

Эффективность и безопасность двухнедельной висмутсодержащей квадротерапии *Helicobacter pylori*-инфекции с включением пробиотика, содержащего *Bifidobacterium longum* BB-46 и *Enterococcus faecium* ENCfa-68.

Перспективное рандомизированное сравнительное многоцентровое исследование

Э.П. Яковенко^{✉1}, Т.В. Строкова¹, А.В. Яковенко¹, А.Н. Иванов¹, И.П. Солюянова², Н.Н. Васильев³

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск, Россия;

³ГБУ РС(Я) «Якутская городская клиническая больница», Якутск, Россия

Аннотация

Цель. Изучить эффективность и безопасность двухнедельной висмутсодержащей квадротерапии с включением пробиотика Бифиформ у больных с *Helicobacter pylori* (Нр)-инфекцией.

Материалы и методы. В открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование были включены 68 Нр-положительных пациентов: 22 – с подтвержденным диагнозом язвенной болезни, 46 – с хроническим гастритом и гастроуденитом с наличием эрозий в пилоробульбарной зоне. Диагноз и инфицированность Нр верифицированы результатами эндоскопического, морфологического исследования, а также с использованием ¹³С-уреазного дыхательного теста и определением антигена Нр в кале. В зависимости от проводимой терапии пациенты были рандомизированы в 2 группы: основная – принимали 2 раза в день в течение 14 дней омепразол 20 мг + амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг + висмута трикалия дицитрат 240 мг + Бифиформ 2 капсулы 2 раза в день; контрольная – проводилась аналогичная терапия, но без включения Бифиформа. Повторное тестирование на Нр осуществлялось через 1 мес после прекращения курсового лечения.

Результаты. При использовании висмутсодержащей квадротерапии отмечена высокая частота эрадикации Нр, которая при ИТТ-анализе составила 86,1 и 68,8% ($p > 0,05$) и при РР-анализе – 93,9 и 95,7% ($p > 0,05$) у пациентов основной и контрольной групп соответственно. Побочные эффекты лекарственной терапии выявлены у 16,7 и 43,8% ($p < 0,05$), что послужило поводом для досрочного прекращения терапии в результате их развития у 5,6 и 28% ($p < 0,05$) пациентов основной и контрольной групп соответственно. Включение пробиотика Бифиформ в эрадикационную тройную терапию Нр-инфекции снизило частоту выявления толстокишечного дисбиоза с 27,8 до 3,6% и оказало положительное влияние на показатели местного иммунитета (повышенное содержание плазматических клеток в воспалительном инфильтрате и стабильный уровень секреторного иммуноглобулина А в копрофильtrate).

Заключение. Проведенное исследование показало, что при использовании двухнедельной висмутсодержащей квадротерапии частота эрадикации Нр превышала 90%. Включение в эрадикационную схему пробиотика Бифиформ резко снижает частоту побочных эффектов и повышает комплаенс пациентов, а также способствует поддержанию факторов защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта на высоком уровне.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, хронический гастрит, язвенная болезнь, эрадикационная тройная терапия, плазматические клетки, секреторный иммуноглобулин А, висмутсодержащие препараты, Бифиформ

Для цитирования: Яковенко Э.П., Строкова Т.В., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Солюянова И.П., Васильев Н.Н. Эффективность и безопасность двухнедельной висмутсодержащей квадротерапии *Helicobacter pylori*-инфекции с включением пробиотика, содержащего *Bifidobacterium longum* BB-46 и *Enterococcus faecium* ENCfa-68. Перспективное рандомизированное сравнительное многоцентровое исследование. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 916–922. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200996

ORIGINAL ARTICLE

A prospective randomized comparative study of the efficacy and safety of a two-week bismuth-based quadrotherapy of *Helicobacter pylori* infection with the inclusion of the probiotic containing *Bifidobacterium longum* BB-46 and *Enterococcus faecium* ENCfa-68

Emilia P. Yakovenko^{✉1}, Tatiana V. Strokova¹, Andrew V. Iakovenko¹, Alexander N. Ivanov¹, Irina P. Soluyanov², Nikolay N. Vasilyev³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia;

³Yakutsk Municipal Hospital, Yakutsk, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Яковенко Эмилия Прохоровна – д-р мед. наук, проф. каф. гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(903)292-95-69; e-mail: kafgastro@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1080-0004

Строкова Татьяна Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-0762-0873

[✉]Emilia P. Yakovenko. E-mail: kafgastro@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1080-0004

Tatiana V. Strokova. ORCID: 0000-0002-0762-0873

Abstract

Aim. To study the efficacy and safety of a two-week bismuth-based quadruple of *Helicobacter pylori* (Hp) infection with the inclusion of a probiotic Bifiform.

