

Efikasnost i sigurnost Lactobacillus reuteri DSMZ17648 kod pacijenata zaraženih Helicobacter pylori koji nemaju apsolutne indikacije za eradikacijsko lečenje

Bordin DS, 1 Doktor medicinskih nauka; Voinovan IN, Khomeriki SG, doktor medicinskih nauka, profesor; Yanova OB, kandidat medicinskih nauka; Kim VA, kandidat medicinskih nauka; Bystrovskaya EV, doktor medicinskih nauka; Shishin KV, doktor medicinskih nauka.

Moskovski klinički naučni centar Loginov je državna institucija koju finansira Moskva Zdravstveno odeljenje (The Loginov MCSC MHD), Moskva

Abstract. Provedena je studija efikasnosti i sigurnosti dva načina 28-dnevne monoterapije Lactobacillus reuteri DSMZ17648 kod pacijenata inficiranih Helicobacter pylori koji nemaju apsolutne indikacije za eradikacijsko liječenje. Nivo kolonizacije Helicobacter pylori u sluznici želuca procijenjen je podacima respiratornog testa 13C-urea. Nivo i stadijum gastritisa procenjeni su podacima morfološkog istraživanja OLGA sistema.

Ključne reči: Lactobacillus reuteri DSMZ17648, inseminacija sa Helicobacter pylori, 13C-ureas respiratorni test, OLGA.

Helicobacter pylori (HP) je jedna od najčešćih infekcija ljudi. Prevalencija ove infekcije u Moskvi je 60,7-88% [1,2], u Sankt Peterburgu je 63,6% [3], u istočnom Sibiru dostiže 90% [4, 5].

Eradikacija (eliminacija) HP se strogo preporučuje pacijentima sa čirom na želucu i dvanaestopalačnom crevu, MALT-limfomom želuca, atrofičnim gastritisom, kao i pacijentima koji su podvrgnuti resekciji želuca zbog karcinoma želuca i odnosa u prvom stepenu prema pacijentu. sa rakom želuca; osim toga, eradikacija je indikovana na zahtev inficiranog HP pacijenta nakon konsultacije sa lekarom [6].

Zbrinjavanje pacijenata inficiranih HP bez simptoma ili sa manifestacijama funkcionalne dispepsije, s hroničnim neatrofičnim gastritisom je predmet rasprave. Ranije se verovalo da takvi pacijenti nemaju apsolutne indikacije za eradikaciju HP. Međutim, Kyoto konsenzus, objavljen u septembru 2015., posmatra hronični gastritis povezan s HP kao zaraznu bolest i preporučuje eradikaciju, budući da eliminacija HP može dovesti do potpunog oporavka želučane sluznice. Nasuprot tome, hronična upala s produženom perzistencijom HP dovodi do razvoja atrofičnog gastritisa [8,9] i niza naknadnih promena na želučanoj sluznici koje dovode do raka (Correa kaskada) [10]. HP je najvažniji faktor rizika za rak želuca; njegova eradikacija je prepoznata kao najperspektivnija strategija za smanjenje morbiditeta raka želuca [11, 12].

Međutim, široka upotreba antibiotika za eliminaciju HP-a povezana je sa značajnim problemima. Među njima,

dolazi do smanjenja efikasnosti lečenja zbog formiranja HP rezistencije na antibiotike koji se koriste kako u shemama eradikacije HP tako i na nivou populacije [13-16]. Konsenzus iz Kjota [7] ukazao je na zabrinutost zbog negativnog uticaja eradikacijske terapije na zdravlje ljudi, posebno, povećanje alergija ili gojaznosti, narušavanje sastava crevne mikrobiote. Osim toga, značajno povećanje upotrebe [7] antibiotika u uslovima masovne eradikacije HP-a neminovno će dovesti do povećanja otpornosti druge opasne mikroflore koja predstavlja pretnju za ljude.

U želucu je dobro prilagođena mikrobiološka zajednica specifična za nišu. Upotreba probiotika se smatra alternativom ili dodatkom eradikacijskoj terapiji ili čak preventivnom strategijom [17]. Konsenzus iz Maastrichta IV/Firenca navodi da „neki probiotici i prebiotici dodani shemama eradikacije pokazuju obećavajuće rezultate u smanjenju incidencije nuspojave“ [18].

