

Значение *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*

(Обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 28 февраля 2018 г.)

В.Т. Ивашкин¹, О.П. Алексеева², А.Ю. Барановский³, Е.К. Баранская¹, Е.В. Белобородова⁴, Т.А. Колесова⁵, Н.В. Корочанская⁶, К. Ланг⁷, Т.Л. Лапина¹, И.В. Маев⁸, М.В. Мокшина⁹, Д.Л. Непомнящих¹⁰, Е.В. Онучина¹¹, Р.Г. Сайфутдинов¹², Т.Н. Свиридова¹³, В.И. Симаненков¹⁴, А.В. Ткачев¹⁵, А.С. Трухманов¹, Л.П. Фаизова¹⁶, И.Б. Хлынов¹⁷, О.В. Хлынова¹⁸, А.А. Шептулин¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²ГБУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» Минздрава Нижегородской области, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Российская Федерация

⁵ Клиническая больница им. В.Д. Середавина, г. Самара, Российская Федерация

⁶ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар, Российская Федерация

⁷Organobalance GmbH, Технический университет, г. Берлин, Германия

⁸ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

⁹Тихоокеанский государственный медицинский университет, Институт терапии и инструментальной диагностики, г. Владивосток, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация

¹¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, г. Иркутск, Российская Федерация

¹²«Казанская государственная медицинская академия» — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань, Российская Федерация

¹³ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Российская Федерация

¹⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁵ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

¹⁶ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация

¹⁷ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

¹⁸ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера», г. Пермь, Российская Федерация

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: tatlapina@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Lapina Tatyana L. — MD, lecturer, chair of internal diseases propedeutics, Sechenov University. Contact information: tatlapina@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1

Поступила: 04.05.2018 / Received: 04.05.2018

The Role of *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 for *Helicobacter pylori* eradication therapy

(Review of literature and advisory council resolution, February 28, 2018)

V.T. Ivashkin¹, O.P. Alekseyeva², A.Yu. Baranovsky³, Ye.K. Baranskaya¹, Ye.V. Beloborodova⁴, T.A. Kolesov⁵, N. V. Korochanskaya⁶, K. Lang⁷, T.L. Lapina¹, I.V. Mayev⁸, M. V. Mokshina⁹, D. L. Nepomnyashchy¹⁰, Ye.V. Onuchina¹¹, R.G. Sayfutdinov¹², T.H. Sviridova¹³, V.I. Simanenkova¹⁴, A.V. Tkachev¹⁵, A.S. Trukhmanov¹, L.P. Faizova¹⁶, I.B. Khlynov¹⁷, O.B. Khlynova¹⁸, A.A. Sheptulin¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

² Semashko Nizhny Novgorod regional clinical hospital, Ministry of healthcare of the Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, Russian Federation

³ St. Petersburg University, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

⁵ Seredavin Samara regional clinical hospital, Samara, Russian Federation

⁶ Kuban state medical University, Regional hospital No. 2 of Ministry of healthcare of Krasnodar Kray, Krasnodar, Russian Federation

⁷ Organobalance GmbH, Technical university, Berlin, Germany

⁸ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁹ Pacific state medical university, Institute of of internal diseases and instrumental diagnostics, Vladivostok, Russian Federation

¹⁰ Novosibirsk state medical university, Novosibirsk, Russian Federation

¹¹ Irkutsk state medical academy of postgraduate education, Irkutsk, Russian Federation

¹² Kazan state medical academy, Kazan, Russian Federation

¹³ Burdenko Voronezh state medical university, Voronezh, Russian Federation

¹⁴ Mechnikov Northwest state medical university, St. Petersburg, Russian Federation

¹⁵ Rostov state medical university, Rostov-on-Don, Russian Federation

¹⁶ Bashkir state medical university, Ufa, Russian Federation

¹⁷ Ural state medical university, Yekaterinburg, Russian Federation

¹⁸ Vagner Perm state medical university, Perm, Russian Federation

Цель обзора. Проанализировать возможности применения *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 (Pylopass™) в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*.

