

## Эффективность включения масляной кислоты в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: метаанализ контролируемых исследований

Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый, И.В. Маев

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

**Цель.** Систематизация данных об эффективности и безопасности включения масляной кислоты в схемы эрадикационной терапии (ЭТ) инфекции *Helicobacter pylori* в рамках метаанализа.

**Методы.** Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) до ноября 2020 г. (включительно). Все контролируемые исследования, сравнивающие эффективность и/или безопасность включения масляной кислоты в схемы ЭТ инфекции *H. pylori*, включались в итоговый анализ.

**Результаты.** В метаанализ включено 6 контролируемых исследований (1 – Италия, 5 – Россия) с участием 736 пациентов (381 в группах ЭТ с масляной кислотой; 355 в группах сравнения). Обобщенная эффективность эрадикации в группах с масляной кислотой составила 90,23 % (95 % доверительный интервал – ДИ 86,734–93,069), тогда как в группах сравнения – 65,69 % (95 % ДИ 60,441–70,669). Метаанализ показал, что добавление масляной кислоты в схемы ЭТ достоверно повышает эффективность эрадикации (отношение шансов – ОШ 5,355, 95 % ДИ 3,504–8,184;  $p < 0,001$ ). Значимой гетерогенности между результатами исследований не выявлено ( $p = 0,1408$ ;  $I^2 = 42,1$  %). Добавление масляной кислоты в схемы ЭТ достоверно снижает риск развития диареи (ОШ 0,225, 95 % ДИ 0,0923–0,549;  $p = 0,001$ ;  $I^2 = 34,21$  %) и вздутия живота (ОШ 0,357, 95 % ДИ 0,155–0,818;  $p = 0,015$ ;  $I^2 = 80,13$  %) к концу 1-й недели лечения.

**Заключение.** Настоящий метаанализ продемонстрировал, что включение масляной кислоты в схемы ЭТ инфекции *H. pylori* значительно увеличивает эффективность лечения и способствует снижению частоты побочных явлений. По всей видимости, увеличение эффективности эрадикации обусловлено повышением комплаентности пациентов лечению за счет улучшения профиля безопасности терапии.

*Ключевые слова:* *Helicobacter pylori*, эрадикация, эрадикационная терапия, побочные явления, диарея, вздутие живота, горечь во рту, комплаентность, масляная кислота, бутират.

*Для цитирования:* Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Эффективность включения масляной кислоты в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: метаанализ контролируемых исследований. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (1):

DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200608

## Efficacy of butyric acid inclusion in eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of controlled trials

Yu.A. Kucheryavyy, D.N. Andreev, I.V. Maev

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

### Abstract

**Goal.** Systematization of data on the efficacy and safety of butyric acid inclusion in eradication therapy (ET) regimens for *Helicobacter pylori* infection.

**Methods.** Research searches were carried out in the electronic databases MEDLINE / PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar, the Russian Science Citation Index (RSCI) until November 2020. All controlled studies comparing the efficacy and / or safety of including butyric acid in ET regimens for *H. pylori* infection were included in the final analysis.

**Results.** The meta-analysis included 6 controlled studies (1 - Italy, 5 - Russia) involving 736 patients (381 in the ET groups with butyric acid; 355 in the comparison groups). The pooled eradication efficiency in the butyric acid groups was 90.23 % (95 % confidence interval - CI 86.734–93.069), while in the comparison groups it was 65.69 % (95 % CI 60.441–70.669). Meta-analysis showed that the addition of butyric acid to ET regimens significantly increased the eradication efficiency (odds ratio - OR 5.355, 95 % CI 3.504–8.184;  $p < 0.001$ ). There was no significant heterogeneity between results ( $p = 0.1408$ ;  $I^2 = 42.1$  %). The addition of butyric acid to ET regimens significantly reduces the risk of diarrhea (OR 0.225, 95 % CI 0.0923–0.549;  $p = 0.001$ ;  $I^2 = 34.21$  %) and abdominal distention (OR 0.357, 95 % CI 0.155–0.818;  $p = 0.015$ ;  $I^2 = 80.13$  %) by the end of the 1st week of treatment.

**Conclusion.** The present meta-analysis demonstrated that the inclusion of butyric acid in ET regimens for *H. pylori* infection significantly increases the effectiveness of treatment and reduce the incidence of side effects. Apparently, the increase in the effectiveness of eradication is due to an increase in patient compliance with treatment due to an improvement in the safety profile of therapy.

