

Сравнение клинико-метаболической эффективности пре- и пробиотиков при проведении оптимизированных протоколов эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*

Л.И. Буторова¹, М.Д. Ардатская², М.А. Осадчук¹, Н.Г. Кадникова³, Е.И. Лукьянова⁴, Р.Г. Плавник⁵,
Е.В. Саютина¹, Т.Б. Топчий², Е.М. Туаева¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

³ФГБУЗ «Центральная клиническая больница восстановительного лечения» ФМБА России, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Городская поликлиника №201» Департамента здравоохранения г. Москвы, Зеленоград, Россия;

⁵ООО «ИЗОКАРБ», Москва, Россия

Резюме

Низкая комплаентность пациентов из-за развития нежелательных явлений в виде антибиотикоассоциированной диареи (ААД) рассматривается как главная причина неудачи эрадикации оптимизированных схем антихеликобактерной терапии. Ключевым механизмом развития ААД является снижение количества и видового разнообразия бактерий, образующих масляную кислоту.

Цель. Изучение сравнительного влияния на клиническую эффективность эрадикационной терапии (ЭТ) инфекции *Helicobacter pylori* и метаболические изменения микробиоты толстой кишки после дополнительного включения в оптимизированную схему лечения комбинированного пребиотика Закофальк® (инулин + бутират) с пробиотиками (лакто- и бифидобактерии в количестве не менее 10¹⁷ КОЕ).

Материалы и методы. Обследованы 120 пациентов с хроническими гастродуоденальными заболеваниями и инфицированных *H. pylori*. Проводился сравнительный анализ влияния комбинированного пребиотика и лакто-бифидосодержащих пробиотиков на повышение эффективности оптимизированной схемы ЭТ и улучшение ее переносимости, воздействия на количественное и качественное содержание короткоцепочных жирных кислот (КЖК) в кале. Успешность эрадикации контролировалась ¹³С-уреазным дыхательным тестом.

Результаты. Согласно результатам исследования в рандомизированных группах больных отличный процент эрадикации (95%) достигнут у пациентов, проводивших ЭТ с добавлением пребиотика Закофальк®. У этой же группы больных отмечены увеличение абсолютного содержания КЖК и достоверное повышение концентрации масляной кислоты. В группе пациентов, получавших ЭТ с добавлением пробиотиков, достигнут приемлемый уровень эрадикации (85,7%), но не установлено изменений КЖК, свидетельствующих о повышении численности или активности бутиратпродуцирующей флоры. У пациентов, проводивших ЭТ без добавления пре- или пробиотиков, не достигнут «целевой» процент успешной эрадикации (83,3%), выявлено достоверное количественное уменьшение КЖК со значительным понижением доли масляной кислоты.

Заключение. Включение Закофалька® в схему ЭТ, по сравнению с пробиотиками, достоверно повышает вероятность успешной эрадикации, более эффективно восстанавливает метаболический потенциал микробиоты, предупреждает развитие ААД.

Ключевые слова: эрадикация, пребиотики, пробиотики, антибиотикоассоциированная диарея, короткоцепочные жирные кислоты, масляная кислота.

Для цитирования: 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):

Comparison of clinical-metabolic efficacy of pre- and probiotics in the conducted optimized protocols of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection

Ludmila I. Butorova¹, Maria D. Ardatskaya², Mikhail A. Osadchuk¹, Natalia G. Kadnikova³, Elena I. Lukianova⁴,
Roman G. Plavnik⁵, Elena V. Sayutina¹, Tatiana B. Topchiy², Elena M. Tuayeva¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

³Central Clinical Hospital for Rehabilitation Treatment, Moscow, Russia;

⁴City Polyclinic №201, Zelenograd, Russia;

⁵ISOCARB LLC, Moscow, Russia

Low patient compliance due to the development of adverse events in the form of antibiotic-associated diarrhea (AAD) is considered as the main reason for the failure of the eradication of optimized anti-*Helicobacter* therapy regimens. A key mechanism for the development of AAD is to reduce the number and species diversity of bacteria that form butyric acid.

Aim. The purpose of this study was to study the comparative effect on the clinical effectiveness of eradication therapy (ET) of *Helicobacter pylori* infection and metabolic changes in the colon microbiota of additional inclusion in the optimized treatment regimen of the combined prebiotic Zakofalk® (inulin + butyrate) with probiotics (lacto- and bifidobacteria in an amount of at least 10¹⁷ CFU).

Materials and methods. 120 patients with chronic gastroduodenal diseases and infected *H. pylori* were examined. A comparative analysis of the effect of a combined prebiotic and lacto-bifid-containing probiotics on improving the effectiveness of the optimized ET scheme and improving its tolerability, as well as on the quantitative and qualitative content of short-chain fatty acids (SCFA) in feces. The success of eradication was controlled by a ¹³C urease breath test.

Results. According to the results of the study in randomized groups of patients, an excellent percentage of eradication (95%) was achieved in patients who performed ET with the addition of the prebiotic Zakofalk®. In the same group of patients, there was an increase in the absolute content of SCFA and a significant increase in the concentration of butyric acid. In the group of patients who received ET with the

addition of probiotics, an acceptable level of eradication was achieved (85.7%), but no changes in SFA were found indicating an increase in the number or activity of the butyrate-producing flora. Patients who performed ET without the addition of pre-probiotics did not achieve the "target" percentage of successful eradication (83.3%), and a significant quantitative decrease in SFA was found with a significant decrease in the proportion of butyric acid.

Conclusion. The inclusion of Zakofalk® in the ET scheme, in comparison with probiotics, significantly increases the probability of successful eradication, more effectively restores the metabolic potential of the microbiota, and prevents the development of AAD.

Keywords: eradication, prebiotics, probiotics, antibiotic-associated diarrhea, short-chain fatty acids, butyric acid.

For citation: Butorova L.I., Ardatskaya M.D., Osadchuk M.A., 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):

АБС – абдоминальный болевой синдром

АИ – анаэробные индексы

ДиС – диспепсический синдром

ДС – диарейный синдром

КС – констипационный синдром

ИААД – идиопатическая антибиотикоассоциированная диарея

КЖК – короткоцепочные жирные кислоты

НЯ – нежелательные явления

РС – рефлюксный синдром

C2 – уксусная кислота

C3 – пропионовая кислота

C4 – масляная кислота

ХГДЗ – хронические гастроуденальные заболевания

ЭТ – эрадикационная терапия

¹³C-УДТ – ¹³C-уреазный дыхательный тест

GSRs (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) – шкала оценки желудочно-кишечных симптомов

Снижение эффективности стандартных протоколов эрадикационной терапии (ЭТ) инфекции *Helicobacter pylori* определяет актуальность разработок универсальных мер, позволяющих оптимизировать классические схемы лечения.

В соответствии с международным консенсусом Маастрихт V (2015 г.), рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых (2018 г.) основными методами оптимизации ЭТ являются:

- 1) пролонгация схем лечения до 14 дней (на 3–5%);
- 2) применение ингибиторов протонной помпы в удвоенной (по сравнению со стандартной) дозе с предпочтительным выбором рабепразола или эзомепразола (на 8%);
- 3) добавление четвертым компонентом висмута трикалия дицитрата (на 10–20%);
- 4) использование калий-конкурентных блокаторов кислотопродукции (на 4,0%);
- 5) применение ребамипида (на 11,9%);
- 6) назначение пробиотиков (на 8,1–13%);
- 7) повышение «приверженности» пациента [1, 2].

Отсутствие комплаентности рассматривается как главная причина неудачи антихеликобактерной терапии при чувствительных к назначенным антибиотикам штаммам *H. pylori* и ведет к возникновению их антибиотикорезистентности [3].