Основные положения. Эрадикационную терапию инфекции *H. pylori* рассматривают в качестве одной из возможных сфер клинического применения пробиотиков. Установлено, что определенные пробиотики эффективны в снижении частоты возникновения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта при проведении эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, а также могут оказывать положительное влияние собственно на эрадикацию *H. pylori*. Штамм *L. reuteri* DSM17648, отобранный из более чем 700 диких штаммов *Lactobacillus* spp, обладает селективной способностью проявлять адгезию к *H. pylori in vivo* в среде желудка. Коагрегаты штамма *L. reuteri* DSM17648 с различными штаммами и серотипами *H. pylori* формируются *in vivo* и *in vitro*. Показано, что лиофилизат данного штамма (Pylopass™) также блокирует адгезию *H. pylori* к эпителиоцитам. В клинических исследованиях продемонстрированы влияние Pylopass™ на колонизацию *H. pylori* слизистой оболочки желудка с помощью дыхательного теста с мочевиной, меченой ¹³C, а также увеличение эрадикации *H. pylori* при его добавлении к тройной терапии.

Заключение. Необходимо дальнейшее изучение возможностей комбинирования Pylopass™ с различными режимами эрадикационной терапии *H. pylori*, в том числе в мультицентровых рандомизированных контролируемых исследованиях, для оценки оптимальных сочетаний с антибиотиками, длительности терапии, частоты возникновения нежелательных явлений. Изучение значения

Aim of review. To analyze the options of application of *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 (Pylopass™) within *Helicobacter pylori* eradication.

Summary. *H. pylori* eradication therapy is considered as one of the optional spheres for clinical application of probiotic medications. According to available data certain strains of probiotics are effective in decreasing of gastrointestinal adverse effects rates, associated with eradication therapy while the other can potentiate the efficacy of *H. pylori* eradication itself. *L. reuteri* strain DSM17648 which was chosen from over 700 wild-type strains of *Lactobacillus* spp. possess the ability for selective adhesion to *H. pylori* in vivo in the gastric media. DSM17648 strain of *L. reuteri* form coaggregates with various *H. pylori* strains and serotypes both in vivo and in vitro. It was revealed that lyophilizate of this strain (Pylopass™) blocks adhesion of *H. pylori* to epithelial cells as well. Clinical trials demonstrate the effect of Pylopass™ on gastric mucosa colonization by *H. pylori* according to the ¹³C urea breath test data and as well the increase in *H. pylori* eradication rate when the product is added to the triple therapy modes.

Conclusion. Potential of Pylopass™ combination to various *H. pylori* eradication therapy modes is a subject of further multicenter randomized clinical trials for assessment of optimal combination to antibiotic drugs, treatment duration and adverse effect rates. The value of monotherapy by this metabiotic at chronic *H. pylori*-associated gastritis is a subject of further studies.

Key words: *Lactobacillus reuteri*, probiotic, metabiotic, *Helicobacter pylori*.

монотерапии этим метабитиком при хроническом *H. pylori*-ассоциированном гастрите служит предметом дальнейших исследований.

Ключевые слова: *Lactobacillus reuteri*, пробиотик, метабитик, *Helicobacter pylori*.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Алексеева О.П., Барановский А.Ю., Баранская Е.К., Белобородова Е.В., Колесова Т.А., Корочанская Н.В., Ланг К., Лапина Т.Л., Маев И.В., Мокшина М.В., Непомнящих Д.Л., Онучина Е.В., Сайфутдинов Р.Г., Свиридова Т.Н., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Трухманов А.С., Фаизова Л.П., Хлынов И.Б., Хлынова О.В., Шептулин А.А. Значение *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* (обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 28 февраля 2018 г.). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(3):33-38
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-33-38

For citation: Ivashkin V.T., Alekseyeva O.P., Baranovsky A.Yu., Baranskaya Ye.K., Beloborodova Ye.V., Kolesov T.A., Korochanskaya N.V., Lang K., Lapina T.L., Mayev I.V., Mokshina M.V., Nepomnyashchy D.L., Onuchina Ye.V., Sayfutdinov R.G., Sviridova T.H., Simanenkov V.I., Tkachev A.V., Trukhmanov A.S., Faizova L.P., Khlynov I.B., Khlynova O.B., Sheptulin A.A. The Role of *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 *Helicobacter pylori* eradication therapy (review of literature and advisory council resolution, February 28, 2018). Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(3):33-38
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-33-38

28 февраля 2018 г. под председательством президента Российской гастроэнтерологической ассоциации академика РАН В.Т. Ивашкина состоялось заседание Экспертного совета, посвященного анализу значения *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 (Pylorpass™) в эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.