*Key words:* *Helicobacter pylori*, eradication, eradication therapy, side effects, diarrhea, bloating, bitterness in the mouth, compliance, butyric acid, butyrate

*For citation:* Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Maev I.V. Efficacy of butyric acid inclusion in eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of controlled trials. *Therapeutic Archive.* 2021; 93 (1):

DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200608

ДИ – доверительный интервал

ОШ – отношение шансов

ЭТ – эрадикационная терапия

## Введение

*Helicobacter pylori* – один из наиболее распространенных патогенов человека и ведущий этиологический фактор различных заболеваний гастродуоденальной зоны, включая хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также аденокарциному и MALT-лимфому желудка [1, 2]. Согласно последнему систематическому обзору 44,3 % (95 % доверительный интервал – ДИ 40,9–47,7) мировой популяции инфицировано данным микроорганизмом [3]. В соответствии с актуальными европейскими и североамериканскими рекомендациям по диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, эрадикационная терапия (ЭТ) должна назначаться всем инфицированным взрослым пациентам [4–6]. Такая тактика позволяет добиться разрешения воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка и профилактики развития предраковых состояний (атрофический гастрит, кишечная метаплазия) [7–9].

В настоящее время основными глобальными проблемами эрадикации инфекции *H. pylori* являются растущая резистентность микроорганизма к антибактериальным препаратам, коррелирующая со снижением эффективности протоколов эрадикации, а также субоптимальный профиль безопасности лечения, который оказывает существенное негативное влияние на комплаенс пациентов [10–12]. Действительно, согласно последним метаанализам, опубликованным в 2020 г., эффективность одной из самых применяемых в клинической практике схем эрадикации – тройной схемы (ингибитор протонной помпы + амоксициллин + кларитромицин) – находится на довольно низком уровне (около 71–74,8 % при анализе ИТТ) [13, 14]. Вместе с тем частота развития побочных явлений на фоне ее применения составляет 24 % (95 % ДИ 0,18–0,29) [15]. Таким образом, с учетом субоптимального профиля эффективности и безопасности классической тройной схемы ЭТ, а также отсутствия принципиально новых препаратов для лечения инфекции *H. pylori* особую актуальность приобретают аспекты оптимизации существующих схем эрадикации [16–18]. В этом направлении многообещающие результаты продемонстрированы при включении пробиотиков в состав схем эрадикации [19–21]. На сегодняшний день результаты сразу нескольких метаанализов, опубликованных за последние годы, демонстрируют, что добавление пробиотиков в стандартные схемы ЭТ способствует увеличению эффективности эрадикации, а также снижению частоты побочных явлений со стороны ЖКТ [22–24]. Эти данные особенно актуальны в свете того, что ЭТ приводит к качественным и количе-

ственным негативным изменениям микробиома кишечника, снижая бактериальное разнообразие, уменьшая абсолютное количество представителей *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, а также бутиратпродуцирующих микроорганизмов [25, 26].

Масляная кислота (бутират) относится к короткоцепочечным насыщенным жирным кислотам и является одним из основных продуктов бактериальной ферментации пищевых волокон в кишечнике [27, 28]. Это основной источник энергии для колоноцитов, оказывающий плеiotропное влияние на микроструктурную и функциональную состоятельность клеток кишечника [28, 29]. В экспериментальных исследованиях показано, что масляная кислота и ее производные способны ингибировать рост *H. pylori* и оказывать деструктивное действие на клеточную оболочку микроорганизма [30, 31]. Применение в качестве пробиотика бутиратпродуцирующего микроорганизма *Clostridium butyricum* параллельно курсу ЭТ способствовало снижению частоты побочных явлений лечения в двух небольших клинических исследованиях [32, 33]. Помимо этого, в нескольких недавних работах показано, что использование масляной кислоты в комбинации со стандартной тройной схемой ЭТ приводит к повышению комплаентности пациентов лечению за счет повышения профиля безопасности терапии [34, 35].

Основная цель метаанализа – систематизация данных об эффективности и безопасности включения масляной кислоты в схемы ЭТ инфекции *H. pylori*.