Materials and methods. An open prospective comparative randomized study included 68 Hp-positive patients: 22 with a confirmed diagnosis of peptic ulcer disease, 46 with chronic gastritis, gastroduodenitis and erosions in the pylorobulbar zone. The diagnosis and Hp infection were verified by the results of endoscopic and morphological studies, as well as using the ¹³C-urease breath test and determination of the Hp antigen in the feces. Depending on the therapy, the patients were randomized into 2 groups: the main group was taken 2 times a day for 14 days omeprazole 20 mg + amoxicillin 1000 mg + clarithromycin 500 mg + bismuth tripotassium dicitrate 240 mg + Bifiform 2 capsules 2 times a day; control – similar therapy was carried out, but without the inclusion of Bifiform. Repeated testing for Hp was carried out one month after the termination of the course of treatment.

Results. When using bismuth-containing quadruple, a high frequency of Hp eradication was noted, which in the ITT analysis was 86.1 and 68.8% ($p>0.05$) and in the PP analysis it was 93.9 and 95.7% ($p>0.05$) in patients of the main and control groups, respectively. Side effects of drug therapy were detected in 16.7 and 43.8% ($p<0.05$), which was the reason for the early termination of therapy as a result of their development in 5.6 and 28% ($p<0.05$) in patients of the main and control groups, respectively. The inclusion of the probiotic Bifiform in the eradication triple therapy of Hp infection reduced the frequency of detection of colonic dysbiosis from 27.8 to 3.6% and had a positive effect on the indices of local immunity (increased content of plasma cells in the inflammatory infiltrate and a stable level of secretory immunoglobulin A in coprofiltrate).

Conclusion. A prospective, comparative, randomized study has shown that when using a two-week bismuth-based quadruple the eradication rate exceeds 90%. The inclusion of Bifiform in the eradication scheme dramatically reduces the frequency of adverse events and increases patient compliance, and also maintains the protective factors of the gastrointestinal mucosa at a higher level.

Keywords: *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, peptic ulcer, eradication triple therapy, adverse events, plasma cells, secretory IgA, bismuth-containing preparations, Bifiform

For citation: Yakovenko EP, Strokova TV, Iakovenko AV, Ivanov AN, Soluyanova IP, Vasilyev NN. A prospective randomized comparative study of the efficacy and safety of a two-week bismuth-based quadruple therapy of *Helicobacter pylori* infection with the inclusion of the probiotic containing *Bifidobacterium longum* BB-46 and *Enterococcus faecium* ENCfa-68. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021; 93 (8): 916–922. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200996

Учитывая возможные краткосрочные и отдаленные последствия персистенции *Helicobacter pylori* (Hp)-инфекции в слизистой оболочке (СО) верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и независимо от ее клинического варианта течения (хронический гастрит, язвенная болезнь – ЯБ, рак и MALT-лимфома желудка) признано, что проведение антихеликобактерной терапии показано всем инфицированным пациентам за небольшим исключением [1]. Использование современных схем антихеликобактерной терапии, включающих ингибиторы протонной помпы (ИПП), антибиотики и препараты висмута с продолжительностью лечения 10–14 дней, позволяет повысить частоту эрадикации Hp до 90% [1–3]. Однако увеличение сроков терапии приводит к развитию нежелательных явлений (НЯ), связанных в первую очередь с угнетением антибиотиками роста нормальной кишечной микрофлоры и избыточным размножением потенциально патогенных кишечных бактерий. Частота развития НЯ достигает 30–40%, что ухудшает комплаенс пациента и нередко требует преждевременного прекращения терапии [4, 5].

Для восстановления нормального состава кишечного микробиома и купирования антибиотикоассоциированных гастроинтестинальных симптомов широко используются пробиотики – препараты, содержащие полезные для человека штаммы кишечных бактерий человека. Проведенные исследования показали, что включение пробиотиков в эрадикационные схемы приводит к повышению их эффективности и снижению частоты антибиотикоассоциированных побочных эффектов [6, 7].

В настоящее время идет поиск методов повышения не только эффективности, но и безопасности эрадикационной терапии, и логично предположить, что включение пробиотика Бифиформ в схему лечения Hp-инфекции позволит повысить эффективность терапии и уменьшить частоту развития НЯ, связанных с нарушением кишечного микробиома.

