

NOWE MIEJSCE PROBIOTYKÓW W ERADYKACJI ZAKAŻENIA *HELICOBACTER PYLORI*

Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication

Streszczenie

O zakażeniu *Helicobacter (H.) pylori* wiemy od niemal 40 lat, jednak nadal istotnym problemem jest eradykacja uzależniona od wielu czynników, w tym oporności na leki. Dlatego poszukuje się metod, które byłyby pomocne w monitorowaniu tej infekcji. Antybiotykoterapia zwykle kojarzy się nieodłącznie z negatywnymi skutkami dla mikrobioty organizmu człowieka. Jednym ze sposobów zwiększających skuteczność eradykacji jest dodatkowa suplementacja probiotyków. Wykazano, że istnieją drobnoustroje probiotyczne, które mają bezpośrednią zdolność do interakcji z *H. pylori*. Są to mechanizmy bezpośrednio – tworzenie koagregatów *Lactobacillus (L.) reuteri* z *H. pylori* lub poprzez pośrednie oddziaływanie białek, np. bakteriocyn i innych białek o aktywności przeciw *H. pylori*. Probiotyki wpływają również na mikrobiotę błony śluzowej żołądka, zmieniając warunki na niekorzystne do wzrostu *H. pylori*. Według konsensusu z Maastricht (2016) zwraca się uwagę na probiotyczne bakterie *Lactobacillus reuteri* i *Saccharomyces (S.) boulardii*, które potencjalnie mogą być pomocne w leczeniu zakażenia *H. pylori*. Dotychczasowe badania wskazują na szczepozależność probiotyków w eliminacji *H. pylori*. Zastosowanie *L. reuteri* oraz *S. boulardii* o synergistycznym działaniu wobec *H. pylori* zwiększa skuteczność eradykacji o ok. 10-14% oraz zmniejsza objawy uboczne antybiotykoterapii, zwiększając adherencję pacjentów do terapii.

Słowa kluczowe:

Helicobacter pylori,
probiotyki, eradykacja,
Lactobacillus reuteri, *Saccharomyces boulardii*

Key words:

Helicobacter pylori,
probiotics, eradication,
Lactobacillus reuteri, *Saccharomyces boulardii*

HELICOBACTER PYLORI – BIOLOGIA

W 1982 r. dwóch australijskich naukowców, dr Barry Marshall i dr Robin Warren, odkryło, że *Helicobacter pylori* jest główną przyczyną zapalenia oraz wrzodów żołądka [1]. Do tej pory uważano, że żadna bakteria nie może przetrwać w kwaśnych warunkach żołądka, a wrzody były spowodowane stylem życia. To było przełomowe odkrycie, które zostało nagrodzone Nagrodą Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii w 2005 r.

Helicobacter pylori (H. pylori) jest Gram-ujemną bakterią kolonizującą błonę śluzową żołądka dzięki zdolności do neutralizacji kwasu solnego. Możliwość uniknięcia odpowiedzi immunologicznej, zdolność do tworzenia się szczepów opornych na antybiotyki skutkuje namnażaniem się bakterii w śluzówce żołądka, prowadząc do zmian zapalnych oraz ciężkich chorób żołądka.

Anatol Panasiuk

Oddział Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Wewnętrznych, Wojewódzki Szpital Zespolony im. J. Śniadeckiego
Kierownik Oddziału: prof. dr hab. n. med. Anatol Panasiuk
Zakład Medycyny Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Hanna Bachurzevska-Gajewska

ŻOŁĄDEK – NISZA BIOLOGICZNA

Żołądek człowieka jest niszą trudną do kolonizacji bakteryjnej. Tego wymagają wyrafinowane zdolności adaptacyjne *H. pylori* ułatwiające przetrwanie warunków niskiego pH. Pomimo gromadzonej przez długie lata wiedzy na temat patogenezy zakażenia nadal jest wiele zjawisk niejasnych, np. danych, które ułatwiłyby stworzenie skutecznej szczepionki. Cechy *H. pylori*, takie jak: kształt komórki, obecność *flagelli* (możliwość ruchu), umiejętność unikania wobec reakcji immunologicznej, oporność na niszczenie przez makrofagi, hamujący wpływ na limfocyty T i B, zaburzenia prezentacji antygenów przez komórki APC czy różnorodność genetyczna bakterii, ułatwiają długotrwałą ich kolonizację w żołądku [2]. *H. pylori* zasiedla środowisko zewnątrzkomórkowe tuż pod powierzchnią nabłonka błony śluzowej. Bak-

terie mogą również przejściowo przedostawać się do wnętrza komórki, by tam przetrwać niekorzystne czynniki zewnętrzne, np. antybiotykoterapię, reakcję immunologiczną organizmu itp. [3].

Metody genetyki molekularnej oparte na amplifikacji genów bakterii 16S-RNA pozwoliły na identyfikację ponad 200 fлотypów bakterii zasiedlających żołądek i tworzących tam mikrobiotę [4]. Sugeruje się, że zakażenie *H. pylori* wpływa na zmianę składu mikrobioty błony śluzowej żołądka. Analiza mikrobioty żołądka przy użyciu sekwencjonowania 16S-RNA wykazała, że przy dłuższej trwających infekcjach *H. pylori* zmniejsza się różnorodność drobnoustrojów z przewagą *Proteobacteriae*, a to koreluje z nasileniem stanu zapalnego oraz atrofii śluzówki [5]. Wnioskuje się, że mikrobiom żołądka, jako złożony ekosystem, reguluje procesy stanu zapalnego oraz stwarza możliwości rozwoju lub regresji choroby [6].

Hipotezą do udowodnienia pozostaje, czy sama obecność *H. pylori*, czy też zmiany przez nie zapoczątkowane w mikrobiocie są przyczyną odległych chorób żołądka (wrzodów, nowotworów, chłoniaków).