Среди множества факторов, влияющих на снижение приверженности пациентов ЭТ и досрочному прекращению лечения, наибольшее значение имеют нежелательные явления (НЯ) антибиотиков на микробиоту желудочно-кишечного тракта. Самые частые НЯ антихеликобактерной терапии, согласно Кокрановскому метаанализу [4], – это идиопатическая (т.е. без установления конкретного возбудителя) антибиотикоассоциированная диарея (ИААД), металлический привкус во рту, абдоминальная боль, тошнота и рвота, головная боль, стоматит, кожная сыпь, зуд, глоссит, вздутие живота, астения, анорексия, головокружение, сухость во рту. Негативное воздействие антибактериальных средств на микрофлору желудочно-кишечного тракта приводит, в первую очередь, к снижению количества облигатных анаэробов, продуцентов короткоцепочных жирных кислот (КЖК) в толстой кишке [5]. Установлено, что уменьшение пула бутиратсинтезирующих бактерий происходит уже ко 2-му дню ЭТ [6–8]. Это инициирует цепь патогенетических событий (нарушение метаболизма углеводов, уменьшение абсорбции воды и электролитов, повреждение мукозного слоя слизистой оболочки в условиях энергодефицита, повышение проницаемости эпителиального барьера, сенситизация висцеральных ноцицепторов, стимуляция моторики), приводящих к нарушению функций кишечника. Доказано, что именно бутират-дефицитное состояние, развивающееся при антибиотикотерапии, является универсальным патогенетическим механизмом ИААД [9].

В рекомендациях по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* – Маастрихт IV (2012 г.) впервые официально предложено использовать пробиотики, содержащие лактобактерии и/или бифидобактерии, в качестве адьювантной

Сведения об авторах:

Ардатская Мария Дмитриевна – д.м.н., проф. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ; ORCID: 0000-0001-8150-307X

Осадчук Михаил Алексеевич – д.м.н., зав. каф. поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); ORCID: 0000-0003-0485-6802

Кадникова Наталья Григорьевна – зав. отд-нием, врач-гастроэнтеролог ФГБУЗ ЦКБВЛ; ORCID: 0000-0002-8228-0522

Лукьянова Елена Ивановна – врач-гастроэнтеролог высшей квалификационной категории, внештат. специалист, гастроэнтеролог Зеленоградского округа Москвы, ГБУЗ «ГП №201»; ORCID: 0000-0002-4989-9964

Плавник Роман Генрихович – к.м.н., зам. ген. дир. по науке и внедрению ООО «ИЗОКАРБ»; ORCID: 0000-0001-5448-8812; SPIN-код: 9614-1127

Саятина Елена Витальевна – к.м.н., ассистент каф. поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-9611-5096

Топчий Татьяна Борисовна – к.м.н., доц. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. ORCID: 0000-0003-4491- 881X

Туаева Елена Михайловна – к.м.н., ассистент каф. поликлинической терапии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-6542-2277

Контактная информация:

Буторова Людмила Ивановна – к.м.н., доц. каф. поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(926)185-36-80; e-mail: ludmilabutorova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4689-2844.

терапии при проведении эрадикации за счет их способности поддерживать в кишке нормальный микробиоциноз, уменьшать частоту НЯ и повышать вероятность эффективности эрадикации [10]. Но в то же время во всех исследованиях акцентируется внимание на то, что метаболические эффекты и антихеликобактерное действие пробиотиков носят подчеркнуто выраженные штаммовый и дозоспецифичный характеры. В практической работе трудно ориентироваться, какие именно пробиотические препараты содержат достаточную концентрацию штаммов микроорганизмов рода *Lactobacillus* spp. и/или *Bifidobacterium* spp., способных достоверно потенцировать эффективность ЭТ.

Учитывая значительный вклад бутиратпродуцирующей микрофлоры в регуляцию физиологических процессов в кишечнике, логично включение в схемы оптимизированной ЭТ комбинированного препарата масляной кислоты и инулина (Закофальк® NMX) в качестве адьювантной терапии. В отличие от других известных про- и пребиотиков данный препарат осуществляет таргетную доставку действующих веществ в толстую кишку в заданном количестве, благодаря чему восполняется дефицит бутирата и поддерживается адекватный суммарный метаболический потенциал кишечного микробиома в условиях длительного применения антибиотиков. Эффективность и безопасность пребиотика Закофальк® NMX при его совместном применении с ЭТ *H. pylori* показаны в ряде как зарубежных, так и российских исследований [11–13].

Цель исследования: сравнение влияния на клиническую эффективность ЭТ инфекции *H. pylori* и метаболические изменения микробиоты толстой кишки после дополнительного включения в оптимизированные схемы лечения комбинированного пребиотика Закофальк® (инулин + бутират) с пробиотиками (лакто- и бифидобактерии в количестве не менее 10^{17} КОЕ).

Задачи

1. Сравнить влияние комбинированного пребиотика (Закофальк® NMX) и лакто-бифидосодержащих пробиотиков на улучшение клинической переносимости и повышение эффективности оптимизированных схем антихеликобактерной терапии.
2. Сопоставить частоту и выраженность НЯ при проведении оптимизированной ЭТ с включением пребиотика (Закофальк® NMX) или лакто-бифидосодержащих пробиотиков.
3. Оценить влияние пребиотика Закофальк® и лакто-бифидосодержащих пробиотиков на поддержание метаболического потенциала кишечной микробиоты методом исследования содержания КЖК (С2 – уксусная, С3 – пропионовая, С4 – масляная) в кале при проведении ЭТ.

Результаты исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ Statistica 10, Excel 2014. Абсолютные величины сравнивали с расчетом средних значений, ошибки средних, с использованием критерия Стьюдента. Для относительных величин применяли точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне $p < 0,05$.

Для сравнения средних показателей КЖК между изучаемыми группами и подтверждения их достоверности использовали линейный регрессионный анализ с вычислением доверительных интервалов угла наклона (а) и свободного члена (b) в уравнениях регрессии. Для получения количественной оценки характера и достоверности полученных данных рассчитывали множественный коэффициент детерминации R².

Материалы и методы

В открытое сравнительное контролируемое рандомизированное проспективное многоцентровое исследование были включены 120 пациентов (в возрасте от 20 до 65 лет), страдающих хроническими гастродуоденальными заболеваниями (ХГДЗ) и инфицированных *H. pylori*, из них: у 35 – язвенная болезнь, 26 – хронический гастрит, 28 – функциональная диспепсия, 31 – гастропатия, вызванная приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Из исследования исключены лица, имеющие тяжелую сопутствующую патологию, проводившие ранее ЭТ и/или принимавшие в ближайшие 6 мес антибиотики.

ХГДЗ диагностировались согласно стандартам обследования с привлечением специальных методов: эзофагогастродуоденоскопии, взятия биопсии слизистой желудка с гистологическим исследованием. Морфологическое исследование гастробиоптатов проводилось с учетом рекомендаций модифицированной Сиднейской классификации хронического гастрита.

Инфицированность *H. pylori* определяли уреазным тестом (в биоптатах минимум из двух мест – тела и антрума желудка) и/или ¹³C-уреазным дыхательным тестом (¹³C-УДТ), контроль за эрадикацией *H. pylori* осуществлялся через 1 мес после окончания лечения ¹³C-УДТ [14].

Пациентам, включенным в исследование, проводилась оптимизированная 4-компонентная схема ЭТ длительностью 14 дней: рабепразол – 20 мг 2 раза в день, амоксициллин – 1000 мг 2 раза в день, кларитромицин – 500 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат – 240 мг 2 раза в день.

Исходя из задач исследования пациенты рандомизированы на 3 группы по 40 человек: больным 1-й группы назначены ЭТ + Закофальк® 500 мг, 2-й – ЭТ + пробиотик (соответственно инструкции), 3-й (контрольной) – ЭТ без добавления пре- или пробиотиков.

Для оценки переносимости ЭТ использовалась методика оценки гастроэнтерологических жалоб в начале и по завершении ЭТ по системе GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) [15]. Суть методики заключается в опросе больных, 15 вопросов по 5 синдромальным шкалам: диарейный (ДС), диспепсический (ДиС), констипационный (КС), рефлюксный (РС), абдоминальный болевой синдром (АБС). Показатели шкал колеблются от 1 до 7, более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам и более низкому качеству жизни. Индивидуальная оценка пациента по синдромам: ДС – min балл = 3, max балл = 21 (11, 12, 14-й вопросы); ДиС – min балл = 4, max балл = 28 (6–9-й вопросы), ЗС – min балл = 3, max балл = 21 (10, 13, 15-й вопросы), АБС – min балл = 2, max балл = 14 (1, 4-й вопросы), РС – min балл = 3, max балл = 21 (2, 3, 5-й вопросы). Общий min балл = 15, общий max балл = 105 для каждого пациента. Для суммарной оценки жалоб баллы разных шкал суммировались.