Цель исследования – изучить эффективность и переносимость двухнедельной висмутсодержащей квадротерапии с включением пробиотика Бифиформ у больных с Hp-инфекцией.

Материалы и методы

В течение 2018–2020 гг. нами в многоцентровое открытое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности висмутсодержащей квадротерапии, усиленной пробиотиком Бифиформ, включены 68 пациентов с наличием Hp-инфекции в возрасте от 18 до 59 лет (средний возраст $44,3 \pm 9,7$ года) – 46 мужчин и 22 женщины. По результатам обследования у 22 больных была диагностирована ЯБ: у 17 – с локализацией язвы в луковице двенадцатиперстной кишки (ДПК), у 5 – в желудке; у 46 пациентов выявлен хронический гастродуоденит с наличием эрозий в пилоробульбарной зоне.

Критерии включения в исследование:

- подтвержденная Hp-инфекция;
- наличие язвенного дефекта или эрозий в СО желудка и/или луковице ДПК;
- подписание информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Яковенко Андрей Владиславович – канд. мед. наук, доц. каф. гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Иванов Александр Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Солуянова Ирина Петровна – канд. мед. наук, ассистент каф. факкультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО АГМА

Васильев Николай Николаевич – канд. мед. наук, глав. врач БГУ РС(Я) ЯГКБ

Andrew V. Iakovenko

Alexander N. Ivanov

Irina P. Soluyanova

Nikolay N. Vasilyev

Критерии исключения из исследования:

- наличие осложнений ЯБ;
- оперативные вмешательства на желудке, ДПК, кишечнике;
- наличие заболеваний, сопровождающихся иммунными нарушениями;
- прием нестероидных противовоспалительных препаратов, антисекреторных и антибактериальных средств, сукральфата, препаратов, нормализующих микробиотеноз кишечника, и иммуномодуляторов более чем 5 дней в течение 6 нед, предшествующих исследованию;
- беременность, лактация;
- проводимая антихеликобактерная терапия в анамнезе.

В зависимости от проводимого лечения больные рандомизированы в 2 группы: основную и контрольную. В основную группу вошли 36 пациентов (24 мужчины, 12 женщин), у 12 из них выявлена ЯБ (у 9 – с локализацией язвы в луковице ДПК, у 3 – в желудке), у 24 – хронический гастрит с наличием эрозий в антральном отделе желудка и/или луковице ДПК. Контрольную группу составили 32 пациента (22 мужчины, 10 женщин): 10 – с ЯБ (8 – с локализацией язвы в луковице ДПК и 2 – в желудке) и 22 – с хроническим гастритом с наличием эрозий в пилоробульбарной зоне.

Пациентам обеих групп была назначена двухнедельная эрадикационная терапия, включавшая омепразол по 20 мг 2 раза в день за 30 мин до еды (перед завтраком и ужином) с интервалом в 12 ч + во время еды 2 раза в день (на завтрак и ужин) кларитромицин 500 мг + амоксициллин 1000 мг + висмута трикалия дицитрат 240 мг. Пациентам основной группы с первого дня эрадикационной терапии на 14 дней был назначен Бифиформ по 2 капсулы 2 раза в день, которые принимались через 90 мин после завтрака и ужина. После окончания эрадикационной терапии больные продолжали прием омепразола 20 мг/сут при наличии эрозий в пилоробульбарной зоне в течение 2 нед, при дуоденальной локализации язв – 4 нед и при желудочной локализации язв – 6 нед. В целом курсовое лечение продолжалось 4 нед у пациентов с хроническим гастритом, 6 нед – с дуоденальными язвами, 8 нед – с желудочными язвами.

Всем больным до и после окончания лечения проведены клинические и стандартные лабораторные исследования: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (общий билирубин, аспарагиновая и аланиновая аминотрансферазы, креатинин, щелочная фосфатаза и γ -глутамилтранспептидаза).

Эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта (эзофагогастроэноскопия – ЭГДС) с биопсией СО тела и антрального отдела желудка, а также ДПК проведены всем пациентам при включении в исследование. После окончания терапии всем пациентам выполнена ЭГДС. Повторное тестирование пациентов на наличие Нр было проведено через 1–2 мес после прекращения терапии с использованием ^{13}C -уреазного дыхательного теста или определения антигена Нр в кале.

Морфологическая оценка степени выраженности и стадии гастрита проводилась по системе OLGa, разработанной международной группой гастроэнтерологов и патологов [7, 8]. При первичном исследовании диагностика Нр осуществлялась с помощью двух методов: гистологического и серологического (определение в крови антител иммуноглобулина – IgG к Нр). Оценка эрадикации Нр проводилась не ранее чем через 1 мес после окончания терапии с использованием одного из указанных тестов: гистологического, определение антигена Нр в кале или ^{13}C -уреазного

дыхательного теста. Больные считались неинфицированными, если результат любого из методов был отрицательным.

