Авалуева Е. Б. Хеликобактериоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: биологические и клинические проблемы сосуществования. *Вестник Санкт-Петербургской государственной академии им. И.И. Мечникова*. 2008;3(28):115–120
28. Delgado S, Leite AM, Ruas-Madiedo P, Mayo B. Probiotic and technological properties of *Lactobacillus* spp. strains from the human stomach in the search for potential candidates against gastric microbial dysbiosis. *Front Microbiol*. 2015;5:766.
29. Lesbros-Pantoflickova D., Corthesy-Theulaz I., Blum A. L. *Helicobacter pylori* and probiotics. *J. Nutr*. 2007;137(8):812S-818S.
30. Francavilla R, Lionetti E, Castellana SP, Magistà AM, Maurogiovanni G, Bucci N, De Canio A, Indrio F, Cavallo L, Ierardi E, Miniello VL. Inhibition of *Helicobacter pylori* infection in humans by *Lactobacillus reuteri* ATCC55730 and effect on eradication therapy: a pilot study. *Helicobacter*. 2008;13(2):127–34.
31. Molin G, Jeppsson B, Johansson M-L, et al. Numerical taxonomy of *Lactobacillus* spp. associated to healthy and diseased mucosa of the human intestines. *J Appl Microbiol* 1993;74:314–23.
32. Saulnier DM, Santos F, Roos S, Mistretta TA, Spinler JK, Molenaar D, Teusink B, Versalovic J. Exploring metabolic pathway reconstruction and genome-wide expression profiling in *Lactobacillus reuteri* to define functional probiotic features. *PLoS One*. 2011;6(4): e18783.
33. Schaefer L, Auchtung TA, Hermans KE, Whitehead D, Borhan B, Britton RA. The antimicrobial compound reuterin(3-hydroxypropionaldehyde) induces oxidative stress via interaction with thiol groups. *Microbiology*. 2010;156(Pt 6):1589–99. doi: 10.1099/mic.0.035642–0.
34. Hölzel A, Gänzle MG, Nicholson GJ, Hammes WP, Jung G. The First Low Molecular Weight Antibiotic from Lactic Acid Bacteria: Reutericyclin, a New Tetramic Acid. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2000 4;39(15):2766–2768.
35. Urbańska M, Gieruszcak-Bialek D, Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 May;43(10):1025–34. doi: 10.1111/apt.13590.
36. Mehling H., Busjahn A. Non-Viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) as a New Approach to *Helicobacter pylori* Control in Humans. *Nutrients* 2013;5:3062–3073
37. Holz C, Busjahn A, Mehling H, Arya S, Boettner M, Habibi H, Lang C. Significant Reduction in *Helicobacter pylori* Load in Humans with Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSM17648: A Pilot Study. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2015;7(2):91–100.
38. Бордин Д. С., Войнован И. Н., Хомерики С. Г., Янова О. Б., Ким В. А., Быстровская Е. В., Шишин К. В. Эффективность и безопасность *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *Helicobacter pylori*. *Лечащий врач* 2016;5:106–110
39. Francavilla R, Lionetti E, Castellana SP, Magistà AM, Maurogiovanni G, Bucci N, De Canio A, Indrio F, Cavallo L, Ierardi E, Miniello VL. Inhibition of *Helicobacter pylori* infection in humans by *Lactobacillus reuteri* ATCC55730 and effect on eradication therapy: a pilot study. *Helicobacter*. 2008;13(2):127–34.
40. Efrati C, Nicolini G, Cannaviello C, O'Sed NP, Valabrega S. *Helicobacter pylori* eradication: sequential therapy and *Lactobacillus reuteri* supplementation. *World J Gastroenterol*. 2012;18(43):6250–4.
41. Emara MH, Mohamed SY, Abdel-Aziz HR. *Lactobacillus reuteri* in management of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Ther Adv Gastroenterol* 2014;7(1):4–13
42. Dore MP, Soro S, Rocchi C, Loria MF, Bibbò S, Pes GM. Inclusion of *Lactobacillus Reuteri* in the Treatment of *Helicobacter pylori* in Sardinian Patients: A Case Report Series. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(15): e3411.
43. Francavilla R, Polimeno L, Demichina A, Maurogiovanni G, Principi B, Scaccianoce G, Ierardi E, Russo F, Riezzo G, Di Leo A, Cavallo L, Francavilla A, Versalovic J. *Lactobacillus reuteri* strain combination in *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol* 2014;48(5):407–13 doi: 10.1097/MCG.0000000000000007
44. Ojetti V, Bruno G, Ainora ME, Gigante G, Rizzo G, Roccarina D, Gasbarrini A. Impact of *Lactobacillus reuteri* Supplementation on Anti-*Helicobacter pylori* Levofloxacin-Based Second-Line Therapy. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:740381