Консенсус «Маастрихт V» Европейской группы по изучению *Helicobacter* и микробиоты (European *Helicobacter* and Microbiota Study Group – EHMSG) впервые в истории этих авторитетных согласительных документов включает специальный раздел, озаглавленный «*H. pylori* и микробиота желудка» [1]. Наряду с констатацией признания существования микробиоты желудка рассмотрены два ключевых вопроса, касающиеся применения пробиотиков в эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. В первую очередь отмечено, что лишь определенные пробиотики вызывают снижение частоты возникновения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта при проведении эрадикационной терапии *H. pylori*. Конкретные штаммы следует отбирать только на основании доказанной клинической эффективности. Эксперты оценили уровень доказательности этого положения как средний, а степень рекомендации как высокую. В качестве второго положения, определяющего значение пробиотиков в антигеликобактерной терапии, констатируется, что определенные пробиотики могут оказывать положительное влияние на эрадикацию *H. pylori* (уровень доказательности очень низкий, степень рекомендации слабая) [1].

В Практических рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации «Пробиотики и пребиотики» эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* рассматривается в качестве одной

из сфер клинического применения бактериальных препаратов [2].

В «Рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых» (редакция 2018 г.) включение пробиотика, в том числе комбинированного пробиотика, содержащего *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. rhamnosus*, в состав эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* отмечено как мера по оптимизации такого лечения, которая приводит к повышению его эффективности и снижению частоты возникновения нежелательных явлений, включая развитие *C. difficile*-ассоциированной болезни [3]. В качестве обоснования такой позиции представлены данные систематических обзоров и мета-анализов, в большинстве которых сделан вывод об эффективности применения пробиотиков в сочетании с эрадикационной терапией *H. pylori* в отношении увеличения процента эрадикации и снижения частоты возникновения нежелательных явлений [4–12].

Представляется, что один из ключевых вопросов рассматриваемой проблемы – любой ли бактериальный препарат обладает свойствами, необходимыми при проведении антигеликобактерной терапии. В мета-анализе, проведенном L.V. McFarland и соавт. [11] по итогам оценки 19 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием 2730 больных при использовании мультиштаммовых и мультивидовых пробиотиков для эрадикации *H. pylori*, были доказаны улучшение результатов эрадикации (для 4 из изученных пробиотиков), снижение частоты возникновения нежелательных явлений (для 5 пробиотиков) и частоты развития антибиотик-ассоциированной диареи (для 3 пробиотиков).

Таким образом, на основании этих данных можно сделать вывод, что положительными свойствами обладают не все пробиотические средства. Эта же группа исследователей в мета-анализе, посвященном изучению эффективности одноштабмовых пробиотиков, установила, что в целом они были эффективны в отношении эрадикации *H. pylori* [pRR = 1.10, 95%CI: 1,06–1,14; число больных, которых необходимо лечить (NNT)14], однако не все одноштабмовые пробиотики оказались действенными по данному показанию. Выбор конкретного пробиотического штамма определял результаты терапии [12].

В Практических рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации «Пробиотики и пребиотики» подчеркнуто, что назначение пробиотиков в клинической практике должно основываться на связи специфических штаммов с заявленными эффектами, доказанными в РКИ. Некоторые механизмы активности пробиотиков и пребиотиков, вероятно, являются общими для различных штаммов, видов и даже типов, но у некоторых штаммов имеются уникальные качества, которые могут отвечать за определенные эффекты, в том числе антимикробные [2]. Очень важно использовать общепринятые обозначения штаммов для пробиотиков, так как самым надежным доказательством их действия служит связь положительных влияний со специфическими штаммами или комбинацией штаммов в эффективной дозировке [2].