Proučavaju se probiotičke kulture različitog porekla. Među njima, najperspektivniji su Lactobacillus reuteri (L. reuteri), koji imaju anti-HP aktivnost [18]. Kako je pokazano, L. reuteri su otporne i na kiselinu (pH = 2,0) i žuč (4%), imaju direktan inhibicioni efekat na HP, koji se zasniva na proizvodnji bakteriocina, H₂O₂ i reuterina. Reuterin ima antibakterijski učinak na gram-negativne i gram-pozitivne mikroorganizme. Pored reuterina, L. reuteri proizvodi tako moćna antimikrobna jedinjenja kao što su reutericin-6 i reuteciklin koji utiču na gram-pozitivne bakterije (što može pomoći u smanjenju učestalosti oštećenja mikrobiote creva u uslovima antibakterijske terapije).

Primećeno je da *L. reuteri* smanjuje adheziju HP-a na epitelne ćelije želuca, ima antioksidativno dejstvo, igra važnu ulogu u stabilizaciji barijerne funkcije želuca i smanjuje upalu sluzokože [17]. Dokazana je jedinstvena sposobnost *L. reuteri* DSMZ17648 da se specifično veže za HP ćelije, formirajući koagregate koji se prirodno izlučuju iz organizma, što rezultira smanjenjem nivoa kolonizacije HP u želucu [19].

Od augusta 2014. do marta 2016. godine provedena je klinička studija na bazi Centralnog istraživačkog instituta za gastroenterologiju Moskovskog kliničkog naučnog centra Loginov, čija je svrha bila procjena efikasnosti i sigurnosti 28-dnevnog unosa probiotičkih bakterija *L. reuteri* DSMZ17648 (Helinorm®) kod pacijenata sa otkrivenim HP-om, koji nemaju apsolutne indikacije za terapiju eradikacije.

Glavni ciljevi studije: **1.** procena dinamike HP kontaminacije prema 13C Urea Breath Testu nakon upotrebe probiotičke bakterije *L. reuteri* DSMZ17648; **2.** procena morfološke dinamike težine i stadijuma gastritisa korišćenjem sistema OLGA tokom lečenja; **3.** procjena dinamike kliničkih manifestacija bolesti incidencije štetnih efekata terapije.

Studija je odobrena Odlukom br.3/2014 Lokalnog etičkog komiteta u Kliničkom naučnom centru Loginov 4. jula 2014. godine.

Materijali i metode

Studija je uključivala pacijente u dobi od 18 do 60 godina s prisustvom HP-a, što je potvrđeno 13C Urea Breath Testom (13C-UBT), koji su potpisali informirani pristanak, odobren od strane Lokalnog etičkog komiteta pri Kliničkom naučnom centru Login u Moskvi. .

Studijom nisu obuhvaćeni pacijenti:

- 1) sa jakim bolom i dispeptičkim sindromom;
- 2) ima apsolutne indikacije za eradikaciju (čir na želucu i dvanaestopalačnom crevu, atrofični gastritis, srodnici pacijenata sa karcinomom želuca (odnos u prvom stepenu), pacijenti sa karcinomom želuca, pacijenti sa MALT-limfomom želuca);
- 3) uzimanje antibiotika, inhibitora protonske pumpe, H2-blokatora, preparata bizmuta u roku od 30 dana pre posete;
- 4) sa neoplazmama;
- 5) u anamnezi klinički značajnih alergijskih reakcija;
- 6) u anamnezi teških klinički značajnih neuroloških, kardiovaskularnih, gastrointestinalnih, jetrenih, bubrežnih, imunoloških i drugih bolesti;
- 7) pacijenti sa mentalnim oboljenjima, koji, prema mišljenju istraživača, čine neprihvatljivim učešće pacijenta u studiji;
- 8) trudnice i tokom dojenja
- 9) pacijenti koji su skloni da odbijaju da studiraju i da se pridržavaju uputstava lekara.

Iz studije su isključeni pacijenti koji su odbili dalje učestvovanje u studiji, pacijenti sa pogoršanjem objektivnih pokazatelja stanja, pacijenti koji su imali oboljenja koja zaheavaju davanje lekova koji utiču na procenu efikasnosti terapije (antibiotici, inhibitori protonske pumpe, H2-blokatori, preparati bizmuta) kao i pacijenti koji imaju ozbiljne nuspojave.