Морфометрическое исследование клеток иммунной системы ДПК проводилось по методике, предложенной И.Т. Щербаковым [9]. Состояние местного иммунитета оценивалось по содержанию секреторного IgA (sIgA) в сыворотке крови и копрофильтрагах, исследование его проводилось по стандартным методикам.

Для выявления избыточного бактериального роста в тонкой кишке проводился водородный дыхательный тест с лактулозной нагрузкой с использованием портативного газового хроматографа (EC 60 Gastrolyzer). Избыточный бактериальный рост считался доказанным при содержании H_2 в выдыхаемом воздухе свыше 20 ppm [10]. Водородный дыхательный тест был проведен у 18 и 16 пациентов в основной группе и у 14 и 13 пациентов в контрольной группе до и после лечения соответственно. Микробиологическое исследование фекалий проводилось по общепринятым методикам, при этом выделялись пациенты с наличием и отсутствием условно-патогенных бактерий. Бактериологическое исследование кала проведено у 36 и 32 пациентов основной группы и у 28 и 20 пациентов контрольной группы до и после окончания терапии соответственно.

Комплаенс (следование пациента предписанному режиму лечения) оценивался при еженедельном контакте с пациентом и считался адекватным, если за время лечения было принято более 80% назначенных препаратов. Побочным эффектом считался симптом, возникающий в процессе лечения. Если вновь появившийся симптом требовал дополнительного приема лекарственных средств или прекращения эрадикационной терапии, больной исключался из исследования. Дизайн ведения пациентов представлен в **табл. 1**.

Анализ эффективности эрадикационной терапии проводился отдельно: у всех пациентов, включенных в исследование (intention-to-treat – ИТТ-анализ), и у закончивших исследование согласно протоколу (per-protocol – РР-анализ).

Критерии оценки эффективности терапии: частота эрадикации Нр, редукция избыточного бактериального роста в тонкой кишке и толстокишечного дисбактериоза, нормализация местных иммунных нарушений СО ДПК. Критерии оценки безопасности терапии: частота побочных эффектов эрадикационной кватротерапии, число пациентов, исключенных из исследования в результате развития НЯ.

При статистической обработке полученных результатов использовались критерий Стьюдента и χ^2 -критерий. Различия между изучаемыми параметрами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Полностью закончили лечение и наблюдение 33 из 36 пациентов основной и 23 из 32 – контрольной группы. Досрочно прекратили лечение 3 пациента с наличием гастрита из основной группы (из них 1 не пришел на очередное исследование и 2 – в связи с развитием аллергической реакции) и 9 пациентов (7 – с наличием хронического гастрита и 2 – с дуоденальной язвой) из контрольной группы в связи с НЯ (8 – появление диареи и/или болей в животе, 1 – рвоты).

К окончанию наблюдения (12 нед) у всех пациентов документировано рубцевание язв и эрозий. Результаты исследований на Нр были отрицательными у 31 (93,9%) из 33 пациентов основной и у 22 (95,7%) из 23 пациентов контрольной группы. Частота эрадикации Нр у больных

Таблица 1. Дизайн ведения наблюдаемых больных
Table 1. Management design of the observed patients

Показатели	Сроки				
	первичный осмотр	1–2 нед	3–4 нед	5–8 нед	12 нед
Анализ субъективных и объективных проявлений заболевания	+	Опрос по телефону через день	Опрос по телефону 1 раз в неделю	При наличии симптомов	+
Тесты на Нр	+	–	–	–	+
ЭГДС	+	–	По необходимости		+
Клинико-лабораторные, иммунологические и микробиологические исследования	+	–	–	–	+
Эрадикационная терапия		+	–	–	–
Прием Бифиформа		+	–	–	–
Прием ИПП		+	+	+ (при желудочной локализации язв)	–

Таблица 2. Частота эрадикации Нр в основной и контрольной группах больных
Table 2. Frequency of *Helicobacter pylori* eradication in the main and control groups of patients

Показатель	Частота эрадикации Нр в группах						p
	основная			контрольная			
	всего	Нр-отрицательные		всего	Нр-отрицательные		
		n	%		n	%	
ИТТ-анализ	36	31	86,1	32	22	68,8	>0,05
РР-анализ	33	31	93,9	23	22	95,7	>0,05