Интерес к изучению значения *L. reuteri* в антигеликобактерной терапии основан на особых свойствах этого микроорганизма. *L. reuteri* продуцирует вещества с антимикробным действием — реутерин, реутеринин и реутеринциклин (последний, правда, не оказывает влияния на грамотрицательные микроорганизмы). Эта бактерия, с одной стороны, ингибирует связывание *H. pylori* с предполагаемыми рецепторами гликолипидной природы, с другой — конкурирует с *H. pylori* за связывание с ганглиотетраозилдиглицеридом и сульфатидом [13]. Штаммы *L. reuteri*, культивированные из гастробиоптатов и желудочного сока здоровых лиц, в опытах *in vitro* продемонстрировали способность к адгезии к эпителиоцитам желудка человека [14]. Не все виды *Lactobacillus* spp, полученные от здоровых добровольцев, подавляли рост штамма *H. pylori* DSM10242 в специальной микробиологической среде, например *L. gasserii* не продемонстрировала антимикробных свойств. Важно отметить, что максимальный (~75%) ингибирующий эффект в отношении *H. pylori* был продемонстрирован двумя штаммами *L. reuteri*, причем даже после нейтрализации супернатанта, что исключает подавление патогена за счет продукции органических кислот лактобактериями. С помощью полимеразной цепной реакции установлено наличие генов,

ассоциированных с продукцией реутерина, именно у этих штаммов *L. reuteri* [14]. А.К. Tyagi и S. Prasad цитируют 10 клинических исследований, в которых при добавлении *L. reuteri* к тройной и последовательной схемам эрадикационной терапии увеличивались показатели уничтожения *H. pylori* [13].

Штамм *L. reuteri* DSM17648 (Pylopass™) был отобран из более чем 700 диких штаммов *Lactobacillus* spp (коллекция культур Organobalance GmbH, Берлин, Германия) [15, 16]. В первую очередь у этого штамма не было установлено антибиотикорезистентности. Кроме того, он обладает уникальной селективной способностью проявлять адгезию к *H. pylori in vivo* в среде желудка. Доказано, что коагрегаты штамма *L. reuteri* DSM17648 с различными штаммами и серотипами *H. pylori* формируются *in vivo* и *in vitro*. Целесообразно отметить, что коагрегация штамма *L. reuteri* DSM17648 происходит и с *H. heilmannii*, но не с *Campylobacter jejuni* или другими комменсальными бактериями, обитающими в ротовой полости и кишечника [16].

В слепом исследовании перекрестного дизайна влияние Pylopass™ на инфекцию *H. pylori* оценивали с помощью дыхательного теста с мочевиной, меченной ¹³C. В течение 14 дней после выполнения инициального теста все лица, включенные в исследование, получали плацебо, после чего проводили контрольное исследование. Затем испытуемые принимали пищевую добавку *L. reuteri* DSMZ17648 также в течение 14 дней, после чего выполняли очередной дыхательный тест, который повторяли через 6, 12 и 24 нед после завершения приема Pylopass™. Статистически достоверными оказались различия результатов дыхательного теста с мочевиной, меченной ¹³C, выполненного при включении испытуемых в исследование (среднее значение 20) и после приема *L. reuteri* DSMZ17648 (среднее значение 16) (p=0,011), в то время как результаты инициального теста и теста, выполненного после приема плацебо (среднее значение 18), не различались (p=0,237). При повторении дыхательного теста через 6, 12 и 24 нед после курса лечения Pylopass™ отмечено сохранение его пониженных показателей в течение всего данного периода [15]. Снижение показателей мочевинового дыхательного теста при приеме Pylopass™, которое трактуют как снижение инфицированности *H. pylori*, продемонстрировано и в других исследованиях [16, 17].

В литературе имеются данные о возможности оценки величины колонии *H. pylori*, в том числе в процессе лечения, в частности с помощью дыхательного теста с мочевиной, меченной ¹³C, на основе лазерной спектроскопии [18, 19]. Вместе с тем, несмотря на наличие данных о возможности применять дыхательный мочевиновый тест для количественного определения обсеменения

слизистой оболочки желудка бактерией, следует констатировать, что решающее значение этого метода для диагностики *H. pylori* основывается на высокой достоверности **качественного** определения *H. pylori*: пациент инфицирован или не инфицирован, успешно прошла эрадикационная терапия или нет. Именно благодаря возможности качественного определения *H. pylori* мочевиный дыхательный тест признан референсным методом диагностики инфекции [1, 3].