Pacijenti sa atrofijom želučane sluznice, koja je prvi put identifikovana tokom studije, nisu isključeni iz studije, ali im je nakon završetka studije u skladu sa protokolom ponuđena eradikacijska terapija korišćenjem

antibiotike i praćenje u skladu sa međunarodnim preporukama.

Dizajn studije

Pacijenti su podeljeni u dve grupe: 1. grupa je primala monoterapiju Helinorm®-om u dozi od 200 mg (1 kapsula) dnevno tokom 28 dana, 2. grupa - 200 mg (1 kapsula) 2 puta dnevno tokom 28 dana.

Nivo kontaminacije HP određen je pomoću 13C-UBT, koji je urađen pre početka uzimanja Helinorma®, 2 sedmice i 4 sedmice nakon početka terapije.

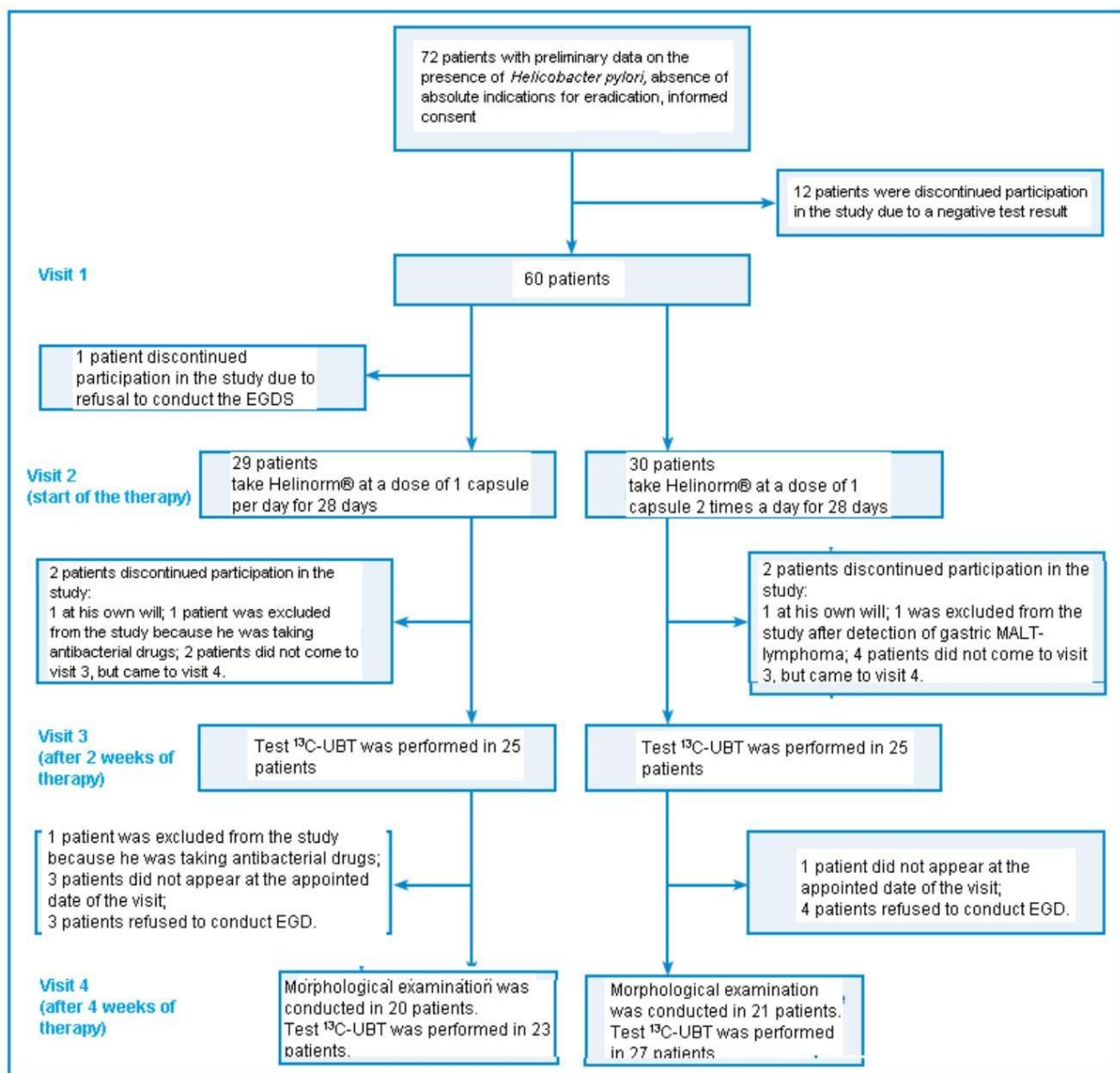
Test 13C-UBT je sledeći: pacijent se poziva da izdahne vazduh u posudu. Kapacitet nakon izdisaja odmah začepljen. Zatim pacijent popije probnu otopinu (karbamid obogaćen izotopom ugljika 13C) i nakon pola sata ponovo izdiše zrak u drugu posudu. U prisustvu HP-a u želucu ispitivanog pacijenta, urea se hidrolizira uz oslobađanje ugljičnog dioksida označenog 13C, koji ulazi u krv i izlučuje se iz organizma kroz pluća. U nedostatku HP-a, to se ne događa. Izotopski sastav ugljika u izdahnutom vazduhu analizira se spektrometrom (analizatorom) pre i nakon uzimanja uree kako bi se odredio omjer 13C/12C. Ako promena ovog omjera u drugom uzorku prelazi 2%, onda se zaključuje da su prisutne bakterije.