ERADYKACJA *HELICOBACTER PYLORI*

Aktualne schematy eradykacji *Helicobacter pylori* są oparte na krajowych i lokalnych stopniach oporności na leki przeciwbakteryjne. Zwyczajowo są to 3 antybiotyki połączone z bizmutem oraz inhibitorem pompy protonowej. Dotychczas brak jest krajowych czy też globalnych programów zwalczania zakażenia *H. pylori*. Zwiększona odporność na antybiotyki prowadzi do wysokiego ryzyka ponownego zakażenia.

Stosowanie antybiotyków do eradykacji nie pozostaje bez konsekwencji dla organizmu. Degradacja mikrobioty jelitowej oraz w innych narządach skutkuje długotrwałymi zmianami z przerostem patogennych drobnoustrojów. Konsekwencją dysbiozy są zaburzenia trawienia, wchłaniania, nasilone dolegliwości dyspeptyczne objawiające się nudnościami, wymiotami, biegunką. Pozostają jeszcze konsekwencje stosowania IPP w połączeniu z antybiotykami, które zmniejszając barierę żołądkową w postaci kwasu solnego, generują dodatkowe zaburzenia mikrobioty, głównie jelita cienkiego. Dlatego wskazane jest poszukiwanie innych opcji terapeutycznych zwiększających skuteczność eradykacji, nie narażając chorych na długotrwałe, powtarzające się terapie.

Abstract

Helicobacter (H.) pylori infection has been known for almost 40 years, however, the most significant problem is its eradication. *H. pylori* eradication depends on many factors, drug-resistance, among others. And therefore we look for new methods that can monitor this infection. Antibiotic therapy is usually connected with adverse reactions on human microbiota. Additional supplementation with probiotics is one of the ways increasing eradication level. It was shown that there are probiotic microorganisms that show direct ability to interact with *H. pylori*. They are direct – coaggregation of *Lactobacillus (L.) reuteri* with *H. pylori* or by indirect – by reaction of proteins, e.g. bacteriocins and other proteins of anti-*H. pylori* activity. Probiotics also influence the intestinal mucosa microbiota by changing the conditions to those unfavourable for *H. pylori* growth. According to the consensus from Maachstrit (2016), probiotic bacteria *Lactobacillus reuteri* and *Saccharomyces (S.) boulardii* are considered to be potentially helpful in *H. pylori* treatment. Current studies point to strain-dependence of probiotics in *H. pylori* eradication. The use of *L. reuteri* and *S. boulardii* increases the efficiency of eradication by approximately 10-14% and decreases the adverse reactions of antibiotic therapy and thus increases patients' adherence to therapy.

PROBIOTYKI W ERADYKACJI *HELICOBACTER PYLORI*

Należy założyć, że podobnie jak w innych odciinkach przewodu pokarmowego, tak i w żołądku istnieje możliwość wpływania na środowisko drobnoustrojów przez zastosowanie m.in. drobnoustrojów probiotycznych. Probiotyki definiuje się jako żywe mikroorganizmy, które podawane w odpowiednich ilościach przynoszą korzyści zdrowotne gospodarzowi (FAO/WHO) [7]. Probiotyki są drobnoustrojami (bakteriami, drożdżami), które podane doustnie mają pozytywny wpływ na zdrowie człowieka poprzez modyfikację zależności w mikrobiocie przewodu pokarmowego. Probiotyki znalazły zastosowanie w profilaktyce i terapii nie tylko chorób przewodu pokarmowego. Pierwotnie stosowane były w leczeniu biegunki poantybiotykowej, zespołu jelita drażliwego czy w nieswoistych zapaleniach jelit. Dotychczas wiadomo, że stan dysbiozy jelitowej wymaga korekty z użyciem probiotycznych drobnoustrojów. Probiotyki mogą wzmacniać odporność miejscową oraz ogólnoustrojową, wykazując również działanie przeciwalergiczne.

Probiotyki mogą przynosić korzyści w regulacji mikrobioty żołądkowo-jelitowej. Są doniesienia, że mogą one mieć antagonistyczny wpływ na zakażenie *Helicobacter pylori*. Jednak nie wszystkie probiotyki są skuteczne w eradykacji. Wskazane jest wybranie jasno określonego probiotyku, skutecznie hamującego *H. pylori* w badaniach klinicznych. Niektóre szczepy *Lactobacillus* wykazują działanie anti-*H. pylori* w badaniach *in vitro* i na modelach zwierzęcych. Probiotyki mogą

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med.

Anatol Panasiuk

Oddział Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Wewnętrznych, Wojewódzki Szpital Zespolony im. J. Śniadeckiego ul. Marii Skłodowskiej-Curie 26 15-950 Białystok

e-mail: anatol@panasiuk.pl

być interesującym elementem w terapiach *H. pylori*, zważywszy na ich zdolność do bezpiecznego wpływu na mikrobiotę żołądka [8]. Poznanie i zrozumienie zjawisk dotyczących przetrwania *H. pylori* pomoże opracować i zastosować lepsze strategie do skutecznej eradykacji.

W konsensusie z Maastricht V/Florence z 2016 r. stwierdzono, że niektóre probiotyki (*Saccharomyces boulardii* oraz *Lactobacillus*) mogą być pomocne w zmniejszaniu skutków ubocznych leczenia *H. pylori*. W tym zaleceniu jakość dowodów naukowych oceniono na umiarkowaną, a stopień zalecenia silny [9]. W tych samych zaleceniach powołano się na badania wskazujące przydatność wyżej wymienionych bakterii probiotycznych w eradykacji *H. pylori*, jednakże jakość dowodów i rekomendacje są niskie z sugestią na kontynuację tego kierunku badań.

Strategia eradykacji opierająca się na antybiotykach oraz IPP nieuchronnie prowadzi do poważnej dysbiozy, zwłaszcza przewodu pokarmowego. Koncepcja terapii standardowej w połączeniu z dedykowanymi drobnoustrojami probiotycznymi ma wzmocnić efekt eradykacji oraz zapobiec uszkodzeniu lub nawet częściowo przywrócić warunki do szybkiej regeneracji błony śluzowej żołądka i poprawić rokowanie długoterminowe. Na podstawie dotychczas zebranych danych naukowych i klinicznych wydaje się to realne.

Niektóre szczepy probiotyczne odgrywają rolę w zakażeniu *H. pylori*. Są one w stanie zmniejszyć pulę *H. pylori*, doprowadzając do zmniejszenia nasilenia zapalenia żołądka. Rozważane są potencjalne mechanizmy, za pomocą których bakterie probiotyczne mogą oddziaływać na *H. pylori*. Jedną z teorii jest wpływ na barierę śluzówkową przewodu pokarmowego oraz wytwarzanie substancji przeciwdrobnoustrojowych. Inną teorią jest możliwość konkurencyjnego wiązania z receptorami adhezyjnymi dla *H. pylori* [10, 11]. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA; kwas mrówkowy, masłowy, mlekowy, propionowy, octowy) wytwarzane przez bakterie kwasu mlekowego pierwotnie działają przeciwdrobnoustrojowo dzięki obniżaniu pH lub wtórnie hamując aktywność ureazy [12]. W badaniu Mehling i wsp. stwierdzono podobny wpływ pełnych bakterii (liofilizowanych) oraz fragmentów bakterii (suszonych, podawanych w sprayu) na zmniejszenie ilości *H. pylori*, co może sugerować, że struktury komórkowe obecne na powierzchniach szczepu *L. reuteri* są odpowiedzialne za efekt terapeutyczny [13].

Probiotyki mogą mieć również bezpośredni, antagonistyczny wpływ na *H. pylori*. Wykazano, że kwas mlekowy wydzielany przez *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i *Pediococcus* hamuje wzrost

H. pylori [14]. W badaniach na zwierzętach wykazano, że bakterie wytwarzające w dużych ilościach kwas mlekowy (*L. salivarius*, *L. casei* Shirota) hamują wzrost *H. pylori* i zmniejszają stan zapalny błony śluzowej żołądka [15]. *Lactobacillus reuteri* fizjologicznie znajduje się zarówno w pokarmie kobiecym, jak i w mikrobiocie przewodu pokarmowego. Wykazano, że niemowlęta karmione piersią mają mniejsze zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zmniejszone ryzyko nietolerancji pokarmowej u wcześniaków [16]. Eradykacji *H. pylori* z użyciem antybiotyków mogą towarzyszyć dolegliwości dyspeptyczne (nudności, wzdęcia), biegunka, wymioty oraz bóle brzucha. Liczne doniesienia wskazują, że probiotyki (*Lactobacillus*, *Saccharomyces boulardii* lub *Bacillus clausii*) mają korzystny wpływ na redukcję skutków ubocznych podczas eradykacji *H. pylori* przy użyciu antybiotyków [17-25].

Niektóre zestawy (mieszaniny) probiotyków zmniejszają ryzyko wystąpienia biegunki poantybiotykowej (*L. acidophilus*/*B. animalis*, *L. acidophilus*/*B. bifidum*, *L. helveticus*/*L. rhamnosus*, *L. acidophilus*/*B. longum*/*E. faecalis*), (*L. acidophilus*/*B. animalis*, *L. acidophilus*/*B. bifidum*) [25].

Badania Emary i wsp. wykazały, że probiotyki (np. *Streptococcus faecium* i *Bacillus subtilis*), obniżając gęstość *H. pylori* w nabłonku żołądka, poprawiają wykładniki histologiczne aktywności stanu zapalnego w trzonie i antrum żołądka przez długi okres [25]. Wykazano, że eradykacja *H. pylori* pozytywnie wpływa na mikrobiotę jelitową, ogranicza przerost bakterii w jelicie cienkim (w SIBO) oraz zmniejsza stopień dysbiozy [26].

BADANIA KLINICZNE I DOŚWIADCZALNE W ZAKAŻENIU *HELICOBACTER PYLORI* Z UŻYCIEM PROBIOTYKÓW

W ostatnich latach opublikowano kilka metaanaliz, zestawiono badania porównujące efekty eradykacji *H. pylori* z zastosowaniem terapii przeciwdrobnoustrojowej z terapią w połączeniu z probiotykiem lub kombinacji probiotyków bądź placebo [19, 27-30]. Badania z udziałem ponad 4000 osób wykazały średni i znaczący wzrost wskaźnika eradykacji o 12,2% (95% CI: 9,1-15,3%) w porównaniu z placebo [28]. Obserwacje takie możliwe były w populacji o określonej oporności na antybiotyki użyte w eradykacji. Dodanie probiotyków umożliwiło zarejestrowanie ich skuteczności na tle osób leczonych wyłącznie antybiotykami oraz IPP. W 30 randomizowanych badaniach klinicznych wzrost odset-

ka wyleczeń wzrósł z 68,2% do 78,5% po podaniu probiotyków [28]. Odnotowano skuteczność różnych szczepów probiotyków *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces* i mieszanin, w tym m.in. *Lactobacillus acidophilus/Bifidobacterium animalis* [28].

Ponadto wiele metaanaliz wykazało istotne znaczenie probiotyków (m.in. *Lactobacillus*, *Saccharomyces boulardii*, *Bacillus clausii*) w skuteczniejszej eradykacji *H. pylori* [17-23]. Hamujący wpływ probiotyków na *H. pylori* upatruje się w ich zdolności do wytwarzania przeciwutleniaczy i substancji przeciwdrobnoustrojowych. Poza tym przyczyniają się one do zmiany lokalnego pH w śluzówce żołądka, co ma wpływ na kolonizację i przyleganie *H. pylori* do komórek żołądka [31]. Suplementacja *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 podczas eradykacji zmniejsza objawy

uboczne terapii, które występowały u osób w grupie bez probiotyku [17].

Zastosowanie w dużych dawkach (powyżej 10^{10} CFU/dobę) przez 3-5 tygodni wieloszczepowej mieszaniny probiotycznych bakterii (*L. acidophilus/B. animalis*, *L. helveticus/L. rhamnosus*, *L. acidophilus/B. longum/E. faecalis*) jako leczenia wspomagającego w leczeniu *H. pylori* pozwoliło na eradykację u > 90% chorych [19] (tab. 1). W metaanalizie 1163 osób wykazano, że zastosowanie wyłącznie bakterii probiotycznych *Lactobacillus* zwiększa skuteczność eradykacji *H. pylori* o 17%, zaś mieszaniny probiotyków z zawartością *Lactobacillus* – o ok. 10%. Poprawę eradykacji z zastosowaniem *Lactobacillus* obserwowano w grupie osób dorosłych oraz dzieci [32].

Pałeczki kwasu mlekowego wytwarzają bakteriocyny, małe termostabilne białka, które mają

Tabela 1. Wybrane badania kliniczne z zastosowaniem *L. reuteri* DSMZ17648 w eradykacji *H. pylori*

Table 1. Clinical trials with *L. reuteri* DSMZ17648 in patients with *H. pylori* infection

Czasopismo	Rodzaj badania	Opis badania	Wnioski
Gastroenterology & Hepatology 2020 Kornienko i wsp. [5]	Podwójnie ślepa próba randomizowana, kontrolowana placebo	n = 100 dzieci I grupa: 50 dzieci – standardowa eradykacja II grupa: 50 dzieci – standardowa eradykacja + <i>L. reuteri</i> DSMZ17648	Eradykacja <i>H. pylori</i> u dzieci po 10-dniowej standardowej terapii (antybiotyki, IPP) wynosiła 68,8%, a po dołączeniu <i>L. reuteri</i> DSMZ17648 przez 56 dni uzyskano eradykację na poziomie 77,8%. Monoterapia <i>L. reuteri</i> DSMZ17648 trwająca przez 28 dni była skuteczna w 50%, a wydłużenie do 56 dni zwiększyło procent eradykacji <i>H. pylori</i> do 60%
Gastroenterology 2016 Rosja Uspenskiy i wsp. [48]	Badanie prospektywne, randomizowane, kohortowe 4 tygodnie n = 60 (podzieleni na 3 grupy)	60 pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy związaną z <i>H. pylori</i> . 3 grupy z włączoną antybiotykoterapią – jedna z nich z dodatkową suplementacją <i>L. reuteri</i>	Poprawa jakości życia w przypadku terapii skojarzonej (<i>L. reuteri</i> z antybiotykami) oraz poprawa eradykacji (razem ze standardową terapią) o 10% i złagodzenie bólów brzucha
Helicobacter 2019 Włochy Dore i wsp. [42]	2 otwarte randomizowane badania pilotażowe, 10 dni, n = 99	Podział pacjentów na 2 grupy: 1. Metronidazol + tetracyklina + PPI + Pylera 2. Metronidazol + tetracyklina + PPI + <i>L. reuteri</i>	Terapia tetracykliną z metronidazolem bez bizmutu, ale z <i>L. reuteri</i> była mniej skuteczna (84,8%) niż z bizmutem (95,7%), co sugeruje, że probiotyk nie może zastąpić bizmutu w skutecznej eradykacji <i>H. pylori</i>
Journal of Clinical Gastroenterology 2014 Włochy Francavilla i wsp. [6]	Badanie prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepienie z placebo. Czas podzielony na 3 etapy 1. Preeradykacja (28 dni) 2. Eradykacja (7 dni) 3. Follow up (60 dni) n = 100	2 grupy: <i>L. reuteri</i> i placebo. Przydzielone do etapów preeradykacji, eradykacji i follow up. Wykonywano test oddechowy, oznaczano poziom gastryny G-17, brano pod uwagę skalę oceny objawów żołądkowo-jelitowych. Potwierdzenie eradykacji po 8 tygodniach od zakończenia terapii	<i>L. reuteri</i> wykazuje działanie antagonistyczne wobec <i>H. pylori</i> , zmniejsza ryzyko działań niepożądanych w terapii eradykacyjnej, a także zwiększa jej skuteczność
Nutrients 2013 Niemcy Mehling i wsp. [13]	Badanie z pojedynczą ślepa próbą, kontrolowane placebo 14 dni n = 22	Pacjenci bez objawów zakażenia <i>H. pylori</i> . Poziom <i>H. pylori</i> oznaczano testem oddechowym po 14 dniach suplementacji <i>L. reuteri</i> , a także po 6, 12 i 24 tygodniach obserwacji	Stosowanie <i>L. reuteri</i> zmniejsza o 16% wartości testu oddechowego w stosunku do 3% w grupie z placebo. To badanie <i>in vivo</i> wskazuje, że suplementacja <i>L. reuteri</i> DSMZ17648 prowadzi do znaczącego spadku kolonizacji <i>H. pylori</i> w żołądku. Obserwacje prowadzone przez 24 tygodnie wykazały, że utrzymuje się nadal działanie profilaktyczne probiotyku, co sugeruje, że spożycie szczepu <i>L. reuteri</i> DSMZ17648 może mieć działanie zapobiegawcze wobec następstw zakażenia <i>H. pylori</i>

zdolność hamowania i zabijania *H. pylori*. Lizaty *L. acidophilus* CRL639, ze względu na dużą zawartość bakteriocyn, były w stanie zabić *H. pylori* po 48-godzinnej inkubacji [33]. Ponadto supernatant z hodowli szczepu *L. johnsonii* La1, zawierający bakteriocynę – laktacynę F, hamuje aktywność ureazy oraz wzrost *H. pylori* [34].

Coconnier i wsp. wykazali zależną od dawki supernatantu *L. acidophilus* LB aktywność ureazy, adhezję do nabłonka oraz przeżywalność *H. pylori* [35]. Nie był to efekt zależny od pH środowiska, bakterie *H. pylori* wykazywały uszkodzenia morfologiczne komórek ze zmianą ich wielkości i kształtu (zanik spiralnej formy).

Zmniejszenie aktywności zapalnej w żołądku wykazywały bakterie probiotyczne *L. acidophilus* LB i *L. johnsonii* La1, *L. salivarius* WB1004, *L. rhamnosus* R0011, *L. acidophilus* R0052 i *L. gasseri* OLL2716 [36]. Podawanie probiotycznych *Bifidobacterium breve* i *B. bifidum* zwierzętom powodowało zwiększenie stężenia prostaglandyn oraz czynników wzrostu (EGF), co działało ochronnie na śluzówkę i hamowało owrzodzenia żołądka [37]. Podobnie działały polisacharydy *bifidobakterii*, przy czym efekt ten zależał od ilości ramnozy [38]. Podkreśla się, że działanie przeciw *Helicobacter* jest **specyficzne dla szczepów** bakterii probiotycznych, np. supernatant *L. rhamnosus* GG nie miał wpływu na populację *H. pylori* [35].

Badania z podwójnie ślełą próbą, randomizowane, kontrolowane placebo u dzieci z zapaleniem żołądka wywołanym *H. pylori*, oceniające skuteczność suszonych *L. reuteri* DSMZ17648 w monoterapii przez 28 i 56 dni, jak i jako adiuwant ze standardową terapią eradykacyjną dają zachęcające wyniki [5]. Wartości testu oddechowego u osób leczonych standardowo antybiotykami w połączeniu z *L. reuteri* DSMZ17648, które rejestrowano 28. dnia terapii, utrzymywały się na podobnych poziomach do 56. dnia obserwacji. Natomiast w grupie dzieci otrzymujących tylko eradykację bez probiotyku wartości testu oddechowego rejestrowane 28. dnia ponownie wzrastały do 56. dnia badania i wróciły do wartości sprzed leczenia. Badacze sugerują, że uzyskanie redukcji wartości testu oddechowego po zastosowaniu probiotyku może wskazywać na zmianę aktywności metabolicznej mikrobiomu żołądka, w tym na eradykację *H. pylori* [5]. U pacjentów przyjmujących *L. reuteri* DSMZ17648, którzy nie uzyskali całkowitej eradykacji *H. pylori*, wykazano częściową poprawę endoskopową, histologiczną oraz kliniczną.

W doświadczeniach *in vitro* *L. reuteri* DSMZ17648, w przeciwieństwie do innych szcze-

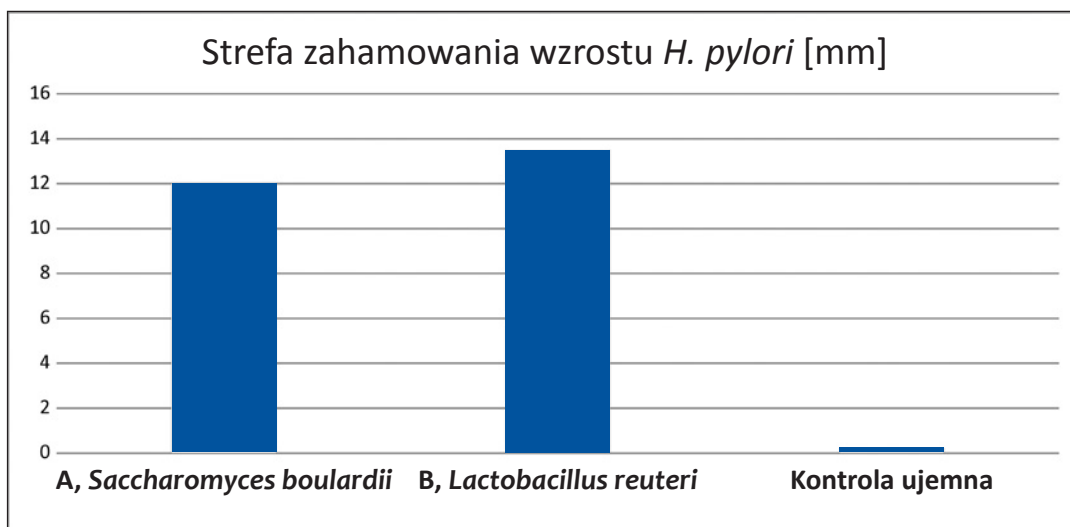
pów probiotycznych, ma tendencję do tworzenia **agregatów** z komórkami *H. pylori*, co więcej, zachowuje tę zdolność nawet po liofilizacji. Bakterie te są w stanie rozpoznać struktury powierzchni *Helicobacter pylori*, a po wzajemnej agregacji, **koagregaty** (*L. reuteri* DSMZ 17648 z *H. pylori*) są eliminowane z przewodu pokarmowego. To w sposób bezpośredni prowadzi do redukcji populacji *Helicobacter pylori* w żołądku. W badaniach *in vitro* w sztucznym soku żołądkowym szczep *L. reuteri* DSMZ17648 łączy się i tworzy agregaty z *H. pylori* bez interakcji z innymi bakteriami jelitowymi. Powstające agregaty mogą zakłócać ruchliwość *H. pylori*, ograniczając ich inwazyjność i ułatwiając usuwanie ich z żołądka (cyt. za [13]).

Inkubacja w warunkach *in vitro* *L. reuteri* oraz *S. boulardii* oddzielnie lub łącznie wykazała silną, porównywalną **zdolność do eradykacji** i rozprzestrzeniania się na powierzchni płytki zasiedlonej przez *H. pylori* (ryc. 1) [prof. M. Bartoszewicz, dane niepublikowane]. Drobnoustroje probiotyczne zastosowane łącznie wykazywały reakcje antagonistyczne względem *H. pylori*, co świadczy o dużym potencjale probiotycznym. Ponadto badania *in vitro* dowiodły, że wprowadzenie szczepu *H. pylori* do zawiesiny drobnoustrojów *L. reuteri* i *S. boulardii* prowadzi do **agregacji** tych trzech mikroorganizmów. Nie wykryto analogicznego zjawiska w próbkach zawierających jedynie *S. boulardii*. To potwierdza **synergistyczne** działanie obu tych probiotycznych bakterii do neutralizacji *H. pylori* [prof. M. Bartoszewicz, dane niepublikowane].

Interesujące wyniki uzyskano z podawaniem rozpylonej liofilizowanej kultury *L. reuteri* DSMZ17648 chorym zakażonym *H. pylori*. Poziom zagęszczenia bakterii *H. pylori* oceniano za pomocą ureazowego testu oddechowego (*urea breath test* – UBT) przed i po 14 dniach leczenia. Po terapii wartości testu oddechowego znacząco zmniejszyły się w porównaniu z grupą z placebo [39].

Badanie Holtz i wsp. pojedyncze, zaślepienie, randomizowane, kontrolowane z placebo u 24 chorych zakażonych *H. pylori* z zastosowaniem 2 × dziennie *L. reuteri* po 5 × 10¹⁰ komórek przez 14 dni wykazało, przy użyciu ureazowego testu oddechowego (UBT), redukcję wyników u 60% badanych [39]. Przy czym odpowiedź na leczenie z probiotykiem była znacznie wyższa przy wyższej wartości (test UBT) w zakażeniu *H. pylori*.

W innym badaniu Mehling i wsp. wykazali, że stosowanie tylko *L. reuteri* zmniejsza o 16% wartości ureazowego testu oddechowego (UBT) w stosunku do 3% w grupie placebo [13]. To badanie *in vivo* wskazuje, że suplementacja *L. reuteri*



Ryc. 1. Zahamowanie wzrostu po inkubacji w warunkach *in vitro* *H. pylori* przez *S. boulardii* (A) oraz *L. reuteri* (B) (M. Bartoszewicz, dane niepublikowane).

Fig. 1. Growth inhibition of *H. pylori* after incubation with *S. boulardii* (A), *L. reuteri* (B) *in vitro* conditions (M. Bartoszewicz, unpublished data).

DSMZ17648 powoduje znaczący spadek kolonizacji *H. pylori* w żołądku. Obserwacje prowadzone przez 6 miesięcy wykazały, że nadal utrzymuje się działanie profilaktyczne probiotyku, co sugeruje, że spożycie szczepu *L. reuteri* DSMZ17648 może mieć działanie zapobiegawcze wobec następstw zakażenia *H. pylori*.

Badanie Dore i wsp. dowiodło, że pełne leczenie przez 8 tygodni *H. pylori*, złożone jedynie z pantoprazolu oraz probiotycznego szczepu *L. reuteri*, miało niewielki wskaźnik eradykacji (ok. 14%), tak by można było traktować ten schemat jako satysfakcjonujący [40]. Jednak to badanie wykazało, że o tyle może wzrosnąć ogólny wskaźnik wyleczenia przy dołączeniu do klasycznej terapii przeciw *H. pylori*, niezależnie od stopnia oporności na antybiotyki w danej populacji. Sugeruje się, że efekt stosowania probiotyków jest addytywny wobec wskaźników wyleczenia niezależnie od badanej populacji. Terapia tetracykliną z metronidazolem bez bizmutu, ale z *L. reuteri* była mniej skuteczna (84,8%) niż z bizmutem (95,7%), co sugeruje, że probiotyk nie może zastąpić bizmutu w skutecznej eradykacji *H. pylori* [41, 42].

W badaniu prospektywnym, podwójnie zaślepionym, przeprowadzonym przez Francavillę i wsp. oceniano preparat probiotyczny zawierający *Lactobacillus reuteri* DSM17938 i *L. reuteri* ATCC PTA6475 w zakażeniu *Helicobacter pylori* [43]. Grupa badana, 100-osobowa, z potwierdzonym testem oddechowym zakażeniem *H. pylori*, została podzielona na połowę, 50 osób otrzymywało *L. reuteri* 2×10^{10} CFU/dobę, pozostali placebo w okresie przed eradykacją i w trakcie eradykacji. W okresie przed eradykacją wyniki

testu oddechowego zmniejszyły się o 13% w grupie otrzymujących probiotyki, a zwiększyły się o 4% w grupie z placebo [43]. Pacjenci otrzymujący *L. reuteri* zgłaszali mniej objawów ubocznych (40,9%) w porównaniu z grupą z placebo (62,8%). Ostatecznie wskaźnik eradykacji *H. pylori* wynosił 75% w połączeniu z *L. reuteri* wobec 65,9% w grupie z placebo.

U 199 chorych oceniano skuteczność terapii sekwencyjnej *H. pylori* z lub bez probiotyku *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (250 mg/dobę) (terapia sekwencyjna: omeprazol 20 mg $2 \times$ dziennie, amoksycylina 2×1 g przez 5 dni, następnie do omeprazolu dołączono klarytromycynę 2×500 mg oraz metronidazol 2×500 mg przez kolejnych 5 dni). Wskaźnik eradykacji został określony 4 tygodnie po leczeniu i był wyższy w grupie, gdzie stosowany był probiotyk *S. boulardii* i wynosił 86% w porównaniu z grupą bez probiotyku – 74,7%. Ponadto u osób leczonych z *S. boulardii* stwierdzono istotnie mniejszą częstość występowania działań ubocznych (17,0% vs 55,7%) oraz biegunki (2% vs 46,4%). Adherencja do leczenia grupy osób z probiotykiem była wyższa i wynosiła 95% vs 91,2% [44].

W metaanalizie dokonanej przez prof. H. Szajewską stwierdzono, że eradykacja *H. pylori* z równoczesną suplementacją *S. boulardii* była skuteczna u 80% spośród 853 chorych w porównaniu z eradykacją u 71% spośród 855 osób bez równoczesnego podawania *S. boulardii* [21]. Nie zanotowano żadnych skutków ubocznych stosowania probiotycznego *S. boulardii*. Leczenie *S. boulardii* w porównaniu z placebo lub brak interwencji zmniejszyło ryzyko ogólnych działań niepożądanych (7 RCT, n = 1488, RR: 0,44; 95% CI:

0,31-0,64; NNT 5, 95% CI) [17, 45]. Stwierdzono mniejsze ryzyko biegunki oraz częstości występowania nudności związanych z leczeniem w grupie osób z substytucją *S. boulardii* vs grupa kontrolna. Nie odnotowano istotnych różnic w występowaniu innych objawów, takich jak bóle w nadbrzuszu, zaburzenia smaku, wzdęcia, wymioty, zaparcia, reakcje alergiczne, utrata apetytu, afty w jamie ustnej czy też w zakażeniu toksynotwórczym szczepem *Clostridium difficile*. Zwraca się uwagę na zachowanie ostrożności w stosowaniu *S. boulardii* u osób z obniżoną odpornością oraz w czasie hospitalizacji na OIT [46].

PODSUMOWANIE

Łącząc informacje o probiotykach i zakażeniu *H. pylori*, można podsumować, że zróżnicowane efekty skuteczności probiotyków w terapii *H. pylori* mogą wynikać z ich właściwości biologicznych. Sugeruje się, że tylko starannie przebadane i wyselekcjonowane szczepy drobnoustrojów mogą być pomocne w zwalczaniu zakażenia [47].

Czas suplementacji probiotyków nie jest dokładnie ustalony, w badaniach podawano *L. reuteri* od 4 do 24 tygodni. Zastosowanie połączenia bakterii probiotycznych *S. boulardii* z *L. reuteri* (szczepów zgodnie z wytycznymi z Maastricht-5) może być z powodzeniem wykorzystane w pomaganiu eradykacji *H. pylori*. Drożdże *S. boulardii*, zasiedlając przewód pokarmowy, mogą konkurować z *H. pylori*, zaś szczep *L. reuteri* ma możliwość agregacji z *H. pylori* i jej eliminacji z organizmu. Takie uzupełniające się, **synergistyczne działanie** tych probiotyków powoduje, że łącząc je ze standardowym zestawem leków, można uzyskać **wyższy wskaźnik eradykacji**.

Należy rozważyć możliwość profilaktycznej suplementacji probiotyków u osób z czasowym przeciwwskazaniem do zastosowania leczenia przeciw *H. pylori*.

Przegląd badań klinicznych nad zastosowaniem probiotyków wykazuje, że podawanie samych probiotyków jest niewystarczające do eradykacji *H. pylori*. Połączenie ich z antybiotykami jest skuteczniejsze tak u dzieci, jak i u dorosłych zarówno w eradykacji, jak i w łagodzeniu działań niepożądanych terapii *H. pylori*. Wskazane jest dalsze poszukiwanie odpowiedzi na pytania o rodzaje probiotyków, ich dawkowanie, czas trwania terapii, interakcje z antybiotykami oraz wyselekcjonowanie grup chorych do określonych terapii.

Warto zapamiętać

Nowe miejsce probiotyków w zakażeniu *Helicobacter pylori* wynika z następujących zalet:

- 1) Odgrywają pozytywną rolę w leczeniu *H. pylori*, poprawiają skuteczność eradykacji o ok. 10%.
- 2) Łączenie różnych szczepów probiotycznych (*Saccharomyces boulardii* oraz *Lactobacillus reuteri*) umożliwia wykorzystanie synergicznego oddziaływania tych bakterii na eliminację zakażenia *H. pylori*.
- 3) Zmniejszają skutki uboczne terapii antybiotykowej.
- 4) Zapobiegają dysbiozie przewodu pokarmowego, przyczyniając się do zmniejszenia objawów ubocznych terapii, np. bólów brzucha.
- 5) Cechują się dobrą tolerancją i bezpieczeństwem.
- 6) Poprawiają jakość życia pacjentów w trakcie i po terapii antybiotykowej.
- 7) Zwiększają adherencję pacjentów do leczenia.

Piśmiennictwo

1. Marshall B.J., Warren J.R.: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984, 1 (8390), 1311-1315.
2. Abadi Bezmin A.T.: Strategies used by *Helicobacter pylori* to establish persistent infection. *World J Gastroenterol* 2017, 23, 2870-2882.
3. Deen N.S., Huang S.J., Gong L. i wsp.: The impact of autophagic processes on the intracellular fate of *Helicobacter pylori*: more tricks from an enigmatic pathogen? *Autophagy* 2013, 9, 639-652.
4. Andersson A.F., Lindberg M., Jakobsson H. i wsp.: Comparative analysis of human gut microbiota by bar-coded pyrosequencing. *PLoS One* 2008, 3 (7), e2836.
5. Kornienko E.A., Parolova N.I., Ivanov S.V. i wsp.: Gastric microbiota and probiotics opportunities in *Helicobacter pylori* eradication in children. *Gastroenterol Hepatol Open Access* 2020, 11 (1), 13-23.
6. Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S.P. i wsp.: Inhibition of *Helicobacter pylori* infection in humans by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and effect on eradication therapy: a pilot study. *Helicobacter* 2008, 13 (2), 127-134.
7. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria, <http://www.who.int/foodsafety/publica->

- tions/fs_management/en/probiotics.pdf [data dostępu: 10.12.2020].
8. Kamiya S., Yonezawa H., Osaki T.: Role of probiotics in eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Adv Exp Med Biol* 2019, 1149, 243-255.
 9. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. i wsp.: Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2016, 66 (1), 6-30.
 10. Linsalata M., Russo F., Berloco P. i wsp.: The influence of *Lactobacillus brevis* on ornithine decarboxylase activity and polyamine profiles in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Helicobacter* 2004, 9, 165-172.
 11. Mukai T., Asasaka T., Sato E. i wsp.: Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002, 32, 105-110.
 12. Gotteland M., Brunser O., Cruchet S.: Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 23, 1077-1086.
 13. Mehling H., Busjahn A.: Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass TM) as a new approach to *Helicobacter pylori* control in humans. *Nutrients* 2013, 5 (8), 3062-3073.
 14. Konorev M.R., Matveenko M.E., Krylov Yu V. i wsp.: Comparative evaluation of the effectiveness of the rapid urease test HELPIL[®] for the diagnosis of *Helicobacter pylori* in the stomach and duodenum. *Immunopathology Allergology Infectology* 2012, 3, 63-71.
 15. Aiba Y., Suzuki N., Kabir A.M. i wsp.: Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic model. *Am J Gastroenterol* 1998, 93 (11), 2097-2101.
 16. Savino F., Cordisco L., Tarasco V. i wsp.: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2010, 126 (3), e526-e533.
 17. Dang Y., Reinhardt J.D., Zhou X., Zhang G.: The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014, 9 (11), e111030.
 18. Wang Z.H., Gao Q.Y., Fang J.Y.: Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol* 2013, 47, 25-32.
 19. McFarland L.V., Huang Y., Wang L., Malfertheiner P.: Systematic review and meta-analysis: multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterol J* 2017, 4 (4), 546-561.
 20. Nista E.C., Candelli M., Cremonini F. i wsp.: *Bacillus clausii* therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 20, 1181-1188.
 21. Szajewska H., Horvath A., Kolodziej A.: Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2015, 41 (12), 1237-1245.
 22. Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A.: Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010, 32, 1069-1079.
 23. Zhang M.M., Qian W., Qin Y.Y. i wsp.: Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015, 21, 4345-4357. 10.3748/wjg.v21.i14.4345.
 24. Zou J., Dong J., Yu X.: Meta-analysis: *Lactobacillus* containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009, 14, 97-107.
 25. Emara M.H., Elhawari S.A., Yousef S. i wsp.: Emerging role of probiotics in the management of *Helicobacter pylori* infection: histopathologic perspectives. *Helicobacter* 2016, 21, 3-10.
 26. Oh B., Kim B.S., Kim J.W. i wsp.: The effect of probiotics on gut microbiota during the *Helicobacter pylori* eradication: randomized controlled trial. *Helicobacter* 2016, 21, 165-174.
 27. Feng J.-R., Wang F., Qiu X. i wsp.: Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2017, 73 (10), 1199-1208.
 28. Lau C., Ward A., Chamberlain R.: Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Infect Drug Resist* 2016, 9, 275-289.
 29. Lu M., Yu S., Deng J. i wsp.: Efficacy of probiotic supplementation therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016, 11 (10).
 30. Wang F., Feng J., Chen P. i wsp.: Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: systematic review and network meta-analysis. *Clin Res Hepat Gas* 2017, 41 (4), 466-475.
 31. Ruggiero P.: Use of probiotics in the fight against *Helicobacter pylori*. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014, 5, 384-391.
 32. Zheng X., Lyu L., Mei Z.: *Lactobacillus*-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; 105, 445-453.
 33. Kim T.S., Hur J.W., Yu M.A. i wsp.: Antagonism of *Helicobacter pylori* by bacteriocins of lactic acid bacteria. *J Food Prot* 2003, 66 (1), 3-12.
 34. Michetti P., Dorta G., Wiesel P.H. i wsp.: Effect of whey-based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (johnsonii) La1 on *Helicobacter pylori* infection in humans. *Digestion* 1999, 60, 203-209.
 35. Coconnier M.H., Lievin V., Hemery E. i wsp.: Antagonistic activity against *Helicobacter* infection in vitro and in vivo by the human *Lactobacillus acidophilus* strain LB. *Appl Environ Microbiol* 1998, 64 (11), 4573-4580.
 36. Uchida M., Kurakazu K.: Yogurt containing *Lactobacillus gasseri* OLL2716 exerts gastroprotective action against acute gastric lesion and antral ulcer in rats. *J Pharmacol Sci* 2004, 96 (1), 84-90.
 37. Graham D.Y., Fischbach L.: *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010, 59 (8), 1143-1153.
 38. Nagaoka M., Hashimoto S., Watanabe T. i wsp.: Anti-ulcer effects of lactic acid bacteria and their cell wall polysaccharides. *Biol Pharm Bull* 1994, 17 (8), 1012-1017.
 39. Holz C., Busjahn A., Mehling H. i wsp.: Significant reduction in *H. pylori* load in humans with non-viable *L. reuteri* DSM17648: a pilot study. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2015, 7 (2), 91-100.
 40. Dore M.P., Cuccu M., Pes G.M. i wsp.: *Lactobacillus reuteri* in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Intern Emerg Med* 2014, 9 (6), 649-654.
 41. Dore M.P., Bibbo S., Loria M.F., Salis R.: Twice-a-day PPI, tetracycline, metronidazole quadruple therapy with Pylera[®] or *Lactobacillus reuteri* for treatment naïve or for retreatment of *Helicobacter pylori*. Two randomized pilot studies. *Helicobacter* 2019, 24 (6).

42. Dore M.P., Bibbò S., Pes G.M. i wsp.: Role of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication: lessons from a study of *Lactobacillus reuteri* strains DSM 17938 and ATCC PTA 6475 (Gastrus®) and a proton-pump inhibitor. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2019, 2019, 3409820.
43. Francavilla R., Polimeno L., Demichina A. i wsp.: *Lactobacillus reuteri* strain combination in *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol* 2014, 48 (5), 407-413.
44. Seddik H., Boutallaka H., Elkoti I. i wsp.: *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 plus sequential therapy for *Helicobacter pylori* infections: a randomized, open-label trial. *Eur J Clin Pharmacol* 2019, 75 (5), 639-645.
45. Zhu R., Chen K., Zheng Y.Y. i wsp.: Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2014, 20, 18013-18021.
46. Whelan K., Myers C.E.: Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials. *Am J Clin Nutr* 2010, 91, 687-703.
47. Ji J., Yang H.: Using probiotics as supplementation for *Helicobacter pylori* antibiotic therapy. *Int J Mol Sci* 2020, 21, 1136.
48. Uspenskiy Yu P., Fomin Yu A., Ivanov S.V. i wsp.: Evolution in eradication therapy of HP-associated diseases: beyond the standards? *RMJ* 2016, 17, 3-1152.