Значение снижения колонизации слизистой оболочки желудка *H. pylori* в отличие от эрадикации, т.е. полного уничтожения инфекции, для течения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний не установлено. В Практических рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации «Пробиотики и пребиотики» в разделе, посвященном клиническому применению бактериальных препаратов в эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, указано, что в настоящее время не существует доказательств, подтверждающих концепцию эффективности монотерапии пробиотиком без сопутствующей антибиотикотерапии [2].

После установления феномена коагрегации *L. reuteri* DSMZ17648 с *H. pylori* в лабораторных и клинических условиях была изучена возможность влияния на *H. pylori* поверхностных компонентов *L. reuteri* DSMZ17648. Показано, что лиофилизат данного микроорганизма (Pylopass™) также блокирует адгезию *H. pylori* к слизистой оболочке желудка, вероятно, препятствуя таким образом его колонизации и обеспечивая эвакуацию из желудка. Можно констатировать, что Pylopass™ представляет собой первый антигеликобактерный метабиотик, способный повышать эффективность и безопасность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.

В отечественных исследованиях биологически активная добавка к пище «Хелинорм», содержащая Pylopass™, изучена вместе со стандартными схемами, используемыми для лечения инфекции *H. pylori* у детей [20] и взрослых [21]. По данным Ю.П. Успенского и соавт. [21], применение Pylopass™ в сочетании со стандартной эрадикационной терапией способствует повышению эффективности эрадикации *H. pylori* на 10%. В отечественных исследованиях дана положительная оценка влияния

Pylopass™ на выраженность гастроэнтерологических симптомов и качество жизни пациентов, отмечена его хорошая переносимость и безопасность [17, 20, 21].

В качестве заключения Совет экспертов утвердил следующие положения.

1. Целями назначения пробиотиков в составе эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* служат повышение эффективности антигеликобактерной терапии и снижение частоты возникновения нежелательных явлений при таком лечении.

2. Некоторые одноштабные, а также мультиштабные и мультивидовые пробиотики улучшают результаты эрадикации *H. pylori*, снижают частоту возникновения нежелательных явлений, предотвращают развитие диареи, ассоциированной с приемом антибиотиков. Активность пробиотика в составе эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* определяется конкретным бактериальным штаммом.

3. *L. reuteri* DSMZ17648 благодаря адгезивным молекулам, которые распознают поверхностные рецепторы *H. pylori*, способствует элиминации *H. pylori* со слизистой оболочки желудка.

4. Это свойство метабиотика на основе *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 (Pylopass™) позволяет рекомендовать использовать его при различных режимах эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* в качестве биологически активной добавки к пище.

5. Целесообразно продлить курс монотерапии Pylopass™ до 4 нед после окончания 10–14-дневного курса эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.

6. Необходимо дальнейшее изучение эффективности комбинирования Pylopass™ с различными режимами эрадикационной терапии *H. pylori*, в том числе в мультицентровых РКИ, для оценки оптимальных сочетаний с антибиотиками, продолжительности терапии, частоты возникновения нежелательных явлений.

7. Достижение эрадикации *H. pylori* в должном проценте случаев при монотерапии пробиотическими и метабиотическими продуктами не доказано. Значение монотерапии Pylopass™ при хроническом *H. pylori*-ассоциированном гастрите требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Заседание Экспертного совета было проведено при поддержке АО «Нижфарм».

Conflict of interests. The advisory council was supported by JSC «Nizhpharm».

Список литературы / References

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6-30.
2. WGO Practice Guideline - Probiotics and Prebiotics <http://www.worldgastroenterology.org>
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Кляритская И.Л., Корочанская Н.В., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2018; 28(1):55-70 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Alekseyenko S.A., Dekhnich N.N., Kozlov R. S., Klyaritskaya I.L., Korochanskaya N.V., Kurilovich S.A., Osipenko M.F., Simanenkov V.I., Tkachev A.V., Khlynov I.B., Tsukanov V.V. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2018; 28(1):55-70].
4. Lv Z., Wang B., Zhou X. et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Exp Ther Med* 2015; 9:707-16.
5. 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.
6. Wang Z.H., Gao Q.Y., Fang J.Y. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47:25-32.
7. 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; 21:4345-57.
8. Zheng X., Lyu L., Mei Z. *Lactobacillus*-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; 105:445-53.
9. Zhu R., Chen K., Zheng Y.-Y. et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2014; 20:18013-21.
10. Dang Y., Reinhardt J.D., Zhou X., Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PloS One* 2014;9(11): e111030.
11. McFarland L.V., Huang Y., Wang L., Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United Eur Gastroenterol J* 2016;4(4):546-61.
12. McFarland L.V., Malfertheiner P., Huang Y. et al. Meta-analysis of single strain probiotics for the eradication of *Helicobacter pylori* and prevention of adverse events. *World J Meta-anal* 2015; 3:97-117.
13. Tyagi A.K., Prasad S. Commentary: Probiotic and technological properties of *Lactobacillus* spp. strains from the human stomach in the search for potential candidates against gastric microbial dysbiosis. *Front Microbiol* 2015;6:433.
14. Delgado S. et al. Probiotic and technological properties of *Lactobacillus* spp. strains from the human stomach in the search for potential candidates against gastric microbial dysbiosis. *Front Microbiol* 2014; 5: 766.
15. Mehling H., Busjahn A. Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylorpass™) as a new approach to *Helicobacter pylori* control in humans. *Nutrients* 2013;5(8):3062-73. doi: 10.3390/nu5083062.
16. Holz C. et al. Significant Reduction in *Helicobacter pylori* Load in Humans with Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSM17648: A Pilot Study. *Probiot Antimicrob Proteins* 2015;7(2):91-100.
17. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Хомерику С.Г., Янова О.Б. и др. Эффективность и безопасность *L. reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *Helicobacter pylori*, не имеющих абсолютных показаний для эрадикационной терапии. *Леч врач* 2016; 5:1-6 [Bordin D.S., Voynovan I.N., Khomeriki S.G., Yanova O.B. et al. Efficacy and safety of *L. reuteri* DSMZ17648 in *Helicobacter pylori*-infected patients without absolute indications for eradication therapy. *Lech vrach* 2016; 5:1-6].
18. Ивашкин В.Т., Никитина Е.И., Степанов Е.В., Понуровский Я.Я., Селиванов Ю.Г. ¹³C-уреазный дыхательный тест на основе лазерной спектроскопии: клиническая апробация. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 1999; 9(2):53-60 [Ivashkin V.T., Nikitina Ye.I., Stepanov Ye.V., Ponorovskiy Ya.Ya., Selivanov Yu.G. ¹³C-urea laser spectroscopy-based breath test: clinical approbation. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 1999; 9(2):53-60].
19. Никитина Е.И. Диагностика инфекции *Helicobacter pylori* и лечение хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита: Автореф. дис. ... канд мед. наук. М.; 1999. 23 с. [Nikitina Ye.I. Diagnostics of clickable compiler infection and treatment of chronic *Helicobacter pylori*-associated gastritis: Author's abstract. MD degree thesis. M.; 1999. 23 p.].
20. Паролова Н.И., Корниенко Е.А., Антонов П.В., Егорова М.Б., Горбунов Е.Ф., Дмитриенко М.А. Инновационный подход в терапии инфекции *H. pylori* у детей. *Рус мед журн* 2015; 22:2-3 [Parolova N.I., Korniyenko Ye.A., Antonov P.V., Yegorova M.B., Gorbunov E.F., Dmitriyenko M.A. Novel approach for *H. pylori* infection treatment in pediatrics. *Rus med zhurn* 2015; 22:2-3].
21. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Иванов С.В., Менакер И.О. Эволюция в эрадикационной терапии НР-ассоциированных заболеваний. Выход за рамки стандартов? *Русмеджурн* 2016: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Evoluciya_v_eradikacionnoy_terapii_NRassociirovannyh_zabolevaniy_Vyhod_za_ramki_standartov/#ixzz58a4nggA [Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Ivanov S.V., Menaker I.O. Evolution in eradication therapy for Hp-associated diseases. Going beyond the standard frameworks? *Rus med zhurn* 2016: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Evoluciya_v_eradikacionnoy_terapii_NRassociirovannyh_zabolevaniy_Vyhod_za_ramki_standartov/#ixzz58a4nggA]