## Методы

### Поиск исследований

Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) до ноября 2020 г. (включительно). В названных базах нами анализировались заголовки и абстракты. Для поиска использовалась следующая комбинация ключевых слов: «масляная кислота» или «бутират», «*Helicobacter*», или «*H. pylori*», или «эрадикация», а также их аналоги на английском языке. В базе данных MEDLINE/PubMed применялась следующая поисковая команда: butyrate OR butyric AND *Helicobacter* [Title].

### Критерии отбора исследований

Критерии включения в метаанализ: контролируемые исследования как минимум с двумя группами сравнения; назначение масляной кислоты одновременно с назначением ЭТ; первичная диагностика и последующий контроль эрадикации при помощи валидированных тестов (уреазный дыхательный тест, быстрый уреазный тест, гистологическое или культуральное исследование); контроль эрадикации не ранее чем через 4 нед после окончания курса ЭТ; пу-

### Сведения об авторах:

Кучерявый Юрий Александрович – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0001-7760-2091

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, засл. врач РФ, засл. деятель науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

### Контактная информация:

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. Тел.: 8 (495) 609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

бликации с подробной описательной статистикой по эффективности и/или безопасности, позволяющей включить результирующие данные в метаанализ. В случае обнаружения дублирования результатов между двумя публикациями (из разных или одной электронной базы данных) в финальный анализ отбиралась одна.

### Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 19.5.3 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Результаты представлены в отношении шансов (ОШ) и 95 % ДИ эффективности ЭТ в сравниваемых группах. Сравнительная частота развития побочных явлений представлена в виде ОШ и 95 % ДИ. Гетерогенность между различными работами оценивалась при помощи Cochrane’s Q- и I<sup>2</sup>-критерия. При результатах  $p < 0,05$  и  $I^2 > 50$  констатировалось наличие существенной гетерогенности. Вероятность наличия публикационного смещения оценивалась при помощи построения воронкообразной диаграммы рассеяния, а также расчета теста регрессии Эггера.

## Результаты

### Поиск исследований

Поиск по электронным базам данных выявил 19 исследований для последующего анализа. Из них 9 работ исключено, так как они не являлись оригинальными (2 – обзоры, 6 – экспериментальные исследования, 1 – прочие нерелевантные работы). Отобранные 10 исследований детально анализировались на соответствие критериям включения и наличие дублирующихся данных, после чего 4 работы исключено (рис. 1). В итоге 6 оригинальных исследований включено в настоящий метаанализ (см. таблицу) [35–40].

### Характеристика отобранных исследований

В итоговый анализ включено 6 исследований (736 пациентов: 381 в группах ЭТ с масляной кислотой, 355 в группах сравнения), выполненных в Италии ( $n=1$ ) [36] и России ( $n=5$ ) [35, 37–40]. Данные по эффективности лечения получены из 5 работ [35, 37–40]. В одном из исследований [39] не оценивался профиль безопасности ЭТ.

### Исследования, включенные в метаанализ

Исследование, год	Страна	Применяемая схема ЭТ, длительность, дни	Число пациентов, n	Данные, включенные в метаанализ	
				эффективность	безопасность
Е. Nista и соавт., 2006 [36]	Италия	Тройная с рабепразолом – 7	30	Нет	Да
Л.И. Буторова и соавт., 2013 [37]	Россия	Тройная с эзомепразолом – 14	115	Да	Да
Т.А. Ильчишина, 2019 [35]	Россия	Тройная с рабепразолом – 14	98	Да	Да
Т. Свиридова и соавт., 2019 [38]	Россия	Тройная с эзомепразолом – 14	80	Да	Да
Л.И. Буторова и соавт., 2020 [39]	Россия	Тройная с рабепразолом и висмутом – 14	64	Да	Нет
М.Д. Ардатская и соавт., 2020 [40]	Россия	Тройная с рабепразолом или эзомепразолом – 14	349	Да	Да

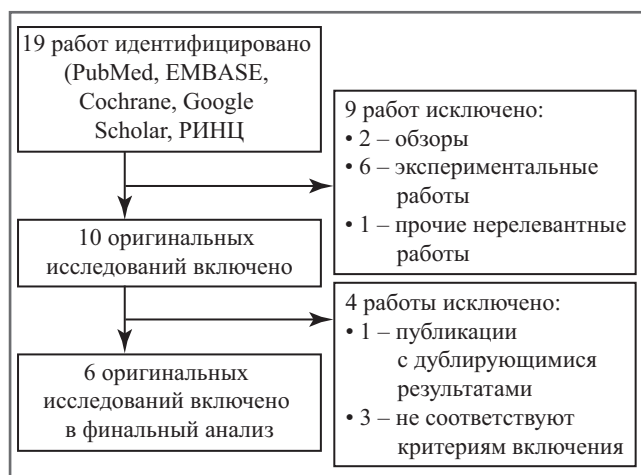


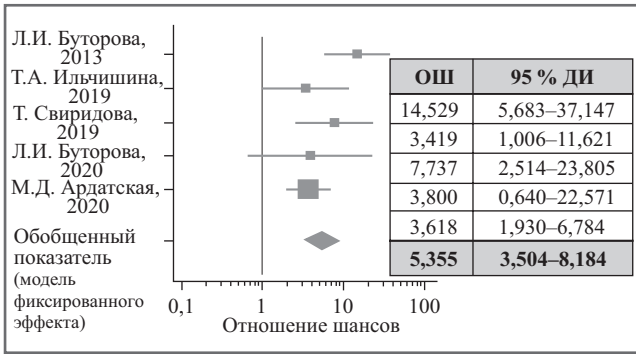
Рис. 1. CONSORT-диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований

Во всех работах в качестве схемы ЭТ применялась стандартная тройная терапия с рабепразолом или эзомепразолом, в одной из работ длительность лечения составила 7 дней [36], в остальных – 14 [35, 37–40].

### Эффективность

Эффективность эрадикации оценивалась в 5 включенных контролируемых исследованиях с участием 706 пациентов (363 в группах ЭТ с масляной кислотой, 343 в группах сравнения). Обобщенная эффективность эрадикации в группах с масляной кислотой составила 90,23 % (95 % ДИ 86,734–93,069), тогда как в группах сравнения – 65,69 % (95 % ДИ 60,441–70,669). Метаанализ показал, что добавление масляной кислоты в схемы ЭТ достоверно повышает эффективность эрадикации (ОШ 5,355, 95 % ДИ 3,504–8,184;  $p < 0,001$ ). Значимой гетерогенности между результатами исследований не выявлено ( $p=0,1408$ ;  $I^2=42,1$  %), поэтому при результирующем анализе использовалась модель фиксированных эффектов (рис. 2).

Вероятность наличия публикационного смещения оценена при помощи построения воронкообразной диаграммы рассеяния, а также расчета теста регрессии Эггера. При визуальном анализе воронкообразного графика (рис. 3)



**Рис. 2.** Форест-диаграмма, демонстрирующая ОШ и 95 % ДИ эффективности включения масляной кислоты в схемы ЭТ

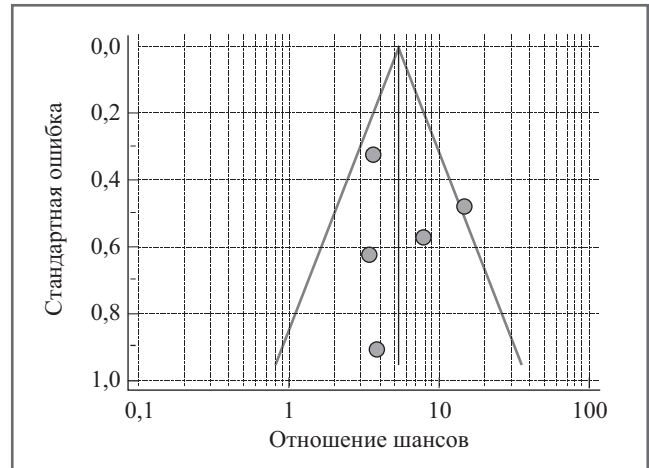
выраженной асимметрии не выявлено. Помимо этого значимое публикационное смещение исключено по результатам теста регрессии Эггера ( $p=0,7617$ ).

**Безопасность**

Нами оценивалась частота развития таких побочных явлений, как вздутие живота и диарея (частота стула более 3 раз в сутки) через неделю после начала терапии в сравниваемых группах. Метаанализ показал, что добавление масляной кислоты в схемы ЭТ достоверно снижает риск развития диареи (ОШ 0,225, 95 % ДИ 0,0923–0,549;  $p=0,001$ ;  $I^2=34,21\%$ ) и вздутия живота (ОШ 0,357, 95 % ДИ 0,155–0,818;  $p=0,015$ ;  $I^2=80,13\%$ ) к концу 1-й недели лечения. Отдельно мы оценили риск развития горечи во рту на фоне ЭТ, который анализировался в трех работах [35, 39, 40]. Так, добавление масляной кислоты в схемы ЭТ способствовало снижению риску этого побочного явления к концу 1-й недели лечения без статистической значимости (ОШ 0,454, 95 % ДИ 0,161–1,278;  $p=0,135$ ;  $I^2=79,33\%$ ), однако при анализе результатов через 2 нед от начала ЭТ результаты приобретают статическую достоверность (ОШ 0,30, 95 % ДИ 0,107–0,842;  $p=0,022$ ;  $I^2=80,29\%$ ).

**Обсуждение**

На сегодняшний день в клинической практике в качестве ЭТ инфекции *H. pylori* используется сочетание ингибиторов протонной помпы с антибактериальными препаратами [16]. Однако, как показывают последние крупные метаанализы, частота неэффективного лечения при использовании данной комбинации составляет около 25–30 % [13, 14, 17]. Во многом это определено ростом количества резистентных штаммов микроорганизма в популяции [17, 41]. Помимо этого частота развития побочных явлений на фоне применения классических схем ЭТ высока и колеблется от 21 до 30 %, что существенно негативно влияет на комплаентность пациентов лечению [15]. Учитывая отсутствие принципиально новых препаратов для лечения инфекции *H. pylori*, особую актуальность приобретают аспекты оптимизации существующих схем эрадикации [17, 18]. Достаточно перспективным представляется включение масляной кислоты в состав схем ЭТ. Экспериментальные данные свидетельствуют, что масляная кислота и ее производные способны ингибировать рост *H. pylori* и оказывать деструктивное действие на клеточную оболочку микроорганизма [30, 31]. В свою очередь, в некоторых клинических исследованиях отмечено, что сочетанное применение масляной кислоты



**Рис. 3.** Воронкообразная диаграмма рассеяния для оценки вероятности наличия публикационного смещения при оценке эффективности включения масляной кислоты в схемы ЭТ

со стандартной тройной схемой ЭТ приводит к повышению комплаентности пациентов лечению за счет улучшения профиля безопасности терапии [34, 35].

Настоящий метаанализ, объединивший результаты 6 контролируемых исследований, продемонстрировал, что добавление масляной кислоты в схемы ЭТ достоверно повышает эффективность эрадикации (ОШ 5,355, 95 % ДИ 3,504–8,184;  $p<0,001$ ), а также снижает риск развития диареи (ОШ 0,225, 95 % ДИ 0,0923–0,549;  $p=0,001$ ) и вздутия живота (ОШ 0,357, 95 % ДИ 0,155–0,818;  $p=0,015$ ) к концу 1-й недели лечения. Таким образом, по всей видимости, увеличение эффективности эрадикации *H. pylori* при включении в состав схем ЭТ масляной кислоты в первую очередь обусловлено повышением комплаентности пациентов лечению за счет улучшения профиля безопасности терапии. Действительно, многими авторами отсутствие комплаентности рассматривается как главная причина неэффективности ЭТ при чувствительных к назначенным антибактериальным препаратам штаммах *H. pylori* [39, 42–44]. Вместе с тем тенденция к повышению этого показателя отмечена в ряде исследований при включении масляной кислоты в состав схем ЭТ, что коррелировало со снижением частоты побочных явлений [34, 35, 39, 40]. Важно отметить, что одним из ключевых механизмов развития диареи и ассоциированных проявлений (вздутие и дискомфорт в животе, флатуленция) на фоне антибактериальной терапии является снижение количества и видового разнообразия бактерий, образующих масляную кислоту, – бутиратпродуцирующих бактерий [39, 45]. Это еще раз актуализирует целесообразность применения масляной кислоты в рамках ЭТ.

Одним из частых побочных явлений ЭТ с применением кларитромицина у пациентов с функциональными билиарными расстройствами остается горечь во рту [18, 40]. Настоящий метаанализ показал, что добавление масляной кислоты в схемы ЭТ способствовало снижению риска горечи во рту к концу 2-й недели лечения (ОШ 0,3, 95 % ДИ 0,107–0,842;  $p=0,022$ ;  $I^2=80,29\%$ ). Эффективность масляной кислоты в данном случае, по всей видимости, реализуется путем бутиратзависимой стимуляции выработки колоноцитами глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1),



который, в свою очередь, способствует релаксации сфинктера Одди и снижению давления в полости двенадцатиперстной кишки, нормализуя функцию билиарной системы [40, 46, 47].

Отдельно стоит отметить, что во всех исследованиях, включенных в данный метаанализ, в качестве препарата масляной кислоты использовался Закофальк (Др. Фальк Фарма ГмбХ, Германия). Активность масляной кислоты в препарате Закофальк усиливается присутствием инулина, который обладает способностью стимулировать рост физиологической кишечной флоры и вносит свой вклад в эндогенную продукцию масляной кислоты [48]. Такое взаимное потенцирование пребиотических эффектов особенно актуально, учитывая тот факт, что ЭТ приводит к дисбиотическим изменениям микробиома кишечника, уменьшая абсолютное количество представителей *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, а также бутиратпродуцирующих микроорганизмов [25, 26].

В метаанализе имеется несколько недостатков. В частности, включенные в анализ контролируемые исследования проведены только в двух странах (Италия и Россия). Помимо

этого имеется гетерогенность между включенными исследованиями, заключающаяся в различных ингибиторах протонной помпы, используемых в схемах ЭТ, а также в длительности проводимого лечения. Вместе с тем, учитывая достаточно гомогенный дизайн проанализированных исследований и однородность полученных авторами результатов, можно сделать вывод о высокой достоверности этих находок.

## Заключение

Таким образом, настоящий метаанализ продемонстрировал, что включение масляной кислоты в схемы ЭТ инфекции *H. pylori* значительно увеличивает эффективность лечения и способствует снижению частоты побочных явлений (диарея, вздутие живота, горечь во рту). По всей видимости, увеличение эффективности эрадикации обусловлено повышением комплаентности пациентов лечению за счет улучшения профиля безопасности терапии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. *Клин. мед.* 2013;91(8):4-12 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, et al. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection. *Klin. Med.* 2013;91(8):4-12 (In Russ.)]
2. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Edited by Mark Feldman, LS Friedman, LJ Brandt. 11th ed. 2020.
3. Zamani M, Ebrahimtabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):868-76. doi: 10.1111/apt.14561
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
5. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology.* 2016;151(1):51-69. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006
6. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):212-39. doi: 10.1038/ajg.2016.563
7. Lee YC, Chen TH, Chiu HM, et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut.* 2013;62(5):676-82. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302240
8. Kong YJ, Yi HG, Dai JC, Wei MX. Histological changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(19):5903-11. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5903
9. Khan MY, Aslam A, Mihali AB, et al. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in preventing metachronous gastric cancer and neoplastic lesions. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020;32(6):686-94. doi: 10.1097/MEG.0000000000001740
10. Malfertheiner P, Venerito M, Schulz C. *Helicobacter pylori* Infection: New Facts in Clinical Management. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018;16(4):605-15. doi: 10.1007/s11938-018-0209-8
11. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций. *Терапевтический архив.* 2014;86(3):94-9 [Maev IV, Kucheryaviy YuA, Andreev DN, Barkalova EV. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: review of world trends. *Therapeutic Archive.* 2014;86(3):94-9 (In Russ.)]. <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31492>
12. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив.* 2017;89(8):5-12 [Maev IV, Andreev DN. Molecular genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Therapeutic Archive.* 2017;89(8):5-12 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20178985-12
13. Murata M, Sugimoto M, Mizuno H, et al. Clarithromycin Versus Metronidazole in First-Line *Helicobacter Pylori* Triple Eradication Therapy Based on Resistance to Antimicrobial Agents: Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020;9(2). pii: E543. doi: 10.3390/jcm9020543
14. Li B, Lan X, Wang L, et al. Proton-pump inhibitor and amoxicillin-based triple therapy containing clarithromycin versus metronidazole for *Helicobacter pylori*: A meta-analysis. *Microb Pathog.* 2020;142:104075. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104075
15. Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. Version 2. *BMJ.* 2015;351:h4052. doi: 10.1136/bmj.h4052
16. Safavi M, Sabourian R, Foroumadi A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current and future insights. *World J Clin Cases.* 2016;4(1):5-19. doi: 10.12998/wjcc.v4.i1.5
17. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter.* 2017;22(4). doi: 10.1111/hel.12392
18. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Терапевтический архив.* 2017;89(2):84-90 [Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Possibilities for optimization of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in modern clinical practice. *Therapeutic Archive.* 2017;89(2):84-90 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789284-90
19. Kamiya S, Yonezawa H, Osaki T. Role of Probiotics in Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1149:243-55. doi: 10.1007/5584\_2019\_369

20. Ji J, Yang H. Using Probiotics as Supplementation for Helicobacter pylori Antibiotic Therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3). pii: E1136. doi: 10.3390/ijms21031136
21. Андреев Д.Н., Маев И.В., Самсонов А.А. Значение пробиотиков в рамках оптимизации эффективности и безопасности эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori. *Мед. Совет.* 2020;5:9-16 [Andreev DN, Maev IV, Samsonov AA. The importance of probiotics in optimizing the efficacy and safety of Helicobacter pylori infection eradication therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;5:9-16 (In Russ.)]. doi:10.21518/2079-701X-2020-5-9-16
22. Yu M, Zhang R, Ni P, et al. 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
23. Fang HR, Zhang GQ, Cheng JY, Li ZY. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for Helicobacter pylori infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr.* 2019;178(1):7-16. doi: 10.1007/s00431-018-3282-z
24. Shi X, Zhang J, Mo L, et al. Efficacy and safety of probiotics in eradicating Helicobacter pylori: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(15):e15180. doi: 10.1097/MD.00000000000015180
25. Myllyluoma E, Ahlroos T, Veijola L, et al. Effects of anti-Helicobacter pylori treatment and probiotic supplementation on intestinal microbiota. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;29(1):66-72. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.08.034
26. Ye Q, Shao X, Shen R, et al. Changes in the human gut microbiota composition caused by Helicobacter pylori eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2020:e12713. doi: 10.1111/hel.12713
27. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol.* 2017;19(1):29-41. doi: 10.1111/1462-2920.13589
28. Leonel AJ, Alvarez-Leite JI. Butyrate: implications for intestinal function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15(5):474-9. doi: 10.1097/MCO.0b013e32835665fa
29. Cushing K, Alvarado DM, Ciorba MA. Butyrate and Mucosal Inflammation: New Scientific Evidence Supports Clinical Observation. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015;6(8):e108. doi: 10.1038/ctg.2015.34
30. Yonezawa H, Osaki T, Hanawa T, et al. Destructive effects of butyrate on the cell envelope of Helicobacter pylori. *J Med Microbiol.* 2012 Apr;61(Pt 4):582-9. doi: 10.1099/jmm.0.039040-0
31. Lo CY, Cheng HL, Hsu JL, et al. The antimicrobial activities of phenylbutyrates against Helicobacter pylori. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2013;61(6):604-10. doi: 10.1248/cpb.c12-00857
32. Shimbo I, Yamaguchi T, Odaka T, et al. Effect of Clostridium butyricum on fecal flora in Helicobacter pylori eradication therapy. *World J Gastroenterol.* 2005 Dec 21;11(47):7520-4. doi: 10.3748/wjg.v11.i47.7520
33. Imase K, Takahashi M, Tanaka A, et al. Efficacy of Clostridium butyricum preparation concomitantly with Helicobacter pylori eradication therapy in relation to changes in the intestinal microbiota. *Microbiol Immunol.* 2008;52(3):156-61. doi: 10.1111/j.1348-0421.2008.00026.x
34. Авалуева Е., Сказываева Е., Бакулин И., Ситкин С. Повышение комплаентности при эрадикационной терапии хронического Нр-ассоциированного гастрита. *Врач.* 2018;29(12):9-13 [Avalueva E, Skazazayeva E, Bakulin I, Sitkin S. Increased compliance with eradication therapy of chronic Hp-associated gastritis. *Doctor.* 2018;29(12):9-13 (In Russ.)] doi: 10.29296/25877305-2018-12-02
35. Ильчишина Т.А. Комплаенс при эрадикации Helicobacter pylori: современные подходы к повышению приверженности и результаты собственного исследования. *Лечащий врач.* 2019;5:71-5 [Ilchishina T.A. Compliance with the eradication of Helicobacter pylori: modern approaches to increasing commitment and the results of our own research. *Attending doctor.* 2019;5:71-5 (In Russ.)]
36. Nista EC, Candelli M, Finizio R, et al. Effect of butyric acid and inulin supplementation on side effects of anti-H. pylori therapy: Preliminary data. *Digest Liver Dis.* 2006;38(S1):S72. doi: 10.1016/S1590-8658(06)80187-8
37. Буторова Л.И., Плавник Т.А., Кадникова Н.Г., Рекель С.Р. Значение дисбиотических нарушений толстой кишки в патогенезе Helicobacter pylori-ассоциированных заболеваний гастроудоденальной зоны. Роль пребиотиков в повышении эффективности антихеликобактерной терапии. *Лечащий врач.* 2013;3:92-6 [Butorova LI, Plavnik TA, Kadnikova NG, Rekel SR. The importance of dysbiotic disorders of the colon in the pathogenesis of Helicobacter pylori-associated diseases of the gastroduodenal zone. The role of prebiotics in increasing the effectiveness of anti-Helicobacter pylori therapy. *Attending doctor.* 2013;3:92-6 (In Russ.)]
38. Свиридова Т., Алексеев Н., Ольховик И., Астахова А. Роль масляной кислоты и инулина в повышении эффективности и переносимости эрадикационной терапии. *Врач.* 2019;5:40-6 [Sviridova T, Alekseev N, Olkhovik I, Astakhova A. The role of butyric acid and inulin in increasing the effectiveness and tolerance of eradication therapy. *Doctor.* 2019;5:40-6 (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2019-05-07
39. Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А. и др. Сравнение клинико-метаболической эффективности пре- и пробиотиков при проведении оптимизированных протоколов эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori. *Терапевтический архив.* 2020;92(4):64-9 [Butorova LI, Ardatskaya MD, Osadchuk MA, et al. Comparison of clinical-metabolic efficacy of pre- and probiotics in the conducted optimized protocols of eradication therapy of Helicobacter pylori infection. *Therapeutic Archive.* 2020;92(4):64-9 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.04.000647
40. Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Буторова Л.И. и др. Повышение эффективности эрадикационной терапии H. pylori: фокус на приверженность пациентов и безопасность лечения. *Лечащий врач.* 2020;23(11) [Ardatskaya MD, Topchiy TB, Butorova LI, et al. Improving the effectiveness of H. pylori eradication therapy: focus on patient compliance and treatment safety. *Attending doctor.* 2020;23(11): (In Russ.)]. doi: 10.26295/OS.2020.xx.xx.xxx
41. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(4):514-33. doi: 10.1111/apt.13497
42. Hudson N, Brydon WG, Eastwood MA, et al. Successful Helicobacter pylori eradication incorporating a one-week antibiotic regimen. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9(1):47-50. doi: 10.1111/j.1365-2036.1995.tb00350.x
43. Maev IV, Andreev DN, Kucheryaviy YuA, Dicheva DT. Host factors influencing the eradication rate of Helicobacter pylori. *World Applied Sci J.* 2014;30:134-40. doi: 10.5829/idosi.wasj.2014.30.mett.61
44. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Причины неэффективности антихеликобактерной терапии. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2013;6:62-72 [Maev IV, Kucheryaviy YA, Andreev DN. Causes of inefficiency of anti-Helicobacter pylori therapy. *Rus J Gastroenterol Hepatol* 2013;23:62-72 (In Russ.)]
45. Li L, Zhou X, Xiao S, et al. The Effect of Helicobacter pylori Eradication on the Gastrointestinal Microbiota in Patients with Duodenal Ulcer. *J Gastrointest Liver Dis.* 2016;25(2):139-46. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.252.hpe
46. Yadav H, Lee JH, Lloyd J, et al. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *J Biol Chem.* 2013 Aug 30;288(35):25088-97. doi: 10.1074/jbc.M113.452516
47. Roshanravan N, Mahdavi R, Alizadeh E, et al. Effect of Butyrate and Inulin Supplementation on Glycemic Status, Lipid Profile and Glucagon-Like Peptide 1 Level in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Horm Metab Res.* 2017;49(11):886-91. doi: 10.1055/s-0043-119089
48. Fu X, Liu Z, Zhu C, et al. Nondigestible carbohydrates, butyrate, and butyrate-producing bacteria. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(Suppl.):S130-S152. doi: 10.1080/10408398.2018.1542587

Поступила 05.10.20