

## ДИСБИОТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КИШЕЧНИКА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИХ КОРРЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

© *Налёттов А.В.*

Кафедра педиатрии № 2

Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, Донецк, Украина

E-mail: [nalyotov-a@mail.ru](mailto:nalyotov-a@mail.ru)

В статье приведен анализ литературных данных за последние годы об использовании пробиотиков для коррекции микробиологических нарушений различных отделов пищеварительной системы у пациентов с хронической гастродуоденальной патологией. Дисбиотические изменения кишечной микрофлоры могут рассматриваться как одна из причин формирования резистентности *H. pylori* к антибиотикам, которые используются для эрадикации микроорганизма. Использование пробиотиков в лечении больных с хронической гастродуоденальной патологией является перспективным, но до конца не исследованным методом терапии. В работе изучены данные мета-анализов, посвященных исследованию эффективности использования пробиотиков в эрадикации *H. Pylori*, и их влиянии на развитие побочных антибиотик-ассоциированных эффектов среди пациентов разных возрастных групп. Результаты большинства представленных исследований показывают, что использование пробиотиков в комбинации с антибиотиками позволяет повысить эффективность антихеликобактерной терапии.

**Ключевые слова:** микрофлора, хроническая гастродуоденальная патология, пробиотики, *Helicobacter pylori*.

### THE DYSBIOTIC CHANGES IN THE INTESTINE AND THE EFFECTIVENESS OF THEIR CORRECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRODUODENAL PATHOLOGY

*Nalyotov A.V.*

**Pediatrics Department № 2 of M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine**

The article gives the analysis of the published data of late years concerning the use of probiotics for correction of microbiological disorders of the various parts of digestive system in patients with chronic gastroduodenal pathology. Dysbiotic changes of the intestinal microflora may be considered as one of the reasons for developing *H. pylori* antibiotic resistance. The treatment with probiotics of patients with chronic gastroduodenal pathology is promising, but not fully investigated therapeutic method. The data of meta-analysis devoted to probiotics effectiveness in *H. pylori* eradication and their influence on the development of antibiotic-combined side effects in patients of different age groups have been studied. The results of the majority of investigations show that probiotics in combination with antibiotics improve the efficiency of anti-*Helicobacter* therapy.

**Keywords:** microflora, chronic gastroduodenal pathology, probiotics, *Helicobacter pylori*.

На сегодняшний день нормальную микрофлору человека рассматривают не просто как совокупность различных микробиоценозов, характеризующихся определенным видовым составом и занимающих тот или иной биотоп в организме человека, но и как своеобразный экстракорпоральный орган, количество клеток в котором в 10-100 раз превышает общее число эукариотических клеток всех тканей и органов человека. Специфическая бактериальная поликультура (эндо-экосистема) и макроорганизм представляют собой уникальную надорганизменную структуру, которая находится в равновесном состоянии и участвует в поддержании биохимических, метаболических и иммунных констант организма человека [6, 11, 14]. Нормальная численность и состав микрофлоры, а также ее функциональная активность в различных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) может быть только при нормальном физиологическом состоянии организма [3].

Нарушение качественного и количественного составов микрофлоры кишечника связано с повышением риска развития патологии внутренних органов. Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о том, что микробиологический дисбаланс в пищеварительной системе отягощает течение заболеваний, способствует хронизации патологического процесса и снижает эффективность проводимой терапии. С другой стороны, наличие хронических заболеваний, особенно патологии ЖКТ, приводит к возникновению и прогрессированию дисбиоза кишечника в результате действия эндотоксинов, нарушения адаптационных и иммунологических механизмов защиты [5, 20, 27].

