

## Использование пробиотиков и иммуномодуляторов на их основе в качестве адьювантной терапии при проведении эрадикации *Helicobacter pylori*

М.Р. КОНОРЕВ, Т.М. АНДРОНОВА, М.Е. МАТВЕЕНКО

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

### Аннотация

В настоящее время инфекция, вызываемая *Helicobacter pylori*, является наиболее распространенной хронической бактериальной инфекцией у человека, возбудитель которой колонизирует приблизительно 50% мирового населения. Эрадикация *H. pylori* необходима для контроля осложнений заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori* (язва желудка и двенадцатиперстной кишки). Тем не менее из-за резистентности *H. pylori* к антибиотикам и несоблюдения пациентами схем лечения ряд исследований показали широкомасштабную неэффективность антибактериальной терапии. В связи с растущей необходимостью в разработке альтернативных решений схем эрадикации некоторые исследователи стали обращать внимание на пробиотики и иммуномодуляторы, полученные, в частности из *Lactobacillus*, при проведении эрадикационной терапии у позитивных по *H. pylori* пациентов для усиления эффекта антибактериальных лекарственных средств. В обзоре проведен анализ результатов 10 метаанализов рандомизированных клинических исследований со сходной структурой, опубликованных с 2007 по 2015 г., и других клинических исследований по оценке роли пробиотиков и иммуномодуляторов на их основе в качестве адьювантной терапии при проведении эрадикации *H. pylori*. По результатам анализа установлено, что пробиотики, содержащие штаммы *Lactobacillus*, как монокомпонентные, так и входящие в состав многокомпонентных пробиотиков, при использовании в качестве вспомогательного средства при проведении антихеликобактерной терапии, достоверно повышают уровень эрадикации *H. pylori* на 8,1—20% ( $p < 0,05$ ; уровень доказательности 1а; класс рекомендаций А). Использование N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-дипептида (ликопид, иммуномодулятор на основе *Lactobacillus bulgaricus*) 0,001 и 0,01 г/сут в качестве адьювантной терапии при проведении трехкомпонентной антихеликобактерной терапии первого ряда, повышает уровень эрадикации *H. pylori* на 7,1—8,9%. Прием ликопида 0,001 и 0,01 г/сут при проведении 7-дневной трехкомпонентной антихеликобактерной терапии приводит к отсутствию рецидива инфекции *H. pylori* по сравнению с 7- и 14-дневными протоколами лечения без ликопида, а также к достоверно ( $p < 0,05$ ) низкой частоте реинфекции *H. pylori* в течение 2—5 лет после успешной эрадикации бактерии по сравнению с 7-дневным протоколом без адьювантной терапии глюкозаминилмурамилдипептидом.

**Ключевые слова:** *H. pylori*, эрадикационная терапия, пробиотики; *Lactobacillus*, N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-дипептид.

## Use of probiotics and probiotic-based immunomodulators as adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication

M.R. KONOREV, T.M. ANDRONOVA, M.E. MATVEENKO

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

At present, *Helicobacter pylori* (Hp) infection is the most common chronic bacterial infection in humans, the pathogen of which colonizes approximately 50% of the world's population. Hp eradication is required to control complications of Hp-related diseases (gastric and duodenal ulcers). Nevertheless, a number of investigations have demonstrated widespread antibacterial therapy inefficiency due to Hp antibiotic resistance and patient non-compliance with treatment regimens. Due to the growing need to elaborate alternative eradication regimens, some researchers have drawn their attention to probiotics and immunomodulators derived from *Lactobacillus* in particular for eradication therapy in Hp-positive patients to enhance the effect of antibacterial drugs. The review analyzes the results of 10 meta-analyses of randomized clinical trials with a similar design, which were published in 2007 to 2015, and other clinical trials assessing the role of probiotics and probiotic-based immunomodulators as an adjuvant therapy for Hp eradication. The results of the analysis have established that *Lactobacillus* strain-containing probiotics, both monocomponent probiotics and those as part of multicomponent ones, when used as an adjunct to anti-Hp therapy, significantly increase the level of Hp eradication by 8.1—20.0% ( $p < 0.05$ ; Level of Evidence, 1A; Recommendation Grade A). The use of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl dipeptide (Licopid, a *Lactobacillus bulgaricus*-based immunomodulator) 0.001 and 0.01 g/day as an adjuvant to first-line triple anti-Hp therapy was shown to increase the level of Hp eradication by 7.1—8.9%. The intake of licopid 0.001 and 0.01 g/day during 7-day triple anti-Hp therapy results in the absence of recurrent Hp infection, as compared with 7- and 14-day treatment protocols without licopid, and leads to a significantly low incidence of Hp reinfection within 2—5 years after successful bacterial eradication, as compared with the 7-day protocol without adjuvant therapy with glucosaminylmuramyl dipeptide ( $p < 0.05$ ).

**Keywords:** *H. pylori*, eradication therapy, probiotics; *Lactobacillus*; N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl dipeptide.

АХТ — антихеликобактерная терапия  
ГМДП — глюкозаминилмурамилдипептид  
ДИ — доверительный интервал  
ДПК — двенадцатиперстная кишка

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт  
ИПН — ингибитор протонного насоса  
ОР — относительный риск  
ОШ — отношение шансов

РКИ — рандомизированные клинические исследования  
 СО — слизистая оболочка  
 СОЖ — СО желудка  
 IFN- $\gamma$  — интерферон  $\gamma$

IL — интерлейкины  
 NF- $\kappa$ B — ядерный фактор  $\kappa$ B  
 Th1, Th2, Th17 — субпопуляции Т-хелперов

*Helicobacter pylori* — спиралевидная грамотрицательная бактерия длиной около 3 мкм и диаметром около 0,5 мкм. Она обладает 4—6 жгутиками и способностью чрезвычайно быстро двигаться даже в густой слизи или агаре. Бактерия микроаэрофильна, т.е. для ее развития требуется кислород, но в значительно меньших концентрациях, чем содержащийся в атмосфере.

На слизистой оболочке (СО) с желудочным эпителием *H. pylori* формирует биопленки, способствующие невосприимчивости бактерии к антибиотикам и защищающие клетки бактерии от иммунного ответа хозяина [1]. Предполагают, что это увеличивает ее выживаемость в кислой и агрессивной среде желудка. В неблагоприятных условиях, а также в «зрелых» или старых культурах *H. pylori* способна превращаться из спиралевидной бактерии в круглую или шарообразную кокковидную форму. Это благоприятствует ее выживанию и может являться важным фактором в эпидемиологии и распространении бактерии [2]. Кокковидная форма бактерии не поддается культивированию на искусственных питательных средах (хотя может спонтанно возникать по мере «старения» культур), но обнаруживается в водных источниках в разных странах мира. Кокковидная форма бактерии также обладает способностью к адгезии к клеткам эпителия желудка *in vitro*. Кокковидные клетки отличаются деталями строения клеточной стенки (преобладанием N-ацетил-D-глюкозаминил- $\beta$ (1,4)-N-ацетилмурамил-L-Ала-D-Глю мотива в пептидогликане клеточной стенки — GM-дипептида, ГМДП), изменение строения клеточной стенки приводит к неузнаванию бактерии иммунной системой хозяина (бактериальная мимикрия). В частности, отсутствует активация NOD-рецепторов и, следовательно, активация ядерного фактора  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) в эпителиальных клетках желудка [3]. Связывание неизмененных компонентов клеточной стенки *H. pylori*, в частности, N-ацетил-глюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептида с рецепторами NOD1 и NOD2 врожденной системы иммунитета, индуцирует активацию NF- $\kappa$ B и восстановление иммунного ответа [4].

В настоящее время вызываемая *H. pylori* инфекция является наиболее распространенной хронической бактериальной инфекцией у человека, возбудитель которой колонизирует приблизительно 50% мирового населения [5]. Бактерия служит причиной разнообразного спектра заболеваний ЖКТ [6], в частности гастродуоденальных язв, MALT-лимфомы желудка, что обуславливает необходимость проведения соответствующей антимикробной терапии [7]. Эрадикация *H. pylori* необходима для контроля осложнений заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori* (язва желудка и двенадцатиперстной кишки — ДПК). Первоначальной схемой эрадикации *H. pylori* является стандартная трехкомпонентная терапия с использованием ингибитора протонного насоса (ИПН) и двух антибиотиков. Другие схемы эрадикации включают последовательную терапию и четырехкомпонентную терапию с висмутом или без него (одновременная терапия) [8]. Тем не менее из-за резистентности *H. pylori* к антибиотикам и несоблюдения пациентами схем лечения ряд исследований показали широкомасштабную неэффективность антибактериальной терапии [9, 10], что обуславливает необходимость внедрения новых антимикробных лекарственных средств [11]. Это нашло отражение в современных международных рекомендациях по проведению эрадикации *H. pylori*, в которых представлены линии терапии, включающие различные схемы лечения с учетом

резистентных к кларитромицину штаммов *H. pylori* в регионе (табл. 1).

Неудачная или неправильно проведенная схема антибактериальной терапии не приводит к эрадикации *H. pylori*, что проявляется рецидивом инфекции в течение года, прошедшего после отмены всех лекарственных средств. Кроме того, в странах с высоким уровнем обсемененности *H. pylori* у большинства пациентов с успешной эрадикацией происходит повторное инфицирование (реинфекция) *H. pylori* на протяжении ближайших 10 лет [12, 13].

В связи с растущей необходимостью в разработке альтернативных решений схем эрадикации *H. pylori* некоторые исследователи стали обращать внимание на пробиотики [14]. Адьювантная терапия с пробиотиками изучена в последние десятилетия на основании принципов доказательной медицины.

Пробиотики представляют собой живые или ослабленные непатогенные микроорганизмы, которые оказывают большое количество разнообразных потенциальных положительных эффектов на состояние здоровья человека. Они обладают способностью связываться с эпителиальными клетками, выживают в течение длительного времени в ЖКТ, регулируют иммунную систему и влияют на метаболические реакции.

Наиболее часто используются пробиотики, которые могут увеличивать сопротивление желудочного барьера и как следствие подавлять рост *H. pylori* и его адгезию к желудочному эпителию. Это пробиотические бактерии, которые принадлежат к родам *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, а также включают несколько дрожжей, таких как *Saccharomyces boulardii* [15—19]. В связи с изложенным выдвинута гипотеза, что пробиотики в качестве адьювантной терапии могут усиливать эрадикацию *H. pylori* и уменьшить количество побочных эффектов во время лечения. Кроме того, возникает вопрос о возможности использования иммуномодуляторов (иммунокорректоров) полученных, в частности из *Lactobacillus*, при проведении эрадикационной терапии у позитивных по *H. pylori* пациентов для усиления эффекта антибактериальных лекарственных средств. Таким образом, целью данного обзора явилась оценка роли пробиотиков и иммуномодуляторов на их основе в качестве адьювантной терапии при проведении эрадикации *H. pylori*.

**Использование пробиотиков в качестве адьювантной терапии при проведении эрадикации *H. pylori*.** Проведен поиск в базах данных Cochrane Library, Medline и EMBASE метаанализов рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых изучалось влияние *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *S. boulardii* в качестве дополнения к антихеликобактерной терапии (АХТ) на уровень эрадикации и ассоциированных с антибактериальной терапией побочных эффектов. Всего найдено 10 метаанализов РКИ. В обзоре проведен анализ результатов 10 метаанализов РКИ со сходной структурой, опубликованных за последние 9 лет (2007—2015 гг.).

Первый метаанализ опубликован в 2007 г. и объединил 14 РКИ ( $n=1671$ ). На основании метаанализа установлено, что в группе пациентов, которые во время АХТ получали пробиотики, содержащие различные штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, уровень эрадикации *H. pylori* достоверно повысился на 8,8% по сравнению с таковым у пациентов без адьювантной терапии пробиотиками (соответственно 83,6% при 95% доверительном ин-

#### Сведения об авторах:

Андропова Татьяна Михайловна — к.х.н., с.н.с. лаб. химии пептидов Института биорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, президент АО «Пептек»

Матвеев М.Е. — к.м.н., доц. каф. патологической анатомии Витебского государственного медицинского университета

#### Контактная информация:

Конорев Марат Русланович — д.м.н., проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров; Витебского государственного медицинского университета; 210023 Республика Беларусь, Витебск, пр-т Фрунзе, 27; e-mail: mkonorev@yandex.ru

Таблица 1. Рекомендуемая терапия для эрадикации *H. pylori* (Международное Маастрихтское соглашение IV, 2012 г.) [8]

Линия терапии	Резистентные к кларитромицину штаммы <i>H. pylori</i> в регионе	
	<15–20%	>15–20%
1-я	Трехкомпонентная терапия ИПН-К-А/М (7–14 дней) или последовательная терапия ИПН-А + ИПН-К-Т/М (5+5 дней)	Четырехкомпонентная терапия ИПН-Денол-Тц-М (7–10 дней) или последовательная терапия ИПН-А + ИПН-К-Т/М (5+5 дней) или четырехкомпонентная терапия без висмута ИПН-К-А-Т/М (7–10 дней)
2-я	Четырехкомпонентная терапия ИПН-Денол-Тц-М (7–10 дней) или Трехкомпонентная терапия, содержащая левофлоксацин ИПН-Л-А (7–10 дней)	Трехкомпонентная терапия, содержащая левофлоксацин ИПН-Л-А (7–10 дней)
3-я	Выбор лечения основывается на определении чувствительности <i>H. pylori</i> к антибиотикам	

Примечание. К — кларитромицин; А — амоксициллин; М — метронидазол; Т — тинидазол; Тц — тетрациклин; Л — левофлоксацин.

тервале — ДИ от 80,5 до 86,7%) и 74,8% при 95% ДИ от 71,1 до 78,5%). Отношение шансов (ОШ) составило 1,84 (при 95% ДИ от 1,34 до 2,54). При использовании в качестве адьювантной терапии штаммов *Lactobacillus* ОШ оказалось равным 2,09 (при 95% ДИ от 1,28 до 3,41). Отмечено также достоверное снижение количества побочных эффектов, в частности диареи, в группе пациентов, принимающих пробиотические добавки, на 13,8% — с 38,5% (при 95% ДИ от 33,0 до 44,1%) до 24,7% (при 95% ДИ от 20,0 до 29,4%); ОШ 0,44 (при 95% ДИ от 0,30 до 0,66). Таким образом, адьювантная терапия пробиотиками, особенно содержащими штаммы *Lactobacillus*, достоверно повышает уровень эрадикации при проведении АХТ и может быть полезной в случае неэффективной эрадикации *H. pylori*. Кроме того, применение пробиотиков достоверно уменьшило количества побочных эффектов при проведении АХТ [20].

Следующий метаанализ, опубликованный в 2009 г., включал 8 рандомизированных исследований ( $n=1372$ ). При сравнении групп пациентов с использованием добавок пробиотиков, содержащих *Lactobacillus*, с плацебо или с отсутствием лечения пробиотиками во время проведения эрадикационной терапии *H. pylori* отмечено повышение эрадикации на 5,3% — с 77% (при 95% ДИ от 73,1 до 80,8%) до 82,3% (95% ДИ от 78,0 до 86,5%); ОШ оказалось равным 1,78 при 95% ДИ от 1,21 до 2,62. Не выявлено существенного различия по побочным эффектам между группами. Тем не менее в группе пациентов, получающих добавки пробиотиков, содержащих *Lactobacillus*, отмечено уменьшение количества побочных эффектов (диареи, вздутие живота и нарушение вкуса) на 11,4% — с 42,2% (при 95% ДИ 35,9% до 48,6%) до 30,8% (при 95% ДИ от 24,8 до 36,9%); ОШ 0,49 (при 95% ДИ от 0,24 до 1,02). Сделан вывод, что использование пробиотиков, содержащих *Lactobacillus*, может быть эффективным в повышении эрадикации *H. pylori* при проведении терапии первой линии. Кроме того, *Lactobacillus* оказали положительное влияние на снижение количества некоторых побочных эффектов (диареи), связанных с АХТ [21].

В 2009 г. опубликован еще один систематический обзор и метаанализ РКИ. Данный метаанализ посвящен оценке влияния ферментированных молочных пробиотических продуктов на уровень эрадикации *H. pylori* при проведении АХТ. В метаанализ включено 10 сходных по структуре РКИ ( $n=963$ ). Из 10 исследований 6 были плацебо-контролируемые. Проводилось сравнение группы пациентов, получавших эрадикационную терапию и пробиотические продукты ( $n=498$ ), с контрольной группой пациентов, которым назначалась АХТ с плацебо-контролем ( $n=465$ ). Установлено увеличение уровня эрадикации *H. pylori* примерно на 10% с использованием кисломолочных продуктов на основе пробиотиков (разность рисков 0,10 при 95% ДИ от 0,05 до 0,15%; 10 РКИ;  $n=963$ ). Суммарное ОШ (9 РКИ) по эрадикации *H. pylori* у первой группы пациентов, включенных в исследование, по сравнению с контрольной группой оказалось равным 1,91 (при 95% ДИ от 1,38 до 2,67;  $p<0,0001$ ) в случае использования модели фиксированных эффектов. Тест Кохрана на гетерогенность

$Q=5,44$  ( $p=0,488$ ). Суммарное ОШ для числа пациентов с каким-либо неблагоприятным эффектом составило 0,51 (при 95% ДИ от 0,10 до 2,57;  $p=0,41$ , модель случайных эффектов;  $Q=68,5$ ;  $p<0,0001$ ). Таким образом, установлено, что пробиотики на основе кисломолочных продуктов достоверно улучшают эрадикацию *H. pylori* на 5–15%, в то время как влияние на побочные эффекты остается гетерогенным [22].

Отдельно следует выделить метаанализ 5 РКИ с участием в общей сложности 1307 пациентов (в том числе 90 детей), который опубликован в 2010 г. Проведен поиск в базах данных Cochrane Library, Medline и EMBASE РКИ, в которых изучалось влияние *S. boulardii* в качестве добавки к стандартной трехкомпонентной АХТ на уровень эрадикации и ассоциированных с терапией побочных эффектов. По сравнению с плацебо или контрольной группой пациентов, которым проводилась только АХТ, назначение *S. boulardii* вместе с трехкомпонентной терапией достоверно увеличивало уровень эрадикации *H. pylori* с 71% (при 95% ДИ от 67 до 75%) в контрольной группе до 80% (при 95% ДИ от 77 до 84%) в группе пациентов, принимавших *S. boulardii* (4 РКИ;  $n=915$ ; относительный риск — ОР 1,13 при 95% ДИ от 1,05 до 1,21). Отмечено также достоверное снижение связанных с эрадикационной терапией количества побочных эффектов в группе пациентов, принимавших *S. boulardii* (12,9% при 95% ДИ от 10,4 до 15,7%) по сравнению с контрольной группой пациентов (24,3% при 95% ДИ от 21 до 27,8%), которым назначалась только АХТ (5 РКИ;  $n=1305$ ; ОР 0,46 при 95% ДИ от 0,3 до 0,7). Таким образом, у пациентов с хеликобактерной инфекцией при проведении стандартной трехкомпонентной терапии можно рекомендовать использование в качестве добавки *S. boulardii* для повышения уровня эрадикации и снижения количества побочных эффектов, в частности диареи [23].

Сходные данные получены в метаанализе 10 клинических параллельных контролируемых исследований ( $n=1469$ ), опубликованном в 2013 г. Установлено, что в группе пациентов, получавших пробиотики содержащие *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* во время эрадикационной терапии *H. pylori*, по сравнению с группой без приема пробиотиков, ОШ согласно назначенному лечению и реально полученному лечению оказалось равным 2,1 (при 95% ДИ от 1,4 до 3,1) и 2,3 (при 95% ДИ от 1,7 до 3,1). ОШ уменьшения числа общих побочных эффектов значительно снизилось в группе пациентов, принимающих пробиотические добавки (ОШ 0,3 при 95% ДИ от 0,1 до 0,8). Таким образом, прием пробиотиков, содержащих *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, во время начальной эрадикационной терапии *H. pylori* у взрослых может положительно влиять на уровень эрадикации и снижение частоты побочных эффектов [24].

Следующий метаанализ 9 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ( $n=1163$ ) по критериям отбора характеризовался высоким методологическим качеством (опубликован в 2013 г.). Пробиотики, содержащие *Lactobacillus*, достоверно увеличили степень эрадикации по сравнению с контрольной группой (ОР 1,14 при 95% ДИ от 1,06 до 1,22;  $p=0,0002$ ),

но без существенного снижения общих побочных эффектов (ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,73 до 1,06). При использовании в качестве дополнения к трехкомпонентной терапии штаммов *Lactobacillus* уровень эрадикации *H. pylori* достоверно повысился на 17% (ОР 1,25 при 95% ДИ от 1,13 до 1,37; число больных, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить 1 неблагоприятный исход, равно 6). Применение многокомпонентных пробиотиков, содержащих различные штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, увеличило частоту эрадикации только на 2,8% (ОР 1,04 при 95% ДИ от 0,94 до 1,14). Следует отметить, что пробиотики, содержащие *Lactobacillus*, достоверно улучшили эрадикацию *H. pylori* как у взрослых, так и у детей. Таким образом, пробиотики, содержащие *Lactobacillus*, при использовании в качестве вспомогательного средства при проведении АХТ достоверно увеличивали уровень эрадикационной терапии. При этом штаммы *Lactobacillus* не уменьшали количество побочных эффектов, вызванных антибиотиками [25].

