



Обзор

# *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17648 как адьювант в борьбе с инфекцией *Helicobacter pylori*: механизмы действия, клиническая эффективность и перспективы

Ситкин С.И.<sup>1,2,3</sup>

**Ситкин Станислав Игоревич** – канд. мед. наук, зав. научно-исследовательской группой функциональной метаболизма и микробиома человека Института перинатологии и педиатрии<sup>1</sup>; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса<sup>2</sup>; вед. науч. сотр. лаборатории биомедицинской микробиологии<sup>3</sup>;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0331-0963>  
✉ 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, Российская Федерация. E-mail: drsitkin@gmail.com

Инфекция *Helicobacter pylori* остается ключевым фактором риска хронического гастрита, язвенной болезни и аденокарциномы желудка, при этом эффективность стандартных эрадикационных схем существенно снижается на фоне роста антибиотикорезистентности и частых побочных эффектов терапии. В этих условиях возрастает интерес к адьювантным стратегиям, включая применение пробиотиков и постбиотиков / метабиотиков, способных повышать частоту эрадикации и улучшать переносимость лечения за счет штамм-специфичных механизмов действия и модуляции микробиоты желудочно-кишечного тракта.

Настоящий обзор посвящен постбиотику / метабиотику *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17648 с доказанной антихеликобактерной активностью, сохраняющейся после инактивации и не зависящей от резистентности *H. pylori* к антибиотикам. В статье обсуждаются основные механизмы действия *L. reuteri* DSM 17648, включающие штамм-специфичную коагрегацию с *H. pylori*, конкурентное блокирование адгезии патогена к эпителию желудка, ингибирование факторов вирулентности *H. pylori*, маскировку ее адгезинов, а также продукцию антимикробных и противовоспалительных метаболитов (органические кислоты, реутерин, экзополисахариды и др.), способствующих снижению экспрессии генов уреазы, *vacA*, *cagA* и уменьшению воспалительного ответа слизистой оболочки желудка.

Приводится обзор основных клинических исследований у взрослых и детей, в том числе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований в Европе и Азии, показавших, что добавление *L. reuteri* DSM 17648 к стандартной тройной терапии повышает частоту эрадикации *H. pylori* в среднем на 10–20%, снижает бактериальную нагрузку (по данным уреазного дыхательного теста), уменьшает выраженность диспептических симптомов и частоту побочных

эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта на 20–40% по сравнению с одной только эрадикационной терапией. Отдельно рассматриваются данные педиатрических исследований, подтверждающие эффективность и хороший профиль безопасности метабиотика при курсовом приеме до 56 дней, а также отсутствие серьезных нежелательных явлений у пациентов разных возрастных групп.

На основе обобщенных экспериментальных и клинических данных обсуждаются практические аспекты применения *L. reuteri* DSM 17648 в составе стандартных схем эрадикации *H. pylori* и в режиме моноприема (у инфицированных лиц без показаний к немедленной эрадикации, в период между курсами антибиотиков, у особых групп пациентов), его место в современных рекомендациях (Маастрихт VI, российские клинические рекомендации), а также перспективы использования в комбинированных и альтернативных режимах терапии, в том числе с целью потенциального снижения риска развития рака желудка у инфицированных лиц за счет комплексного влияния на бактериальную нагрузку, факторы вирулентности *H. pylori*, воспаление и барьерную функцию слизистой оболочки желудка.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17648, метабиотик, постбиотик, коагрегация, микробиота, эрадикационная терапия

**Для цитирования:** Ситкин СИ. *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17648 как адьювант в борьбе с инфекцией *Helicobacter pylori*: механизмы действия, клиническая эффективность и перспективы. Альманах клинической медицины. 2026;54(1). doi: 10.18786/2072-0505-2026-54-001.

Поступила 16.02.2026; доработана 25.02.2026; принята к публикации 06.03.2026; опубликована онлайн 13.03.2026

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, Российская Федерация



Одна из основных проблем лечения инфекции *Helicobacter pylori* и ассоциированных с ней заболеваний обусловлена антибиотикорезистентностью, особенно в отношении макролидов и фторхинолонов [1]. Популяционная ликвидация инфекции *H. pylori* за предшествующие два десятилетия способствовала существенному снижению распространенности хеликобактерной инфекции и заболеваемости ассоциированными с ней патологиями, однако неуклонный рост устойчивости к противомикробным препаратам стал причиной их неэффективности и значительного снижения частоты эрадикации *H. pylori* [2].

Поиск путей повышения эффективности эрадикационной терапии привел к созданию альтернативных подходов на основе пробиотиков, постбиотиков / метабиотиков, антибиопленочных агентов, фитохимических веществ и бактериофагов, а также стимулировал разработку вакцин. Наиболее подходящим вариантом клинического применения пробиотиков и постбиотиков / метабиотиков при инфекции *H. pylori* представляется их использование в качестве адъювантов – в дополнение к схемам эрадикации на основе антибактериальных препаратов [3].

По результатам клинических исследований, на сегодняшний день одним из наиболее эффективных адъювантов является пробиотический штамм *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17648, антихеликобактерная активность которого, в отличие от традиционных пробиотиков, сохраняется после инактивации и не зависит от антибиотикорезистентности [4]. Обзор свойств, механизмов действия и результатов основных клинических исследований штамма *L. reuteri* DSM 17648, опубликованных в рецензируемых научных журналах, а также практические рекомендации по его применению при эрадикации *H. pylori* представлены в настоящей статье.

## Эпидемиология и клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*

*H. pylori*, грамотрицательная микроаэрофильная спиралевидная бактерия, колонизирует слизистую оболочку желудка у 40–50% населения мира, при этом распространенность инфекции варьирует от 70–80% в Африке до 30–50% в Европе и странах Северной Америки, постепенно снижаясь [5, 6]. За последние 30 лет общая распространенность *H. pylori* в мире снизилась с 53 до 44% у взрослых, однако практически не изменилась у детей и подростков, сохраняясь на уровне около 35% [7]. В Российской Федерации анализ данных

эпидемиологических и когортных исследований за этот же период выявил существенное снижение распространенности инфекции *H. pylori* не только у взрослых, но и у детей [8].

Инфекция *H. pylori* представляет собой наиболее существенный фактор риска развития аденокарциномы желудка, третьей по значимости причины смертности от рака в мире [7, 9]. Причинно-следственная связь между *H. pylori* и хроническим гастритом (как и язвенной болезнью) удовлетворяет постулатам Коха, позволяя рассматривать *H. pylori*-ассоциированный гастрит как инфекционное заболевание [1]. Сама бактерия при этом классифицируется Международным агентством по изучению рака (англ. International Agency for Research on Cancer, IARC) и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как канцероген I класса [10, 11]. Клинически у 15–20% инфицированных людей развивается язвенная болезнь, у 5–10% – диспепсия, примерно у 1% – злокачественные новообразования желудка, при этом 89% случаев некардиального рака желудка обусловлены именно *H. pylori* [12]. *H. pylori* запускает механизм прогрессирования патологии желудка согласно каскаду Корреа (Correa): хронический гастрит → атрофический гастрит → кишечная метаплазия → дисплазия → аденокарцинома желудка [13, 14]. Метаанализы подтверждают, что эрадикация *H. pylori* значимо снижает как заболеваемость раком желудка у здоровых инфицированных людей (относительный риск 0,54; 95% доверительный интервал 0,40–0,72), так и смертность от рака желудка (относительный риск 0,61; 95% доверительный интервал 0,40–0,92) [9]. Помимо доказанной связи с раком желудка и MALT-лимфомой, обсуждается и возможная связь *H. pylori* с более высокой вероятностью развития высокозлокачественных форм колоректального рака [15].

Доказанная связь между *H. pylori* и серьезной гастроэнтерологической патологией служит веским основанием для эрадикации патогена в большинстве случаев подтвержденной инфекции при наличии симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (стратегия “test-and-treat”) [16].

## Ограничения существующих стратегий эрадикации *Helicobacter pylori*

Современные схемы эрадикационной терапии эволюционировали от тройной терапии на основе кларитромицина (ингибитор протонной помпы (ИППП) + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол в течение 7–14 дней) до квадротерапии с использованием висмут-содержащих



препаратов (ИПП + висмут + тетрациклин + метронидазол в течение 10–14 дней) и четырехкомпонентных схем без препаратов висмута (последовательная, сопутствующая или гибридная терапия) [1, 16–18]. Несмотря на существенную модификацию терапии, тройная терапия остается наиболее распространенной первой линией лечения во многих странах, а показатели эрадикации в результате роста резистентности к антибиотикам существенно уменьшаются, упав не только ниже рекомендуемого порога в 90%, но и ниже критического уровня в 80% во многих регионах мира [19–21].

Эксперты ВОЗ относят резистентную к кларитромицину бактерию *H. pylori* к числу 12 основных патогенов, представляющих угрозу для здоровья человека [22]. Метаанализ 2018 г. выявил показатели резистентности, превышающие порог в 15%, рекомендованный Маастрихтским консенсусом V: кларитромицин (15,2% в мире, 30,7% в Южной Европе), левофлоксацин (16,2% в мире) и метронидазол (36,2% в мире), при этом двойная резистентность (кларитромицин + метронидазол) в отдельных регионах превышала 15% [19]. По данным метаанализа 2024 г., показатели первичной резистентности к кларитромицину в различных регионах мира составляли от 16 до 29% у взрослых и около 38% у детей [23].

В Российской Федерации средняя резистентность к кларитромицину и левофлоксацину, составлявшая до 2015 г. около 12%, к 2020–2024 гг. увеличилась до 21%, резистентность к левофлоксацину в последние 10 лет сохраняется на уровне 17–18%, а к метронидазолу – около 33%. Эффективность тройной терапии на основе кларитромицина в России, по данным Европейского регистра по *H. pylori* (англ. European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection, Нр-EuReg), также не превышает 80%, являясь неоптимальной [24].

Побочные эффекты, связанные с эрадикационной терапией, наблюдаются примерно у 23% пациентов, при этом наиболее распространены такие нежелательные реакции, как нарушения вкуса (7%), диарея (7%), тошнота (6%) и боль в животе (3%) [25]. Эти осложнения существенно снижают приверженность пациентов лечению и его успешное завершение, способствуя развитию вторичной резистентности. Кроме того, эрадикационная терапия вызывает значительные, хотя и временные, дисбиотические изменения желудочной и кишечной микробиоты, при этом  $\alpha$ - и  $\beta$ -разнообразие изменяется сразу же после лечения, постепенно восстанавливаясь в течение нескольких недель

или месяцев. Кинетика восстановления варьирует в зависимости от выбранного режима терапии [10, 26, 27].

### Целесообразность адъювантной терапии пробиотиками и постбиотиками / метабиотиками

Ограничения, связанные с высокой резистентностью *H. pylori* к антибиотикам, послужили стимулом для разработки вспомогательных стратегий эрадикации с использованием как пробиотиков – живых микроорганизмов, оказывающих благотворное воздействие на здоровье при введении их в достаточном количестве, так и постбиотиков / метабиотиков, определяемых как препараты нежизнеспособных (инактивированных) микроорганизмов и/или их компонентов, оказывающие благотворное влияние на здоровье [28–31].

Многочисленные метаанализы подтверждают, что добавление пробиотиков улучшает показатели эрадикации *H. pylori* и снижает частоту побочных эффектов при ее проведении [32–34]. Среди лактобацилл *Limosilactobacillus reuteri* (синоним: *Lactobacillus reuteri*) и *Lacticaseibacillus casei* (*Lactobacillus casei*) значительно повышали эффективность эрадикации, в то время как пробиотический штамм *Lactobacillus rhamnosus* GG не улучшал результаты терапии [32]. Согласно данным недавнего комплексного метаанализа более 90 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включение пробиотиков может повысить показатели эрадикации *H. pylori* и уменьшить побочные эффекты, при этом в сравнительном рейтинге эффективности на верхней строчке были *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, а на нижней – *Saccharomyces boulardii* [34]. Данные Нр-EuReg также показали, что в европейских странах, в том числе в России, использование пробиотиков было сопряжено с более высокой эффективностью и безопасностью эрадикации *H. pylori*, и с повышением эффективности терапии были связаны представители *Lactobacillus* spp. [35]. Постепенно увеличивается доказательная база клинической эффективности постбиотиков / метабиотиков при инфекции *H. pylori* [4, 30].

Учитывая данные РКИ и метаанализов, действующий консенсус Маастрихт VI признает, что «определенные пробиотики эффективны в уменьшении побочных эффектов со стороны ЖКТ, вызванных эрадикационной терапией *H. pylori*» (согласие: 89%; уровень доказательности: A2), а также что «определенные пробиотики могут оказывать благотворное влияние на эффективность эрадикационной терапии...» (согласие: 80%; уровень



доказательности: B2). Консенсус также указывает на способность постбиотика / метабиотика – инактивированного *L. reuteri* DSM 17648 – уменьшать жалобы со стороны брюшной полости и способствовать значительно более быстрому восстановлению микробиоты ЖКТ после эрадикации [16].

Стоит подчеркнуть, что действие пробиотиков, как и постбиотиков / метабиотиков, при эрадикации *H. pylori* является строго штамм-специфичным, то есть данные об эффективности и безопасности конкретных штаммов, полученные в РКИ, не могут быть экстраполированы на другие пробиотики того же вида или рода [16, 33, 36]. По данным библиометрического анализа публикаций за 2001–2025 гг., посвященных применению пробиотиков в терапии инфекции *H. pylori*, статус наиболее активного направления исследований в последние годы сохраняет *L. reuteri*, в том числе штамм *L. reuteri* DSM 17648, благодаря уникальной способности к ингибированию *H. pylori*, секреции антимикробных метаболитов и регуляции микробиоты ЖКТ, обеспечивающих в совокупности высокую клиническую эффективность [37].

Механизмы, с помощью которых пробиотики и постбиотики / метабиотики ингибируют *H. pylori*, до настоящего времени полностью не изучены. Предполагается, что они могут включать инактивацию и предотвращение колонизации *H. pylori* путем коагрегации, блокирование ее адгезии к рецепторным сайтам желудочного эпителия (конкурентное исключение), разрушение биопленок, инактивацию уреазы, продукцию антибактериальных и противовоспалительных метаболитов, индукцию выработки антимикробных пептидов эпителиальными клетками, стимуляцию синтеза муцина, модуляцию микробиоты ЖКТ, укрепление целостности желудочно-кишечного барьера, иммуномодуляцию, ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов (например, интерлейкина (ИЛ) 8, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ )), стимуляцию продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) и защитного иммуноглобулина А (IgA) [38–41].

Особое место в категории адьювантов занимает пробиотический штамм *L. reuteri* DSM 17648, антихеликобактерная активность которого присуща не только живым бактериям, но и инактивированным клеткам. Штамм *L. reuteri* DSM 17648, известный под торговым названием Pylopass™ (в Российской Федерации входит в состав только биологически активной добавки Хелинорм®), – наиболее изученный в мире постбиотик / метабиотик, используемый для борьбы с *H. pylori* [4, 30, 42].

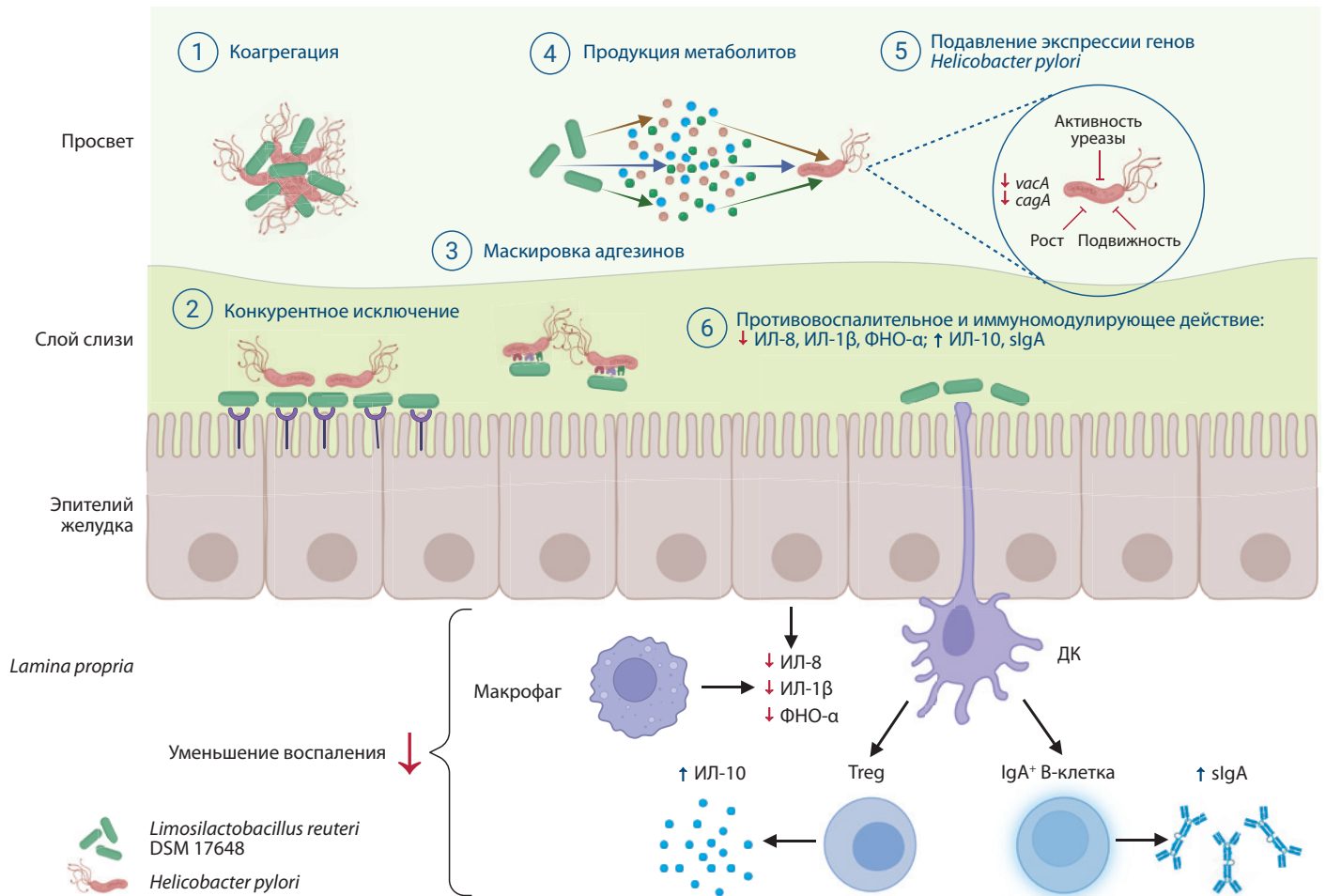
## Свойства и основные механизмы действия штамма *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17648

*L. reuteri* – грамположительная неспорообразующая факультативно-анаэробная бактерия, представитель комменсальной микробиоты ЖКТ человека, обладающая доказанной устойчивостью к соляной кислоте и желчи, способностью к колонизации, а также к продукции антимикробных и противовоспалительных метаболитов [43, 44]. Среди более чем 700 исследованных штаммов лактобацилл штамм *L. reuteri* DSM 17648 показал уникальную специфическую коагрегацию с *H. pylori* в условиях, имитирующих желудочную среду (рН 2–8, искусственный желудочный сок, содержащий пепсин, 37 °С) [42]. Важно отметить, что антихеликобактерная активность штамма *L. reuteri* DSM 17648 сохранялась и после инактивации (лиофилизация, распылительная сушка), то есть не зависела от метаболической активности пробиотических бактерий или их жизнеспособности. Эта особенность штамма, существенно отличающая его от традиционных пробиотиков, не только облегчает транспортировку и хранение готового препарата на основе инактивированных бактерий (не требует хранения в холодильнике, в отличие от живых бактерий), но и повышает безопасность его применения (особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом, а также у детей и подростков). Кроме того, *L. reuteri* DSM 17648 не теряет своей способности связывать *H. pylori* при совместном использовании с антибиотиками или иными антибактериальными средствами [42, 45]. Данное явление позволяет позиционировать *L. reuteri* DSM 17648 как метабиотик / постбиотик (далее – метабиотик), а не как классический пробиотик, активность которого зависит исключительно от наличия живых бактерий [29–31].

Основные механизмы антихеликобактерного действия штамма *L. reuteri* DSM 17648, включающие способность к коагрегации с *H. pylori*, блокирование ее адгезии к эпителию желудка, ингибирование факторов вирулентности *H. pylori*, продукцию антимикробных и противовоспалительных метаболитов и другие, рассмотрены ниже (рисунок).

## Штамм-специфичная коагрегация с *Helicobacter pylori*

В ходе систематического скрининга более 700 штаммов лактобацилл дикого типа *L. reuteri* DSM 17648 был идентифицирован как штамм, демонстрирующий высокоспецифичную быструю



Множественные механизмы антихеликобактерной активности штамма *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17648. 1 – штамм-специфичная коагрегация штамма *L. reuteri* DSM 17648 с *Helicobacter pylori*; 2 – конкурентное связывание *L. reuteri* DSM 17648 с гликолипидными рецепторами эпителия желудка – асиало-GM1 и сульфатидом (конкурентное исключение); 3 – маскировка адгезинов *H. pylori* (BabA, SabA, OipA) на поверхности патогена, предотвращающая доступ этих белков к гликоконъюгатам эпителия; 4 – продукция антимикробных и противовоспалительных метаболитов, таких как короткоцепочечные жирные кислоты и молочная кислота (D- и L-лактат), реутерин (3-гидроксипропиональдегид) и экзополисахариды; 5 – подавление экспрессии генов уреазы *H. pylori* (*ureA* и *ureB*), генов основных факторов вирулентности (*cagA* и *vacA*) и гена флагеллина A (*flaA*), обеспечивающего подвижность *H. pylori*; 6 – противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты, результатом которых являются снижение продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , стимуляция продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) и защитного иммуноглобулина A (sIgA), уменьшение доли провоспалительных макрофагов и снижение уровня воспаления в слизистой оболочке желудка. IgA<sup>+</sup> В-клетка – В-лимфоцит, секретирующий иммуноглобулин A, sIgA (secretory immunoglobulin A) – секреторный иммуноглобулин A, Treg (regulatory T cell) – регуляторный Т-лимфоцит, ДК – дендритная клетка, ИЛ – интерлейкин, ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа. Создано с помощью BioRender.com

коагрегацию с типовым штаммом *H. pylori* в условиях, имитирующих желудочную среду. Коагрегация проявлялась уже в течение нескольких секунд после смешивания *L. reuteri* и *H. pylori*, вызывая макроскопически видимую флокуляцию. Количественная проточная цитофлуориметрия показала, что всего лишь одна клетка *L. reuteri* DSM 17648 связывает две-три клетки *H. pylori*, образуя «сшитые» коагрегаты. Среди множества других протестированных штаммов *L. reuteri* и *L. fermentum* ни один из них

не продемонстрировал специфической коагрегации с *H. pylori*, что подтверждает штаммоспецифичность этого эффекта, не носящего общевидовой или общеродовой характер. Коагрегация имела высокую специфичность в отношении различных видов *Helicobacter* – *H. pylori* (типы I и II), *H. heilmannii* (типы I и II) и *H. canis*, при этом не наблюдалось коагрегации с представителями комменсальной микробиоты кишечника, такими как *Clostridium leptum*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli* [42].