Pre početka terapije i nakon njenog završetka, esogastroduodenoskopija (EGDS), uzimanje uzoraka za biopsiju (3 u antrumu i 2 u tijelu želuca) i morfološki pregled za procenu težine i stadijuma gastritisa pomoću sistema OLGA (Operativni link za Procena gastritisa) [20]. Pod težinom gastritisa podrazumeva se težina upale sluznice (totalna inflamatorna infiltracija neutrofilnim leukocitima i mononuklearnim ćelijama) uz integrativnu procenu težine promena u telu i antrumu želuca. Ozbiljnost odražava rizik od razvoja atrofičnog gastritisa. Pod stadijumom hroničnog gastritisa podrazumeva se ozbiljnost deformacije žlezdanih struktura karakterističnih za telo i antrum želuca. Stadij odražava rizik od razvoja raka želuca [8].

Pacijenti su vodili dnevnik u kojem su svakodnevno beležili činjenicu uzimanja leka, ocenjivali težinu simptoma na skali od 3 boda (izraženi simptom: 3 boda; umereno izražen simptom: 2 boda; blagi simptom koji se povremeno manifestirao : 1 bod; bez simptoma: 0 bodova) i indicirani mogući neželjeni događaji.

Skining je obuhvatio 72 pacijenta sa prethodnom sumnjom na prisustvo HP (Sl. 1). Kod njih 12, prema rezultatima testa 13C-UBT je dobijen negativan rezultat. 1 pacijent je odbio provesti EGD i prekinuo je sudelovanje u studiji prije početka terapije. Ukupno je 59 pacijenata primilo lek i započelo lečenje. Prosečna starost pacijenata bila je $45,5 \pm 13,2$ godine. 1 pacijent iz 2. grupe isključen je iz studije prije 3. posete, jer mu je tokom morfološkog pregleda dijagnostičiran MALT-limfom želuca.

Nakon 2 sedmice terapije, 49 pacijenata je pregledano testom 13C-UBT. Nakon 4 sedmice terapije, dinamika HP kontaminacije prema rezultatima testa 13C-UBT procenjena je kod 23 bolesnika 1. grupe i 27 pacijenata 2. grupe. Morfološka dinamika je procenjena kod 20 bolesnika u 1. grupi i kod 21 bolesnika u 2. grupi.



Slika 1. Dijagram toka skrininga. Praćenje pacijenata i procena efikasnosti terapije tokom poseta.

Tabela

1. Dinamika rezultata testa 13C-UBT 14. i 28. dana terapije Helinorm®-om

Dynamics	Nakon 14 dana terapije 1. grupa				Nakon 28 dana terapije 1. grupa					
	2. grupa (n = 25)	(n = 24)	56,0%	54,2%	16,0%	2. grupa (n = 23)	(n = 27)	56,5%	70,4%	13,1%
Smanjenje	14			13		13		19		
Bez promjene	4			4		3		3		
Povećati	7			7		7		5		

Rezultati studije Kvantitativna procena kontaminacije *H. pylori* prema rezultatima 13C Urea Breath Test Prilikom upoređivanja kvantitativnih podataka rezultata testa 13C-UBT pre terapije i 14. dana terapije, pozitivan trend (smanjenje više od 1%) je uočeno kod 56% pacijenata u 1. grupi i kod 54,1% u 2. grupi, kao i 28. dana terapije kod 56,5%

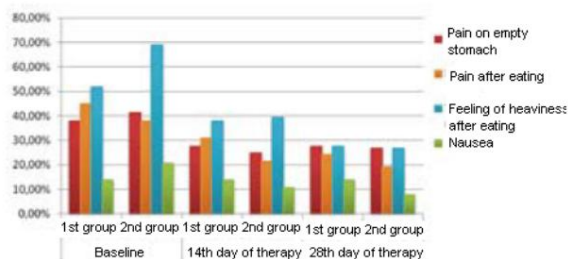
pacijenata u 1. grupi i kod 70,4% u 2. grupi (Tabela 1).

Prilikom procene dinamike kontaminacije nakon 28 dana terapije, uočeno je da se u 1. grupi prosečna vrijednost nije menjala ($10,2 \pm 5,2\%$ prije terapije i $9,9 \pm 7,6\%$ nakon terapije, $p = 0,424$), dok u 2. grupi ova vrednost je značajno smanjena ($12,2 \pm 7,3\%$ pre terapije i $7,9 \pm 6,6\%$ nakon terapije, $p = 0,02$).

Tabela 2

Dinamika težine gastritisa u sistemu OLGA do 28. dana terapije Helinorm®

Dinamika	1. grupa (n = 20)	2. grupa (n = 21)
Smanjenje	28,6%	51,9%
Bez promjene	14	70%
Povećanje	1	5%
	12	3



Slika 2. Udeo pacijenata sa ispoljavanjem simptoma pre terapije, kao i 14. i 28. dana terapije Helinorm® (%)

Morfološka procena znakova upale u gastroduodenalnoj zoni (prema sistemu OLGA)

Prilikom procene morfološke dinamike nakon 28 dana terapije, pokazano je smanjenje stupnja gastritisa u 1. grupi kod 25% pacijenata; u 2. grupi kod 28,6% pacijenata (tabela 2).

Prema rezultatima morfološkog pregleda, gastritis III stadijuma dijagnostikovao je kod 6 pacijenata, dok je stadijum IV kod 7 pacijenata. Prilikom analize EGDS protokola uočeno je da je samo 1 pacijent sa IV stadijumom opisao „sluzokožu šarenu, hiperemiju sa žarištima atrofije“. Ova činjenica ukazuje na hitnu potrebu za širokim uvođenjem morfološkog pregleda po sistemu OLGA u kliničku praksu.

Dinamika kliničkih simptoma bolesti

Na pozadini lečenja u 1. i 2. grupi došlo je do smanjenja udela pacijenata koji su imali simptome dispepsije, odnosno bol u epigastriju na prazan želudac i nakon jela, osećaj težine nakon jela. Udio bolesnika s mučninom nije se promijenio u 1. grupi, ali se smanjio u 2. grupi (Sl. 2). Takođe, do 28. dana lečenja došlo je do značajnog smanjenja jačine bola i osećaja težine nakon jela (tabela 3).

Dakle, došlo je do smanjenja kako udjela pacijenata sa simptomima dispepsije tako i težine

ovi simptomi.

Tokom lečenja nisu primećeni neželjeni događaji.

Diskusija

Prikazani podaci nam omogućavaju da zaključimo da je 28-dnevni unos L. reuteri DSMZ17648 praćen smanjenjem kontaminacije želučane sluznice HP-om (prema testu 13C-UBT), međutim, efikasnost zavisi o učestalosti uzimanja: kada se uzimaju jednom dnevno, 51,9% pacijenata je pokazalo pozitivnu dinamiku, kada se uzimaju dva puta dnevno, odnosno 70,4%. Pokazalo se da je kod većine pacijenata 1. grupe koji su pokazali odgovor na terapiju, pozitivan odgovor uočen već do 14. dana terapije. Uz dvostruki unos, povećanje efikasnosti je uočeno do 28. dana. Posebno treba napomenuti da je samo kod dvostrukog uzimanja Helinorma došlo do značajnog smanjenja prosečne stope HP kontaminacije ($12,2 \pm 7,3\%$, nakon tretmana $7,9 \pm 6,6\%$, $p = 0,02$).

U pozadini monoterapije, uočena je pozitivna dinamika simptoma dispepsije, kako smanjenje udela pacijenata sa simptomima, tako i smanjenje njihove težine. Bez obzira na učestalost primene, smanjenje stepena upale je uočeno kod 25-28,6%

slučajevima.

H. Mehling i dr. (2013) tokom slepe, placebo kontrolirane studije kod osoba zaraženih HP-om, bez kliničkih simptoma bolesti, pokazalo je da je na pozadini osušenih stanica L. reuteri DSMZ17648 došlo do značajnog smanjenja nivoa kolonizacije želuca. Nivo HP kontaminacije određen je pomoću 13C-urea Breath Testa pre i nakon 14 dana uzimanja leka. Značajno smanjenje HP kontaminacije nađeno je u grupi koja je primala L. reuteri DSMZ17648 (dnevna doza od 2 x 10¹⁰ neviabilnih ćelija u dve doze, nakon doručka i večere), ali ne i u placebo grupi. Odgovor je bio značajno izraženiji s visokom početnom stopom kontaminacije HP [19].

Prema placebo kontrolisanoj studiji koju su sprovedi C. Holz et al. (2014) kod asimptomatskih pacijenata inficiranih HP-om (47 parova blizanaca i 34 pacijenta inficirana HP-om), došlo je do značajnog smanjenja 13C-urea testa disanja u grupi L. reuteri DSMZ 17648 ($-4,9 \pm 7,8$, u placebo grupa: $-0,6 \pm 5,3$, $p = 0,026$), što odražava smanjenje kontaminacije želuca HP-om. Lek je također davan u dvije doze, nakon doručka i večere [21].

Tabela 3

Ozbiljnost simptoma na skali od 3 stepena prije početka terapije, 14. i 21. dana Uzimanje Helinorma®

Simptomi 1.	Bol na prazan želudac 0,8	Bol nakon jela 0,8	Osećaj težine nakon jela 0,9 ± 0,9 0,9 ± 0,9 ±	Mučnina
Osnovna linija	± 1,0 0,7 ±	± 1,0 0,6 ±	0,7 0,483	0,2 ± 0,5
	1,0 0,376	1,0 0,324	0,6 ± 0,9	0,3 ± 0,6
P	0,4 ±	0,4 ±	0,179	0,278
14. dan terapije	vrijednost 1. grupa	0,6 0,065	0,8 0,099	0,5 ± 0,7
	P1-1 do osnovne linije	0,4 ±	0,3 ±	0,047
	linije 2. grupe	0,8 0,151	0,7 0,106	0,340 0,4
	P2-2 do osnovne linije	0,422	0,311	± 0,8
	P1-2 14. dana 1. grupa	0,4 ±	0,3 ±	0,034
28. dan terapije		0,6 0,055	0,7 0,035	0,40 ± 0,4
	P1-1 do osnovne linije	0,4 ±	0,2 ±	± 0,4 ±
	linije 2. grupe	0,7 ± 0,7	0,5 ± 0,5 %	0,4 ± 0,4
	P2-2 do osnovne linije			0,0147
	P1-2 28. dana			

Naši podaci o smanjenju HP kontaminacije pri uzimanju L. reuteri DSMZ17648 uporedivi su sa rezultatima objavljenim od strane Mehling i Holz; Osim toga, zabeležili smo pozitivnu kliničku, a u četvrtini opservacija - i pozitivnu morfološku dinamiku. Posednja činjenica zaslužuje pažnju i, očito, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdili prediktori pozitivnog morfološkog odgovora L. reuteri DSMZ17648 koji se koristi kao monoterapija, soja koji se smatra alternativom eradikacijskoj terapiji ili kao sredstvo prevencije.

Sakupljena je velika baza dokaza o upotrebi L. reuteri kao dodatne komponente eradikacijske terapije, koja povećava efikasnost i smanjuje učestalost neželjenih događaja. Dakle, tokom dvostruko slijepe, placebom kontrolirane, randomizirane kliničke studije, pokazalo se da dodavanje L. reuteri povećava efikasnost 14-dnevne trostruke šeme eradikacije (omeprazol 40 mg/dan, amoksicilin 2000 mg/dan, klaritromicin 1000. mg/dan) za 8,6% (74,3% naspram 65,7% u placebo grupi), smanjuje incidencu neželjenih događaja, prvenstveno poremećaja ukusa i dijareje ($p=0,002$), obezbeđuje značajnu međugrupnu razliku u povećanju kvaliteta života (GSRS upitnik) i smanjenje težine upale [22].

U drugoj randomiziranoj kliničkoj studiji, procijenjen je efekat L. reuteri na efikasnost terapije druge linije (esomeprazol 40 mg/dan, levofloksacin 1000 mg/dan, amoksicilin 2000 mg/dan tokom 7 dana). U grupi pacijenata koji su primali ovaj tretman u kombinaciji sa L. reuteri, efikasnost je bila 80% u odnosu na 60% u placebo grupi ($p = 0,038$). Multivarijantna analiza je pokazala da je L. reuteri faktor koji osigurava efikasnost eradikacije: OR = 3,055 (95% CI; 1,146-8,150; $p = 0,026$). Kod pacijenata lečenih L. reuteri značajno je smanjena incidencija neželjenih događaja, prvenstveno mučnine ($p < 0,001$) i dijareje ($p < 0,004$) [23].

Prikazani podaci pokazuju obećanje o proceni efekta L. reuteri DSMZ17648 na efikasnost i učestalost neželjenih događaja nakon upotrebe šema eradikacije.

Dakle, pokazalo se da 28-dnevna monoterapija sa L. reuteri DSMZ17648 (Helinorm®) smanjuje kontaminaciju želučane sluznice Helicobacter pylori na način koji zavisi od doze. Bez obzira na mnogostrukost uzimanja leka, kod četvrtine pacijenata zabeleženo je smanjenje stepena upale u sistemu OLG.A. Do 28. dana lečenja došlo je do smanjenja kako udela pacijenata sa simptomima dispepsije, tako i težine ovih simptoma.

Literatura 1.

Lazebnik LB, Vasilyev Yu.V., Shcherbakov PL, Khomeriki SG, Masharova AA, Bordin DS, Kasyanenko VI, Dubtsova EA Helicobacter pylori: prevalencija, dijagnostika, liječenje // Journal "Experimental and Clinical Gastroenterology", 2010, .2, str. 3-7.

2. German SV, Zykova IE, Modestova AV, Ermakov NV Prevalencija infekcije H. pylori među stanovništvom Moskve // Časopis "Ruski časopis za gastroenterologiju, hepatologiju, koloproktologiju", 2010, br.2, str. 25-30 .

3. Baryshnikova NV, Tkachenko EI, Uspensky Yu.P. Savremeni aspekti stanja problema bolesti povezanih s Helicobacter pylori // U knjizi „Gastroenterologija. Bolesti odraslih” priredili Lazebnik LB i Shcherbakov PL Moskva, Izdavačka kuća "Moskovsky Komsomolets", 2011, str. 103.

4. Tsukanov VV, Khomenko OV, Rzhavicheva OS, Butorin NN, Shtygasheva OV, Maady AS, Bichurina TB, Amelchugova OS Prevalencija Helicobacter pylori i gastroezofagealne refluksne bolesti u Mongoloida i Caucasians of EasternRussian Journal of EasternRussian. , Koloproktologija", 2009, br.19 (3), str. 38-41.

5. Rešetnikov OV, Kurilović SA, Krotov SA, Krotova VA Infekcija Helicobacter pylori u sibirskim populacijama // Bilten Sibirskog ogranka Ruske akademije medicinskih nauka, 2010, br. 2, str. 88-93.

6. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain CA et al. Liječenje infekcije Helicobacter pylori - Maastricht IV. Florence Consensus Report // Gut. 2012; 61: 646-664.

7. Sugano K., Tack J., Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar E. M., Miura S., Haruma K., Asaka M., Uemura N., Malfertheiner P. Članovi fakulteta Kjoto Global Consensus Conference.

Izveštaj o globalnom konsenzusu iz Kjoto o gastritisu Helicobacter pylori // Gut. 2015; 64 (9): 1353-1367.

8. Bordin DS, Masharova AA, Khomeriki SG Hronični gastritis: aktuelni koncept o starom problemu // Časopis "Eksperimentalna i klinička gastroenterologija", 2012, br.5, str. 99-106.

9. Sakaki N., Kozawa H., Egawa N., Tu Y., Sanaka M. Desetogodišnja prospektivna studija praćenja o odnosu između infekcije Helicobacter pylori i progresije atrofičnog gastritisa, posebno procijenjena endoskopskim nalazima // Aliment Pharmacol Ther. 2002; 16 Suppl 2: 198-203.

10. Correa P. Helicobacter pylori i karcinogeneza želuca // Am. J. Surg. Pathol. 1995; 19 Suppl 1: S37-43.

11. Radna grupa IARC za Helicobacter pylori (2014).

Eradikacija Helicobacter pylori kao strategija za prevenciju raka želuca. Lyon, Francuska: Međunarodna agencija za istraživanje raka (Izveštaji radne grupe IARC-a, br. 8).

Dostupno na: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs_online/wrk/wrk8/index.php.

12. Bordin DS, Byakhov M.Yu., Fedulenkova LV "Seroška biopsija" i skrining raka želuca // Časopis "Maligni tumori", 2014, br. 2 (9), str. 30-36.

13. Megraud F., Coenen S., Versporten A. et al. Rezistencija Helicobacter pylori na antibiotike u Europi i njezin odnos s potrošnjom antibiotika // Gut. 2013; 62 (1): 34-42.

14. Graham DY, Fischbach L. Liječenje Helicobacter pylori u eri povećane rezistencije na antibiotike // Gut. 2010; 59 (8): 1143-1153.

15. Wang B., Lv ZF, Wang YH, Wang H., Liu XQ, Xie Y., Zhou XJ Standardna trostruka terapija za infekciju Helicobacter pylori u Kini: meta-analiza // World J Gastroenterol. 2014; 20 (40): 14973-14985.

16. McNicholl AG, Tepes B., Gasbarrini A. et al. Panevropski registar o upravljanju H. pylori: privremena analiza // Gastroenterologija. 2014; 146 (5): S-395.

17. Delgado S., Leite AM, Ruas-Madiedo P., Mayo B.

Probiotička i tehnološka svojstva Lactobacillus spp. sojevi iz ljudskog želuca u potrazi za potencijalnim kandidatima protiv želučane mikrobne disbioze // Front Microbiol. 2015; 5: 766.

18. Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta SP, Magista AM, Maurogiovanni G., Buccini N., De Canio A., Indrio F., Cavallo L., Ierardi E., Miniello VL Inhibicija infekcije Helicobacter pylori kod ljudi od Lactobacillus reuteri ATCC 55730 i učinak na terapiju eradikacije: pilot studija // Helicobacter. 2008; 13 (2): 127-134.

19. Mehling H., Busjahn A. Neživi Lactobacillus reuteri DSMZ 17648 (Pylopass™) kao novi pristup kontroli Helicobacter pylori kod ljudi // Nutrients. 2013; 5: 3062-3073.

20. Ruggie M., Correa P., Di Mario F. et al. OLG.A inscenacija gastritisa: tutorijal // Dig. Liver Dis. 2008; 40 (8): 650-658.

21. Holz C., Busjahn A., Mehling H., Arya S., Boettner M., Habibi H., Lang C. Značajno smanjenje opterećenja Helicobacter pylori kod ljudi s neviabilnim Lactobacillus reuteri DSMZ17648: Pilot studija // Probiotics Antimikrobni proteini. 2015; 7 (2): 91-100.

22. Emara MH, Mohamed SY, Abdel-Aziz HR

Lactobacillus reuteri u liječenju infekcije Helicobacter pylori kod pacijenata s dispepsom: dvostruko slijepo, placebom kontrolirano randomizirano kliničko ispitivanje // Ther Adv Gastroenterol. 2014; 7 (1): 4-13.

23. Ojetti V., Bruno G., Ainora ME, Gigante G., Rizzo G., Roccarina D., Gasbarrini A. Utjecaj suplementacije Lactobacillus reuteri na terapiju druge linije zasnovane na anti-Helicobacter pylori levofloksacinu // Gastroenterol Res Pract . 2012; 2012: 740381.