Отдельно следует выделить метаанализ 7 РКИ с участием в общей сложности 508 пациентов детского возраста, который опубликован в 2014 г. Этот метаанализ посвящен оценке влияния пробиотиков при проведении трехкомпонентной АХТ на уровень эрадикации *H. pylori* и количество побочных эффектов у детей. Проведен поиск по электронным базам данных PubMed и Embase всех РКИ у пациентов педиатрического профиля, в которых проводилось сравнение использования пробиотиков с плацебо или отсутствием адьювантной терапии пробиотиками при проведении эрадикационной терапии *H. pylori*. Поиск данных по электронным базам независимо друг от друга проводили два автора. Суммарное ОШ частоты эрадикации *H. pylori* (7 РКИ) согласно назначенному лечению и реально полученному лечению в группе детей, получающих пробиотики, по сравнению с контрольной группой составило соответственно 1,96 (при 95% ДИ от 1,28 до 3,02) и 2,25 (при 95% ДИ от 1,41 до 3,57). Суммарное ОШ уменьшения общего количества побочных эффектов (5 РКИ), в частности диареи, в группе пациентов, принимающих пробиотические добавки, составило 0,32 (при 95% ДИ от 0,13 до 0,79) с наблюдаемой значительной гетерогенностью ( $I^2=71,9\%$ ). На основании полученных данных сделан вывод, что использование добавок пробиотиков при проведении стандартной трехкомпонентной АХТ может положительно влиять на уровень эрадикации и снижать частоту побочных эффектов, в частности диарею, у детей [26].

В метаанализе 33 РКИ, опубликованных до мая 2014 г., с участием в общей сложности 4459 пациентов проанализировано влияние пробиотиков на уровень эрадикации *H. pylori* и побочные эффекты при проведении АХТ. В 29 РКИ использовалась трехкомпонентная терапия, в 3 РКИ — последовательная терапия и в одном РКИ применялась содержащая висмут четырехкомпонентная терапия. В целом уровень эрадикации *H. pylori* с использованием в качестве адьювантной терапии пробиотиков был значительно выше (>80%), чем в контрольной группе (60—69%), без использования пробиотиков. Однако анализ в подгруппах подтвердил этот достоверный эффект повышения уровня эрадикации *H. pylori* только для четырех отдельных штаммов: *Lactobacillus acidophilus* (ОР 1,24 при 95% ДИ от 1,09 до 1,40), *Lactobacillus casei* DN-114001 (ОР 1,47 при 95% ДИ от 1,13 до 1,95), *Lactobacillus gasseri* (ОР 1,19 при 95% ДИ от 1,03 до 1,38) и *Bifidobacterium infantis* 2036 (ОР 1,21 при 95% ДИ от 1,03 до 1,41). Достоверное повышение уровня эрадикации *H. pylori* на фоне приема четырех штаммов пробиотиков отмечено в случаях относительно неэффективной антибиотикотерапии в контрольной группе, без адьювантной терапии пробиотиками (уровень эрадикации <69%). Не выявлено достоверных различий между группами по частоте развития побочных эффектов. Однако этот результат получен только в открытых клинических испытаниях. По мнению авторов, влияние пробиотиков на побочные эффекты при проведении эрадикационной терапии остается неясным и необходимо проведение исследований более высокого методологического качества [27].

В метаанализе 21 РКИ с участием 3814 пациентов, которым проводилась стандартная трехкомпонентная терапия, суммарная частота эрадикации в группе пациентов, принимавших пробиоти-

ки, достоверно увеличилась на 8,1% по сравнению с контрольной группой (с 72,2 до 80,3%;  $Z=3,917$ ;  $p<0,001$ ). При этом установлено достоверное снижение риска побочных реакций при проведении АХТ, связанной с использованием пробиотиков (ОР 0,60 при 95% ДИ от 0,40 до 0,91;  $I^2=83,72\%$ ;  $p<0,001$ ). Как следует из заключения метаанализа, использование пробиотиков при проведении эрадикационной терапии *H. pylori* может достоверно повышать эффективность эрадикации и снижать количество побочных реакций. Назначение пробиотика до и во время проведения стандартной трехкомпонентной терапии длительностью более 2 нед может увеличить эффективность эрадикации *H. pylori*. Использование штаммов *Lactobacillus* (ОР 1,14 при 95% ДИ от 1,08 до 1,25) или множественных пробиотических штаммов, содержащих *Lactobacillus* (ОР 1,15 при 95% ДИ от 1,08 до 1,22) в качестве адьювантной терапии, может улучшить эффективность эрадикации *H. pylori* в большей степени, чем при проведении только АХТ. Однако применение только штаммов *Bifidobacterium* и *Saccharomyces boulardii* существенного не влияет на уровень эрадикации при проведении АХТ [28].

В метаанализе 45 РКИ, опубликованном в апреле 2015 г., с участием в общей сложности 6997 пациентов проанализировано влияние пробиотиков на уровень эрадикации *H. pylori* и побочные эффекты при проведении АХТ. При эрадикации *H. pylori* в качестве адьювантной терапии использовалась в 17 РКИ множественные штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, в 11 РКИ — только штаммы *Lactobacillus*, в 2 РКИ — только штаммы *Bifidobacterium*, в 5 РКИ — *S. boulardii* и в 10 РКИ — другие пробиотики. Установлено, что уровень эрадикации *H. pylori* в группе пациентов, принимавших пробиотики, достоверно повысился на 10,2% по сравнению с контрольной группой (с 72,1 до 82,3%). ОР повышения уровня эрадикации *H. pylori* согласно назначенному лечению и реально полученному лечению в группе пациентов, получающих пробиотики, по сравнению с контрольной группой соответственно равен 1,11 (при 95% ДИ от 1,08 до 1,15;  $p<0,001$ ) и 1,13 (при 95% ДИ от 1,10 до 1,16;  $p<0,001$ ). Кроме того, количество побочных эффектов в группе пациентов, получающих пробиотики, составило 21,4%, а в контрольной группе — 36,3%. Установлено, что пробиотики при проведении стандартной эрадикационной терапии достоверно снижали риск развития побочных эффектов (ОР 0,59 при 95% ДИ от 0,48 до 0,71;  $p<0,001$ ). Таким образом, продемонстрирован благоприятный эффект пробиотиков в снижении частоты побочных эффектов, связанных с эрадикационной терапией *H. pylori*. Отмечено статистически значимое снижение частоты побочных эффектов в группе пациентов, получающих пробиотики, на 14,9% [29].

Конечные результаты 10 метаанализов РКИ со сходной структурой, опубликованных за последние 9 лет (2007—2015 гг.) представлены в табл. 2.

**Влияние пробиотиков на уровень эрадикации *H. pylori* при проведении АХТ.** По результатам 7 из 10 метаанализов РКИ [20, 22, 23, 25, 27—29] установлено достоверное повышение уровня эрадикации *H. pylori* при использовании пробиотиков вместе с различными схемами АХТ. В 4 из 7 метаанализов [20, 25, 27, 28] использование штаммов *Lactobacillus* оказалось достоверно более эффективным для повышения эрадикации *H. pylori*, чем поликомпонентных пробиотиков. Так, при применении в качестве адьювантной терапии только штаммов *Lactobacillus* отмечено достоверное повышение уровня эрадикации *H. pylori* на 8,1—20% (см. табл. 2). Применение в качестве дополнения к эрадикационной терапии поликомпонентных пробиотиков в одном метаанализе не влияло на уровень эрадикации *H. pylori* (*Bifidobacterium* + *S. boulardii*) [28], в другом отмечалось повышение уровня эрадикации *H. pylori* только на 2,8% (*Lactobacillus* + *Bifidobacterium*) [25]. Следует отметить, что в 3 из 7 перечисленных метаанализов отмечено достоверное увеличение уровня эрадикации *H. pylori* при использовании в качестве пробиотика *S. boulardii* [23] и ферментированных молочных пробиотических продуктов, содержащих преимущественно *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [22, 29] (в последних случаях отмечено повышение уровня эрадикации *H. pylori* на 10—10,2%). В оставшихся 3 из 10 метаанализов [21, 24, 26] (см. табл. 2) отмечено положительное влияние на уровень эрадикации *H. pylori* пробиотиков, содержащих только *Lactobacillus* [21] и комбинацию *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [24, 26].

Таблица 2. Метаанализы РКИ по использованию пробиотиков в качестве дополнения к АХТ для повышения уровня эрадикации *H. pylori* и снижения частоты побочных реакций

Метаанализ	Число РКИ	Число больных	Пробиотики	% эрадикации <i>H. pylori</i>	ПР
J. Tong и соавт., 2007 [20]	14	1671	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Saccharomyces</i> (10) <b><i>Lactobacillus</i> (4)</b>	↑ 8,8%* ОШ 1,84 <b>ОШ 2,09</b>	↓ 13,8%* ОШ 0,44
J. Zou и соавт., 2009 [21]	8	1372	<i>Lactobacillus</i>	↑ 5,3% ОШ 1,78	↓ 11,4% ОШ 0,49
A. Sachdeva и соавт., 2009 [22]	10	963	<i>L. bulgaricus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. johnsonii</i> + <i>B. animalis</i> , <i>B. lactis</i> + <i>S. thermophil</i>	↑ 10,0%* ОШ 1,91	↓ нет ОШ 0,51
H. Szajewska и соавт., 2010 [23]	5	1307	<i>Saccharomyces boulardii</i>	↑ 9,0%* ОП 1,13	↓ 11,4%* ОП 0,47
Z. Wang и соавт., 2013 [24]	10	1469	<i>Lactobacillus</i> + <i>Bifidobacterium</i>	↑ да ОШ 2,07	↓ да ОШ 0,31
X. Zheng и соавт., 2013 [25]	9	1163	<i>Lactobacillus</i> + <i>Bifidobacterium</i> <b><i>Lactobacillus</i></b>	↑ 2,8% ОП 1,04 <b>17%* ОП 1,25</b>	↓ нет ОП 0,88
S. Li и соавт., 2014 [26]	7	508	<i>Lactobacillus</i> + <i>Bifidobacterium</i>	↑ да ОШ 2,25	↓ да ОШ 0,32
Y. Dang и соавт., 2014 [27]	33	4459	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> DN-114001, <i>L.</i> <i>gasseri</i> , <i>B. infantis</i> 2036	↑ 11%—20%* ОП 1,19—1,47	↓ нет ОП 0,74
Z. LV и соавт., 2015 [28]	21	3814	<i>Lacto</i> + <i>Bifido</i> + <i>Saccharomyces</i> <b><i>Lactobacillus</i></b>	↑ 8,1%* ОП 1,15 <b>8,1%* ОП 1,14</b>	↓ да* ОП=0,60
M. Zhang и соавт., 2015 [29]	45	6997	<i>Lactobacillus</i> + <i>Bifidobacterium</i> (17) <i>Lactobacillus</i> (11), <i>Bifidobacterium</i> (2), <i>Saccharomyces</i> (5), other (10)	↑ 10,2%* ОП 1,13	↓ 14,9%* ОП 0,59

Примечание. ПР — побочные реакции; ↑ % или да — повышение; ↓ % или да — снижение; ↓ нет — отсутствие снижения; \* — достоверность различий ( $p \leq 0,05$ ) с контрольной группой пациентов.

Влияние пробиотиков на количество побочных эффектов при проведении АХТ. По результатам 4 метаанализов РКИ [20, 23, 28, 29] установлено достоверное уменьшение количества побочных эффектов (на 11,4—14,9%;  $p \leq 0,05$ ), в частности диареи, при использовании пробиотиков содержащих *Lactobacillus* [20, 28], *S. boulardii* [23], *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Saccharomyces* [29] вместе с различными схемами АХТ (см. табл. 2). По результатам 3 метаанализов РКИ отмечено положительное влияние [21, 24, 26] на уменьшение количества побочных эффектов в случае применения в качестве адьювантной терапии *Lactobacillus* [21] и *Lactobacillus* вместе с *Bifidobacterium* [24, 26] у пациентов, получающих эрадикационную терапию. В оставшихся 3 метаанализах [22, 25, 27] не выявлено уменьшения количества побочных эффектов при использовании пробиотиков при проведении АХТ (см. табл. 2).

Использование иммуномодуляторов на основе пробиотиков в качестве адьювантной терапии при проведении эрадикации *H. pylori*. Пробиотики, по данным Всемирной организации здравоохранения, определяются как «живые микроорганизмы, которые при введении в ЖКТ в адекватных количествах оказывают пользу для здоровья хозяина». Они состоят из бактерий и дрожжей. Установлено, что пробиотики могут оказывать ингибирующее влияние на *H. pylori* [30]. Действия пробиотиков на *H. pylori* могут быть связаны с иммунологическими и неиммунологическими механизмами: конкуренция на поверхности эпителия СО желудка (СОЖ) [31]; продукция веществ, подавляющих рост и размножение *H. pylori*, таких как уксусная, пропионовая или масляная кислота [32]; регулирование клеточного и гуморального иммунного ответа с усилением секреции иммуноглобулина А, что приводит к увеличению защитной способности СО по отношению к *H. pylori* [33—35]; укрепление плотных контактов между эпителиальными клетками, что снижает проницаемость слизистого барьера для *H. pylori* [35, 36].

В связи со способностью пробиотиков регулировать клеточный и гуморальный иммунный ответ по отношению к *H. pylori* сформулирована гипотеза о возможности использования иммуномодуляторов (иммунокорректоров), полученных из пробиотиков, при проведении эрадикационной терапии у позитивных по

*H. pylori* пациентов для усиления эффекта антибактериальных лекарственных средств.

В этом случае выбор оптимального (идеального) иммуномодулятора основывается на трех главных критериях, которые вытекают из современных научных исследований.

1. Предпочтительно чтобы иммуномодулятор активировал клеточный иммунный ответ Th1. Установлено, что защита СО, против *H. pylori* после интраназальной или интрагастральной иммунизации может быть связана с иммунным ответом Th1 и выработкой цитокинов, в частности интерферона- $\gamma$  [37, 38]. Установлено, что в развитии локального иммунного ответа на *H. pylori* в СОЖ важную роль играют Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты и натуральные Т-киллеры [39]. Персистенция *H. pylori* на поверхности СО с желудочным эпителием вызывает регуляторный дисбаланс в Т-системе иммунитета [40, 41]. Регуляторный дисбаланс проявляется незавершенностью клеточных, стимуляцией гуморальных механизмов иммунитета и развитием иммунного ответа преимущественно Th2 и Th17 [40, 42, 43]. Многочисленные антигены *H. pylori* стимулируют желудочный эпителий с клетками иммунной системы, которые начинают вырабатывать различные цитокины (интерлейкины — IL-10, IL-12, IL-17) и лейкотриены, инициируя, таким образом, воспалительную реакцию в пределах СО [44, 45]. Интерлейкины, лейкотриены и продукты активации комплемента представляют собой мощные хемоаттрактанты для нейтрофилов и лимфоцитов, которые усиливают воспалительную реакцию [46]. *H. pylori* стимулирует иммунную систему макроорганизма с выработкой антител (преимущественно класса IgG и IgA) к бактериальным антигенам [47, 48]. *H. pylori* подавляет клеточный иммунный ответ (Th1) организма человека с помощью повышенной выработки IL-10 и снижает активность фагоцитов путем повреждения ионами аммония фагосомальных мембран [49]. Длительная персистенция *H. pylori* на СО с желудочным эпителием приводит к стимуляции неопластических процессов, которая связана с синтезом IL-17 лимфоцитами Th17 [50, 51]. При язве ДПК, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, выявлено поражение в первую очередь Т-клеточного звена иммунной системы. Включение в стандартную трехком-

Таблица 3. Основные эффекты *H. pylori* и ГМДП

Иммунная система	<i>H. pylori</i>	ГМДП (активация рецепторов NOD2)
Фагоциты	↓ фагоцитоза	↑ фагоцитоза (макрофаги продуцируют IL-12, который поддерживает ответ Th1)
Т-лимфоциты	↑ Th2	↑ Th17 поляризация ответа Th2→Th1
Цитокины	↑ IL-10 (супрессия иммунной системы, в частности Th1)	↑ IL-17 (стимуляция неопластических и аутоиммунных процессов)
		↑ IFN-γ (активирует макрофаги, подавляет формирование лимфоцитов Th2 и Th17, ↑ синтез антител IgG В-лимфоцитами), ↑ IL-2 (провоспалительные реакции)

понтентную эрадикационную терапию иммуномодуляторов, таких как имунофан и тактивин, приводило к улучшению иммунного статуса пациентов и увеличению уровня эрадикации *H. pylori* с 33—55 до 84% [52].

2. Существенное значение при выборе иммуномодулятора имеет его бактериальное пробиотическое происхождение, в частности из пробиотических бактерий рода *Lactobacillus*. Согласно 12-му положению Маастрихтского консенсуса IV от 2012 г. и 4 метаанализов РКИ (2007—2015 гг.), которые объединили в общей сложности 77 РКИ с общим числом пациентов 11 107, штаммы *Lactobacillus*, используемые в качестве адьювантной терапии при проведении АХТ, достоверно повышают эрадикацию *H. pylori* (на 8,1—20%) и демонстрируют обнадеживающие результаты по снижению частоты развития побочных реакций [8, 20, 25, 27, 28].

3. Желательно чтобы иммуномодулятор имел в своем составе N-ацетил-глюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептид. Одна из причин неэффективности эрадикационной терапии — переход *H. pylori* в метаболически неактивные формы (кокковидную и U-форму), которые устойчивы к действию антибиотиков. Кокковидные клетки *H. pylori* отличаются деталями строения клеточной стенки (преобладанием N-ацетил-D-глюкозаминил-β(1,4)-N-ацетилмурамил-L-Ала-D-Глю мотива в пептидогликане клеточной стенки — GM-дипептида), изменение строения клеточной стенки приводит к неузнаванию бактерии иммунной системой хозяина (бактериальная мимикрия). В частности, отсутствует активация рецепторов NOD и, следовательно, активация NF-κB в эпителиальных клетках желудка [3]. Связывание неизменных компонентов клеточной стенки *H. pylori*, в частности N-ацетил-глюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептида с рецепторами NOD1 и NOD2 врожденной (иннатной) иммунной системы индуцирует активацию NF-κB и восстановление иммунного ответа [4].

Одним из современных полусинтетических бактериальных иммуномодуляторов, соответствующих таким критериям, является N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-дипептид (глюкозаминилмурамилдипептид ГМДП; липопид, «Пептек», РФ), N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptide (GMDP/Licopid®/Peptek, Russia) [53]. Действующее начало липоида — N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-дипептид (ГМДП) — основной полный повторяющийся структурный неизменный фрагмент клеточной стенки практически всех известных бактерий. ГМДП выделен из клеточной стенки *Lactobacillus bulgaricus*. Штаммы *L. bulgaricus* используют в схемах эрадикации *H. pylori* в качестве адьювантной терапии и согласно метаанализу 10 РКИ ( $n=963$ ) достоверно повышают эрадикацию *H. pylori* на 10% (ОШ 1,91 при 95% ДИ от 1,38 до 2,67;  $p<0,0001$ ) [22]. ГМДП — минимальный биологически активный фрагмент ассоциированных с патогенами молекулярных образцов, общих для многих видов микроорганизмов — распознается рецепторами, распознающими образ (PRR), в частности рецепторами NOD2 [54]. Липопид (ГМДП) относится к третьему поколению иммуотропных ЛС. ГМДП — агонист рецепторов NOD2 неспецифической (иннатной или врожденной) иммунной системы [55, 56]. Активация рецепторов NOD2 вызывает преимущественную стимуляцию фагоцитов с продукцией провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-12, IFN-γ), которые способствуют активации лимфоцитов, изменению проницаемости сосудов и дальнейшему развитию защитной реакции. Кроме того, липопид усиливает пролиферацию

Т-лимфоцитов (поляризация ответа Th2 → Th1) и антигеннеспецифическую активацию иммунитета (табл. 3).

Влияние липоида (ГМДП) на персистенцию *H. pylori* в СОЖ изучено в сравнительном клиническом исследовании [57]. По результатам морфологического исследования выявлено, что через 1—2 нед после монотерапии ГМДП в дозе 0,01 г/сут в течение 10 дней происходит усиление лимфоцитарной инфильтрации СОЖ в областях персистенции *H. pylori*. Через 6—8 нед после приема липоида в указанной дозе отмечается уменьшение степени обсемененности *H. pylori* со снижением выработки фермента уреазы бактерией и уменьшением активности воспалительного процесса или исчезновении бактерий со СОЖ.

В 2012 г. опубликованы результаты первого этапа рандомизированного проспективного сравнительного клинического исследования [58]. Проведено сравнение использования ГМДП без адьювантной терапии при проведении трехкомпонентной эрадикационной терапии ( $n=128$ ). Установлено, что прием липоида в дозе 0,01 г/сут при проведении 7-дневной трехкомпонентной эрадикационной терапии первой линии повышает эрадикацию *H. pylori* на 7,1% при анализе в зависимости от назначенного и на 8,9% реально полученного лечения без увеличения числа побочных эффектов. Применение липоида в дозе 0,001 г/сут при проведении 7-дневной трехкомпонентной АХТ позволяет сохранить длительность приема лекарственных средств (7 дней) без потери процента эрадикации *H. pylori* и без увеличения количества побочных реакций, с уменьшением стоимости лечения на 37,5% по сравнению с классическим протоколом первой линии длительностью 14 дней.

В 2015 г. опубликованы результаты второго этапа рандомизированного проспективного сравнительного клинического исследования по оценке частоты рецидива и реинфекции *H. pylori* в течение 5 лет после успешной трехкомпонентной АХТ у пациентов с язвой ДПК ( $n=101$ ) [59]. Прием липоида в дозе 0,001 и 0,01 г/сут при проведении 7-дневной трехкомпонентной АХТ первой линии приводил к отсутствию рецидива инфекции *H. pylori* в течение года по сравнению с 7- и 14-дневными протоколами лечения без иммуномодулирующей терапии (соответственно 14 и 3%). По результатам исследования у пациентов с язвой ДПК после успешной эрадикации (7- и 14-дневные протоколы эрадикации *H. pylori*) реинфекция *H. pylori* возникает соответственно в 32 и 11% случаев за первые 2 года наблюдения и в 40 и 18% случаев за 5 лет. При использовании в схемах эрадикации адьювантной терапии липопидом в дозе 0,001 и 0,01 г/сут (7-дневная трехкомпонентная АХТ) у пациентов с язвой ДПК после успешной эрадикации отмечен достоверно низкий уровень реинфекции *H. pylori* за 2 и 5 лет наблюдения (соответственно 3% при 95% ДИ от 0,01 до 9%; и 4% при 95% ДИ от 0,01 до 11%) по сравнению с 7-дневным протоколом без адьювантной терапии ГМДП (соответственно 32% при 95% ДИ от 13,3 до 50,7% и 40% при 95% ДИ от 20,4 до 59,6%).

## Заключение

Таким образом, пробиотики, содержащие штаммы *Lactobacillus*, как монокомпонентные, так и входящие в состав многокомпонентных пробиотиков, при использовании в качестве вспомогательного средства во время проведения АХТ досто-

верно повышают уровень эрадикации *H. pylori* на 8,1–20% ( $p < 0,05$ ; уровень доказательности 1a). У пациентов с инфекцией *H. pylori* при проведении АХТ можно рекомендовать использовать в качестве добавки пробиотики, содержащие штаммы *Lactobacillus*, для повышения уровня эрадикации *H. pylori* (класс рекомендаций А).

А настоящее время влияние пробиотиков на побочные эффекты при проведении эрадикационной терапии остается гетерогенным и необходимо проведение дополнительно РКИ высокого методологического качества (уровень доказательности 1a, класс рекомендаций А).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Stark RM, Gerwig GJ, Pitman RS, Potts LF, Williams NA, Greenman J, Weinzwieg IP, Hirst TR, Millar MR. Biofilm formation by *Helicobacter pylori*. *Letters in applied microbiology*. 1999;28(2):121-126.  
doi:10.1046/j.1365-2672.1999.00481.x
2. Chan WY, Hui PK, Leung KM, Chow J, Kwok F, Ng CS. Cocoid forms of *Helicobacter pylori* in the human stomach. *Am J Clin Pathol*. 1994;102(4):503-507.  
doi:10.1093/ajcp/102.4.503
3. Chaput C, Ecobichon C, Cayet N, Girardin SE, Werts C, Guadagnini S, Prévost M-C, Mengin-Lecreulx D, Labigne A, Boneca IG. Role of AmiA in the Morphological Transition of *Helicobacter pylori* and in Immune Escape. *PLoS Pathog*. 2006;2(9):e97.  
doi:10.1371/journal.ppat.0020097
4. Rosenstiel P, Hellmig S, Hampe J, et al. Influence of polymorphisms in the NOD1/CARD4 and NOD2/CARD15 genes on the clinical outcome of *Helicobacter pylori* infection. *Cell Microbiol*. 2006;8(7):1188-1198.  
doi:10.1111/j.1462-5822.2006.00701.x
5. Hunt R, Xiao S, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, Van Der Merwe S, Vaz Coelho LG, Fock M, Fedail S, Cohen H, Malfertheiner P, Vakili N, Hamid S, Goh KL, Wong BC, Krabshuis J, Le Mair A. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis*. 2011;20(3):299-304.
6. Go MF. Review article:natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16 (Suppl 1):3-15.  
doi:10.1046/j.1365-2036.2002.0160s1003.x
7. Vaira D, Gatta L, Ricci C, D'anna L, Miglioli M. *Helicobacter pylori*:diseases, tests and treatment. *Dig Liver Dis*. 2001;33(9):788-794.  
doi:10.1016/S1590-8658(01)80697-6
8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646-664.  
doi:10.1136/gutjnl-2012-302084
9. Mégraud F. Basis for the management of drug-resistant *Helicobacter pylori* infection. *Drugs*. 2004;64(17):1893-1904.  
doi:10.2165/00003495-200464170-00003
10. Yogeswaran K, Chen G, Cohen L, Cooper MA, Yong E, Hsieh E, Rowsell C, Saibil F, Timmouth J. How well is *Helicobacter pylori* treated in usual practice? *Can J Gastroenterol*. 2011;25(10):543-546.  
doi:10.1155/2011/647904
11. De Francesco V, Zullo A, Hassan C, Della Valle N, Pietrini L, Minenna MF, Winn S, Monno R, Stoppino V, Morini S, Panella C, Ierardi E. The prolongation of triple therapy for *Helicobacter pylori* does not allow reaching therapeutic outcome of sequential scheme: a prospective, randomized study. *Dig Liver Dis*. 2004;36:322-326.  
doi:10.1016/j.dld.2003.12.015
12. Минушкин О.Н., Осокина А.П., Шулешова А.Г. и др. Отдаленные результаты успешной эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Кремлевская медицина. *Клинический вестник*. 2012;1:123-126.
13. Бураков И.И. Результаты долгосрочного наблюдения за больными язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, после эрадикации микроорганизма. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол*. 2002;3:45-48.
14. Lionetti E, Indrio F, Pavone L, Borrelli G, Cavallo L, Francavilla R. Role of probiotics in pediatric patients with *Helicobacter pylori* infection:a comprehensive review of the literature. *Helicobacter*. 2010;15(2):79-87.  
doi:10.1111/j.1523-5378.2009.00743.x
15. Imase K, Tanaka A, Tokunaga K, Sugano H, Ishida H, Takahashi S. *Lactobacillus reuteri* tablets suppress *Helicobacter pylori* infection - a double-blind randomized placebo-controlled cross-over clinical study. *Kansenshogaku Zasshi*. 2007;81(4):387-393.  
doi:10.11150/kansenshogakuzasshi1970.81.387
16. Wang KY, Li SN, Liu CS, Perng DS, Su YC, Wu DC, Jan CM, Lai CH, Wang TN, Wang WM. Effects of ingesting *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt in subjects with colonized *Helicobacter pylori*. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(3):737-741.
17. Nista EC, Candelli M, Cremonini F, Cazzato IA, Zocco MA, Franceschi F, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. *Bacillus clausii* therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment:randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(10):1181-1188.  
doi:10.1111/j.1365-2036.2004.02274.x
18. Hamilton-Miller JM. The role of probiotics in the treatment and prevention of *Helicobacter pylori* infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22(4):360-366.  
doi:10.1016/S0924-8579(03)00153-5
19. Saxelin M, Tynkkynen S, Mattila-Sandholm T, de Vos WM. Probiotic and other functional microbes:from markets to mechanisms. *Curr Opin Biotechnol*. 2005;16(2):204-211.  
doi:10.1016/j.copbio.2005.02.003
20. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis:the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(2):155-168.  
doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x

21. Zou J, Dong J, Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2009;14(5):97-107. doi:10.1111/j.1523-5378.2009.00716.x
22. 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. doi:10.1097/MEG.0b013e31832830d0eff
23. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:1069-1079. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04457.x
24. Wang ZH, Gao QY, Fang JY. 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(1):25-32. doi:10.1097/MCG.0b013e318266f6cf
25. 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(8):445-453. doi:10.4321/S1130-01082013000800002
26. Li S, Huang XL, Sui JZ, Chen SY, Xie YT, Deng Y, Wang J, Xie L, Li TJ, He Y, Peng QL, Qin X, Zeng ZY. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children. *Eur J Pediatr*. 2014;173:153-161. doi:10.1007/s00431-013-2220-3
27. Dang Y, Reinhardt JD, 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. doi:10.1371/journal.pone.0111030
28. Lv Z, Wang B, Zhou X, Wang F, Xie Y, Zheng H, Lv N. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015;9(3):707-716. doi:10.3892/etm.2015.2174
29. Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(14):4345-4357. doi:10.3748/wjg.v21.i14.4345
30. Bhatia SJ, Kochar N, Abraham P, Nair NG, Mehta AP. Lactobacillus acidophilus inhibits growth of *Campylobacter pylori* in vitro. *J Clin Microbiol*. 1989;27(10):2328-2330.
31. Mukai T, Asasaka T, Sato E, Mori K, Matsumoto M, Ohori H. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS Im-munol Med Microbiol*. 2002;32(2):105-110. doi:10.1111/j.1574-695X.2002.tb00541.x
32. Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(8):1077-1086. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02868.x
33. Yang YJ, Sheu BS. Probiotics-containing yogurts suppress *Helicobacter pylori* load and modify immune response and intestinal microbiota in the *Helicobacter pylori*-infected children. *Helicobacter*. 2012;17(4):297-304. doi:10.1111/j.1523-5378.2012.00941.x
34. Kwon HK, Kim GC, Kim Y, Hwang W, Jash A, Sahoo A, Kim JE, Nam JH, Im SH. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by probiotic mixture is mediated by a shift in T helper cell immune response. *Clin Immunol*. 2013;146(3):217-227. doi:10.1016/j.clim.2013.01.001
35. Sultana R, McBain AJ, O'Neill CA. Strain-dependent augmentation of tight-junction barrier function in human primary epidermal keratinocytes by *Lactobacillus* and *Bifidobacterium lysates*. *Appl Environ Microbiol*. 2013;79(16):4887-4894. doi:10.1128/AEM.00982-13
36. Yeung CY, Chiang Chiau JS, Chan WT, Jiang CB, Cheng ML, Liu HL, Lee HC. In vitro prevention of salmonella lipopolysaccharide-induced damages in epithelial barrier function by various *Lactobacillus* strains. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:973209. doi:10.1155/2013/973209
37. Garhart CA, Heinzel FP, Czinn SJ, et al. Vaccine-induced reduction of *Helicobacter pylori* colonization in mice is interleukin-12 dependent but gamma interferon and inducible nitric oxide synthase independent. *Infect Immun*. 2003;71:910-921. doi:10.1128/IAI.71.2.910-921.2003
38. Becher D, Deutscher ME, Simpfendorfer KR, et al. Local recall responses in the stomach involving reduced regulation and expanded help mediate vaccine-induced protection against *Helicobacter pylori* in mice. *Eur J Immunol*. 2010;40(10):2778-2790. doi:10.1002/eji.200940219
39. Micu G, Stăniceanu F, Zurac S, et al. The influence of *Helicobacter pylori* presence on the immunophenotype of inflammatory infiltrate in gastric diseases. *Rom J Intern Med*. 2011;49(1):45-54.
40. Fan XG, Yakoob J, Fan XJ, Keling PW. Enhanced T-helper 2 Lymphocyte responses: immune mechanism of *Helicobacter pylori* infection. *Ir J Med Sci*. 1996;165(1):37-39. doi:10.1007/BF02942800
41. Beigier-Bompadre M, Moos V, Belogolova E, et al. Modulation of the CD4+ T-cell response by *Helicobacter pylori* depends on known virulence factors and bacterial cholesterol and cholesterol  $\alpha$ -glucoside content. *J Infect Dis*. 2011;204(9):1339-1348. doi:10.1093/infdis/jir547
42. Kido M, Tanaka J, Aoki N, et al. *Helicobacter pylori* promotes the production of thymic stromal lymphopoietin by gastric epithelial cells and induces dendritic cell-mediated in-flammatory Th2 responses. *Infect Immun*. 2010;78(1):108-114. doi:10.1128/IAI.00762-09
43. Конорев М.Р., Коневалова Н.Ю. Современные представления об иммунной системе ассоциированной со слизистой оболочкой кишечника. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2010;2:40-46.
44. Karttunen RA, Karttunen TJ, Yousfi MM et al. Expression of mRNA for interferon-gamma, interleukin-10, and interleukin-12 (p40) in normal gastric mucosa and in mucosa infected with *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:22-27. doi:10.3109/00365529709025058
45. Larussa T, Leone I, Suraci E, Imeneo M, Luzzza F. *Helicobacter pylori* and T Help-er Cells: Mechanisms of Immune Escape and Tolerance. *J Immunol Res*. 2015;2015:981328. doi:10.1155/2015/981328
46. Versalovic J. *Helicobacter pylori*: Pathology and Diagnostic Strategies. *Am J Clin Pathol*. 2003;119(3):403-412. doi:10.1309/5DTF5HT7NPLNA6J5
47. Rathbone BJ, Wyatt JI, Worsley BW et al. Systemic and local antibody responses to gastric *Campylobacter pyloridis* in non-ulcer dyspepsia. *Gut*. 1986;27:642-647. doi:10.1136/gut.27.6.642



48. Perez-Perez GI, Dworkin BM, Chodos JE et al. Campylobacter pylori antibodies in humans. *Ann Intern Med.* 1988;109:11-17. doi:10.7326/0003-4819-109-1-11
49. Dunn B, Cohen H, Blaser MJ. Helicobacter pylori. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(4):720-741.
50. Serelli-Lee V, Ling KL, Ho C, et al. Persistent Helicobacter pylori Specific Th17 Responses in Patients with Past H. pylori Infection Are Associated with Elevated Gastric Mucosal IL-1 $\beta$ . *PLoS One.* 2012;7(6):e39199. doi:10.1371/journal.pone.0039199
51. Bagheri N, Azadegan-Dehkordi F, Shirzad H, et al. The biological functions of IL-17 in different clinical expressions of Helicobacter pylori-infection. *Microb Pathog.* 2015;81:33-38. doi:10.1016/j.micpath.2015.03.010
52. Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью ДПК и влияние на нее современной терапии и иммуномодулирующих средств. *Клин. мед.* 2003;1:40-44.
53. Пинегин Б.В., Андронova Т.М. Некоторые теоретические и практические вопросы клинического применения иммуномодулятора Ликопида. *Иммунология.* 1998;4:60-63.
54. Girardin SE, Travassos LH, Hervé M, Blanot D, Boneca IG, Philpott DJ, Sansonetti PJ, Mengin-Lecreux D. Peptidoglycan molecular requirements allowing detection by Nod1 and Nod2. *J Biol Chem.* 2003;278(43):41702-41708. doi:10.1074/jbc.M307198200
55. Козлов И.Г. *Лекарственные воздействия через рецепторы врожденного иммунитета.* М.; 2005:1-16.
56. Meshcheryakova E, Makarov E, Philpott D, Andronova T, Ivanov V. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophilic derivatives of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides. *Vaccine.* 2007;25(23):4515-4520. doi:10.1016/j.vaccine.2007.04.006
57. Конорев М.Р. Влияние ликопида на персистенцию *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка больных с хроническими гастритами. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2004;2:33-34.
58. Конорев М.Р. Применение иммуномодулятора п-ацетилглюкозаминил-п-ацетилмурамилдипептида при проведении антихеликобактерной тройной терапии. *Терапевтический архив.* 2012;12:65-69.
59. Конорев М.Р., Андронova Т.М., Матвеевко М.Е. Частота рецидива и реинфекции *Helicobacter pylori* после проведения схемы эрадикации первой линии с использованием иммуномодулятора на основе пробиотика в качестве адьювантной терапии: результаты пятилетнего проспективного исследования. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2015; 4:85-92. doi:10.14427/jipai.2015.4.85

Поступила 30.09.2016