### Молекулярные детерминанты коагрегации

Имеющиеся данные указывают на участие в коагрегации штамм-специфичных поверхностных белков, липотейхоевых кислот и фукозилированных / сиалилированных гликанов. Поверхностные белки, в частности белки, зависящие от сортазы А, адгезины, содержащие мотив LPxTG, регулируют адгезию и агрегацию *L. reuteri* [46–48].

Центральный механизм коагрегации заключается в прямой физической связи между *L. reuteri* DSM 17648 (как в живой, так и в инактивированной / постбиотической форме) и *H. pylori* с образованием крупных сополимерных агрегатных структур. Этот процесс определяется как специфическая форма межвидовой адгезии, обусловленная молекулярными взаимодействиями между генетически и фенотипически различными бактериальными клетками, приводящими к образованию макромолекулярных агрегатов. Микробная коагрегация обычно связана с поверхностными лектиноподобными белками (включая гифы, жгутики и другие структуры) одной бактерии, способными распознавать углеводные рецепторы и связываться с ними на поверхности другой бактериальной клетки (явление неадсорбционной коагрегации) [49].

Липотейхоевые кислоты, неотъемлемые компоненты клеточных стенок грамположительных бактерий, обладают антигенными свойствами и связываются как неспецифически (через мембранные фосфолипиды), так и специфически (через CD14 и Toll-подобный рецептор 2 (TLR2)), потенциально способствуя бактериально-бактериальным взаимодействиям [48].

Фукозилированные / сиалилированные гликаны на поверхности *L. reuteri* могут выступать в качестве молекулярных имитаторов адгезионных рецепторов эпителия желудка, привлекая адгезины *H. pylori* (например, связывание BabA с антигеном Lewis<sup>b</sup>) и «обманывая» патоген, заставляя его связываться с *L. reuteri* вместо клеток хозяина. Устойчивость к протеазам (~70% активности сохраняется после обработки протеазами) предполагает вклад непротеиновых структур (углеводов, ЛТА), что согласуется с участием множественных структурных детерминант [42].

Предполагается, что процесс коагрегации протекает следующим образом: *L. reuteri* DSM 17648 взаимодействует с планктонными *H. pylori* в просвете желудка или в слое желудочной слизи → штамм-специфичные поверхностные структуры на *L. reuteri* (поверхностные белки, липотейхоевые кислоты, гликаны) распознают поверхностные

рецепторы *H. pylori* и связываются с ними в течение нескольких секунд, образуя многовалентные коагрегаты (в стехиометрическом соотношении 1:2–3) → коагрегаты, будучи крупнее и плотнее отдельных бактерий, физически вымываются из желудка с помощью перистальтики и кишечного транзита и механически выводятся с фекалиями [42]. Этот механизм не требует бактерицидной активности, метаболического взаимодействия или иммуномодуляции для достижения первичной эффективности, что отличает его от других подходов, основанных, например, на антимикробных пептидах [4, 42].

### Функциональное значение коагрегации

Коагрегация между метабиотиком и *H. pylori*, как было показано на клеточной модели – инфицированных клетках аденокарциномы желудка (AGS), обуславливает целый ряд эффектов [49], в том числе:

- снижение адгезии *H. pylori* к эпителиальным клеткам желудка, подавление активности уреазы и экспрессии генов *ureA* и *ureB*, ухудшающее способность *H. pylori* нейтрализовать соляную кислоту и колонизировать эпителий;
- снижение экспрессии основных факторов вирулентности (экспрессия генов *cagA* и *vacA* была значительно снижена в клетках AGS, подвергнутых одновременному воздействию *H. pylori* и метабиотика);
- уменьшение воспалительного ответа и окислительного стресса (уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-1β были значимо снижены в постбиотических группах).

### Блокирование адгезии

#### ***Helicobacter pylori* к эпителию желудка (конкурентное исключение)**

Рецепторы адгезии *Helicobacter pylori* и стратегия колонизации

Для колонизации *H. pylori* необходима адгезия к эпителиальным клеткам желудка, опосредованная множеством адгезинов, нацеленных на гликоконъюгаты хозяина. Основной адгезин BabA связывается с антигенами группы крови Lewis<sup>b</sup> и H типа 1 на эпителиальных клетках желудка и муцине. SabA (адгезин, связывающий сиаловую кислоту) распознает антигены сиалил-Lewis<sup>x</sup> и сиалил-Lewis<sup>a</sup> на воспаленной слизистой оболочке [50, 51]. К дополнительным адгезинам относятся OipA, HopZ и AlpA/B. Помимо белково-углеводных взаимодействий, *H. pylori* связывается со специфическими гликолипидными рецепторами, встроенными в мембраны



клеток хозяина, – асиало-GM1 (асиало-ганглио-N-тетраозилцерамид, гликолипид с концевыми остатками  $\beta$ -галактозы) и сульфатидом (галактозил-3-сульфат церамид, сульфатированный гликолипид). Эти гликолипиды обогащены в липидных рафтах эпителия желудка и служат высокоаффинными сайтами связывания для *H. pylori* [52].

Конкурентное связывание *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17648 с гликолипидными рецепторами эпителия

Учитывая важность адгезии *H. pylori* для ее колонизации, второй, дополнительный механизм действия *L. reuteri* заключается в ингибировании связывания *H. pylori* с эпителиальными рецепторами асиало-GM1 и сульфатидом. Этот механизм (конкурентное исключение) принципиально отличается от коагрегации (образования сополимеров), представляя собой прямую конкуренцию за сайты связывания с клетками хозяина, но, так же как и коагрегация, позволяет значительно уменьшить колонизацию слизистой оболочки желудка *H. pylori* [52].

Гипотеза конкурентного исключения предполагает, что штамм *L. reuteri* DSM 17648 занимает сайты связывания асиало-GM1 и сульфатида, уменьшая количество доступных точек прикрепления для *H. pylori*. Учитывая, что количество клеток штамма DSM 17648 превышает количество клеток *H. pylori* при типичных режимах дозирования ( $2 \times 10^{10}$  клеток *L. reuteri* в день против примерно  $10^6$ – $10^8$  клеток *H. pylori* в желудке), численное преимущество *L. reuteri* может существенно повышать эффективность действия штамма [42, 45].

Маскировка поверхности патогена

Помимо прямой конкуренции за рецепторы, коагрегированные клетки *L. reuteri* физически маскируют адгезины *H. pylori* (BabA, SabA, OipA), связываясь с поверхностью бактерий и предотвращая доступ этих белков к гликоконъюгатам хозяина, даже если *H. pylori* контактирует с эпителием желудка. Изображения, полученные с помощью сканирующей электронной микроскопии, показывают плотные скопления клеток *L. reuteri*, окружающие отдельные клетки *H. pylori* и фактически заключающие патоген в «микробную капсулу». Этот феномен «стерического препятствия» обеспечивает двойной механизм пространственного блокирования адгезии патогена: 1) конкурентное связывание с рецепторами желудочного эпителия и 2) физическую блокировку адгезинов *H. pylori* путем их маскировки [42].

## Продукция антимикробных и противовоспалительных метаболитов

Основной компонент метабиотика *L. reuteri* DSM 17648 (Pylorpass™), наряду с клетками бактерий, содержит и остаточные метаболиты (органические кислоты, бактериоциноподобные соединения, экзополисахариды (ЭПС), поликетиды), которые образовались в процессе роста бактерий перед их инактивацией, компоненты клеточной стенки (пептидогликаны, липопотеины и тейхоевые кислоты), внеклеточные мембранные везикулы, а также внутриклеточные соединения, высвобождаемые при лизисе (аминокислоты, нуклеотиды и нуклеозиды). Эти соединения, продукция которых различными штаммами *L. reuteri* подтверждена в многочисленных исследованиях, сами по себе могут оказывать антибактериальное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие [44].

*L. reuteri* продуцирует молочную кислоту (D- и L-лактат), а также короткоцепочечную жирную кислоту (КЖК) ацетат [53]. Эти органические кислоты оказывают антимикробное действие посредством различных механизмов, а также служат косубстратами для последующего синтеза других КЖК – пропионата и бутирата, обладающих противовоспалительным свойством [54].

Исследования *in vitro* показали, что бесклеточные супернатанты *Lactobacillus* spp., включая *L. reuteri*, ингибируют активность уреазы *H. pylori* именно за счет образования лактата и ацетата [55]. Согласно данным недавнего исследования, родственный вид *Lactilactobacillus sakei* LZ217 может снижать экспрессию генов уреазы *H. pylori*: *ureA* – на 28,3%, *ureE* – на 84,9% и *ureF* – на 59,6%, нарушая метаболизм *H. pylori* (снижение доступности аминокислот, нарушение синтеза нуклеотидов) [56]. И хотя прямые транскриптомные данные о влиянии штамма *L. reuteri* DSM 17648 на гены уреазы ограничены, клинические исследования подтверждают возможность такого ингибирования, демонстрируя снижение показателей уреазного дыхательного теста (УДТ) с мочевиной, меченой  $^{13}\text{C}$ , после приема штамма [42, 45].

Реутерин (3-гидроксипропиональдегид) – антимикробное бактериоциноподобное соединение широкого спектра действия, продуцируемое *L. reuteri* в результате ферментации глицерина. Антимикробный механизм запускает окислительный стресс посредством взаимодействия с тиольными группами (-SH) в цистеиновых остатках бактериальных белков, включая основные ферменты (рибонуклеотидредуктазу, тиоредоксин), что приводит к нарушению синтеза ДНК, функции белков



и клеточного окислительно-восстановительного гомеостаза [57].

Реутерин проявляет мощную антимикробную активность против *H. pylori*, вызывая ингибирование роста и значительное снижение экспрессии генов вирулентности: экспрессия *vacA* (гена вакуолизирующего цитотоксина А) снижается на 63%, а *flaA* (гена флагеллина А, обеспечивающего подвижность *H. pylori*) – на 71% даже при субингибиторных концентрациях [58]. Индуцированное реутерином окисление тиолов может инактивировать уреазу, нарушать механизм транслокации онкопротеина CagA и ухудшать сборку жгутиков *H. pylori*. Важно отметить: снижая экспрессию и транслокацию CagA, *L. reuteri* DSM 17648 может ослаблять онкогенную сигнализацию в инфицированном эпителии, потенциально снижая риск развития рака желудка (помимо уменьшения бактериальной нагрузки). Этот механизм позволяет позиционировать штамм DSM 17648 не только как антимикробный адъювант, но и как химио-профилактическое средство, воздействующее на сигнальные пути канцерогенеза [58]. Снижая транскрипцию *vacA*, реутерин уменьшает секрецию белка VacA и ослабляет вакуолизацию в эпителиальных клетках желудка. В целом, ингибируя VacA, *L. reuteri* DSM 17648 сохраняет целостность эпителия, уменьшает апоптоз и повышает иммунокомпетентность, способствуя восстановлению желудочного барьера и разрешению воспаления [58].