Таблица 3. Характеристика НЯ, возникших в процессе эрадикационной терапии у наблюдаемых пациентов
Table 3. Characteristics of adverse events that occurred in the course of eradication therapy in the observed patients

Признаки	Число больных в группах с наличием признака				p
	основная (n=36)		контрольная (n=32)		
	абс.	%	абс.	%	
Диарея	1	2,8	7	21,9	<0,05
Метеоризм	2	5,6	7	21,9	<0,05
Абдоминальная боль	0	0	5	15,6	<0,05
Тошнота	1	2,8	4	12,5	>0,05
Горечь во рту	5	13,9	6	18,8	>0,05
Рвота	0	0	4	12,5	<0,05
Запоры	3	8,3	3	9,4	>0,05
Аллергия	2	2,8	1	3,1	>0,05
Всего пациентов с наличием НЯ	6	16,7	14	43,8	<0,05
Исключены из исследования по НЯ	3	8,3	9	28,1	<0,05

наблюдаемых групп существенно не различалась и составила в основной группе 86,1% при ИТТ-анализе и 93,9% – при РР-анализе и в контрольной группе – у 68,8 и 95,7% пациентов соответственно (табл. 2).

Таким образом, используемая нами двухнедельная висмутсодержащая квадротерапия оказалась высокоэффективной в эрадикации Нр-инфекции, и добавление пробиотика Бифиформ существенно не повлияло на ее результаты.

В течение двухнедельной эрадикационной терапии у 6 (16,7%) пациентов основной и у 14 (43,8%) контрольной группы отмечено развитие НЯ, при этом наблюдалось соче-

тание нескольких из них у 1 пациента. Характеристика НЯ у наблюдаемых пациентов представлена в табл. 3.

Как следует из представленных в табл. 3 данных, частота развития НЯ и исключения пациентов из исследования в связи с их развитием были существенно ниже в основной группе. Необходимо отметить, что в основной группе значимым НЯ, требующим отмены терапии, стала аллергия, в контрольной – желудочно-кишечные расстройства.

Дисбиотические нарушения с наличием условно-патогенных бактерий в кале у пациентов основной группы были выявлены до начала эрадикационной терапии у 10 (27,8%)

Таблица 4. Результаты бактериологического исследования кала и водородного дыхательного теста больных до и после лечения**Table 4.** Results of bacteriological examination of feces and hydrogen breath test before and after treatment

Результаты бактериологического исследования кала										
Признак	Число больных с наличием признака									
	основная группа					контрольная группа				
	до лечения (n=36)		после лечения (n=28)		p	до лечения (n=32)		после лечения (n=24)		p ₁
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Наличие условно-патогенных бактерий	10	27,8	1	3,6	<0,05	12	37,5	7	29,2	>0,05

Результаты водородного дыхательного теста										
Признак	Число пациентов с наличием признака									
	основная группа					контрольная группа				
	до лечения (n=18)		после лечения (n=16)		p	до лечения (n=14)		после лечения (n=13)		p ₁
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Наличие избыточного бактериального роста в тонкой кишке	7	38,9	1	6,3	<0,05	6	42,9	1	7,7	<0,05

Таблица 5. Морфометрическая характеристика иммунологических показателей СО ДПК**Table 5.** Morphometric characteristics of the immunological indices of the duodenal mucosa

Количество клеток в 1 мм ² биоптата	Здоровые	Основная группа (n=11)		Контрольная группа (n=10)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
		Нр+	Нр-	Нр+	Нр-
Номер графы	1	2	3	4	5
Клеточная плотность инфильтрата	8306±701	1,3 12 402±673	2 8038±578	1,5 12 800±467	1,4 10 009±606
Лимфоциты	2848±369	1,3 4100±545	1,2,5 2790±203	1 3987±365	3,4 2994±201
Макрофаги	487	1 903±113	1 921±202	1 997±223	1 922±212
Нейтрофилы	11±9	1,3 387±89	2,4 15,4±1,3	5 409±78	4 26,7±4,6
Плазматические клетки	2398±448	1,3,5 4513±571	1,2,5 5096±320	1,5 4398	1,3,4 3936±498

Примечание. Верхний индекс указывает номер графы, с показателями которой имеются достоверные различия ($p < 0,05$).

из 36 больных и по окончании наблюдения – у 1 (3,6%) из 28 больных ($p < 0,05$). В контрольной группе условно-патогенные бактерии до лечения были обнаружены у 12 (37,5%) из 32 пациентов и у 7 (35%) из 20 ($p > 0,05$) по окончании наблюдения. Таким образом, включение в эрадикационную схему пробиотика Бифиформ существенно снижало содержание условно-патогенных бактерий в толстой кишке.

Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке был выявлен при первичном исследовании у 7 (38,9%) из 18 и у 6 (42,9%) из 14 пациентов, при повторном исследовании – у 1 (6,3%) из 16 и у 1 (7,7%) из 13 пациентов основной и контрольной группы соответственно (табл. 4).

Таким образом, результаты исследования показали, что включение пробиотика Бифиформ в эрадикационную схему в основной группе существенно снизило частоту выявления толстокишечного дисбиоза, вместе с тем в обеих

исследуемых группах к окончанию наблюдения отмечено существенное снижение числа пациентов с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке.

Для оценки противовоспалительного и иммуномодулирующего эффекта пробиотика Бифиформ при Нр-инфекции у 11 больных основной и 10 контрольной группы были проведены морфометрические исследования биоптатов СО ДПК до и после лечения. Результаты исследования выявили, что в сравнении с показателями здоровых лиц [9] у Нр-положительных пациентов отмечалось существенное увеличение плотности клеточного инфильтрата за счет всех клеток, участвующих в иммунном ответе: лимфоцитов, плазматических макрофагов, нейтрофилов. После проведения антибактериальной терапии у Нр-отрицательных больных обеих групп отмечено существенное снижение плотности клеточного инфильтрата и количества всех клеточных элементов за исклю-

чением плазматических клеток, уровень которых у пациентов, получавших Бифиформ, оказался существенно выше, чем в контрольной группе (табл. 5).

До лечения и по окончании наблюдения у 16 пациентов основной и у 12 – контрольной группы исследовано содержание sIgA в копрофильtrate. При анализе полученных результатов оказалось, что после проведенной терапии в основной группе содержание sIgA в копрофильtrate не изменилось и составило 0,45 г/л до лечения и 0,46 г/л после лечения. У больных контрольной группы после окончания наблюдения отмечено существенное падение содержания sIgA в кале с 0,45 г/л до лечения до 0,24 г/л после лечения.

Обсуждение

В связи с ростом резистентности Нр к антибиотикам и развитием побочных эффектов в процессе проведения терапии в настоящее время рекомендуется использование только тех схем, эффективность которых превышает 90–95% [1, 11]. В последние годы было предложено включать в эрадикационные схемы пробиотики, оказывающие положительный эффект как в повышении частоты эрадикации Нр, так и в снижении НЯ [7, 12, 13].

В проведенном нами исследовании была использована двухнедельная усиленная висмута трикалия дицитратом тройная терапия, включающая ИПП + кларитромицин + амоксициллин + висмута трикалия дицитрат (висмутосодержащая квадротерапия). Согласно литературным данным, такая схема является одной из эффективных в эрадикации Нр и включена в VI Московские соглашения 2017 г. по лечению Нр-инфекции [14]. Для повышения эффективности терапии и снижения частоты развития побочных эффектов больным основной группы дополнительно назначался пробиотик Бифиформ, содержащий *Bifidobacterium longum* BB-46, 10^7 КОЕ и *Enterococcus faecium* ENCfa-68, 10^7 КОЕ. Согласно инструкции к препарату, штаммы *Enterococcus faecium* и *Bifidobacterium longum*, входящие в состав пробиотика, являются естественными симбиотическими бактериями, населяющими кишечник. Препарат оказывает нормализующее действие на количественный и качественный состав микробиоты кишечника. Терапевтический эффект Бифиформа обусловлен как непосредственным прямым действием входящих в состав препарата компонентов (высокая антагонистическая активность в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов), так и опосредованным – стимуляция местного кишечного звена иммунитета (активация синтеза IgA, индукция синтеза эндогенного интерферона и др.).

В проведенном исследовании показано, что висмутосодержащая квадротерапия продолжительностью 14 дней является высокоэффективной в эрадикации Нр. Включение в данную схему терапии пробиотика Бифиформ существенно не повлияло на частоту эрадикации Нр. Так, при ИТТ- и РР-анализах частота эрадикации Нр в основной группе, получающей Бифиформ, составила 86,1 и 93,9% и в контрольной – 68,8 и 95,7% соответственно. В то же время проведенное нами ранее исследование показало, что включение Бифиформа в тройную семидневную терапию, которая в настоящее время признана малоэффективной, существенно повышало частоту эрадикации Нр, однако уровень ее не превышал 90% [15].