С целью сравнительной оценки влияния трех вариантов ЭТ на метаболический потенциал кишечной микробиоты методом ГЖХ-анализа исследовано количественное и качественное содержание КЖК в кале до начала и после завершения ЭТ (в том числе и досрочном). Проводились изучение абсолютного содержания КЖК, профилей С2–С4 (т.е. относительного содержания отдельной кислоты в суммарном содержании С2–С4-кислот), вносящих основной вклад в общий пул КЖК, и расчет значений анаэробных индексов (АИ), отображающих окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды.

Таблица 1. Оценка динамики клинической эффективности различных схем ЭТ

В баллах	1-я группа (ЭТ + Закофальк®), n=40		2-я группа (ЭТ + пробиотик), n=40		3-я группа (контрольная), n=40	
	исходно	завершение лечения	исходно	завершение лечения	исходно	завершение лечения
ДС min = 120, max = 840	142	120*	146	135	140	210*
ДиС min = 160, max = 1120	256	164*	250	278	264	324*
КС min = 120, max = 840	164	123	170	130	168	120*
АБС min = 80, max = 560	146	80*	160	110*	144	80*
РС min = 120, max = 840	158	128*	152	140	154	120*
Общий балл min = 600, max = 4200	866	615*	878	793*	870	854

*Достоверность различий с исходными показателями в каждой группе ($p < 0,05$).

Таблица 2. Оценка комплаентности пациентов и причин досрочного прекращения ЭТ

Оцениваемый параметр	1-я группа, n=40	2-я группа, n=40	3-я группа, n=40
Завершили 14-дневный курс ЭТ	40 (100%)	35 (87,5%)	24 (60%)
Досрочное завершение ЭТ	0	5 (12,5%)	16 (40%)
Причина досрочного завершения ЭТ:			
ДС	–	4	14
ДиС	–	1	2

Таблица 3. Оценка эффективности ЭТ

Число пациентов, завершивших ЭТ (n)	Число пациентов с эффективной эрадикацией по данным ¹³ С-УДТ, n (%)	Критерий эффективности [15]
1-я группа, n=40*	38 (95,0)*	Отличный
2-я группа, n=35	30 (85,7)	Приемлемый
3-я группа, n=24*	20 (83,3)*	Неприемлемый
n=99	88 (88,9)	Приемлемый

*Достоверность различий между 1 и 3-й группами ($p < 0,05$).

Результаты

По завершении ЭТ выявлено улучшение симптоматики ХГДЗ (табл. 1), общий показатель GSRS по отношению к исходному значению достоверно уменьшился у пациентов всех 3 групп, но более выражено (на 251 балл) у пациентов 1-й группы. У пациентов этой же группы по окончании ЭТ выявлено минимальное количество баллов по ДС (120) и АБС (80).

По сравнению с 1-й группой у пациентов 2-й группы общий групповой балл в конце лечения снизился достоверно меньше (на 85 пунктов), при этом оценка ДиС повысилась на 28 баллов по отношению к исходному показателю. Во 2-й группе ни по одному из показателей GSRS не зафиксировано минимального количества баллов.

У пациентов 3-й группы (контрольной), несмотря на то, что по 3 синдромам (КС, АБС, РС) по завершении ЭТ отмечено минимальное количество баллов по шкале GSRS, общий групповой балл достоверно не снизился. У этой группы больных выявлено увеличение тяжести ДС (на 70) и ДиС (на 60) баллов.

Завершили ЭТ 99 (82,5%) человек. Достоверно более высокая приверженность лечению отмечена в 1-й группе, ни один из пациентов, принимавших дополнительно к ЭТ Закофальк®, не отметил появление НЯ во время и после лечения. Усиление ДС (1-я неделя ЭТ) явилось главной причиной досрочного прекращения терапии у 18 (15%) пациентов, среди них достоверное большинство – 14 (77,78%) человек – из контрольной группы. Усиление ДиС (на 2–5-й день терапии)

как основную причину прекращения ЭТ назвали 3 пациента (табл. 2).

Общий показатель успешной эрадикации у пациентов, завершивших лечение, составил 88,9% (табл. 3), со статистически достоверными различиями ($p < 0,05$) между 1-й группой (95,0%), 2-й (85,7%) и 3-й (83,3%).

Результаты сравнительного исследования общего абсолютного содержания КЖК, абсолютного и относительного содержания С2–С4-кислот; значений АИ в кале у обследованных пациентов исходно и на фоне ЭТ представлены в табл. 4.

Установлено, что у пациентов с ХГДЗ, инфицированных *H. pylori*, еще до проведения ЭТ отмечается снижение абсолютного содержания КЖК в 1,7 раза (с $9,42 \pm 2,01$ до $5,64 \pm 2,85$ мг/г). При расчете профилей С2–С4 до ЭТ значимых изменений в относительном их содержании по сравнению с нормальными показателями не выявлено, но отмечена тенденция к повышению относительного содержания уксусной и пропионовой кислот в ассоциации со снижением относительного содержания масляной кислоты. Значения АИ исходно практически не отличались от нормальных величин (АИ = $-0,560 \pm 0,045$ ед при АИ норма = $-0,576 \pm 0,012$ ед).

После завершения лечения у больных 1-й (ЭТ + Закофальк®) и 2-й группы (ЭТ + пробиотик) выявлено повышение абсолютного содержания КЖК: более выраженное у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$): до $7,87 \pm 1,89$ и $6,21 \pm 1,94$ мг/г соответственно. При этом обращает внимание достоверно более выраженное возрастание абсолютной концентрации масляной кислоты у пациентов 1-й группы до $1,44 \pm 0,21$ мг/г

Таблица 4. Результаты исследования абсолютного содержания КЖК (С2–С4), абсолютного и относительного содержания С2–С4-кислот; значений АИ у больных ХГДЗ исследуемых групп исходно и после завершения ЭТ

Группы больных	Мг/г, ед	Сумма (С2–С4) мг/г	Уксусная кислота (С2)	Пропионовая кислота (С3)	Масляная кислота (С4)	АИ, ед
Норма	Абс. (мг/г)	9,42±2,01	5,88±1,22	1,79±0,45	1,75±0,56	-0,576
	Отн. (ед)	1	0,634±0,012	0,189±0,004	0,176±0,004	(±0,012)
ХГДЗ (n=120) до ЭТ	Абс.	5,64±2,85	3,62±1,09*	1,09±0,37	0,93±0,29*	-0,560
	Отн.	1	0,641±0,044	0,194±0,030	0,165±0,024	(±0,045)
1-я группа, ЭТ + Закофальк® (n=40)	Абс.	7,87±1,89	4,92±0,71	1,51±0,25	1,44±0,21****	-0,597
	Отн.	1	0,626±0,022	0,192±0,017	0,182±0,018****	(±0,032)
2-я группа, ЭТ + пробиотики (n=40)	Абс.	6,21±1,94*	3,97±1,12*	1,25±0,36	0,98±0,26****	-0,562
	Отн.	1	0,640±0,017	0,201±0,012	0,159±0,014****	(±0,036)
3-я группа, ЭТ (n=40)	Абс.	4,32±1,45****	2,70±0,89****	0,99±0,32****	0,62±0,29****	-0,601
	Отн.	1	0,625±0,031****	0,231±0,007****	0,144±0,011****	(±0,039)**

* $p < 0,05$ – по сравнению с нормой, ** $p < 0,05$ – динамика показателей на фоне лечения, *** $p < 0,05$ – динамика показателей на фоне лечения между группами.

по сравнению со 2-й (при приеме пробиотиков) до $0,98 \pm 0,26$ мг/г ($p < 0,05$). Напротив, в 3-й группе пациентов (контрольной) отмечено снижение ($p < 0,05$) суммарного содержания С2–С4-кислот (до $4,32 \pm 1,45$ мг/г) за счет снижения абсолютных концентраций уксусной, пропионовой кислот и особенно масляной кислоты.

В профиле С2–С4-кислот у пациентов 1-й группы выявлена тенденция к снижению долей уксусной и пропионовой кислот при достоверном повышении доли масляной кислоты (до $0,182 \pm 0,018$ ед; $p < 0,05$). У пациентов 2-й группы установлена тенденция к снижению долей уксусной и масляной кислот при повышении доли пропионовой кислоты.

У пациентов 3-й группы обнаружено выраженное снижение относительного содержания уксусной и масляной кислот при повышении доли пропионовой кислоты, что выражается в смещении значений АИ в область резко отрицательных значений до $-0,601 (\pm 0,039)$ ед.

Обсуждение

В обследованной группе пациентов при проведении оптимизированной ЭТ процент успешной эрадикации составляет 88,9%, что по современным критериям считается приемлемым уровнем [16].

Согласно результатам проведенного сравнительного анализа в рандомизированных группах больных наиболее высокий процент эрадикации *H. pylori* достигнут у пациентов, проводивших 4-компонентную ЭТ с добавлением пребиотика Закофальк®. Частота эрадикации у пациентов этой группы расценена как отличная (95%).

В группе больных, получавших оптимизированную ЭТ в сочетании с пробиотиками, средняя частота эрадикации на 9,3% меньше, но в общем эффективность эрадикации можно считать приемлемой (85,7%).

У пациентов 3-й (контрольной) группы, проводивших ЭТ без добавления препаратов, корригирующих кишечную микроэкологию, не достигнут «целевой» процент успешной эрадикации (83,3%).

В результате проведенного исследования подтверждено, что в наибольшей степени негативное влияние на уровень эрадикации оказывает снижение комплаенса пациентов. В нашем исследовании 40% больных из контрольной группы и 12,5% из 2-й группы с адьювантным применением проби-

тика досрочно прекратили лечение из-за появления НЯ, в 85,7% из-за усиления ДС.

У пациентов, проводивших ЭТ без дополнительного включения пре- или пробиотиков, общий группой балл по ДС увеличился в 1,7 раза, из-за диареи 1/3 (35%) пациентов прекратили ЭТ в течение 1-й недели лечения. У 4 (10%) пациентов, принимавших в качестве адьювантной терапии пробиотики, причиной отказа от приема антибиотиков также было НЯ в виде усиления поносов 3 раза и более в сутки без патологических примесей в кале и симптомов интоксикации. Данные жалобы – наиболее частое клиническое проявление ИААД. Одним из ключевых механизмов развития ИААД является снижение количества и видового разнообразия бактерий, образующих масляную кислоту, – бутиратпродуцирующих бактерий [6].

Вероятно, высокая частота развития НЯ по типу ИААД при проведении ЭТ связана с наличием метаболического дисбиоза у пациентов с ХГДЗ, инфицированных *H. pylori*. Так, еще до проведения ЭТ у всех пациентов, включенных в исследование, выявлено: во-первых, снижение абсолютного содержания КЖК. Во-вторых, установлены изменения межпопуляционного (качественного) состава КЖК: повышение уровня уксусной и пропионовой кислот при снижении относительного содержания масляной кислоты. Изменения данных параметров связаны с активизацией ани-аэробных микроорганизмов, представителей факультативной и остаточной микрофлоры – микроорганизмов *Escherichia coli*, стрепто- и стафилококков и активизацией анаэробных микроорганизмов, в частности родов бактероидов, пропионибактерий, являющихся продуцентами данных кислот. При этом микроорганизмы, обладающие бутиратпродуцирующей активностью (фузобактерий, клостридий) находятся в дефиците или метаболически несостоятельны [17].

Результаты проведенного сравнительного исследования содержания и профиля КЖК до и после ЭТ показали, что только в группах пациентов, получавших в качестве адьювантной терапии про- или пребиотиков, на фоне лечения отмечено повышение абсолютного содержания КЖК, особенно выраженное при приеме препарата Закофальк®, что свидетельствует о повышении метаболической активности индигенной флоры. Кроме этого, необходимо отметить, что при приеме препарата Закофальк® выявлено достоверное повышение концентрации масляной кислоты, которая, как известно, ответственна за трофику и энергообеспечение

колоноцитов, обладает антидиарейным и противовоспалительным эффектами [18].

У пациентов, которые получают пробиотики, не отмечено изменения параметров КЖК, свидетельствующих о повышении численности и активности бутиратпродуцирующей флоры.

У пациентов 3-й (контрольной) группы выявленные первоначальные признаки метаболического дисбиоза до лечения на фоне проведения ЭТ усугубились, что нашло отражение в достоверном количественном уменьшении КЖК, значительном уменьшении доли масляной кислоты и смещении АИ в сторону отрицательных значений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Malferteiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66:6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288. Epub 2016 Oct 5.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2018; 28(1):55-70 [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55-70 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
3. Hudson N, Brydon WG, Eastwood MA, et al. Successful *Helicobacter pylori* eradication incorporating a one-week antibiotic regimen. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995 Feb;9(1):47-50. PMID: 7766743. doi: 10.1111/j.1365-2036.1995.tb00350.x
4. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 Dec 11. Issue 12:CD008337. doi: 10.1002/14651858.CD008337.pub2
5. Pleura DA, Crowe SE. *Helicobacter pylori*. In: L. Feldman, L. Friedman, J. Brandt, Eds., Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2010; p. 833-43.
6. 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 Jun;25(2):139-46. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.252.hpe
7. Antharam VC, Li EC, Ishmael A, et al. Intestinal dysbiosis and depletion of butyrogenic bacteria in *Clostridium difficile* infection and nosocomial diarrhea. *J Clin Microbiol*. 2013 Sep; 51(9):2884-92. doi: 10.1128/JCM.00845-13. Epub 2013 Jun 26.
8. 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 PMID: 16437727.
9. Bafeta A, Koh M, Riveros C, et al. Harms Reporting in Randomized Controlled Trials of Interventions Aimed at Modifying Microbiota: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2018 Aug 21;169(4):240-7. doi: 10.7326/M18-0343. Epub 2018 Jul 17.
10. Malferteiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012 May;61(5):646-64. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084
11. Ильчишина Т.А. Комплаенс при эрадикации *Helicobacter pylori*: современные подходы к повышению приверженности и результаты собственного исследования. *Лечащий врач*. 2019;5:71-5 [Ilchishina TA. Compliance with *Helicobacter pylori* eradication: modern approaches to increase in commitment and the results of own research. *Attending Physician*. 2019;5:71-5 (In Russ.)].
12. Буторова Л.И., Плавник Т.А., Кадникова Н.Г. Значение дисбиотических нарушений толстой кишки в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны. Роль пребиотиков в повышении эффективности антихеликобактерной терапии. *Лечащий врач*. 2013;3:92-6 [Butorova LI, Plavnik TA, Kadnikova NG. The significance of the dysbiotic disorders of the colon in the pathogenesis *Helicobacter pylori* associated diseases of the gastroduodenal zone. The role of prebiotics in improving the effectiveness of anti-helicobacter therapy. *Attending Physician*. 2013;3:92-6 (In Russ.)].
13. Nista E. Effect of butyric acid and inulin supplementation on side effects of anti *H. pylori* therapy: preliminary data. *J Digest Liver Dis*. 2006;38(1).doi: 10.1016/S1590-8658(06)801
14. Плавник Р.Г. 13С-уреазный дыхательный тест на *Helicobacter pylori* (клинические и организационные аспекты). М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2017 [Plavnik RG. 13C-urease respiratory test for *Helicobacter pylori* (clinical and organizational aspects). Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2017 (In Russ.)].
15. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Под ред. Ю.Л. Шевченко. М.: Из-во РАЕН, 2012 [Novik AA, Ionova TI. Guide to the Study of quality of life in medicine. Ed. by YL Shevchenko. Moscow: RAEN, 2012 (In Russ.)].
16. Gracham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy; evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:177-86
17. Ардатская М.Д. и др. Антибиотико-ассоциированные поражения кишечника в практике клинициста. Пособие для врачей. М.: Прима Принт, 2020 [Ardatskaya MD, et al. Antibiotic-associated bowel lesions in clinician practice: a manual for doctors. Moscow: Prima-Print, 2020 (In Russ.)].
18. Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения (пособие для врачей). М.: Форте принт, 2014 [Ardatskaya MD. Butter acid and inulin in clinical practice: theoretical aspects and possibilities of clinical use (medical manual). Moscow: Forte Print, 2014 (In Russ.)].

Поступила 26.02.2020