Недавние метаболомные анализы подтверждают, что реутерин также нарушает бактериальный метаболизм мембранных фосфолипидов, метаболизм аминокислот (цистеина, метионина) и энергетический метаболизм (синтез аденозинтрифосфата), приводя к повреждению клеточной мембраны и гибели чувствительных бактерий [59].

*L. reuteri* также продуцирует секретлируемые ЭПС, гетерополисахариды или гомополисахариды (например, реутеран, β-глюканы, β-фруктаны), синтезируемые с помощью гликозилтрансфераз [53]. ЭПС *L. reuteri* способны блокировать адгезию патогенов на 40–60% за счет «стерического препятствия» и конкурентного связывания с гликопротеинами хозяина [60, 61]. Экстраполируя данные исследований на *H. pylori*, можно предположить, что ЭПС штамма *L. reuteri* DSM 17648 будут связываться с гликопротеинами желудочного эпителия, маскируя места адгезии *H. pylori* и предотвращая ее колонизацию. Кроме того, ЭПС могут оказывать иммуномодулирующее действие, активируя TLR2 и TLR4, индуцируя противовоспалительный ИЛ-10 и ответ регуляторных Т-клеток [62].

Помимо ЭПС, антимикробными и иммуномодулирующими эффектами могут обладать и продуцируемые *L. reuteri* поликетиды, способные активировать арильные углеводородные рецепторы (AhR), уменьшая воспаление [63], и внеклеточные мембранные везикулы, которые могут переносить реутерин, ЭПС и поверхностные белки, снижающие адгезию *H. pylori*, повышать целостность желудочного барьера и модулировать воспалительные реакции, снижая продукцию ИЛ-8 и ИЛ-1β, уменьшая долю провоспалительных макрофагов и снижая уровень воспаления в слизистой оболочке [64, 65].

### Клинические данные по эффективности и безопасности штамма *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17648

Исследования у взрослых

Эффективность и безопасность штамма *L. reuteri* DSM 17648 подтверждены в многочисленных клинических исследованиях, наиболее полный обзор которых выполнен В. Liang и соавт. [4]. Основные клинические исследования, подчеркивающие преимущества метабиотика *L. reuteri* DSM 17648 перед классическими пробиотиками, представлены ниже.

Уже первые плацебо-контролируемые исследования, проведенные в Германии, показали значительное снижение бактериальной нагрузки *H. pylori* (по данным УДТ) у бессимптомных инфицированных взрослых, получавших препарат инактивированных клеток *L. reuteri* DSM 17648 в течение 14 дней. При этом ответ был существенно более выражен при высокой исходной степени обсемененности *H. pylori*, а эффект (значимое снижение показателей УДТ) сохранялся от 4–6 до 24 недель после окончания приема препарата. В исследованиях не зарегистрировано никаких нежелательных явлений [42, 45].

Клиническое исследование эффективности и безопасности монотерапии *L. reuteri* DSM 17648 у взрослых с положительным результатом на *H. pylori* в течение 28 дней, проведенное в ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова» (Россия), продемонстрировало значимое снижение обсемененности при двукратном приеме препарата. На фоне терапии отмечена положительная динамика проявлений диспепсии и уменьшение степени воспаления в 25–29% наблюдений, по данным гистологического исследования по системе OLGA (англ. Operative Link for Gastritis Assessment – оперативная система оценки гастритов) [66].

В плацебо-контролируемом исследовании у взрослых с положительным результатом



на *H. pylori*, проведенном в Ирландии, после 28-дневного приема *L. reuteri* DSM 17648 наблюдалась тенденция к снижению бактериальной нагрузки *H. pylori*, по данным УДТ (у 62,5% участников), и улучшение показателей шкалы желудочно-кишечных симптомов (англ. Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS), таких как диспепсия и боль в животе (у 66,7% участников). Общий балл по шкале GSRS от исходного уровня до 56-го дня (после прохождения всеми участниками обеих фаз исследования) значительно снизился ( $p = 0,005$ ). Побочных эффектов не зарегистрировано [67].

Результаты первых исследований показали, что *L. reuteri* DSM 17648 обладает значительным клиническим потенциалом для подавления инфекции *H. pylori* и уменьшения выраженности желудочно-кишечных симптомов и воспаления, связанных с *H. pylori*. В последующих клинических исследованиях оценивалась возможность дополнительной (адьювантной) терапии метабиотиком *L. reuteri* DSM 17648 при проведении эрадикации *H. pylori*.

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование, в котором участвовали взрослые пациенты с *H. pylori* и функциональной диспепсией ( $n = 200$ , Россия), продемонстрировало значимое повышение эффективности эрадикации в группе, принимавшей метабиотик *L. reuteri* DSM 17648 в дополнение к стандартной тройной терапии первой линии в течение 14 дней, а также еще 14 дней после завершения эрадикационной терапии (96,7% против 86,0% в группе «плацебо + стандартная терапия»;  $p = 0,039$ ). Дополнительное назначение метабиотика привело к значимому снижению общей частоты побочных эффектов со стороны ЖКТ, при этом серьезных побочных эффектов не отмечено [30].

В проспективном интервенционном исследовании “add-on” с участием 90 пациентов с положительным результатом на *H. pylori*, проведенном в Индии, показано, что у пациентов, получавших стандартную тройную терапию в комбинации с инактивированными клетками *L. reuteri* DSM 17648 в течение 14 дней, наблюдалась значительно более высокая частота эрадикации (86,67%), чем у пациентов, получавших только тройную терапию (66,67%;  $p = 0,024$ ). В группе комбинированной терапии отмечалось более выраженное снижение нагрузки *H. pylori*, по данным УДТ, значимое снижение среднего балла по шкале GSRS и уменьшение частоты побочных эффектов, связанных с тройной терапией (на 10–27%) [68].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в Малайзии с участием пациентов с инфекцией

*H. pylori*, ранее не получавших лечения ( $n = 90$ ), продемонстрировало, что дополнительно назначаемый препарат инактивированных клеток *L. reuteri* DSM 17648 значительно увеличивает эффективность стандартной тройной терапии *H. pylori* по сравнению с плацебо (91,1% против 68,9%;  $p = 0,007$ ), улучшает показатели шкалы GSRS и снижает частоту побочных эффектов, связанных с эрадикационной терапией [69]. По мнению авторов, низкую частоту эрадикации в группе плацебо в дополнение к тройной терапии можно объяснить существенным увеличением локальной резистентности к кларитромицину (в 2 раза и более за предыдущие несколько лет) [69]. На наш взгляд, эти результаты подчеркивают преимущества применения метабиотика *L. reuteri* DSM 17648 при эрадикации *H. pylori* в регионах с высокой антибиотикорезистентностью.

#### Исследования у детей и подростков

В российском пилотном рандомизированном клиническом исследовании, включавшем 49 детей и подростков в возрасте от 9 до 17 лет с хроническими *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями гастродуоденальной зоны, показано, что метабиотик *L. reuteri* DSM 17648, применяемый в течение 28 дней, обладает выраженной антихеликобактерной активностью и хорошим профилем безопасности, что представляется крайне важным в педиатрической практике. У детей, получавших метабиотик, реже отмечались нежелательные реакции и в значительно большей степени уменьшились проявления воспалительных изменений слизистой оболочки желудка. С учетом результатов данного исследования применение метабиотика *L. reuteri* DSM 17648 в качестве адьюванта антихеликобактерной терапии у детей представляется перспективным, особенно в случаях выявленной инфекции *H. pylori* без абсолютных показаний к эрадикации [70].

Последующее плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, также проведенное в России, включало 103 ребенка в возрасте от 9 до 17 лет с подтвержденным *H. pylori*-ассоциированным хроническим гастритом и жалобами на рецидивирующие боли и дискомфорт в верхних отделах живота [71]. Результаты исследования показали: назначение метабиотика *L. reuteri* DSM 17648 на фоне традиционной эрадикационной терапии повышает ее эффективность на 9%, процент эрадикации *H. pylori* повышается по мере увеличения длительности его применения, назначение метабиотика позволило достичь устойчивого уменьшения бактериальной нагрузки *H. pylori*, что подтверждалось стойким снижением показателей



УДТ. Исследование также продемонстрировало возможность длительного применения метабиотика *L. reuteri* DSM 17648 (в течение 56 дней), показавшего эффективность, приближающуюся к традиционной эрадикационной терапии двумя антибиотиками, усиленной препаратом висмута. При назначении *L. reuteri* DSM 17648 в качестве адъювантной терапии снизился риск развития диареи на фоне приема антибиотиков (частота диареи при комбинированной терапии с метабиотиком (5,6%) была втрое ниже, чем при квадротерапии без метабиотика (18,8%), при этом ни у одного ребенка в группе монотерапии *L. reuteri* DSM 17648 не было диареи). Стоит отметить, что ни в этом, ни в предыдущем педиатрическом исследовании не зафиксировано серьезных побочных эффектов, связанных с приемом метабиотика. Кроме того, у пациентов, получавших *L. reuteri* DSM 17648, медиана времени купирования абдоминального болевого синдрома была ниже, чем у пациентов, которые получали плацебо, а назначение метабиотика сопровождалось значимым снижением воспаления в слизистой оболочке желудка (по данным гистологического исследования;  $p < 0,001$ ) [71].

### Профиль безопасности

Во всех клинических исследованиях (около 1000 участников) не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, связанных с применением инактивированных клеток *L. reuteri* DSM 17648. Незначительные, преходящие желудочно-кишечные симптомы (легкое вздутие живота, метеоризм) наблюдались менее чем у 5% участников, что сопоставимо с плацебо. Важно подчеркнуть, что в отличие от классических пробиотиков, содержащих живые бактерии [72], препарат инактивированных клеток *L. reuteri* DSM 17648 не представляет никакой опасности с точки зрения риска развития бактериемии или системной инфекции, что делает его препаратом выбора для лиц с ослабленным иммунитетом. И хотя долгосрочная безопасность препарата (> 6–12 месяцев) систематически не оценивалась, ожидается, что она будет благоприятной, учитывая инактивированный статус клеток штамма.

Таким образом, по данным РКИ, адъювантная терапия метабиотиком *L. reuteri* DSM 17648 позволяет существенно повысить показатели эрадикации (в среднем на 10–20%) в различных возрастных группах и популяциях (дети, взрослые; Европа, Азия). Положительный эффект метабиотика не зависит от антибиотикорезистентности, что свидетельствует о специфических, отличных от антибиотиков механизмах антихеликобактерного

действия. Снижение частоты и выраженности побочных эффектов (в среднем на 20–40%) улучшает приверженность лечению, потенциально способствуя успеху эрадикации. Профиль эффективности и безопасности у детей и подростков соответствует таковому у взрослых. При этом более длительное применение (56 вместо 28 дней) безопасно и может повысить эффективность эрадикационной терапии.

### Практические рекомендации и перспективы

Еще в 2018 г. выводы экспертного совета под председательством президента Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) академика РАН В.Т.Ивашкина позволили рекомендовать метабиотик *L. reuteri* DSM 17648 к использованию при различных режимах эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* (с акцентом на целесообразности продолжения монотерапии *L. reuteri* DSM 17648 до 4 недель после окончания 10–14-дневного курса эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*) [73]. На основании положительных результатов последующих РКИ метабиотик *L. reuteri* DSM 17648 (по 1 капсуле 2 раза в день) рекомендован в качестве адъюванта к стандартной эрадикационной терапии *H. pylori* (14 дней) с продолжением его приема еще в течение 14 дней (общая продолжительность курса – 28 дней) [30, 69]. Как показали клинические исследования у детей и подростков, продолжительность приема *L. reuteri* DSM 17648 может быть безопасно увеличена до 56 дней [71].

И хотя стандартная рекомендация предполагает начало приема метабиотика *L. reuteri* DSM 17648 одновременно со стартом эрадикационной терапии (14 дней) с последующим продолжением монотерапии метабиотиком (еще в течение 14 дней), по нашему мнению, возможно начать прием метабиотика еще до начала эрадикации (например, за 7–14 дней) с продолжением его приема во время и после окончания эрадикационной терапии. Общая продолжительность приема метабиотика в таких случаях может составить от 28 до 56 дней. Схемы с предварительным приемом метабиотика *L. reuteri* DSM 17648 могут быть особенно эффективными у пациентов с высокой бактериальной нагрузкой *H. pylori* (например, по данным УДТ) [42]. В основе потенциальной эффективности таких схем лежит микробиологический “inoculum”-эффект, заключающийся в том, что эффективность антибиотиков значительно снижается по мере увеличения плотности популяции бактерий и, напротив, повышается при уменьшении бактериальной



нагрузки [74]. Недавно опубликованный систематический обзор и метаанализ клинических исследований подтвердил эффективность предварительного приема пробиотиков при эрадикационной терапии *H. pylori* [75].

Моноприем метабиотика *L. reuteri* DSM 17648 может применяться для снижения бактериальной нагрузки у бессимптомных носителей *H. pylori*, не нуждающихся в эрадикации, для профилактики реинфекции после эрадикации, а также у пациентов особых групп (беременные, дети и подростки, пациенты с верифицированной инфекцией *H. pylori* и сопутствующим коморбидным статусом, не позволяющим в данный момент проводить стандартную эрадикационную терапию, в том числе пожилые пациенты, которым не рекомендуется антибиотикотерапия, пациенты с аллергическими реакциями на антибиотики, пациенты, длительно получающие ИППП) [42, 45, 66, 67, 71]. Кроме того, моноприем метабиотика *L. reuteri* DSM 17648 возможен после завершения эрадикационной терапии и/или в период между двумя эрадикационными курсами.

Снижение уровня колонизации *H. pylori* – важный шаг в профилактике хронического гастрита, язвенной болезни и рака желудка. Использование таких метабиотиков, как *L. reuteri* DSM 17648, позволяет эффективно контролировать инфекцию *H. pylori* с минимальным воздействием на микробиоту ЖКТ. Результаты самых первых исследований послужили серьезным основанием для предположения, что *L. reuteri* DSM 17648 может использоваться не только для лечения, но и для профилактики развития вторичных заболеваний ЖКТ, в том числе рака желудка. Учитывая взаимосвязь между инфекцией *H. pylori* и нервно-психическим напряжением, кратковременное снижение нагрузки патогеном может использоваться в периоды высокого эмоционального и психологического стресса, например, во время экзаменов, при повышенной нагрузке на работе или психоэмоциональных переживаниях [42, 45]. В группах высокого риска (например, члены семей инфицированных *H. pylori* лиц, медицинские работники в эндемичных регионах) кратковременный курс метабиотика *L. reuteri* DSM 17648 в периоды пиковой нагрузки может снизить риск передачи инфекции как за счет конкурентного вытеснения уже в полости рта, так и за счет снижения колонизации *H. pylori*. Кроме того, по нашему мнению, метабиотик *L. reuteri* DSM 17648 может эффективно и безопасно использоваться у коморбидных пациентов, беременных, детей и подростков, пожилых и ослабленных пациентов, а также для профилактики рецидивов инфекции *H. pylori* (благодаря стимуляции мукозального IgA и поддержания целостности

желудочного барьера, приводящих к снижению восприимчивости к повторному инфицированию).

Потенциально перспективным, но требующим дополнительных экспериментальных и проспективных когортных клинических исследований представляется применение метабиотика *L. reuteri* DSM 17648 с целью возможного снижения риска развития рака желудка у лиц с инфекцией *H. pylori* (посредством ингибирования CagA и VacA, уменьшения хронического воспаления (ИЛ-8, ИЛ-1β) и улучшения барьерной функции).

На основании результатов РКИ и метаанализов метабиотик на основе инактивированных клеток *L. reuteri* DSM 17648 включен в консенсус Маастрихт VI [16], клинические рекомендации Минздрава России «Гастрит и дуоденит» (ID: 708\_2), Методические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека и РГА по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, метабиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей [76], а также в VIII Московские соглашения по диагностике и лечению хеликобактериоза у взрослых и детей Научного общества гастроэнтерологов России [77].

Дальнейшее развитие адьювантной терапии связано с изучением клинического потенциала метабиотиков, таких как *L. reuteri* DSM 17648, для борьбы с инфекцией *H. pylori* у особых групп пациентов (беременные и кормящие женщины, пожилые пациенты, дети и подростки, пациенты с лекарственной аллергией) [78, 79], а также у специфических категорий коморбидных пациентов, в том числе у онкологических больных (например, у пациентов, получающих химиотерапию, с выраженной нейтропенией), пациентов с аутоиммунными заболеваниями, больных язвенным колитом и болезнью Крона, пациентов с высоким риском развития инфекции *Clostridioides difficile* (CDI) или антибиотик-ассоциированного геморрагического колита, а также у пациентов с сопутствующей рецидивирующей CDI [80–85].

Перспективным представляется применение инновационных схем эрадикации, не уступающих по эффективности квадротерапии с препаратом висмута и включающих калий-конкурентный блокатор кислотной продукции, например тегопразан, и один антибиотик, например амоксициллин (так называемая двойная терапия) [86], в комбинации с метабиотиком / постбиотиком или пробиотиком [87]. Такие комбинированные режимы, требующие тщательного изучения в РКИ, вероятно, позволят



не только повысить эффективность эрадикации и уменьшить частоту нежелательных явлений, но и восстановить баланс микробиоты ЖКТ, препятствуя развитию антибиотикорезистентности [88, 89]. Возможно, еще большего повышения эффективности и безопасности эрадикационной терапии удастся достичь, добавив к инактивированным клеткам пробиотического штамма, такого как *L. reuteri* DSM 17648, метаболиты с доказанной антихеликобактерной активностью, например рутерин или КЖК (бутират) [58, 90, 91].

## Заключение

*L. reuteri* DSM 17648 представляет собой таргетный антихеликобактерный метабиотик, использующий уникальные механизмы, включающие коагрегацию, конкурентное исключение, продукцию антимикробных и противовоспалительных метаболитов, подавление факторов

вирулентности и иммуномодуляцию для снижения бактериальной нагрузки *H. pylori* и повышения эффективности эрадикации. В отличие от традиционных пробиотиков, активность штамма *L. reuteri* DSM 17648 сохраняется и после инактивации, обеспечивая стабильность, безопасность и совместимость с сопутствующей антибиотикотерапией. Клинические данные, полученные в РКИ, проведенных в 7 странах, показали значимое улучшение показателей эрадикации (на 10–20%) и снижение побочных эффектов (на 20–40%) при комбинации метабиотика со стандартными схемами лечения, а также благоприятный профиль безопасности и отсутствие серьезных нежелательных явлений. Механизмы действия этого штамма не зависят от антибиотикорезистентности, что делает его ценным вспомогательным средством в условиях растущей устойчивости к противомикробным препаратам. ©

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, и сообщает, что он получал гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности от компаний ООО «Гротекс», ООО «Др. Редди'с Лабораторис», «Др. Фальк Фарма», РООИ «Здоровье человека», ООО «Крафт Групп».

## Список литературы / References

1. Malfertheiner P, Schulz C, Hunt RH. Helicobacter pylori infection: A 40-year journey through shifting the paradigm to transforming the management. *Dig Dis*. 2024;42(4):299–308. doi: 10.1159/000538079.
2. Авалуева ЕБ, Серкова МЮ, Ситкин СИ. Helicobacter pylori. Стратегия выживания комменсального симбионта в популяции Homo sapiens. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;(9):102–108. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-102-108. Avalueva EB, Serkova MYu, Sitkin SI. [Helicobacter pylori. The survival strategy of a commensal symbiont in the Homo sapiens population]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(9):102–108. Russian. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-102-108.
3. Elbehiry A, Abalkhail A, Anajirih N, Alkhamisi F, Aldamegh M, Alramzi A, AlShaqi R, Alotaibi N, Aljuaid A, Alzahrani H, Alzaben F, Rawway M, Ibrahim M, Abdelsalam MH, Rizk NI, Mostafa MEA, Alfaqr MR, Edrees HM, Alqahtani M. Helicobacter pylori: routes of infection, antimicrobial resistance, and alternative therapies as a means to develop infection control. *Diseases*. 2024;12(12):311. doi: 10.3390/diseases12120311.
4. Liang B, Yuan Y, Peng XJ, Liu XL, Hu XK, Xing DM. Current and future perspectives for Helicobacter pylori treatment and management: From antibiotics to probiotics. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:1042070. doi: 10.3389/fcimb.2022.1042070.
5. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VW, Wu JCY, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG, Ng SC. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
6. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, Derakhshan MH. Systematic review with meta-analysis: The worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868–876. doi: 10.1111/apt.14561.
7. Chen YC, Malfertheiner P, Yu HT, Kuo CL, Chang YY, Meng FT, Wu YX, Hsiao JL, Chen MJ, Lin KP, Wu CY, Lin JT, O'Morain C, Megraud F, Lee WC, El-Omar EM, Wu MS, Liou JM. Global prevalence of Helicobacter pylori infection and incidence of gastric cancer between 1980 and 2022. *Gastroenterology*. 2024;166(4):605–619. doi: 10.1053/j.gastro.2023.12.022.
8. Бордин ДС, Кузнецова ЕС, Стаувер ЕЕ, Никольская КА, Чеботарева МВ, Войнован ИН, Неясова НА. Эпидемиология инфекции Helicobacter pylori в Российской Федерации с 1990 по 2023 г.: систематический обзор. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2024;8(5):260–267. doi: 10.32364/2587-6821-2024-8-5-3.
9. Bordin DS, Kuznetsova ES, Stauver EE, Nikol'skaya KA, Chebotareva MV, Voynovan IN, Neyasova NA. [Epidemiology of Helicobacter pylori infection in the Russian Federation from 1990 to 2023: A systematic review]. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(5):260–267. Russian. doi: 10.32364/2587-6821-2024-8-5-3.
10. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer: Systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2020;69(12):2113–2121. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320839.
11. Sitkin S, Lazebnik L, Avalueva E, Kononova S, Vakhitov T. Gastrointestinal microbiome and Helicobacter pylori: Eradicate, leave it as it is, or take a personalized benefit-risk approach? *World J Gastroenterol*. 2022;28(7):766–774. doi: 10.3748/wjg.v28.i7.766.
12. Reyes VE. Helicobacter pylori and its role in gastric cancer. *Microorganisms*. 2023;11(5):1312. doi: 10.3390/microorganisms11051312.
13. Raza Y, Mubarak M, Memon MY, Alsulaimi MS. Update on molecular pathogenesis of Helicobacter pylori-induced gastric cancer. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2025;16(2):107052. doi: 10.4291/wjgp.v16.i2.107052.
14. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res*. 1992;52(24):6735–6740.



14. Sugano K, Moss SF, Kuipers EJ. Gastric intestinal metaplasia: Real culprit or innocent bystander as a precancerous condition for gastric cancer? *Gastroenterology*. 2023;165(6):1352–1366.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2023.08.028.
15. Pishgar E, Mahdavi H. Helicobacter pylori infection in patients with colorectal adenocarcinoma and its association with tumor grade and location: A cross-sectional study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2025;18(2):246–251. doi: 10.22037/ghfbb.v18i2.3090.
16. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, Gasbarrini A, Hunt RH, Leja M, O'Morain C, Rugge M, Suerbaum S, Tilg H, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of Helicobacter pylori infection: The Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
17. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212–239. doi: 10.1038/ajg.2016.563.
18. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection – The Maastricht VI/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
19. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of antibiotic resistance in Helicobacter pylori: A systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1372–1382.e17. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.007.
20. Bujanda L, Nyssen OP, Ramos J, Bordin DS, Tepes B, Perez-Aisa A, Pavoni M, Castro-Fernandez M, Lerang F, Leja M, Rodrigo L, Rokkas T, Kupcinkas J, Jonaitis L, Shvets O, Gasbarrini A, Simsek H, Phull PS, Buzás GM, Machado JC, Boltin D, Boyanova L, Tonkić A, Marlicz W, Venerito M, Vologzanina L, Fadieienko GD, Fiorini G, Resina E, Muñoz R, Cano-Català A, Puig I, García-Morales N, Hernández L, Moreira L, Megraud F, Morain CO, Montes M, Gisbert JP; Hp-EuReg investigators. Effectiveness of Helicobacter pylori treatments according to antibiotic resistance. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(4):646–654. doi: 10.14309/ajg.0000000000002600.
21. Andreev DN, Khurmatullina AR, Maev IV, Bordin DS, Zaborovskiy AV, Kucheryavyy YA, Sokolov PS, Belyi PA. Tailored therapy vs. empirical therapy for Helicobacter pylori eradication: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *J Pers Med*. 2025;15(10):458. doi: 10.3390/jpm15100458.
22. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, Pulcini C, Kahlmeter G, Kluytmans J, Carmeli Y, Ouellette M, Outter-son K, Patel J, Cavaleri M, Cox EM, Houchens CR, Grayson ML, Hansen P, Singh N, Theuretzbacher U, Magrini N; WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):318–327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3.
23. Yu Y, Xue J, Lin F, Liu D, Zhang W, Ru S, Jiang F. Global primary antibiotic resistance rate of Helicobacter pylori in recent 10 years: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2024;29(3):e13103. doi: 10.1111/hel.13103.
24. Andreev DN, Khurmatullina AR, Maev IV, Bordin DS, Zaborovskiy AV, Abdulkhakov SR, Kucheryavyy YA, Sokolov FS, Belyi PA. Helicobacter pylori antibiotic resistance in Russia: A systematic review and meta-analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2025;14(5):524. doi: 10.3390/antibiotics14050524.
25. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, Pérez-Aisa Á, Vaira D, Caldas M, Bujanda L, Castro-Fernandez M, Lerang F, Leja M, Rodrigo L, Rokkas T, Kupcinkas L, Pérez-Lasala J, Jonaitis L, Shvets O, Gasbarrini A, Simsek H, Axon ATR, Buzás G, Machado JC, Niv Y, Boyanova L, Goldis A, Lamy V, Tonkic A, Przytulski K, Beglinger C, Venerito M, Bytzer P, Capelle L, Milosavljević T, Milivojević V, Vejola L, Molina-Infante J, Vologzhanina L, Fadeenko G, Ariño I, Fiorini G, Garre A, Garrido J, F Pérez C, Puig I, Heluwaert F, Megraud F, O'Morain C, Gisbert JP; Hp-EuReg Investigators. European Registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg): Patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021;70(1):40–54. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321372.
26. Shin CM, Kim N, Park JH, Lee DH. Changes in gastric corpus microbiota with age and after Helicobacter pylori eradication: A long-term follow-up study. *Front Microbiol*. 2021;11:621879. doi: 10.3389/fmicb.2020.621879.
27. Chen J, Zhang Y, Min H, Zhi J, Ma S, Dong H, Yan J, Chi X, Zhang X, Yang Y. Dynamic changes in the gut microbiota after bismuth quadruple therapy and high-dose dual therapy for Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter*. 2024;29(2):e13077. doi: 10.1111/hel.13077.
28. Ji J, Yang H. Using probiotics as supplementation for Helicobacter pylori antibiotic therapy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):1136. doi: 10.3390/ijms21031136.
29. Shenderov BA, Sinitsa AV, Zacharhenko MM, Lang C. Metabiotics: Present state, challenges and perspectives. *Springer Nature Switzerland AG*. 2020. 123 p. doi: 10.1007/978-3-030-34167-1.
30. Ivashkin V, Maev I, Poluektova E, Sinitsa A, Avalueva E, Mnatsakanyan M, Simanenkov V, Karpeeva J, Kopylova D, Kuprina I, Kucheryavyy Y, Lapina T, Solovyeva O, Soom M, Cheremushkina N, Maevskaya E, Maslennikov R. Efficacy and safety of postbiotic contained inactivated Lactobacillus reuteri (Limosilactobacillus reuteri) DSM 17648 as adjuvant therapy in the eradication of Helicobacter pylori in adults with functional dyspepsia: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Transl Gastroenterol*. 2024;15(9):e1. doi: 10.14309/ctg.0000000000000750.
31. Hua Q, Zhang X, Situ W, Wang Y, Hu J, Li J, Yi H, Zhang L, Zhang Z. A revolutionary approach to anti-Helicobacter pylori: Mechanisms and research progress of probiotics and postbiotics. *Food Sci Hum Well*. 2025. doi: 10.26599/FSHW.2025.9250778.
32. Yu M, Zhang R, Ni P, Chen S, Duan G. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for H. pylori eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223309. doi: 10.1371/journal.pone.0223309.
33. Yang Z, Zhou Y, Han Z, He K, Zhang Y, Wu D, Chen H. The effects of probiotics supplementation on Helicobacter pylori standard treatment: An umbrella review of systematic reviews with meta-analyses. *Sci Rep*. 2024;14(1):10069. doi: 10.1038/s41598-024-59399-4.
34. Tanashat M, Abuelazm M, Abouzid M, Al-Ajlouni YA, Ramadan A, Alsalah S, Sharaf A, Ayman D, Elharti H, Zhana S, Altobaishat O, Abdelazeem B, Jaber F. Efficacy of probiotics regimens for Helicobacter pylori eradication: A systematic review, pairwise, and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN*. 2025;65:424–444. doi: 10.1016/j.clnesp.2024.11.016.
35. Casas Deza D, Alcedo J, Lafuente M, López FJ, Perez-Aisa Á, Pavoni M, Tepes B, Jonaitis L, Castro-Fernandez M, Pabón-Carrasco M, Keco-Hueriga A, Voynovan I, Bujanda L, Lucendo AJ, Brglez Jurecic N, Denkovski M, Vologzhanina L, Rodrigo L, Martínez-Domínguez SJ, Fadieienko G, Huguet JM, Abdulkhakov R, Abdulkhakov SR, Alcaide N, Velayos B, Hernández L, Bordin DS, Gasbarrini A, Kupcinkas J, Babayeva G, Gridnyev O, Leja M, Rokkas T, Marcos-Pinto R, Lerang F, Boltin D, Mestrovic A, Smith SM, Venerito M, Boyanova L, Milivojević V, Douilberis M, Kunovsky L, Parra P, Cano-Català A, Moreira L, Nyssen OP, Megraud F, Morain CO, Gisbert JP; Hp-EuReg investigators. Probiotics prescribed with Helicobacter pylori eradication therapy in Europe: Usage pattern, effectiveness, and safety. Results from the European Registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg). *Am J Gastroenterol*. 2025;120(11):2644–2659. doi: 10.14309/ajg.0000000000003351.
36. McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Strain-specificity and disease-specificity of probiotic efficacy: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:124. doi: 10.3389/fmed.2018.00124.
37. Guo QQ, Zhang H, Li WY, Zhao DY, Liang MQ, Yan R, Zhu XJ, Shi YQ. Probiotics in the treatment of helicobacter pylori infection: A bibliometric analysis from 2001 to 2025. *J Infect Public Health*. 2026;19(4):103165. doi: 10.1016/j.jiph.2026.103165.