В настоящем исследовании продемонстрировано, что в основной группе, получавшей Бифиформ, частота развития таких НЯ, как диарея, метеоризм, абдоминальная боль, рвота, а также число больных, досрочно прекративших лечение и выбывших из исследования, оказались существенно ниже, чем в контрольной группе, не получав-

шей Бифиформ. Так, число выбывших из исследования в результате развития антибиотикоассоциированных кишечных расстройств в группах, получавших и не получавших пробиотик Бифиформ, составляло 5,6 и 28,1% ($p < 0,05$) соответственно. Полученные нами данные согласуются с литературными, свидетельствующими, что включение пробиотиков в эрадикационные схемы Нр позволяет снизить частоту побочных эффектов и улучшить комплаенс пациента. В рекомендации Маастрихт V [2] включены следующие утверждения, касающиеся использования пробиотиков:

- Утверждение 9. Только определенные штаммы пробиотиков продемонстрировали эффективность в отношении снижения частоты нежелательных эффектов при проведении эрадикации Нр (некоторые штаммы лактобактерий и *Saccharomyces boulardii*).
- Утверждение 10. Только определенные пробиотики могут оказывать положительный эффект на эрадикацию Нр (некоторые штаммы лакто- и бифидобактерий и *S. boulardii*).

Согласно литературным данным, положительные эффекты пробиотиков по купированию НЯ, развивающихся при использовании антибиотиков, связаны с нормализацией кишечного микробиома и иммунологических расстройств в СО ЖКТ [16]. В исследовании была изучена динамика состояния микробиоты тонкой и толстой кишки в процессе антибактериальной терапии у пациентов, получавших и не получавших пробиотик Бифиформ. В итоге оказалось, что в процессе двухнедельной антибактериальной терапии у большинства пациентов обеих групп отмечена нормализация микробиоты тонкой кишки и прием Бифиформа существенно не повлиял на результаты терапии. Так, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке был выявлен до лечения у 38,9 и 42,9% и по окончании наблюдения – у 6,3 и 7,7% пациентов основной и контрольной групп соответственно. Таким образом, полученные нами результаты исследования подтверждают литературные данные о том, что в купировании избыточного бактериального роста в тонкой кишке ведущая роль принадлежит антибактериальным препаратам [16].

Что касается толстокишечной микробиоты, то полученные нами результаты свидетельствуют, что использование Бифиформа в эрадикационных схемах приводило к разрешению дисбиотических нарушений в толстой кишке. Так, наличие условно-патогенных бактерий в кале в основной группе было выявлено у 27,8 и 3,6% ($p < 0,05$) и в контрольной – у 37,5 и 35% ($p > 0,05$) пациентов до и после лечения соответственно.

Важным механизмом действия пробиотиков является повышение активности местной иммунной системы в отношении патогенной микрофлоры и в частности Нр [17]. В проведенном нами исследовании показано, что включение в эрадикационную терапию Бифиформа приводило к существенному повышению количества плазматических клеток в СО ДПК у больных, ставших Нр-отрицательными. Известно, что плазматциты являются основными продуцентами sIgA, который обеспечивает нейтрализацию и блокаду адгезии бактерий, токсинов и вирусов, стимулирует антибактериальную активность фагоцитов, лимфоцитов в отношении патогенных бактерий, связывает аллергены, пищевые антигены, способные провоцировать аллергические реакции, оказывает неспецифическую супрессию хемотаксиса полиморфно-ядерных лейкоцитов, потенцирует антибактериальные эффекты лактоферрина и лактопероксидазы [18]. В исследовании показано, что к окончанию курсового лечения у пациентов основной группы, принимавших Бифиформ, уровень sIgA в копрофильtrатах был существенно выше, чем в контрольной группе, и составил

0,46 и 0,24 г/л соответственно. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы о том, что пробиотики стимулируют продукцию sIgA, который участвует в стабилизации защитного слизистого барьера ЖКТ [15, 19].

Заключение

Проведенное проспективное сравнительное рандомизированное исследование показало, что двухнедельная висмутсодержащая квадротерапия является высокоэффективной с частотой эрадикации *Нр*, превышающей 90%, но

с высоким уровнем развития побочных эффектов. Включение в эрадикационную схему Бифидоформа резко снижает частоту развития *НЯ* и повышает compliance пациентов, а также поддерживает факторы защиты СО ЖКТ и состояние кишечной микробиоты на нормальном уровне.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИПП – ингибиторы протонной помпы
НЯ – нежелательные явления
СО – слизистая оболочка
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЯБ – язвенная болезнь

