

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-10>

Lactobacillus reuteri против *Helicobacter pylori*: эффективность *in vitro* и *in vivo*

Ю. Успенский^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор,
Н. Барышникова^{2,3}, кандидат медицинских наук, доцент

¹Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет

²Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

³Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург

E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Обсуждаются вопросы эволюции эрадикационной терапии. Подчеркиваются эффективность и безопасность использования Хелинорма как дополнения к стандартной эрадикационной терапии и в режиме монотерапии.

Ключевые слова: гастроэнтерология, эрадикационная терапия, Хелинорм.

Для цитирования: Успенский Ю., Барышникова Н. *Lactobacillus reuteri* против *Helicobacter pylori*: эффективность *in vitro* и *in vivo* // Врач. – 2019; 30 (12): 37–42. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-10>

Изучение роли *Helicobacter pylori* (*Hp*) в развитии заболеваний органов пищеварения началось в 1874–1875 гг., когда немецкие ученые G. Bottcher и соавт. обнаружили спиралевидные микроорганизмы в слизистой оболочке желудка человека. Эти бактерии не росли на известных в то время искусственных питательных средах, поэтому дальнейшее их исследование не проводилось, и эта случайная находка была забыта [1]. В 1893 г. итальянский исследователь G. Vizzozego обнаружил подобную спиралевидную бактерию в кислом содержимом желудка собак [1]. Первым же, кто предположил возможную этиологическую роль спиралевидных микроорганизмов в патогенезе заболеваний желудка, был польский ученый В. Яворский, который в 1886 г. при исследовании осадка промывных вод желудка человека обнаружил некоторое количество бактерий характерной спиралеобразной формы. Он назвал обнаруженную им бактерию *Vibriorugula*. Его работа, посвященная этой бактерии и ее роли в развитии заболеваний желудка, была включена в польское «Руководство по заболеваниям желудка» («Podręcznik chorób żołądka»). К сожалению, данная работа не оказала большого влияния на врачебный и научный мир, поскольку была написана на польском языке [2–4].

Впоследствии ученые многих стран находили в слизистой оболочке желудка либо спиралевидные микроорганизмы, либо уреазу предположительно бактериального происхождения. В 1974 г. русский профессор И.А. Морозов обнаружил спиралевидные бактерии во внутриклеточных канальцах клеток желудка больных язвенной болезнью. Однако эти бактерии практически не поддавались культивированию, поэтому и открытие не получило развития [5, 6].

Прорыв в изучении *Hp* совершили австралийские ученые. В 1979 г. патолог J. Warren, исследуя гастробиопсийный материал с морфологическими признаками хронического активного гастрита, установил наличие в нем спиралевидных бактерий, похожих на *Campylobacter jejuni*, поэтому назвал их кампилобактероподобными организмами – *Campylobacter-like organisms* (CLO). С 1981 г. он активно изучал свойства *Hp* совместно с В. Marshall. Фундаментальность открытия этих ученых состоит в том, что им первым удалось выделить и изолировать микроорганизм из проб слизистой оболочки желудка человека, а также впервые культивировать его на искусственных питательных средах в 1982 г. [7].

J. Warren и В. Marshall предположили, что в возникновении большинства язв желудка и гастритов у человека существенная роль принадлежит инфицированию *Campylobacter pyloridis* (*Hp*), а не стрессу или погрешностям в диете, как традиционно считалось [8]. Доказывая свою правоту, австралийские ученые провели ряд дополнительных экспериментов, самым убедительным из которых являлся опыт В. Marshall: он сознательно выпил содержимое чашки Петри с культурой бактерии *C. pyloridis* (*Hp*), после чего у него развился гастрит [8]. При обследовании после этого бактерия была обнаружена в желудке исследователя, а при проведении повторного эндоскопического исследования через 10 дней после заражения в слизистой оболочке желудка были определены признаки гастрита и *C. pyloridis* (*Hp*). Таким образом, были выполнены постулаты Коха, что развеяло сомнения в патогенетической роли бактерии в развитии воспалительных изменений желудка [8].

Затем В. Marshall излечил свой *C. pyloridis* (*Hp*)-ассоциированный гастрит, используя препараты висмута и метронидазол [9]. J. Warren и В. Marshall сумели также показать, что антибактериальные препараты эффективны в лечении большинства случаев гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки [9, 10].

Далее началось активное изучение влияния различных антибактериальных препаратов на *Hp*. Были определены антибиотики, к которым чувствителен и к которым не чувствителен данный микроорганизм.

В процессе эволюции антихеликобактерной терапии H_2 -блокаторы были заменены ингибиторами протонной помпы (ИПП), обладающими большей антисекреторной активностью и не имеющими столь выраженного синдрома отмены,

что позволило им прочно войти в схемы эрадикации [11]. Использовались схемы терапии, содержащие омепразол и препарат висмута [12]. Одни из первых схем тройной терапии включали в себя коллоидный субцитрат висмута, тетрациклин и метронидазол, назначаемые на срок 2–4 нед, что позволяло достичь успешной эрадикации в 91–96% случаев [13, 14]. Использовалась также тройная терапия с применением висмута, амоксициллина и метронидазола. Эффективность этой схемы превышала 80% [15].

Стандартная тройная терапия, содержащая ИПП, амоксициллин и кларитромицин, стала использоваться в середине 90-х годов XX века [16]. Благодаря своей высокой эффективности она была признана «золотым стандартом» в лечении инфекции *Hp* и стала широко использоваться во всем мире в качестве терапии 1-й линии. В работах того времени стандартная тройная терапия (7–14 дней) оказалась эффективной в 80–90% случаев [17]. Однако впоследствии ее эффективность начала прогрессивно снижаться в связи с ростом резистентности *Hp* к антибиотикам, в частности к кларитромицину, что определило необходимость дифференцированного подхода к назначению этой схемы с учетом локальных показателей резистентности *Hp* при пороговом значении 15–20% [18, 19]. Тем не менее по сегодняшний день в положениях Маастрихтских соглашений схемы терапии, содержащие кларитромицин, рекомендуются в качестве терапии 1-й линии [17–21].

Предпосылками к разработке альтернативных вариантов лечения *Hp*-ассоциированных заболеваний являются возрастающая резистентность микроорганизма к антибиотикам и снижение приверженности пациентов лечению из-за необходимости приема одновременно 3–4 препаратов с комплексом побочных эффектов. Высокоперспективным альтернативным методом эрадикации *Hp* считают добавление пробиотиков к стандартной эрадикационной терапии или монотерапию пробиотиками. Уже на этапе 2-го Маастрихтского соглашения упоминалась возможность использования пробиотиков для эрадикации *Hp* [18]. В 5-м Маастрихтском соглашении указано, что некоторые пробиотики могут способствовать эрадикации *Hp* благодаря действию нескольких механизмов: уменьшению частоты побочных эффектов антихеликобактерной терапии, ингибированию *Hp* вследствие выработки антимикробных продуктов или конкуренции за выживание [21–23].

В ряде метаанализов показано, что использование пробиотиков в дополнение к стандартной антихеликобактерной терапии способствует как повышению эффективности эрадикации микроба, так и снижению частоты побочных эффектов (табл. 1) [24].

В 2010 г. проф. Ю.П. Успенским были выдвинуты основные положения назначения пациентам с *Hp*-ассоциированными заболеваниями пробиотиков, которые могут быть основой для разработки вариантов использования препаратов данной группы в схемах эрадикационной терапии:

1. Терапия пробиотиками не является компонентом эрадикационной терапии; следовательно, ее использование у больных, которым показана эрадикация, не может быть ограничено рамками принятых консенсусов, стандартов и рекомендаций.

2. В отличие от агрессивной и небезопасной стандартной эрадикационной терапии, длительность назначения которой не превышает 7–10–14 дней, продолжительность терапии пробиотиками не регламентируется жесткими временными рамками.

Таблица 1
Метаанализ влияния на успешность эрадикации *Hp* дополнения антихеликобактерной терапии различными пробиотиками [23–30]

Пробиотики	Показатель успешной эрадикации	Побочные эффекты
<i>Lactobacillus</i> и <i>bifidobacterium</i>	Статистически значимое повышение	Статистически значимое снижение
Lactoferrin	То же	То же
Fermented milk	–”–	Нет данных
<i>Lactobacillus</i>	–”–	Статистически значимое снижение
<i>Saccharomyces boulardii</i>	–”–	То же

3. При назначении пробиотиков больным, нуждающимся в эрадикации, нет необходимости опасаться побочных эффектов лекарственных взаимодействий пробиотиков с другими препаратами и кумуляции пробиотиков в организме.

4. Основные цели использования терапии пробиотиками при проведении эрадикации:

- протективное действие по отношению к собственной симбионтной микрофлоре на фоне использования антибиотиков (терапия прикрытия);
- усиление антихеликобактерного эффекта эрадикационной терапии (адьювантная терапия).

5. Возможные варианты назначения терапии пробиотиками пациентам с *Hp*-ассоциированными заболеваниями:

- преэрадикационная терапия пробиотиками: назначается за 3–4 нед до проведения эрадикации; цель: реализация иммуномодулирующего действия и повышение предсказуемости положительного эффекта эрадикации;
- ко-эрадикационная терапия пробиотиками: назначается одновременно с эрадикационной терапией; цель: повышение эффективности эрадикации и уменьшение риска развития побочных эффектов;
- постэрадикационная терапия пробиотиками: назначается на 3–4 нед после проведения эрадикации; цель: восстановление симбионтной микрофлоры кишечника и уменьшение вероятности реинвазии (реколонизации) *Hp*.

Монотерапия пробиотиками может быть рекомендована пациентам с *Hp*-ассоциированными хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки вне обострения, а также пациентам, инфицированным низкопатогенными штаммами микроорганизма или с непереносимостью антибиотиков. Существует ряд как российских, так и зарубежных исследований, подтверждающих эффективность пробиотиков, применяемых в режиме монотерапии, для эрадикации *Hp*. Так, при использовании в режиме монотерапии пробиотика на основе молочнокислых бактерий у больных с ассоциированным с *Hp* хроническим гастродуоденитом в стадии обострения эрадикация достигалась в 48% случаев [31]. По данным других исследователей, использование пробиотика на основе *Lactobacillus acidophilus* приводило к эрадикации у 6 из 14 пациентов [32].

Монотерапия пробиотиками рекомендуется при указании в анамнезе на аллергические реакции к антибиотикам, входящим в состав эрадикационных схем, или при категорическом нежелании пациента принимать антибиотики. Она может назначаться лицам, инфицированным *Hp* без клинических проявлений хеликобактериоза, членам семей пациентов, инфицированных *Hp*. Длительность монотерапии пробиотиками должна составлять не менее 1 мес. По нашим данным, монотерапия синбиотиками обеспечивает достижение успешной эрадикации *Hp* (39 и 41%), достоверно превышающей частоту спонтанной эрадикации (3–5%). Назначение пробиотиков в режиме монотерапии может быть рекомендовано как альтернативный способ лечения хронического гастродуоденита, ассоциированного с *Hp*, особенно при непереносимости компонентов стандартной антихеликобактерной терапии [33].

Многообещающими и перспективными с лечебной точки зрения являются не только клиническая эффективность пробиотиков, но и результаты исследований *in vitro*, демонстрирующие ингибирующее действие пробиотических штаммов в отношении *Hp* [21, 33].

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ЭФФЕКТИВНОСТИ *L. REUTERI* IN VITRO

Весьма перспективно для элиминации *Hp* из организма человека средство на основе инактивированных клеток пробиотических бактерий *L. reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™), выделенных и переработанных биотехнологическим путем. *L. reuteri* DSMZ 17648 – специально подобранный штамм лактобацилл, обладающий уникальной способностью специфично связываться с клетками *Hp* и образовывать ко-агрегаты (рис. 1, 2), не влияя на другие бактерии и на нормальную кишечную флору. Это специфичное связывание снижает подвижность *Hp*, а агрегаты патогенов перестают связываться со слизистой желудочно-кишечного тракта и «вымываются» из желудка, что ведет к уменьшению колонизации *Hp* в слизистой оболочке желудка и снижает риск развития гастрита и язвенной болезни [34].

Более того, *L. reuteri* продемонстрировал способность к ко-агрегации не только с различными штаммами *Hp*, но и с другими микроорганизмами рода *Helicobacter*, а так-



ХЕЛИНОРМ

Комбинированный метаболит с уникальным механизмом действия для оптимизации лечения хеликобактерной инфекции!

- Лизаты *Lactobacillus reuteri* специфически связываются с *H. pylori* и выводят его из организма естественным путем²
- Метаболиты лактобактерий восстанавливают баланс микрофлоры ЖКТ³

ИЗГОТОВИТЕЛЬ: ООО «Крафт», РФ, 197002, г. Санкт-Петербург, пр. Медиков, д. 5, лит. В, пом. 7-Н (адрес производства: Б-634034, Томская обл., г. Томск, ул. Нахимова, 8/2, стр. 2), МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «Нижфарм», РФ, 603950, г. Нижний Новгород, Бокс №459, ул. Саганская, д. 7, тел. +7 831 278 80 88, факс +7 831 430 72 13. Свидетельство о государственной регистрации: № RU.7799.88.003.E.005645.12.18 от 18.12.2018. Продукт прошел добровольную сертификацию.
1. Произведено из сырья Pylopass™. Оригинальность молекулы описана на сайте - <http://www.organobalance.de/en/>
2. Probiotics & Antimicro. Prot. DOI 10.1007/s12602-014-9181-3
3. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Иванов С.В., Менакер И.О. Эволюция в эрадикационной терапии *Hp*-ассоциированных заболеваний. Выход за рамки стандартов? // РМЖ, 2016 №17
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

STADA

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ



Рис. 1. Ко-агрегация между *Hp* и *L. reuteri* [38]; данные микроскопии: а – культура *Hp*; б – культура *L. reuteri*; в – ко-агрегация микроорганизмов

же отсутствие способности к ко-агрегации с *Campylobacter jejuni*, *Streptococcus salivarius*, *Clostridium leptum*, *Clostridium saccharolyticum*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli* [34]. Это подчеркивает избирательность действия данного штамма лактобацилл в отношении именно *Helicobacter* spp.

На основе *L. reuteri* была разработана субстанция Рulopass™, а затем – Хелинорм с уникальным антихеликобактерным действием – инновационное безрецептурное средство. Использование Хелинорма является методом контроля *Hp*, не усугубляющим проблему антибиотикорезистентности. Хелинорм связывается исключительно с *Hp* и не влияет на микрофлору пищеварительного тракта.

ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХЕЛИНОРМА IN VIVO

Исследования эффективности Хелинорма показали, что уровень *Hp* после двухнедельного курса приема Хелинорма, по данным уреазного дыхательного теста (УВТ), снижается [35]. В качестве критерия оценки эффективности элиминации *Hp* использовался мочевиновый дыхательный тест (МДТ), показывающий нагрузку *Hp* после 2 нед приема Рulopass™. На фоне приема плацебо отмечено изменение данных МДТ на 3% по сравнению с исходными, а при использовании Рulopass – на 16% [35]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показано, что уменьшение микробной нагрузки по данным С13-уреазного дыхательного теста имело место у 13% пациентов после приема *L. reuteri* и у 4% после приема плацебо (-13,2±34 против 4,3±27%; p<0,03). Добавление *L. reuteri* к стандартной эрадикационной терапии способствовало достоверному снижению частоты побочных эффектов по сравнению с таковой в группе плацебо (40,9 против 62,8%; p<0,04), а также повышению эффективности эрадикации (75 против 65,9%).



Рис. 2. Ко-агрегация между *Hp* и *L. reuteri* [38]; данные электронной микроскопии; ×11000

Таким образом, дополнительный прием *L. reuteri* в сочетании с антихеликобактерной терапией способствовал повышению эффективности лечения на 9,1% (соотношение рисков: 1,5) [36]. В открытом одноцентровом исследовании итальянских ученых показано, что прием рабепразола (20 мг 2 раза в день) и *L. reuteri* (DSM 17938) – 1 капсула 2 раза в день – обеспечивал успешную эрадикацию по данным С13-уреазного теста у 13,6% пациентов по критерию ИТТ и у 14,2% – по критерию РР. После лечения отмечено также достоверное снижение уреазной активности возбудителя [37]. По данным румынских ученых, применение рабепразола и *L. reuteri* показало результаты, сравнимые с таковыми при стандартной тройной терапии (омепразол, амоксициллин, кларитромицин): соответственно 65,22 и 73,91% (p=0,75) [38].

Российские исследования также продемонстрировали достаточно высокую эффективность Хелинорма в уменьшении степени обсемененности *Hp* слизистой оболочки желудка и эффективности эрадикации.

Московские ученые под руководством Д.С. Бордина обследовали 2 группы пациентов, получавших Хелинорм в режиме монотерапии: пациенты 1-й группы принимали Хелинорм в дозе по 200 мг (1 капсула) в день в течение 28 дней, пациенты 2-й группы – по 200 мг (1 капсула) 2 раза в день в течение 28 дней. Уровень обсемененности *Hp* определяли с помощью С13-уреазного дыхательного теста до начала приема Хелинорма, через 2 нед и через 4 нед после начала терапии. При сопоставлении количественных данных С13-уреазного дыхательного теста до терапии и на 14-й день лечения положительная динамика (уменьшение показателя более чем на 1%) отмечена у 56% больных 1-й группы и у 54,1% – 2-й, к 28-му дню терапии – у 56,5% пациентов 1-й группы и у 70,4% – 2-й. Отмечены также положительная динамика в отношении купирования жалоб и морфологическое улучшение состояния слизистой оболочки желудка, особенно выраженные во 2-й группе. Нежелательных явлений на фоне лечения Хелинормом не отмечено [39].

Педиатры под руководством Е.А. Корниенко обследовали 3 группы пациентов, получающих разную терапию: больные 1-й группы получали монотерапию Хелинормом по 1 капсуле в течение 4 нед, 2-й группы – стандартную эра-

Таблица 2

Варианты назначения Хелинорма

Как дополнение к стандартной эрадикационной терапии	В режиме монотерапии	Как средство профилактики
При: язвенной болезни желудка и (или) двенадцатиперстной кишки, MALT-оме, атрофическом гастрите, состоянии после резекции по поводу рака желудка, функциональной диспепсии, ГЭРБ, длительном приеме НПВП, железодефицитной анемии неясного генеза, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, близким родственникам больных раком желудка	Пациентам с поливалентной аллергией к антибиотикам. Пациентам, отказывающимся от приема антибиотиков. Бессимптомным носителям инфекции (лица, у которых инфекция была выявлена как случайная находка, например при медицинском диспансерном осмотре; инфицированным родственникам больного <i>Hp</i> -ассоциированным заболеванием). Пациенту с гастритом без атрофии. Детям, инфицированным <i>Hp</i>	Неинфицированным родственникам больного, инфицированного <i>Hp</i> . Пациентам с хроническим гастритом (профилактика рецидивов в сезон обострения гастритов)

Примечание. ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

дикационную терапию (омепразол + амоксициллин + метронидазол + препараты солей висмута) в течение 10 дней, 3-й группы – стандартную эрадикационную терапию (омепразол + амоксициллин + метронидазол + препараты солей висмута) в течение 10 дней и Хелинорм по 1 капсуле в течение 4 нед. Успешная эрадикация при назначении стандартной терапии *Hp* была достигнута у 68,75% детей 2-й группы. Монотерапия Хелинормом в 1-й группе была эффективна в 50% случаев, в комбинации со схемой квадротерапии – в 60% случаев в 3-й группе. В группах, применявших Хелинорм, на фоне хорошей переносимости лечения реже отмечались нежелательные лекарственные реакции и значительно больше уменьшились проявления воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, чем в контрольной группе [40].

Под руководством проф. Ю.П. Успенского на клинической базе кафедры внутренних болезней стоматологического факультета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова [41] было выполнено проспективное когортное открытое сравнительное рандомизированное исследование с целью изучения эффективности и безопасности использования Хелинорма, назначаемого пациентам с *Hp*-ассоциированной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Исследование показало следующее: прием Хелинорма вместе со стандартной эрадикационной терапией повышает эффективность эрадикации *Hp* на 10%; положительно влияет на клиническую картину заболевания *Hp*-ассоциированной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, в частности способствует купированию абдоминального болевого синдрома; демонстрирует хорошую переносимость и безопасность; улучшает показатели качества жизни, что свидетельствует о высокой медико-экономической эффективности данного подхода к лечению.

По результатам выполненного исследования мы считаем, что Хелинорм может быть рекомендован для повышения эффективности антихеликобактерного действия эрадикационной терапии в параллельном режиме у пациентов с *Hp*-ассоциированными заболеваниями. Рекомендуемая схема приема Хелинорма: по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 28 дней на фоне эрадикационной терапии [41, 42].

Кроме того, учитывая уникальность действия Хелинорма, он может быть рекомендован пациентам не только совместно со стандартной антихеликобактерной терапией, но и в режиме монотерапии у определенной категории пациентов и как средство профилактики у родственников больных, инфицированных *Hp*. Возможные варианты назначения Хелинорма представлены в табл. 2.

В заключение следует заметить, что с учетом генетических и региональных особенностей возбудителя подходы к антихеликобактерной терапии не могут быть догматичными [43]. Значительное количество исследований, проведенных в разных странах мира, поможет выработать оптимальные способы эрадикации *Hp*. Учитывая, что постепенное увеличение числа используемых антибиотиков, увеличение длительности лечения, использование новых схем лечения не дают долговременного положительного эффекта при сохранении риска развития побочных реакций, следует уделять особое внимание новым подходам к лечению и альтернативным вариантам терапии инфекции *Hp*. Перспективность и уникальность Хелинорма обусловлена не только его эффективностью в отношении микроорганизма, но и тем, что его применение не усугубляет проблему антибиотикорезистент-

ности (Хелинорм не является антибиотиком), не влияет на микрофлору пищеварительного тракта (Хелинорм связывается исключительно с *Hp* и практически не имеет побочных эффектов).

Литература/Reference

- Blaser M. Hypothesis: changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease // J. Infect. Dis. – 1999; 179 (6): 1523–30.
- Cohen H., Gramisu M., Fitzgibbons P. et al. *Campylobacter pylori*: associations with antral and fundal mucosal histology // Am. J. Gastroenterol. – 1989; 84: 367–71.
- Hocker M., Hohenberger P. *Helicobacter pylori* virulence factors – one part of a big picture // Lancet. – 2003; 362 (9391): 1231–3.
- Malferteiner P., Mégraud F., O'Morain C. Guidelines for the Management of *Helicobacter Pylori* Infection (2005). URL: https://061fb23c-fc26-4745-b739-1ba460436926.filesusr.com/ugd/d8d367_0d02c9a8554c476995c8bd67e47d0eca.pdf (дата обращения 06.12.2019).
- Stolte M., Eidit S., Ritter M. et al. *Campylobacter pylori* and gastritis // Pathologie. – 1989; 10: 21–6.
- Uspenskiy Y., Baryshnikova N., Smirnova A. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in healthy volunteers and duodenal ulcer patients in St.-Petersburg, Russia // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010; 25 (Suppl. 3): A43.
- Warren J., Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in chronic gastritis // Lancet. – 1983; 1 (8336): 1273–5.
- Marshall B., Armstrong J., McGeachie D. et al. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter* // Med. J. Australia. – 1985; 142 (8): 436–9.
- Marshall B., Armstrong J., Francis G. et al. Antibacterial action of bismuth in relation to *Campylobacter pyloridis* colonization and gastritis // Digestion. – 1987; 37 (suppl. 2): 16–30.
- Marshall B., McGeachie D., Rogers P. et al. Pyloric *Campylobacter* infection and gastroduodenal disease // Med. J. Australia. – 1985; 142 (8): 439–44.
- Ciccaglione A., Cellini L., Grossi L. et al. A Triple and Quadruple Therapy with Doxycycline and Bismuth for First-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Pilot Study // Helicobacter. – 2015. DOI: 10.1111/hel.12209.
- George L., Borody T., Andrews P. et al. Cure of duodenal ulcer after eradication of *Helicobacter pylori* // Med J Aust. – 1990; 153 (3): 145–9.
- Iser J., Buttigieg R., Iseli A. Low dose, short duration therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer // Med. J. Aust. – 1994; 160 (4): 192–6.
- Wagner S., Varrentrapp M., Haruma K. et al. The role of omeprazole (40 mg) in the treatment of gastric *Helicobacter pylori* infection // Z. Gastroenterol. – 1991; 29 (11): 595–8.
- Bazzoli F., Pozzato P. Therapy of *H. pylori* infection // J. Physiol. Pharmacol. – 1997; 48 (Suppl. 4): 39–46.
- Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter Pylori* Study Group // Gut. – 1997; 41: 8–13.
- Malferteiner P., Mégraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2-2000 Consensus Report // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002; 16: 167–180.
- Malferteiner P., Mégraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut. – 2007; 56: 772–81. DOI: 10.1136/gut.2006.101634.
- Malferteiner P. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report // Gut. – 2012; 61: 646–64.
- Malferteiner P., Mégraud F., O'Morain C. et al. On behalf of the European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. – 2017; 66: 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
- Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике / СПб: ИнформМед, 2011; с. 497–537 [Uspenskii Yu.P., Suvorov A.N., Baryshnikova N.V. Infektsiya *Helicobacter pylori* v klinicheskoi praktike / SPb: InformMed, 2011; s. 497–537 (in Russ.)].
- Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике / СПб. ИнформМед, 2011; 497–506 [Uspenskii Yu.P., Suvorov A.N., Baryshnikova N.V. Infektsiya *Helicobacter pylori* v klinicheskoi praktike / SPb, InformMed, 2011; 497–506 (in Russ.)].

23. Szajewska H., Horvath A., Piwoarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2010; 32: 1069–79.
24. Molina-Infante J., Gisbert J. Probiotics for *Helicobacter pylori* eradication therapy: not ready for prime time // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2013; 105 (8): 441–4.
25. Tong J., Ran Z., 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.
26. Wang Z., Gao Q., Fang J. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2013; 47: 25–32.
27. Sachdeva A., Nagpal J. Meta-analysis: Efficacy of bovine lactoferrin in *Helicobacter pylori* eradication // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009; 29: 720–30.
28. Zou J., Dong J., Yu X. Meta-analysis: The effect of supplementation with lactoferrin on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy // *Helicobacter.* – 2009; 14: 119–27.
29. Sachdeva A., Nagpal J. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009; 21: 45–53.
30. Dinleyici E., Kara A., Ozen M. et al. *Saccharomyces boulardii CNCM I-745* in different clinical conditions // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2014; 14: 1593–609.
31. Козлова Д.И. Состояние кишечного микробиоценоза и течение *H. pylori*-ассоциированного гастрита в условиях эрадикационной и синбиотической терапии. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб, 2004; 21 с. [Kozlova D.I. Sostoyanie kishechnogo mikrobiotsenoza i techenie *H. pylori*-assotsiirovannogo gastrita v usloviyakh eradikatsionnoi i sinbioticheskoj terapii. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. SPb, 2004; 21 s. (in Russ.)].
32. Canducci F., Cremonini F., Armuzzi A. et al. Probiotics and *Helicobacter pylori* eradication. // *Dig. Liver Dis.: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver.* – 2002; 34 (suppl. 2): 81–3.
33. Суворов А.Н., Барышникова Н.В., Сварваль А.В. и др. Возможности некоторых пробиотических штаммов в эрадикации *Helicobacter pylori* *in vitro* и *in vivo* // *Фарматека.* – 2018; 2 (355): 74–8 [Suvorov A.N., Baryshnikova N.V., Svarval A.V. et al. Possibilities of some probiotic strains in the eradication of *Helicobacter pylori* *in vitro* and *in vivo* // *Farmateka.* – 2018; 2 (355): 74–8 (in Russ.)]. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.2.74-78>.
34. Holz C., Busjahn A., Mehling H. et al. 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. DOI: 10.1007/s12602-014-9181-3.
35. Mehling H., Busjahn A. Non-Viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) as a New Approach to *Helicobacter pylori* Control in Humans // *Nutrients.* – 2013; 5: 3062–73.
36. Francavilla R., Polimeno L., Demichina A. et al. *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.000000000000007.
37. Dore M., Cuccu M., Pes G. et al. *Lactobacillus reuteri* in the treatment of *Helicobacter pylori* infection // *Intern. Emerg. Med.* – 2014; 9 (6): 649–54. DOI: 10.1007/s11739-013-1013-z.
38. Muresan I., Pop L., Dumitrascu D. *Lactobacillus reuteri* versus triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia // *Med. Pharm. Rep.* – 2019; 92 (4): 352–5. DOI: 10.15386/mpr-1375.
39. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Хомерики С.Г. и др. Эффективность и безопасность пробиотических бактерий *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *Helicobacter pylori*, не имеющих абсолютных показаний для эрадикационной терапии: результаты исследования // *Лечащий врач.* – 2016; 5 [Bordin D.S., Voinovan I.N., Khomeriki S.G. et al. Efficiency and safety of *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 in patients infected with *Helicobacter pylori* // *Lechashchii vrach.* – 2016; 5 (in Russ.)]. URL: <https://www.lvrach.ru/2016/05/15436483/> (дата обращения 06.12.2019).
40. Паролова Н.И., Корниенко Е.А., Антонов П.В. и др. Инновационный подход в терапии инфекции *H. pylori* у детей // *РМЖ.* – 2015; 22: 1339–40 [Parolova N.I., Kornienko E.A., Antonov P.V. i dr. Innovatsionnyi podkhod v terapii infektsii *H. pylori* u detei // *RMZh.* – 2015; 22: 1339–40 (in Russ.)].
41. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Иванов С.В. и др. Эволюция в эрадикационной терапии *HP*-ассоциированных заболеваний. Выход за рамки стандартов? // *РМЖ.* – 2016; 17: 1144–52 [Uspenskii Yu.P., Fominykh Yu.A., Ivanov S.V. i dr. Evolyutsiya v eradikatsionnoi terapii *HP*-assotsiirovannykh zabolovaniy. Vыход za ramki standartov? // *RMZh.* – 2016; 17: 1144–52 (in Russ.)].
42. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Фоминых Ю.А. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: проблемы и перспективы // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология. (Прил.).* – 2015; 1: 8–17 [Uspenskii Yu.P., Baryshnikova N.V., Fominykh Yu.A. The treatment of *Helicobacter pylori*: problems and prospects // *Consilium Medicum. Gastroenterologiya. (Pril.).* – 2015; 1: 8–17 (in Russ.)].
43. Ткаченко Е., Успенский Ю., Барышникова Н. Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // *Врач.* – 2012; 1: 36–8 [Tkachenko E., Uspenskii Yu., Baryshnikova N. Optimization of treatment for *Helicobacter Pylori*-associated diseases // *Vrach.* – 2012; 1: 36–8 (in Russ.)].

LACTOBACILLUS REUTERI AGAINST HELICOBACTER PYLORI: IN VITRO AND IN VIVO EFFICACY

Professor Yu. Uspensky^{1,2}, MD; N. Baryshnikova^{2,3}, Candidate of Medical Sciences

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University

²Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

³Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg

The paper discusses the evolution of eradication therapy. It emphasizes the efficacy and safety of Helinorm used alone and in combination with standard eradication therapy.

Key words: gastroenterology, eradication therapy, Helinorm.

For citation: Uspensky Yu., Baryshnikova N. *Lactobacillus reuteri* against *Helicobacter pylori*: in vitro and in vivo efficacy // *Vrach.* – 2019; 30 (12): 37–42. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-10>