38. Auclair-Ouellet N, Tremblay A, Kassem O, Caballero-Calero SE, Bronner S, Binda S. Probiotics as adjuvants to standard *Helicobacter pylori* treatment: Evidence for the use of Lacidofil®, an established blend of thoroughly characterized strains. *Microorganisms*. 2025;13(10):2223. doi: 10.3390/microorganisms13102223.
39. Collado MC, Vinderola G, Salminen S. Postbiotics: facts and open questions. A position paper on the need for a consensus definition. *Benef Microbes*. 2019;10(7):711–719. doi: 10.3920/BM2019.0015.
40. Eraghieh Farahani H, Pourhajbagher M, Asgharzadeh S, Bahador A. Postbiotics: Novel modulators of gut health, metabolism, and their mechanisms of action. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2025 Nov 10. doi: 10.1007/s12602-025-10832-8. Epub ahead of print.
41. Lalezadeh A, Fadaee M, Saedi S, Nezhadi J, Ozma MA, Ahmadi S, Mobaseri M, Kafil HS. A Critical review on the potential of inactivated bacteria in counteracting human pathogens. *Curr Microbiol*. 2025;82(7):295. doi: 10.1007/s00284-025-04282-2.
42. Holz C, Busjahn A, Mehling H, Arya S, Boettner M, Habibi H, Lang C. Significant reduction in *Helicobacter pylori* load in humans with non-viable *Lactobacillus reuteri* DSM17648: A pilot study. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2015;7(2):91–100. doi: 10.1007/s12602-014-9181-3.
43. Duar RM, Lin XB, Zheng J, Martino ME, Grenier T, Pérez-Muñoz ME, Leulier F, Gänzle M, Walter J. Lifestyles in transition: Evolution and natural history of the genus *Lactobacillus*. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41(Supp\_1):S27–S48. doi: 10.1093/femsre/fux030.
44. Abuqwider J, Altamimi M, Mauriello G. *Limosilactobacillus reuteri* in health and disease. *Microorganisms*. 2022;10(3):522. doi: 10.3390/microorganisms10030522.
45. Mehling H, Busjahn A. Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) as a new approach to *Helicobacter pylori* control in humans. *Nutrients*. 2013;5(8):3062–3073. doi: 10.3390/nu5083062.
46. MacKenzie DA, Jeffers F, Parker ML, Vibert-Vallet A, Bongaerts RJ, Roos S, Walter J, Juge N. Strain-specific diversity of mucus-binding proteins in the adhesion and aggregation properties of *Lactobacillus reuteri*. *Microbiology (Reading)*. 2010;156(Pt 11):3368–3378. doi: 10.1099/mic.0.043265-0.
47. Etzold S, MacKenzie DA, Jeffers F, Walshaw J, Roos S, Hemmings AM, Juge N. Structural and molecular insights into novel surface-exposed mucus adhesins from *Lactobacillus reuteri* human strains. *Mol Microbiol*. 2014;92(3):543–556. doi: 10.1111/mmi.12574.
48. Wang S, Li L, Yu L, Tian F, Zhao J, Zhai Q, Chen W. Natural aggregation of *Lactobacillus*: Mechanisms and influencing factors. *Food Biosci*. 2024;62:105007. doi: 10.1016/j.foodb.2024.105007.
49. Hua Q, Hu J, Zhang X, He J, Wang P, Duan Z, Cui H, Yi H, Zhang L, Zhang Z. Postbiotics suppress *Helicobacter pylori* adhesion and survival through a coaggregation mechanism. *J Agric Food Chem*. 2025;73(35):21976–21986.
50. Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, Frick IM, Kersulyte D, Incecik ET, Berg DE, Covacci A, Engstrand L, Borén T. *Helicobacter pylori* adhesion binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science*. 1998;279(5349):373–377. doi: 10.1126/science.279.5349.373.
51. Matos R, Amorim I, Magalhães A, Haesebrouck F, Gärtner F, Reis CA. Adhesion of *Helicobacter* species to the human gastric mucosa: A deep look into glycans role. *Front Mol Biosci*. 2021;8:656439. doi: 10.3389/fmolb.2021.656439.
52. Mukai T, Asasaka T, Sato E, Mori K, Matsumoto M, Otori H. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2002;32(2):105–110. doi: 10.1111/j.1574-695X.2002.tb00541.x.
53. Gänzle MG. Lactic metabolism revisited: Metabolism of lactic acid bacteria in food fermentations and food spoilage. *Curr Opin Food Sci*. 2015;2:106–117. doi: 10.1016/j.cofs.2015.03.001.
54. Muñoz-Tamayo R, Laroche B, Walter E, Doré J, Duncan SH, Flint HJ, Leclerc M. Kinetic modeling of lactate utilization and butyrate production by key human colonic bacterial species. *FEMS Microbiol Ecol*. 2011;76(3):615–624. doi: 10.1111/j.1574-6941.2011.01085.x.
55. Rezaee P, Kermanshahi RK, Falsafi T. Antibacterial activity of lactobacilli probiotics on clinical strains of *Helicobacter pylori*. *Iran J Basic Med Sci*. 2019;22(10):1118–1124. doi: 10.22038/ijbms.2019.33321.7953.
56. Xia C, Chen Z, Chen Y, Wei F, Wu S, Zhou Q, Li P, Gu Q. Effects of *Latilactobacillus sakei* LZ217 on gastric mucosal colonization, metabolic interference, and urease expression in *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2024;29(4):e13130. doi: 10.1111/hel.13130.
57. Schaefer L, Auchtung TA, Hermans KE, Whitehead D, Borhan B, Britton RA. The antimicrobial compound reuterin (3-hydroxypropionaldehyde) induces oxidative stress via interaction with thiol groups. *Microbiology (Reading)*. 2010;156(Pt 6):1589–1599. doi: 10.1099/mic.0.035642-0.
58. Urrutia-Baca VH, Escamilla-García E, de la Garza-Ramos MA, Tamez-Guerra P, Gomez-Flores R, Urbina-Ríos CS. In vitro antimicrobial activity and downregulation of virulence gene expression on *Helicobacter pylori* by reuterin. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2018;10(2):168–175. doi: 10.1007/s12602-017-9342-2.
59. Sun MC, Li DD, Chen YX, Fan XJ, Gao Y, Ye H, Zhang T, Zhao C. Insights into the mechanisms of reuterin against *Staphylococcus aureus* based on membrane damage and untargeted metabolomics. *Foods*. 2023;12(23):4208. doi: 10.3390/foods12234208.
60. Kšonžeková P, Bystrický P, Vlčková S, Pätoprstý V, Pulzová L, Mudroňová D, Kubašková T, Csank T, Tkáčiková L. Exopolysaccharides of *Lactobacillus reuteri*: Their influence on adherence of *E. coli* to epithelial cells and inflammatory response. *Carbohydr Polym*. 2016;141:10–19. doi: 10.1016/j.carbpol.2015.12.037.
61. Holécýová M, Pisl J, Nemcová R, Styková E, Maďar M, Fedor P, Prokeš M. Antiadhesive effects of exopolysaccharides isolated from *Limosilactobacillus reuteri*. *J Microbiol Biotech Food Sci*. 2025;15(1):e11574. doi: 10.55251/jmbfs.11574.
62. Zhang J, Xiao Y, Wang H, Zhang H, Chen W, Lu W. Lactic acid bacteria-derived exopolysaccharide: Formation, immunomodulatory ability, health effects, and structure-function relationship. *Microbiol Res*. 2023;274:127432. doi: 10.1016/j.micres.2023.127432.
63. Özçam M, Oh JH, Tocmo R, Acharya D, Zhang S, Astmann TJ, Heggen M, Ruiz-Ramírez S, Li F, Cheng CC, Vivas E, Rey FE, Claesen J, Bugni TS, Walter J, van Pijkeren JP. A secondary metabolite drives intraspecies antagonism in a gut symbiont that is inhibited by cell-wall acetylation. *Cell Host Microbe*. 2022;30(6):824–835.e6. doi: 10.1016/j.chom.2022.03.033.
64. Pang Y, Ermann Lundberg L, Mata Forsberg M, Ahl D, Bysell H, Pallin A, Sverremark-Ekström E, Karlsson R, Jonsson H, Roos S. Extracellular membrane vesicles from *Limosilactobacillus reuteri* strengthen the intestinal epithelial integrity, modulate cytokine responses and antagonize activation of TRPV1. *Front Microbiol*. 2022;13:1032202. doi: 10.3389/fmicb.2022.1032202.
65. Chen Y, Huang X, Liu A, Fan S, Liu S, Li Z, Yang X, Guo H, Wu M, Liu M, Liu P, Fu F, Liu S, Xuan K. *Lactobacillus reuteri* vesicles regulate mitochondrial function of macrophages to promote mucosal and cutaneous wound healing. *Adv Sci (Weinh)*. 2024;11(24):e2309725. doi: 10.1002/adv.202309725.
66. Бордин ДС, Войнован ИН, Колбасников СВ. Доказательная база эффективности *Lactobacillus reuteri* при лечении заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;(8):82–87. Bordin DS, Voynovan IN, Kolbasnikov SV. [Evidence base of *Lactobacillus reuteri* efficacy in the treatment of diseases associated with *Helicobacter pylori*]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(8):82–87. Russian.
67. Buckley M, Lacey S, Doolan A, Goodbody E, Seaman K. The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in *Helicobacter pylori* infection: A placebo-controlled, single-blind study. *BMC Nutr*. 2018;4:48. doi: 10.1186/s40795-018-0257-4.
68. Parth K, Prudhivi R, Palatheeya S, Abbas SK, Varsha K, Niharika BV, Lyngkholi B. Efficacy of *Lactobacillus reuteri* supplementation in eradication of *H. pylori*: A comparison study with triple drug therapy. *J Pharm Res Int*. 2021;33(52B):151–159. doi: 10.9734/jpri/2021/v33i52B33611.
69. Ismail NI, Nawawi KNM, Hsin DCC, Hao KW, Mahmood NRKN, Chearn GLC, Wong Z, Tamil AM, Joseph H, Raja Ali RA. Probiotic containing *Lactobacillus reuteri* DSM 17648 as an adjunct



- treatment for *Helicobacter pylori* infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Helicobacter*. 2023;28(6):e13017. doi: 10.1111/hel.13017.
70. Паролова НИ, Корниенко ЕА, Антонов ПВ, Егорова МБ, Горбунов ЕФ, Дмитриенко МА. Инновационный подход в терапии инфекции *H. pylori* у детей. *РМЖ*. 2015;22:1339–1340. Parolova NI, Kornienko EA, Antonov PV, Egorova MB, Gorbunov EF, Dmitrienko MA. [Innovative approach to the treatment of *H. pylori* infection in children]. *RMJ*. 2015;22:1339–1340. Russian.
71. Корниенко ЕА, Паролова НИ, Иванов СВ, Полеев ДС, Зыкин ПА, Кондратенко ЮД. Возможности использования пробиотиков в эрадикации *Helicobacter pylori*. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;7(II):51–58. Kornienko EA, Parolova NI, Ivanov SV, Polev DS, Zykin PA, Kondratenko YuD. [Possibilities of using probiotics in *Helicobacter pylori* eradication]. *RMJ. Medical Review*. 2018;7(II):51–58. Russian.
72. Merenstein D, Pot B, Leyer G, Ouwehand AC, Preidis GA, Elkins CA, Hill C, Lewis ZT, Shane AL, Zmora N, Petrova MI, Collado MC, Morelli L, Montoya GA, Szajewska H, Tancredi DJ, Sanders ME. Emerging issues in probiotic safety: 2023 perspectives. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2185034. doi: 10.1080/19490976.2023.2185034.
73. Ивашкин ВТ, Алексеева ОП, Барановский АЮ, Баранская ЕК, Белобородова ЕВ, Колесова ТА, Корочанская НВ, Ланг К, Лапина ТЛ, Маев ИВ, Мокшина МВ, Непомнящих ДЛ, Онучина ЕВ, Сайфутдинов РГ, Свиридова ТН, Симаненков ВИ, Ткачев АВ, Трухманов АС, Фаизова ЛП, Хлынов ИБ, Хлынова ОВ, Шептулин АА. Значение *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 28 февраля 2018 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):33–38. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-33-38. Ivashkin VT, Alekseyeva OP, Baranovsky AYU, Baranskaya YeK, Beloborodova YeV, Kolesov TA, Korochanskaya NV, Lang K, Lapina TL, Maev IV, Mokshina MV, Nepomnyashchy DL, Onuchina YeV, Sayfutdinov RG, Sviridova TN, Simanenkov VI, Tkachev AV, Trukhmanov AS, Faizova LP, Khlynov IB, Khlynova OV, Sheptulin AA. [The Role of *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 for *Helicobacter pylori* eradication therapy (Review of literature and advisory council resolution, February 28, 2018)]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):33–38. Russian. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-33-38.
74. Diaz-Tang G, Meneses EM, Patel K, Mirkin S, García-Diéguez L, Pajon C, Barraza I, Patel V, Ghali H, Tracey AP, Blonar CA, Lopatkin AJ, Smith RP. Growth productivity as a determinant of the inoculum effect for bactericidal antibiotics. *Sci Adv*. 2022;8(50):eadd0924. doi: 10.1126/sciadv.add0924.
75. Zhang Y, Tu M, Long P, Zheng J, Du G, Xiao S, Gao C. Efficacy of probiotics pretreatment in *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *Ann Med*. 2025;57(1):2533431. doi: 10.1080/07853890.2025.2533431.
76. Ивашкин ВТ, Горелов АВ, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Барановский АЮ, Захарова ИН, Зольникова ОЮ, Ивашкин КВ, Ивашкина НЮ, Корочанская НВ, Маммаев СН, Николаева СВ, Полуэктова ЕА, Трухманов АС, Усенко ДВ, Хлынов ИБ, Цуканов ВВ, Шифрин ОС, Бережная ИВ, Лапина ТЛ, Масленников РВ, Сугян НГ, Ульянин АИ. Методические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, метабиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(4):113–136. doi: 10.22416/1382-4376-2024-117-312. Ivashkin VT, Gorelov AV, Abdulganieva DI, Alekseyeva OP, Alekseenko SA, Baranovsky AYU, Zakharova IN, Zolnikova OYu, Ivashkin KV, Ivashkina NYu, Korochanskaya NV, Mammaev SN, Nikolaeva SV, Poluektova EA, Trukhmanov AS, Usenko DV, Khlynov IB, Tsukanov VV, Shifrin OS, Berezhnaya IV, Lapina TL, Maslennikov RV, Sugyan NG, Ulyanin AI. [Methodological guidelines of the Scientific Community for Human Microbiome Research (CHMR) and the Russian Gastroenterology Association (RGA) on the use of probiotics, prebiotics, synbiotics, metabiotics and functional foods enriched with them for the treatment and prevention of gastrointestinal diseases in adults and children]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(4):113–136. Russian. doi: 10.22416/1382-4376-2024-117-312.
77. Лазебник ЛБ, Дехнич НН, Ситкин СИ, Атрушевич ВГ, Авалуева ЕБ, Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Барышников НВ, Белоусова ЛН, Бордин ДС, Веселов АВ, Гриневич ВБ, Гурова ММ, Еремина ЕЮ, Иванчик НВ, Козлов РС, Козлова ИВ, Корниенко ЕА, Кравчук ЮА, Куприянова ИН, Кучерявый ЮА, Левитан БН, Ливзан МА, Лузина ЕВ, Лялюкова ЕА, Новикова ВП, Остроумова ОД, Пилат ТЛ, Сарсенбаева АС, Сычев ДА, Тряпыхко АА, Трухан ДИ, Туркина СВ, Успенский ЮП, Федорченко ЮЛ, Фоминых ЮА, Хавкин АИ, Хлынова ОВ, Хомерики СГ, Хомерики НМ, Шевяков МА. *Helicobacter pylori*, хеликобактериоз и ассоциированные заболевания (VIII Московские соглашения по диагностике и лечению хеликобактериоза у взрослых и детей). Руководство для врачей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(12):49–145. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-232-12-49-145. Lazebnik LB, Dekhnych NN, Sitkin SI, Atrushевич VG, Avalueva EB, Bakulin IG, Bakulina NV, Baryshnikova NV, Belousova LN, Bordin DS, Veselov AV, Grinevich VB, Gurova MM, Eremina EYu, Ivanchik NV, Kozlov RS, Kozlova IV, Kornienko EA, Kravchuk YuA, Kupriyanova IN, Kucheryavy YuA, Levitan BN, Livzan MA, Luzina EV, Lyalyukova EA, Novikova VP, Ostroumova OD, Pilat TL, Sarsenbaeva AS, Sychev DA, Tryapyskko AA, Trukhan DI, Turkina SV, Uspensky YuP, Fedorchenko YuL, Fominykh YuA, Khavkin AI, Khlynova OV, Khomeriki SG, Khomeriki NM, Shevyakov MA. [*Helicobacter pylori*, helicobacteriosis and associated diseases (VIII Moscow Agreements on the diagnosis and treatment of helicobacteriosis in adults and children). A Clinical Guide for Physicians]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(12):49–145. Russian. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-232-12-49-145.
78. Nguyen CT, Davis KA, Nisly SA, Li J. Treatment of *Helicobacter pylori* in special patient populations. *Pharmacotherapy*. 2019;39(10):1012–1022. doi: 10.1002/phar.2318.
79. Feng Y, Huang Q, Luo M, Wei J, Gao T, Chu D, Jia A, Li Y, He S, Duan T. The association between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal disorders during pregnancy: A multicenter retrospective study. *Helicobacter*. 2024;29(1):e13032. doi: 10.1111/hel.13032.
80. Lustberg MB. Management of neutropenia in cancer patients. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012;10(12):825–826.
81. Yarahmadi A, Afkhami H. Potential relationship between *Helicobacter pylori* infection and autoimmune disorders: A narrative review. *Microb Pathog*. 2025;205:107572. doi: 10.1016/j.micpath.2025.107572.
82. Pokrotnieks J, Sitkin S. *Helicobacter pylori* and inflammatory bowel disease: An unresolved enigma. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29(3):e5–e6. doi: 10.1093/ibd/izac248.
83. Nei T, Hagiwara J, Takiguchi T, Yokobori S, Shiei K, Yokota H, Senoh M, Kato H. Fatal fulminant *Clostridioides difficile* colitis caused by *Helicobacter pylori* eradication therapy; A case report. *J Infect Chemother*. 2020;26(3):305–308. doi: 10.1016/j.jiac.2019.10.021.
84. Захаренко СМ. Токсин-продуцирующие *Klebsiella oxytoca* как причина антибиотик-ассоциированного колита. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):497–503. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-497-503. Zakharenko SM. Toxin-producing *Klebsiella oxytoca* as a cause of antibiotic-associated colitis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):497–503. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-497-503.
85. Abboud Y, Richter B, Malhotra R, Vossough-Teehan S. Treating *Helicobacter pylori* and recurrent *Clostridioides difficile* coinfection: A delicate balance in management and a need for guidelines. *ACG Case Rep J*. 2024;11(6):e01369. doi: 10.14309/crj.0000000000001369.
86. Fan Y, Li C, Zhang W, Shi J, Liang R, Deng M, Liao S, Xiao X, Zhan K, Qiu L, Mei Z, Lv L. Fourteen-and



ten-day tegoprazan-amoxicillin dual therapy vs. bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication – A noninferiority, multicenter, randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2026;41(2):657–666. doi: 10.1111/jgh.70180.

87. Yu J, Lv YM, Yang P, Jiang YZ, Qin XR, Wang XY. Safety and effectiveness of vonoprazan-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol.* 2023;29(20):3133–3144. doi: 10.3748/wjg.v29.i20.3133.

88. Ouwehand AC, Forssten S, Hibberd AA, Lyra A, Stahl B. Probiotic approach to prevent antibiotic resistance. *Ann Med.* 2016;48(4):246–255. doi: 10.3109/07853890.2016.1161232.

89. Abdulkhakov S, Markelova M, Safina D, Siniagina M, Khusnutdinova D, Abdulkhakov R, Grigoryeva T. Butyric acid supplementation reduces changes in the taxonomic and functional composition of gut microbiota caused by *H. pylori* eradication therapy. *Microorganisms.* 2024;12(2):319. doi: 10.3390/microorganisms12020319.

90. Huang Y, Ding Y, Xu H, Shen C, Chen X, Li C. Effects of sodium butyrate supplementation on inflammation, gut microbiota, and short-chain fatty acids in *Helicobacter pylori*-infected mice. *Helicobacter.* 2021;26(2):e12785. doi: 10.1111/hel.12785.

91. Sall T, Sitkin S, Lazebnik L, Vakhitov T. Postbiotic metabolites as intestinal barrier protectors during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Microb Health Dis.* 2023;5:e857(155). doi: 10.26355/mhd\_20239\_857.

## *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17648 as an adjuvant in the fight against *Helicobacter pylori* infection: Mechanisms of action, clinical efficacy, and prospects

S.I. Sitkin<sup>1, 2, 3</sup>

*Helicobacter pylori* infection remains a key risk factor for chronic gastritis, peptic ulcer disease, and gastric adenocarcinoma. However, the efficacy of standard eradication regimens is substantially declining due to rising antibiotic resistance and frequent therapy-related adverse effects. In this context, interest in adjuvant strategies is growing, including the use of probiotics and postbiotics / metabiotics capable of increasing eradication rates and improving treatment tolerability through strain-specific mechanisms of action and modulation of the gastrointestinal microbiota.

This review focuses on the postbiotic / metabiotic *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17648, which has demonstrated anti-*H. pylori* activity that persists after inactivation and is independent of *H. pylori* antibiotic resistance. The article discusses the main mechanisms of action of *L. reuteri* DSM 17648, including strain-specific coaggregation with *H. pylori*, competitive blocking of pathogen adhesion to gastric epithelium, inhibition of *H. pylori* virulence factors, masking of its adhesins, as well as the production of antimicrobial and anti-inflammatory metabolites (organic acids, reuterin, exopolysaccharides, etc.) that contribute to reduced expression of urease, *vacA*, and *cagA* genes and attenuation of the inflammatory response in the gastric mucosa.

A review of major clinical studies in adults and children is provided, including randomized placebo-controlled trials in Europe and Asia, which have shown that adding *L. reuteri* DSM 17648 to standard triple therapy increases *H. pylori* eradication rates by an average of 10–20%, reduces bacterial load (as assessed by urea breath test), alleviates dyspeptic symptoms, and decreases the frequency

of gastrointestinal adverse effects by 20–40% compared to eradication therapy alone. Data from pediatric studies are separately examined, confirming the efficacy and favorable safety profile of the metabiotic during courses of up to 56 days, as well as the absence of serious adverse events in patients across different age groups.

Based on cumulative experimental and clinical evidence, practical aspects of *L. reuteri* DSM 17648 use are discussed, including its incorporation into standard *H. pylori* eradication regimens and as monotherapy (in infected individuals without immediate eradication indications, between antibiotic courses, and in special patient populations), its place in current guidelines (Maastricht VI, Russian clinical guidelines), and future perspectives for use in combined and alternative therapeutic regimens, including the potential to reduce gastric cancer risk in infected individuals through its multifaceted impact on bacterial load, *H. pylori* virulence factors, inflammation, and gastric mucosal barrier function.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17648, metabiotic, postbiotic, coaggregation, microbiota, eradication therapy

**For citation:** Sitkin SI. *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17648 as an adjuvant in the fight against *Helicobacter pylori* infection: Mechanisms of action, clinical efficacy, and prospects. *Almanac of Clinical Medicine.* 2026;54(1). doi: 10.18786/2072-0505-2026-54-001.

Received February 16, 2026; revised February 25, 2026; accepted for publication March 6, 2026; published online March 13, 2026

**Stanislav I. Sitkin** – MD, PhD, Head of the Functional Metabolomics and Human Microbiome Research Group, Institute of Perinatology and Pediatrics<sup>1</sup>; Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss<sup>2</sup>; Leading Research Fellow, Laboratory of Biomedical Microecology<sup>3</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0331-0963>  
✉ Ul. Akkuratova 2, Saint Petersburg, 197341, Russian Federation. E-mail: drsitkin@gmail.com

### Conflict of interest

The author declares no conflict of interest. The author has received fees for consulting services in research and educational activities from Grotex LLC, Dr. Reddy's Laboratories LLC, Dr. Falk Pharma, the Regional Public Organization of Disabled Persons "Human Health" (ROOI "Human Health"), and Kraft Group LLC.

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre; ul. Akkuratova 2, Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

<sup>3</sup> Institute of Experimental Medicine; ul. Akademika Pavlova 12, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation