

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

Л.И. Буторова<sup>1</sup>, М.Д. Ардатская<sup>2</sup>, М.А. Осадчук<sup>1</sup>, Н.Г. Кадникова<sup>3</sup>, Е.И. Лукьянова<sup>4</sup>, Р.Г. Плавник<sup>5</sup>,  
Е.В. Саютина<sup>1</sup>, Т.Б. Топчий<sup>2</sup>, Е.М. Туаева<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>ФГБУЗ «Центральная клиническая больница восстановительного лечения» ФМБА России, Москва, Россия;

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

<sup>5</sup>ООО «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 10<sup>17</sup> 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 <sup>13</sup>С-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 препарата Закофальк® 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): 64–69. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000647

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

L.I. Butorova<sup>1</sup>, M.D. Ardatskaya<sup>2</sup>, M.A. Osadchuk<sup>1</sup>, N.G. Kadnikova<sup>3</sup>, E.I. Lukianova<sup>4</sup>,  
R.G. Plavnik<sup>5</sup>, E.V. Sayutina<sup>1</sup>, T.B. Topchiy<sup>2</sup>, E.M. Tuayeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Central Clinical Hospital for Rehabilitation Treatment, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>City Polyclinic №201, Zelenograd, Russia;

<sup>5</sup>ISOCARB 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 10<sup>17</sup> 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 <sup>13</sup>C 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): 64–69. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000647

АБС – абдоминальный болевой синдром

АИ – анаэробный индекс

ДиС – диспепсический синдром

ДС – диарейный синдром

КС – констипационный синдром

ИААД – идиопатическая антибиотикоассоциированная диарея

КЖК – короткоцепочные жирные кислоты

НЯ – нежелательные явления

РС – рефлюксный синдром

С2 – уксусная кислота

С3 – пропионовая кислота

С4 – масляная кислота

ХГДЗ – хронические гастродуоденальные заболевания

ЭТ – эрадикационная терапия

<sup>13</sup>С-УДТ – <sup>13</sup>С-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 энергодифицита, 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., проф., 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 микробиоценоз, уменьшать частоту НЯ и повышать вероятность эффективности эрадикации [10]. Но в то же время во всех исследованиях акцентируется внимание на том, 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 (б) 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 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  $^{13}\text{C}$ -уреазным дыхательным тестом ( $^{13}\text{C}$ -УДТ), контроль за эрадикацией *H. pylori* осуществлялся через 1 мес после окончания лечения  $^{13}\text{C}$ -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: большим 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); КС – 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 <sup>13</sup> 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 GSRС 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 GSRС 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 GSRС, 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



**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.

1,44±0,21 мг/г по сравнению со 2-й (при приеме пробиотиков) до 0,98±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±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±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 (±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 пробиотика 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 анаэробных 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 не состоятельны [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 пребиотики, 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.

## Заключение

Включение комбинированного пребиотика Закофальк® в схему ЭТ по сравнению с пробиотиками достоверно более эффективно предупреждает развитие НЯ в виде ИААД и повышает вероятность успешной эрадикации при проведении оптимизированных схем ЭТ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Malfertheiner 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.
- 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, Mayev 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
- 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
- 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
- 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.
- 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
- 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.
- 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.
- 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.
- Malfertheiner 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
- 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.)].
- 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.)].
- 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
- Плавник Р.Г. <sup>13</sup>C-уреазный дыхательный тест на *Helicobacter pylori* (клинические и организационные аспекты). М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2017 [Plavnik RG. <sup>13</sup>C-urease respiratory test for *Helicobacter pylori* (clinical and organizational aspects). Moscow: МЕДПРАКТИКА-М, 2017 (In Russ.)].
- 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.)].
- 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.
- 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.)].
- 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