Особого внимания исследователей заслуживает вопрос состояния микрофлоры различных отделов ЖКТ у пациентов с хронической гастродуоденальной патологией (ХГДП), ассоциированной с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). В последние годы практикующие врачи все чаще сталкиваются с проблемой снижения эффектив-

ности стандартных терапевтических схем эрадикации

*H. pylori* [22]. Особенно данная проблема является актуальной в педиатрической практике, учитывая высокую распространенность данной инфекции, а также широкое применение антибактериальной терапии в детском возрасте. Кроме того, использование современных агрессивных схем антихеликобактерной терапии с приемом высоких доз антисекреторных препаратов, квадротерапии, а также последовательной (sequential) терапии, которые рекомендованы консенсусом Маастрих IV для борьбы с антибиотикорезистентностью *H. pylori* [8], в педиатрической практике является невозможным в связи с большой частотой их побочных эффектов.

Существует мнение, что инфицирование *H. pylori* стоит в начале длинного пути микробиологических нарушений в ЖКТ. Начальной точкой развития этого процесса является угнетение индигенного анаэробного микробного компонента, который в норме сдерживает объем популяции условно-патогенных бактерий. Поэтому нарушение количественного и качественного состава нормальной микрофлоры считается одним из патогенетических механизмов формирования ХГДП, а также развития резистентности *H. pylori* к антибиотикам, которые традиционно используют в схемах антихеликобактерной терапии, что способствует прогрессивному снижению эффективности эрадикации данного микроорганизма [4, 9, 10].

В проведенных исследованиях установлено, что эрозивно-язвенные заболевания слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки протекают на фоне нарушения состава нормальной микрофлоры различных отделов ЖКТ, что вызывает повышенное поступление эндотоксина грамотрицательных бактерий в системный кровоток и развитие системной эндотоксинемии. Длительное прогрессирующее течение воспалительного процесса в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки приводит к постепенному истощению компенсаторных возможностей организма и угнетению гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета [10].

Таким образом, больные с ХГДП требуют профилактики и лечения микробиологических нарушений ЖКТ. Средств коррекции нарушений микрофлоры кишечника на сегодня достаточно много, однако эффективность их использования остается не до конца изученной. Для коррекции дисбиотических изменений наиболее часто применяются различные пробиотики, в состав которых входят живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, которые при естественном способе введения оказывают положи-

тельные эффекты на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма хозяина через оптимизацию и стабилизацию его микрофлоры [13, 16]. Термин «пробиотик» впервые был предложен D.M. Lilly и R.H. Stillwell в 1965 году. В соответствии с требованиями Продовольственной и сельскохозяйственной организации при ООН (Food and Agriculture Organization of the United Nations – FAO) и ВОЗ (2002), микроорганизмы, входящие в состав пробиотиков, должны иметь следующие свойства: быть непатогенными и нетоксичными; иметь генетический паспорт и доказательство генетической стабильности (быть чувствительными или иметь естественную резистентность к антибиотикам); могут выживать в кишечнике и сохранять стабильность состава и жизнедеятельность в течение всего срока хранения; должны состоять из клеток, которые обладают высокой адгезивной и антагонистической способностью к патогенным, условно-патогенным микроорганизмам и не подавляют нормальную микрофлору кишечника [1, 7]. Пробиотики могут содержать как монокультуру, так и комбинацию из нескольких видов микроорганизмов. Свое воздействие на экосистему ЖКТ пробиотики оказывают за счет модуляции неспецифических и специфических иммунных механизмов защиты слизистой оболочки, прямого протективного влияния на эпителиальный барьер, а также с помощью антагонистических взаимодействий с патогенными микроорганизмами. Молекулярной основой конкурирующего действия пробиотиков является как непосредственная продукция бактериоцинов, так и индукция экспрессии антимикробных пептидов эпителиоцитами макроорганизма [2, 15].

Кроме доказанного положительного эффекта на состав кишечной микрофлоры, на сегодняшний день широко изучается влияние пробиотиков на персистенцию *H. pylori*. В ряде исследований продемонстрирована способность лакто- и бифидобактерий подавлять рост *H. pylori*. Возможные механизмы противомикробного эффекта пробиотиков включают стимуляцию роста защитной кислотообразующей флоры, индукцию лимфатической пролиферации, модуляцию неспецифического и специфического иммунного ответа на патогены, а также усиление синтеза IgA [21].

Исследования, касающиеся дифференцированного подхода к назначению пробиотиков для коррекции нарушения микробиоценоза при ХГДП в детском возрасте немногочисленны. В исследовании Y.J. Yang et al. установлено, что дети, инфицированные *H. pylori*, имеют низкий уровень бифидобактерий в кишечнике. Использование йогурта, в состав которого входят пробиотики, у данных пациентов способствует повышению

уровня бифидобактерий и нормализации иммунологических нарушений с повышением уровня IgA на фоне снижения концентрации IL-6 [31].

Li S. et al. был проведен мета-анализ по изучению эффективности использования пробиотиков у детей при проведении трехкомпонентной антихеликобактерной терапии. В анализ было включено 7 исследований, в которых обследовано 508 детей. Установлено, что добавление пробиотиков к трехкомпонентной антихеликобактерной терапии повышает эффективность эрадикации микроорганизма и значительно снижает частоту возникновения побочных эффектов от проводимой терапии у детей, особенно антибиотик-ассоциированной диареи [24].

В рандомизированном исследовании Y.H. Wang было обследовано 100 детей с инфекцией *H. pylori*. Изучено влияние добавления пробиотиков, в состав которых входят *L. acidophilus* и *B. Bifidum*, к трехкомпонентной антихеликобактерной терапии на эффективность эрадикации *H. pylori*, а также на коррекцию нарушений микрофлоры кишечника у данных пациентов. Установлено, что прием пробиотиков, в состав которых входят данные микроорганизмы, при использовании трехкомпонентной антихеликобактерной терапии позволяет улучшить частоту эрадикации *H. pylori* с 64,4% до 83,7% и при этом не вызывает нарушений в концентрации микрофлоры кишечника у детей [30].

Снижение частоты побочных эффектов эрадикационной терапии при использовании пробиотиков наблюдалось и в других исследованиях. В опубликованном обзоре E. Lionetti et al. проведен анализ доклинических и клинических исследований за период 1950-2009 гг. (в обзор были включены только англоязычные источники), в которых изучалась роль пробиотиков у детей с *H. pylori* [23]. Из него следует, что исследования *in vitro* продемонстрировали определенный ингибирующий эффект пробиотиков на рост *H. pylori*. *In vivo* пробиотики показали свое профилактическое действие на развитие гастрита, антибиотик-ассоциированных побочных эффектов и предотвращение реинфицирования у детей. Последние эффекты пробиотиков реализуются за счет ингибирования адгезии *H. pylori* к желудочному эпителию. Кроме того, авторы обзора констатируют, что в настоящее время недостаточно доказательств того, что пробиотики увеличивают частоту эрадикации *H. pylori*. Тем не менее исследователи считают, что применение пробиотиков является перспективным направлением в терапии заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*.

Эффективность использования пробиотиков у детей в лечении ХГДП доказана и в отечественных исследованиях. Согласно мнению исследова-

телей, назначение пробиотика, в состав которого входят *L. acidophilus* (sp. *L. gasseri*), *B. infantis*, *Enterococcus faecium*, при проведении антихеликобактерной терапии позволяет снизить в 2,2 раза частоту побочных эффектов от антихеликобактерной терапии у детей с хроническим гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки [12].

В работе Н.В. Барышниковой показано, что использование пробиотиков в составе антихеликобактерных схем у пациентов с ХГДП способствует более быстрому и полному устранению клинических симптомов заболевания, значительной регрессии эндоскопических и морфологических изменений. Прием пробиотиков повышает эффективность эрадикации *H. pylori*, обеспечивает профилактику дисбиотических изменений в толстой кишке, способствуя увеличению уровня представителей облигатной флоры [4].

Повышение эффективности эрадикационной терапии под влиянием пробиотических микроорганизмов продемонстрировано в двух недавно опубликованных рандомизированных исследованиях. В одном из них, включавшем пациентов с неэффективной трехкомпонентной эрадикационной терапией *H. pylori*, четырехнедельное применение пробиотического йогурта, содержащего лакто- и бифидобактерии, перед назначением эрадикационной квадротерапии позволило значительно повысить эффективность последней [28]. Во втором исследовании добавление комбинации пробиотиков и лактоферина к стандартной трехкомпонентной антихеликобактерной терапии (эзомепразол, кларитромицин, амоксициллин) способствовало повышению частоты эрадикации *H. pylori* и значительному улучшению переносимости стандартного лечения [18, 26].

Ряд исследований показал, что употребление кисломолочных продуктов, содержащих лактобактерии, улучшает клинические симптомы ХГДП, ассоциированной с *H. pylori*. Тем не менее они не влияют на эффективность эрадикации *H. pylori*, а прекращение использования данных продуктов приводит к быстрому возвращению симптомов заболевания [29].

В одном из исследований было показано, что частота эрадикации для пациентов, которые использовали комбинацию трехкомпонентной антихеликобактерной схемы лечения первой линии и пробиотика, содержащего *L. gasseri*, повысилась эффективность эрадикации до 82,6% в сравнении с пациентами, которые принимали только трехкомпонентную схему эрадикации, где процент эрадикации составил 69,3%. В этом же исследовании продемонстрировано, что использование пробиотиков в антихеликобактерной терапии

позволяет повысить эффективность эрадикации кларитромицин-резистентных штаммов [19].

В мета-анализе, проведенном J. Zou также доказывается, что добавление лактобактерий может быть эффективным для повышения частоты эрадикации *H. pylori* с применением традиционной трехкомпонентной антихеликобактерной схемы терапии. Также установлено положительное влияние использования предложенной комбинации на развитие побочных эффектов от антибиотикотерапии [33].

Некоторыми авторами на основании результатов экспериментальных и клинических исследований подтверждена эффективность применения пробиотиков при наличии колонизации грибами слизистой желудка и кишечника. Доказано, что пробиотики, в частности *L. acidophilus*, уменьшают сроки колонизации слизистой оболочки грибами, тем самым способствуя заживлению язвенных и воспалительных изменений [34].

Однако не все проведенные исследования доказывают эффективность применения пробиотиков в терапии эрадикации *H. pylori*. Так, в мета-анализе, который был опубликован X. Zheng et al., было оценено влияние пробиотических препаратов с лактобактериями на эффективность эрадикации *H. pylori*. Это уже восьмой мета-анализ по теме начиная с 2007 года, и он сообщает расхождения результатов по сравнению с предыдущими исследованиями [24, 26, 29, 33]. Авторами подтверждается тот факт, что использование пробиотиков, в состав которых входят лактобактерии как дополнения к антихеликобактерной терапии, позволяет улучшить эффективность эрадикации, но в то же время не уменьшает частоту побочных эффектов [25, 32].

На сегодняшний день самым крупномасштабным современным мета-анализом, посвященным вопросу эффективности использования пробиотиков в эрадикации *H. pylori*, а также в устранении побочных эффектов от антихеликобактерной терапии, являются работы Y. Dang et al. [17]. Исследование включало анализ 1114 статей по данному вопросу, где суммарно обследовано 4261 пациент разного возраста. Анализ в очередной раз указывает, что на сегодняшний день вопрос о целесообразности использования пробиотиков как дополнение к антихеликобактерной терапии, а также их влияния на снижение частоты побочных эффектов антибактериальной терапии остается дискуссионным. Положительное влияние на эффективность эрадикации *H. pylori* было доказано лишь для нескольких штаммов лактобактерий (*L. acidophilus*, *L. casei* DN-114001, *L. gasseri*), и одного штамма бифидобактерий (*B. infantis* 2036). Позитивный эффект пробиотиков определялся преимущественно в случаях, когда эффектив-

ность антибактериальной терапии была низкой. Кроме того, в данном мета-анализе установлено, что снижение частоты побочных эффектов антихеликобактерной терапии характерно лишь для *Saccharomyces boulardii* [17].

Таким образом, назначение пробиотиков для профилактики и коррекции дисбиоза различных отделов кишечника в лечении больных с ХГДП, ассоциированной с *H. pylori*, является перспективным, но до конца не исследованным методом терапии. Использование пробиотической терапии позволяет в ряде случаев не только восстановить микробиоценоз кишечника, но и воздействовать на этиологический фактор заболевания как непосредственно, так и опосредованно через стимуляцию факторов местной иммунной защиты. Результаты большинства представленных исследований показывают, что использование пробиотиков в сочетании с антибиотиками позволяет повысить эффективность антихеликобактерной терапии, а в дальнейшем, возможно, и поможет в профилактике обострений ХГДП. Кроме того, использование пробиотических препаратов при эрадикации *H. pylori* может снижать частоту побочных эффектов антибактериальной терапии. Однако ошибочно считать, что все пробиотики априори повышают уровень эрадикации *H. Pylori* и снижают частоту антибиотик-ассоциированных побочных эффектов. В терапии пациентов с ХГДП следует выбирать только пробиотики, доказавшие свою эффективность, соблюдая при этом режим дозирования и продолжительность лечения. Особого интереса заслуживает использование пробиотиков при лечении ХГДП в педиатрической практике, учитывая повышенный риск аллергических реакций и других побочных эффектов от антибактериальной терапии у детей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абатуров А.Е., Герасименко О.Н., Высочина И.Л., Кривуша Е.Л., Агафонова Е.А. Бактерицидная активность пробиотических средств // Здоровье ребенка. – 2013. – № 8 (51). – С. 95-98.
2. Абатуров А.Е., Герасименко О.Н., Высочина И.Л., Кривуша Е.Л., Агафонова Е.А., Гирина И.А., Узилевская И.А. Бактерицидная активность пробиотических средств // Здоровье ребенка. – 2013. – № 8. – С. 95-98.
3. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процесса пищеварения и всасывания // Поликлиника. – 2009. – № 2. – С. 38-40.
4. Барышникова Н.В. Коррекция нарушений микробиоценоза кишечника у больных хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 8. – С. 94-101.

5. Барышникова Н.В., Фоминых Ю.А., Балухова Е.В., Успенский Ю.П. Дисбиоз кишечника – инфекция *Helicobacter pylori* – синдром раздраженного кишечника – метаболический синдром: что их объединяет? // Практическая медицина. – 2012. – № 3(58) – С.11-16.
6. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на проблему // Фарматека. – 2009. – № 2. – С. 10-11.
7. Гришель А.И., Кишкурно Е.П. Пробиотики и их роль в современной медицине // Вестник фармации. – 2009. – № 1(43). – С. 90-93.
8. Исаков В.А. Диагностика и лечение инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*: IV Маастрихтское соглашение / Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H. Pylori* – Маастрихт IV (Флоренция) // Best Clinical Practice. Русское издание. – 2012. – Вып. 2. – С. 4-23.
9. Леонтьева Н.И., Грачева Н.М., Щербаков И.Т. Роль дисбактериоза кишечника у больных хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, ассоциированными с пилорическими хеликобактерами // Вестник Башкирского университета. – 2011. – № 3. – С. 702-704.
10. Налётов А.В. Эндотоксиновая агрессия и состояние иммунного ответа у детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori* // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2014. – № 3. – С. 60-65.
11. Немцов В.И. Нарушение состава кишечной микрофлоры и метаболический синдром // Клинико-лабораторный консилиум. – 2010. – № 1. – С. 4-12.
12. Сичинава И.В., Горелов А.В., Каннер Е.В. Линекс в лечении антибиотик-ассоциированной диспепсии у детей с гастродуоденитами при антихеликобактерной терапии // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2011. – № 2-3. – С. 16-18.
13. Учайкин В.Ф. Пробиотики в педиатрии // Детские инфекции. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 57-60.
14. Циммерман Я.С. Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии // Вестник клуба панкреатологов. – 2014. – № 4. – С. 48-56.
15. Bermudez-Brito M., Plaza-Díaz J., Muñoz-Quezada S., Gómez-Llrente C., Gil A. Probiotic: Mechanisms of Action // Ann. Nutr. Metab. – 2012. – Vol. 61. – P. 160-174.
16. Casell M., Cassol F., Calo G., Holton J., Ziliani G., Gasbarrini A. Actual concept of "probiotics": Is it more functional to science or business? // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19, № 10. – P. 1527-1540.
17. 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. – Vol. 9, N 11. – e111030. doi: 10.1371/journal.pone.0111030
18. De Bortoli N., Leonardi G., Ciancia E., Merlo A., Bellini M., Costa F., Mumolo M.G., Ricchiuti A., Cristiani F., Santi S., Rossi M., Marchi S. *Helicobacter pylori* eradication: a randomized prospective study triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102, N 5. – P. 951-956.
19. Deguchi R., Nakaminami H., Rimbara E., Noguchi N., Sasatsu M., Suzuki T., Matsushima M., Koike J., Igarashi M., Ozawa H., Fukuda R., Takagi A. Effect of pretreatment with *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on first-line *Helicobacter pylori* eradication therapy // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – Vol. 27. – P. 888-892.
20. DuPont A.W., DuPont H.L. The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 16, N 8(9). – P. 523-531.
21. Gotteland M., Brunser O., Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 23, N 8. – P. 1077-1086.
22. Lionetti E., Francavilla R., Castellazzi AM, Arrigo T, Labò E, Leonardi S, Ciprandi G, Miraglia Del Giudice M, Salpietro V, Salpietro C, La Rosa M. Probiotics and *Helicobacter pylori* infection in children // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 2012. – Vol. 26, N 1. – P. 69-76.
23. Lionetti E., Indrio F., Pavone L. Role of probiotics in pediatric patients with *Helicobacter pylori* infection a comprehensive review of the literature // Helicobacter. – 2010. – Vol. 15, N 2. – P. 79-87.
24. Li S., Huang X.L., Sui J.Z., Chen S.Y., Xie Y.T., Deng Y., Wang J., Xie L., Li T.J., He Y., Peng Q.L., Qin X., Zeng Z.Y. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children // Eur. J. Pediatr. – 2014. – Vol. 173, N 2. – P. 153-161.
25. Molina-Infante J., Gisbert J.P. Probiotics for *Helicobacter pylori* eradication therapy: Not ready for prime time // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2013. – Vol. 105, N 8. – P. 441-444.
26. Sachdeva A., Nagpal J. Meta-analysis: Efficacy of bovine lactoferrin in *Helicobacter pylori* eradication // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 29. – P. 720-730.
27. Simrén M., Barbara G., Flint H.J., Spiegel B.M., Spiller R.C., Vanner S., Verdu E.F., Whorwell P.J., Zoetendal E.G. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report // Gut. – 2013. – Vol. 62, N 1. – P. 159-176.
28. Sheu B.S., Cheng H.C., Kao A.W., Wang S.T., Yang Y.J., Yang H.B., Wu J.J. Pretreatment with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual *Helicobacter pylori* infection after failed triple therapy // Am. J. Clin. Nutr. – 2006. – Vol. 83. – P. 864-869.
29. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J., Zhang C.X., Xiao S.D. Meta-analysis: The effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 25. – P. 155-168.
30. Wang Y.H., Huang Y. Effect of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* supplementation to standard triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication and dynamic changes in intestinal flora // World

- J. Microbiol. Biotechnol. – 2014 – Vol. 30, N 3. – P. 847-853.
31. *Yang Y.J., Sheu B.S.* Probiotics-containing yogurts suppress *Helicobacter pylori* load and modify immune response and intestinal microbiota in the *Helicobacter pylori*-infected children // *Helicobacter*. – 2012. – Vol. 17, N 4. – P. 297-304.
32. *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. – Vol. 105, N 8. – P. 445-453.
33. *Zou J., Dong J., Yu X.* Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication // *Helicobacter*. – 2009. – Vol. 14, N 5. – P. 449-459.
34. *Zwolinska-Wcislo M., Brzozowski T., Mach T., Budak A., Trojanowska D., Konturek P.C., Pajdo R., Drozdowicz D., Kwiecien S.* Are probiotics effective in the treatment of fungal colonization of the gastrointestinal tract? Experimental and clinical studies // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 57, Suppl. 9. – P. 35-49.