Нр – *Helicobacter pylori*
Ig – иммуноглобулин
ИТТ (intention-to-treat) – все включенные в исследование пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу назначенных препаратов
PP (per-protocol) – пациенты, полностью завершившие курс лечения по протоколу
sIgA – секреторный иммуноглобулин А

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309252
- Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2016;0:1-25. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312288
- Яковенко Э.П., Васильев Н.Н., Яковенко А.В., и др. Практические подходы к лечению хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;5:154-60 [Iakovenko EP, Vasil'ev NN, Iakovenko AV, et al. Practical approaches to treatment of chronic gastritis, associated with *Helicobacter pylori*. *Eksperimental'naiia i klinicheskaia gastroenterologiya*. 2019;5:154-60 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-165-5-154-160
- Hsu PI, Pan CY, Kao JY, et al. *Helicobacter pylori* eradication with bismuth quadruple therapy leads to dysbiosis of gut microbiota with an increased relative abundance of proteobacteria and decreased relative abundances of bacteroidetes and actinobacteria. *Helicobacter*. 2018;23(4):e12498. DOI:10.1111/hel.12498
- Nyssen OP, Perez-Aisa A, Tepes B, et al. Adverse event profile during the treatment of *Helicobacter pylori*: a real-world experience of 22,000 patients from the European registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). *Am J Gastroenterol*. 2021;116(6):1220-9. DOI:10.14309/ajg.0000000000001246
- Gong Y, Li Y, Sun Q. Probiotics improve efficacy and tolerability of triple therapy to eradicate *Helicobacter pylori*: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:6530-43. DOI:10.4236/wjcd.2018.88040
- Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Войнован И.Н., Колбасников С.В. Роль пробиотиков в лечении хеликобактерной инфекции. *Фарматека*. 2017;6:65-9 [Bordin DS, Embutnieks IuV, Voinovan IN, Kolbasnikov SV. Role of probiotics in treatment of *Helicobacter* infection. *Farmateka*. 2017;6:65-9 (in Russian)].
- Rugge M, Correa P, Di Mario F, et al. OLG staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis*. 2008;40(8):650-8. DOI:10.1016/j.dld.2008.02.030
- Щербаков И.Т. Патоморфология слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при острых бактериальных и вирусных инфекциях и хронических колитах. Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 1995 [Shcherbakov IT. Pathomorphology of gastrointestinal mucosa in acute bacterial and viral infections and chronic colitis. Autoref. dissertation of doctor of medical sciences. Avtoref. dis. d-ra med. nauk. Moscow, 1995 (in Russian)].
- Esposito I, de Leone A, Di Gregorio G, et al. Breath test for differential diagnosis between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel disease: An observation on nonabsorbable antibiotics. *World J Gastroenterol*. 2007;13(45):6016-21. DOI:10.3748/wjg.v13.45.6016
- Wu JY, Liou JM, Graham DY. Evidence-based recommendations for successful *Helicobacter pylori* treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8(1):21-8. DOI:10.1586/17474124.2014.859522
- Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. 2013;47(1):25-32. DOI:10.1097/MCG.0b013e3182666f6f
- O'Connor A, Liou JM, Gisbert JP, O'Morain C. Review: Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2019. *Helicobacter*. 2019;24(1):e12640. DOI:10.1111/hel.12640
- Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И., и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислото-зависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;2:3-21 [Lazebnik LB, Tkachenko EI, Abdulganieva DI, et al. VI National recommendations for the diagnosis and treatment of acid-dependent and *Helicobacter pylori*-associated diseases (VI Moscow Agreements). *Eksperimental'naiia i klinicheskaia gastroenterologiya*. 2017;2:3-21 (in Russian)].
- Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Яковенко А.В., и др. Влияние пробиотика бифидоформа на эффективность лечения инфекции *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив*. 2006;78(2):21-6 [Iakovenko EP, Grigoryev PYa, Yakovenko AV, et al. Effects of probiotic bifiform on efficacy of *Helicobacter pylori* infection treatment. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2006;78(2):21-6 (in Russian)].
- Rao SS, Bhagatwala J. Small intestinal bacterial overgrowth: Clinical features and therapeutic management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(10):e00078. DOI:10.14309/ctg.0000000000000078
- Gill HS. Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17(5):755-73. DOI:10.1016/s1521-6918(03)00074-x
- Sheu BS, Wu JJ, Lo CY, et al. Impact of supplement with Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(9):1669-75. DOI:10.1046/j.1365-2036.2002.01335.x
- Vitini E, Alvarez S, Medina M, et al. Gut mucosal immunostimulation by lactic acid bacteria. *Biocell*. 2000;24(3):223-32.

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU