

УДК 616.33-002

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.9 EDN: EGHXNU

**КОМБИНАЦИЯ СОЛЕЙ ВИСМУТА И ПРОБИОТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА
В ЭРАДИКАЦИИ HELICOBACTER PYLORI**

© Тряпышко А.А., Дехнич Н.Н.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. Изучить эффективность и безопасность 14-дневной стандартной тройной терапии и 14-дневной стандартной тройной терапии, усиленной висмутом трикалия дицитратом и пробиотическим комплексом.

Методика. В исследование включено 56 пациентов с подтвержденной инфекцией *H. pylori*. Первая группа (n=35) принимала эзомепразол 20 мг 2 р/сут, кларитромицин 500 мг 2 р/сут и амоксициллин 1000 мг 2 р/сут в течение 14 дней. Вторая группа (n=21) принимала эзомепразол 20 мг 2 р/сут, кларитромицин 500 мг 2 р/сут, амоксициллин 1000 мг 2 р/сут и висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 р/сут в течение 14 дней, пробиотический комплекс: живые бифидобактерии (*Bifidobacterium longum* CBT BG7, *Bifidobacterium lactis* CBT BL3, *Bifidobacterium bifidum* CBT BF3), живые лактобактерии (*Lactobacillus acidophilus* CBT LA1, *Lactobacillus rhamnosus* CBT LR5), живые молочнокислые микроорганизмы (*Streptococcus thermophiles* CBT ST3) 1 капсула 1 р/сут в течение 1 месяца. Оценка успешности эрадикации *H. pylori* проводилась путем определения антигена *H. pylori* в кале.

Результаты. Частота эрадикации *H. pylori* у пациентов первой и второй групп составила 74,3% и 90,5% (p=0,140); по данным РР-анализа – 89,7% и 100% (p=0,148), соответственно. Клиническая ремиссия по результатам ИТТ-анализа и РР-анализа была отмечена у 80% и 96,6% (p=0,302) пациентов первой группы и 90,5% и 89,5% (p=0,322) пациентов второй группы, соответственно. Нежелательные реакции возникали у 34,3% пациентов первой и у 47,6% пациентов второй группы (p>0,05). Диареи возникала у 17,1% и 9,5% у пациентов первой и второй группы, соответственно, а абдоминальная боль – у 8,6% и 4,8% больных в соответствующих группах (p>0,05). Возникновение горечи во рту было отмечено в первой группе меньше, чем во второй – 8,6% и 38,1%, соответственно (p<0,05).

Заключение. Добавление комбинации висмута трикалия дицитрата и пробиотического комплекса к 14-дневной стандартной тройной антихеликобактерной терапии существенно повышает эффективность эрадикации инфекции *H. pylori*, а также уменьшает частоту возникновения диареи и абдоминальной боли на фоне терапии.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, висмута трикалия дицитрат, пробиотический комплекс

**COMBINATION OF BISMUTH SALTS AND PROBIOTIC COMPLEX
IN THE ERADICATION OF HELICOBACTER PYLORI**

Тряпышко А.А., Дехнич Н.Н.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskaya St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To study efficacy and safety of 14-day standard triple therapy and 14-day standard triple therapy boosted with bismuth tripotassium dicitrate and probiotic.

Methods. A total of 56 patients with confirmed *H. pylori* infection were enrolled into the clinical trial. The first group (n=35) received esomeprazole 20 mg 2 bid, clarithromycin 500 mg bid and amoxicillin 1000 mg bid for 14 days. The second group (n=21) received esomeprazole 20 mg 2 bid, clarithromycin 500 mg 2 bid, amoxicillin 1000 mg 2 bid and bismuth tripotassium dicitrate 240 mg 2 bid for 14 days, probiotic complex: bifidobacteria (*Bifidobacterium longum* CBT BG7, *Bifidobacterium lactis* CBT BL3, *Bifidobacterium bifidum* CBT BF3), lactobacilli (*Lactobacillus acidophilus* CBT LA1, *Lactobacillus rhamnosus* CBT LR5), lactic acid microorganisms (*Streptococcus thermophiles* CBT ST3) 1 capsule 1 time per day for 1 month. Eradication of *H. pylori* was assessed using stool antigen test.

Results. Eradication rates for the first and second groups in the intent-to-treat population were 74.3% и 90.5% ($p=0,140$), respectively. In the per-protocol population, eradication rates were 89.7% и 100% ($p=0,148$), соответственно, respectively. Clinical remission for the first and second groups in the intent-to-treat population were 80% и 96.6% ($p=0,302$), respectively. In the per-protocol population, clinical remission were 90.5% и 89.5% ($p=0,322$), respectively. Adverse events were reported in 34.3% of patients in the first group and 47.6% of patients in the second group ($p > 0.05$). Diarrhea occurred in 17.1% and 9.5% of patients in the first and second groups, respectively, and abdominal pain – 8.6% and 4.8% of patients in the respective groups ($p>0.05$). The occurrence of bitterness in the mouth was noted in the first group less than in the second - 8.6% and 38.1%, respectively ($p<0.05$).

Conclusions. Adding a combination of bismuth tripotassium dicitrate and probiotic to 14-day standard triple therapy significantly increases the effectiveness of eradication of *H. pylori* infection, and reduces the incidence of diarrhea and abdominal pain during therapy.

Keywords: *Helicobacter pylori*, bismuth tripotassium dicitrate, probiotic complex

Введение

H. pylori – спиралевидная грамотрицательная бактерия, способная выживать в кислой среде желудка, преимущественно обнаруживается в пилорическом отделе желудка, где вызывает хронический гастрит. Установлено, что *H. pylori* вызывает язвенную болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), MALT-лимфому желудка, атрофический гастрит, аденокарциному желудка [8, 27].

Считается, что инфицирование *H. pylori* происходит преимущественно в детском возрасте при контакте с инфицированной матерью [20, 21]. Однако, у большей части инфицированных людей симптомы, ассоциированные с *H. pylori*, не развиваются [22]. В Российской Федерации (РФ) распространенность инфекции *H. pylori* среди населения составляет от 53% до 92% [3, 4]. Напротив, в западных странах уровень распространенность инфекции регистрируется на уровне от 35% до 45% [16]. По классификации Всемирной организации здравоохранения *H. pylori* относится к I классу канцерогенов человека. Распространенность инфекции среди населения коррелирует с заболеваемостью раком желудка. Согласно данным международного агентства по изучению рака, в РФ за 2020 год этот показатель составил 25,6 на 100 тыс. населения, в то время как, в США за аналогичный период заболеваемость раком желудка была на уровне 7,9 на 100 тыс. населения.

Под действием неблагоприятных факторов окружающей среды, в том числе под воздействием антибиотиков, *H. pylori* из спиралевидной формы может переходить в кокковую форму [14]. Уникальная способность изменять свою форму под действие неблагоприятных факторов позволяет бактерии выживать в агрессивной среде желудочно-кишечного тракта. Образование кокковых форм затрудняет проведение успешной эрадикации инфекции *H. pylori* [13]. Возрастание резистентности к антибиотикам с помощью генетических мутаций и формирование биопленок снижают эффективность существующих схем лечения [7]. Данные исследования «Нр-EuReg», проведенного в российских центрах с 2013 по 2017 гг., показывают, что эффективность стандартной тройной терапия первой линии составляет от 67,6% до 86,7% [1]. Для успешной борьбы с инфекцией *H. pylori* фармакотерапия должна быть эффективна более чем у 90% пациентов [25]. Отдельно нужно отметить, что при проведении антибиотикотерапии нарушается баланс между симбиотной и патогенной микрофлорой, что может приводить к возникновению диареи, метеоризма, что в свою очередь может приводить к отказу от лечения и снижению эффективности терапии [4]. Ликвидация источника инфекции предотвращает заражение новых индивидуумов в популяции, поэтому, не происходит возникновение предраковых изменений слизистой оболочки желудка и рака желудка [25]. Поэтому, совершенствование схем лечения инфекции *H. pylori* представляется перспективной и оправданной целью для борьбы с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*, и раком желудка.

Цель – изучить эффективность и безопасность 14-дневной стандартной тройной терапии и 14-дневной стандартной тройной терапии, усиленной висмутом трикалия дидитратом и пробиотическим комплексом.

Методика

В исследование было включено 56 пациентов с подтвержденной инфекцией *H. pylori*. Пациенты были разделены на две группы. Первая группа (n=35) принимала эзомепразол (Эманера, KRKA, Словения) 20 мг 2 р/сут за 30 минут до еды, кларитромицин (Клацид, AbbVie, S.r.l., Италия) 500 мг 2 р/сут до еды и амоксициллин (Флемоксин Соллютаб, Astellas Pharma Europe, B.V., Нидерланды) 1000 мг 2 р/сут после еды в течение 14 дней [2]. Вторая группа (n=21) принимала эзомепразол (Эманера, KRKA, Словения) 20 мг 2 р/сут за 30 минут до еды, кларитромицин (Клацид, AbbVie, S.r.l., Италия) 500 мг 2 р/сут до еды, амоксициллин (Флемоксин Соллютаб, Astellas Pharma Europe, B.V., Нидерланды) 1000 мг 2 р/сут после еды и висмута трикалия дицитрат (Де-нол, Astellas Pharma Europe, B.V., Нидерланды) 240 мг 2 р/сут за 60 минут до еды в течение 14 дней, пробиотический комплекс: живые бифидобактерии (*Bifidobacterium longum* CBT BG7, *Bifidobacterium lactis* CBT BL3, *Bifidobacterium bifidum* CBT BF3), живые лактобактерии (*Lactobacillus acidophilus* CBT LA1, *Lactobacillus rhamnosus* CBT LR5), живые молочнокислые микроорганизмы (*Streptococcus thermophiles* CBT ST3) (Необиотик лактобаланс, Селл Биотек Ко., Лтд., Корея) 1 капсула 2 р/сут в обед во время еды в течение 1 месяца.

Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, после чего регистрировались жалобы, анамнез заболевания, демографические данные, информация о сопутствующей терапии и предшествующей антимикробной терапии; проводилось физикальное исследование с оценкой основных физиологических показателей. Полученные данные вносились в специально разработанную индивидуальную регистрационную карту. На протяжении всего исследования для каждого пациента предусматривалось 3 визита и 14 телефонных звонков. Проводилась оценка переносимости, приверженности к терапии, качество жизни, клиническая эффективность и успешность эрадикации *H. pylori*. Клиническая эффективность оценивалась по исчезновению диспепсических жалоб на момент окончания антигеликобактерной терапии и через 2 месяца после инициации лечения. Приверженность к терапии оценивалась ежедневно в период лечения с использованием шкалы комплаентности Мориски-Грин по телефону. Нежелательные реакции оценивались ежедневно по телефону в период проводимой терапии. Эффективность эрадикации *H. pylori* оценивалась путем определения антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом с использованием One-Step *H. pylori* Fecal Antigen Assay (Novamed, Израиль) не ранее чем через 4 недели после окончания курса антигеликобактерной терапии и препаратами висмута, либо после окончания лечения любыми антибиотиками или антисекреторными средствами сопутствующих заболеваний [2].

Эффективность эрадикации *H. pylori* оценивалась отдельно у всех пациентов, включенных в исследование и рандомизированных в группы лечения (анализ intent-to-treat, ИТТ), и у пациентов, полностью закончивших лечение в соответствии с протоколом (анализ per-protocol, РР). Из РР-анализа исключались пациенты, преждевременно завершившие исследование из-за развития нежелательных реакций, а также принявшие менее 90% назначенных лекарственных препаратов [2].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы Статистический анализ с помощью программного пакета RStudio v. 1.1.353 for Windows (RStudio Inc., USA), R v. 3.4.1. Для описания непрерывных переменных, распределение которых значимо не отличалось от нормального, использовались минимальное (Min), максимальное (Max), среднее арифметическое (M) значения, стандартное отклонение (SD). Если распределение непрерывных переменных значимо отличалось от нормального, то использовались минимальное (Min), максимальное (Max) значения, медиана (Me), первый и третий квартили (Q1 и Q3). Проверка гипотезы о согласии распределения изучаемого показателя с нормальным осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для описания категориальных переменных использовались абсолютная (n) и относительная (%) частоты. Для сравнения непрерывных переменных между независимыми группами в случае согласия распределения с нормальным законом использовался критерий Стьюдента. В случае статистически значимого отличия распределения от нормального закона использовался критерий Манна-Уитни. Проверка гипотез об отсутствии значимых различий между долями осуществлялось при помощи критерия хи-квадрат. Для этого исходные данные приводились к таблицам сопряженности формата 2x2. При проверке статистических гипотез использовался уровень значимости $\alpha=0,05$ [2].

Результаты исследования

В исследование приняло участие 56 пациентов в возрасте от 18 до 68 лет. Средний возраст пациентов составил $45,49 \pm 12,36$, медиана возраста – 45 [39; 53] лет. Пациенты были разделены на

две группы: первая группа получала 14-дневную стандартную тройную терапию (n=35), вторая группа – 14-дневную стандартную тройную терапию, усиленную висмутом трикалия дицитратом и пробиотическим комплексом (n=21). Преждевременно закончили исследование из-за развития нежелательных реакций 4 пациента в первой группе и 1 пациент во второй группе. Из-за низкой комплаентности дополнительно был исключен из исследования 2 пациента первой группы и 1 пациент из второй группы. Согласно протоколу, исследование полностью завершили 29 пациентов первой группы и 19 пациентов второй группы, которые были включены в РР-анализ (рис. 1).

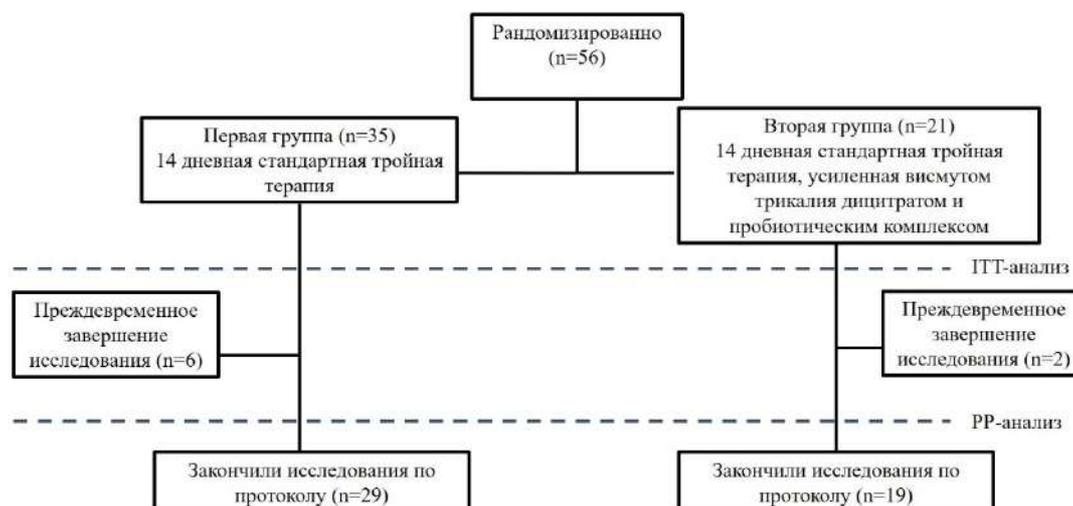


Рис. 1. Блок-схема участников исследования

Общая характеристика и эндоскопические данные пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. В первую группу включено 35 пациентов в возрасте от 20 до 68 лет, среди которых – 51% (n=18) женщин и 49% (n=17) мужчин. Средний возраст больных составил $44,49 \pm 14,10$ лет, медиана возраста – 45 [34,5; 54,5] лет [2]. Во вторую группу включено 21 пациент в возрасте от 35 до 65 лет, среди которых – 38% (n=8) женщин и 62% (n=13) мужчин. Средний возраст больных составил $47,29 \pm 8,61$ лет, медиана возраста – 45 [42; 54] лет.

У всех больных отмечались симптомы диспепсии. По результатам эндоскопического исследования, в первой группе самой частой патологией был установлен поверхностный гастрит у 34,3% (n=12). Эрозивный гастрит был установлен у 23% (n=8) пациентов, гиперпластический гастрит – 8,6% (n=3), ЯБ ДПК – 11,4% (n=4), ЯБ желудка – 5,7% (n=2), атрофический гастрит – 2,9% (n=1). При отказе от проведения эзофагодуоденоскопии выставлялся клинический диагноз «диспепсия неуточненная». Диспепсия неуточненная была установлена у 14,3% (n=5) пациентов [2]. Во второй группе самой частой эндоскопической патологией явился поверхностный гастрит – 33,3% (n=7). Эрозивный гастрит определялся у 19,1% (n=4) пациентов, ЯБ ДПК – 14,3% (n=3), ЯБ желудка – 9,5% (n=2), атрофический гастрит – 4,8% (n=1). Диспепсия неуточненная была установлена у 23,8% (n=5) пациентов.

В первой группе медиана индекса массы тела (ИМТ) составила 24 [22; 29,5] $\text{кг}/\text{м}^2$, во второй – 28,7 [22,9; 29,65]. Курящих пациентов в первой группе было 17% (n=6), во второй 28,6% (n=6). Статистически значимых различий между группами по демографическим характеристикам, ИМТ, курению, симптомов со стороны верхних отделов ЖКТ и эндоскопическим данным не было выявлено ($p > 0,05$) (табл. 1) [2].

Подтверждение наличия инфекции *H. pylori* у пациентов осуществлялось с использованием инвазивных и неинвазивных методов. В первой группе гистологическим методом было подтверждено наличие *H. pylori* у 42,9% (n=15) пациентов, серологическим (выявление anti-*H. pylori* IgG в крови) – 48,6% (n=17) и у 2,9% (n=1) был определен антиген в кале, а также двойное подтверждение инфекции *H. pylori* серологическим и гистологическим методами было проведено у 5,7% (n=2) [2]. Во второй группе серологическим методом было подтверждено наличие инфекции *H. pylori* у 61,9% (n=13), гистологическим методом у 23,8% (n=5), быстрым уреазным тестом у 4,8% (n=1), определением антигена в кале у 4,8% (n=1) и ^{13}C -уреазным дыхательным тестом у 4,8% (n=1). Статистически различий в методах первичной диагностики *H. pylori* в обеих группах получено не было ($p > 0,05$).

Таблица 1. Общая характеристика и эндоскопические данные пациентов, включенных в исследование

Показатель	Первая группа (n=35)	Вторая группа (n=21)	p-value
Пол, n (%)			
Мужчины	17 (49%)	13 (61,9%)	0,3319
Женщины	18 (51%)	8 (38,1%)	
Возраст M±SD, лет	44,49±14,10	47,29±8,61	0,449
Возраст Me [Q1; Q3], лет	45 [34,5; 54,5]	45 [42; 54]	
Возраст (Min), лет	20	30	
Возраст (Max), лет	68	65	
ИМТ M±SD, кг/м ²	25,46±5,38	26,97±4,5	0,287
ИМТ Me [Q1; Q3], кг/м ²	24 [22; 29,5]	28,7 [22,9; 29,65]	
ИМТ (Min), кг/м ²	18	18,6	
ИМТ (Max), кг/м ²	43	35,1	
Курение, n (%)	6 (17%)	6 (28,6%)	0,502
Симптомы со стороны верхних отделов пищеварительного тракта, n (%):			
Диспепсия	28 (80%)	13 (61,9%)	0,139
Диспепсия + Изжога	7 (20%)	8 (38,1%)	
Эндоскопические данные, n (%)			
Поверхностный гастрит	12 (34,3%)	7 (33,3%)	0,942
Эрозивный гастрит	8 (23%)	4 (19,1%)	0,737
Гиперпластический гастрит	3 (8,6%)	-	0,168
Язвенная болезнь желудка	2 (5,7%)	2 (9,5%)	0,593
Язвенная болезнь ДПК	4 (11,4%)	3 (14,3%)	0,164
Атрофический гастрит	1 (2,9%)	1 (4,8%)	0,711
Диспепсия неуточненная	5 (14,3%)	5 (23,8%)	0,368

По результатам ИТТ-анализа, частота эрадикации *H. pylori* у пациентов первой группы, получавших 14-дневную стандартную тройную терапию, и второй группы, получавших – 14-дневную стандартную тройную терапию, усиленную висмутом трикалия дицитратом и пробиотическим комплексом, составила 74,3% (26/35; 95% ДИ: 57,9–85,8%) и 90,5% (19/21; 95% ДИ: 71–97,4%); по данным РР-анализа – 89,7% (26/29; 95% ДИ: 73,6–96,4%) и 100% (19/19; 95% ДИ: 83,2–100%), соответственно. Частота эрадикации *H. pylori* во второй группе была выше, чем в первой, по данным ИТТ-анализа и РР-анализа ($p=0,140$ и $p=0,148$, соответственно) (рис. 2) [2].

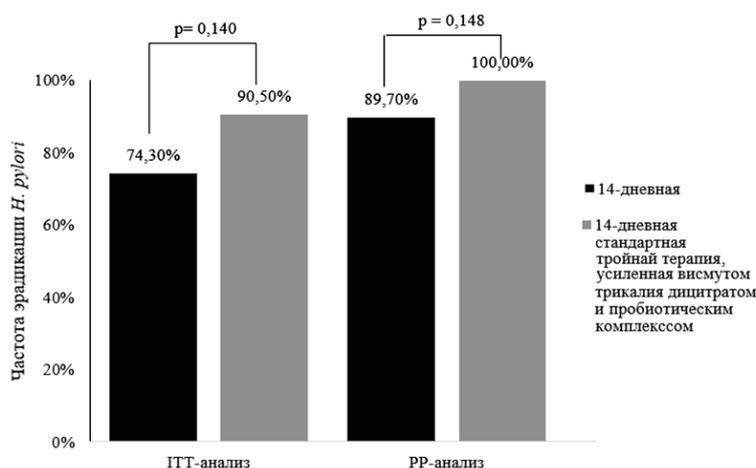


Рис. 2. Частота эрадикации *H. pylori* после 14-дневной стандартной тройной терапии и 14-дневной стандартной тройной терапии, усиленной висмутом трикалия дицитратом и пробиотическим комплексом

Купирование симптомов заболевания (клиническая ремиссия) по результатам ПТТ-анализа и РР-анализа была отмечена у 80% (28/35; 95% ДИ: 64,1–90%) и 96,6% (28/29; 95% ДИ: 82,8–99,4%) пациентов первой группы и 90,5% (19/21; 95% ДИ: 71,1–97,4%) и 89,5% (17/19; 95% ДИ: 68,6–97,1%) пациентов второй группы, соответственно. При этом клиническая ремиссия наступала с одинаковой частотой без статистически значимых различий в обеих группах, как по данным ПТТ-анализа, так и РР-анализа ($p=0,302$ и $p=0,322$, соответственно) [2].

Нежелательные реакции были отмечены у 34,3% ($n=12$) пациентов первой и у 47,6% ($n=10$) пациентов второй группы. Статистически значимых различий по общему количеству пациентов с нежелательными реакциями не получено ($p>0,05$). В первой группе частота возникновения диареи была выше, чем во второй – 17,1% ($n=6$) и 9,5% ($n=2$), соответственно, а также абдоминальная боль возникала чаще у 8,6% ($n=3$) пациентов первой группы и 4,8% ($n=1$) пациентов второй группы, но при этом статистически значимых различий не было получено ($p>0,05$). Возникновение горечи во рту было отмечено в первой группе меньше, чем во второй – 8,6% ($n=3$) и 38,1% ($n=8$), соответственно, при этом различия были статистически значимы ($p<0,05$) (табл. 2) [2].

Таблица 2. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов

Нежелательная реакция, n (%)	Первая группа (n=35)	Вторая группа (n=21)	p-value
Диарея	6 (17,1%)	2 (9,5%)	0,431
Абдоминальная боль	3 (8,6%)	1 (4,8%)	0,593
Тошнота	3 (8,6%)	2 (9,5%)	0,904
Горечь во рту	3 (8,6%)	8 (38,1%)	0,008
Кандидоз ротоглотки	1 (2,9%)	-	0,435
Вагинальный кандидоз	-	1 (4,8%)	0,193
Першение в горле	1 (2,9%)	-	0,435
Головные боли	-	1 (4,8%)	0,193
Число пациентов с нежелательными реакциями	12 (34,3%)	10 (47,6%)	0,323

Из-за развития нежелательных реакций досрочно прекратили лечение 4 пациента первой и 1 пациент второй группы ($p=0,398$). В первой группе причиной досрочного прекращения лечения стали возникновение диареи (8,6%, $n=3$) и кандидоза ротоглотки (2,9%, $n=1$); во второй группе – головные боли 4,8% ($n=1$).

Обсуждение результатов исследования

Полученные результаты исследования демонстрируют высокую эффективность 14-дневной стандартной тройной терапией, усиленной висмутом трикалия дицитратом и пробиотическим комплексом, по сравнению с 14-дневной стандартной тройной терапией. Высокая эффективность такой терапией обусловлена добавлением к стандартной терапии висмута трикалия дицитрат и пробиотического комплекса. Соли висмута взаимодействуют с соляной кислотой с образованием оксихлорида висмута, который губителен для *H. pylori* [6]. Бактерицидное действие солей висмута достигается по средствам четырех путей: (1) образование комплексов в бактериальной стенке и периплазматическом пространстве, (2) ингибирование уреазы, фумаразы, алкогольдегидрогеназы, фосфолипазы *H. pylori*, (3) ингибирование синтеза АТФ бактерии, (4) ингибирование адгезии *H. pylori* к слизистой оболочке желудка [6]. Одним из преимуществ использования препаратов на основе висмута является отсутствие развития у *H. pylori* резистентности к препарату [18]. Кроме этого, соли висмута усиливают антимикробное действие кларитромицина, позволяют достичь успешной эрадикации в регионах с высокой резистентностью к данному препарату [15, 18]. Известно, что соли висмута высокоэффективны в лечении язв желудка и ДПК за счет своего цитопротективного действия. Соединения висмута препятствует повреждающему действию на слизистую оболочку желудка нестероидных противовоспалительных средств. Цитопротекция достигается путем увеличения уровня простагландинов и эпидермального фактора роста в слизи, а также усилением секреции бикарбонатов [12, 26].

Известно, что в процессе лечения инфекции *H. pylori* наблюдается снижение качественного и количественного состава микробиоты кишечника. Наиболее часто изменяется количественный

состав *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Clostridium* spp. и бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. Нарушение микробиоты кишечника может приводить к возникновению диареи, тошноты, рвоты, метеоризма и абдоминальной боли, что увеличивает количество отказов от лечения в связи с возникновением нежелательных реакций [17]. Метаанализ исследований показал, что использование пробиотиков в схемах эрадикации позволяет повысить эффективность эрадикации и снизить частоту побочных явлений, в том числе получены статистически значимые различия по возникновению частоты диареи с использованием пробиотиков, чем без них (ОР 0,392, 95% ДИ 0,329-0,468, $p < 0,001$) [24]. Повышение эффективности эрадикации инфекции *H. pylori* при использовании пробиотиков может достигаться за счет секреции антибактериальных веществ, препятствию адгезии, усиления слизистого барьера и иммуномодуляции [11]. Пробиотические штаммы могут секретировать молочную кислоту, короткоцепочечные жирные кислоты, перекись водорода и бактериоцины, эти вещества обладают антибактериальными свойствами [10]. Установлено, что *L. reuteri*, *L. gasseri* и *Saccharomyces boulardii* препятствуют адгезии *H. pylori* к слизистой оболочке желудка [9, 19, 23]. Некоторые штаммы *L. acidophilus*, *L. bulgaricus* и *L. rhamnosus* могут уменьшать экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-8, ФНО- α и NF- κ B, тем самым смягчая воспалительный ответ, вызванный *H. pylori* [11].

Заключение

Добавление комбинации висмута трикалия дицитрата и пробиотического комплекса к 14 –дневной стандартной тройной антихеликобактерной терапии существенно повышает эффективность эрадикации инфекции *H. pylori*, а также уменьшает частоту возникновения диареи и абдоминальной боли на фоне терапии.

Литература (references)

1. Бордин Д. С., Эмбутниекс Ю. В., Вологжанина Л. Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hr-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России // Терапевтический архив. – 2018. – Т.90. – №2. – С. 35-42. [Bordin D. S., Jembutnieks Ju. V., Vologzhanina L. G. i dr. *Terapevticheskij arhiv*. *Terapevticheskii arkhiv*. – 2020. – V.90, N2. – P.35-42. (in Russian)]
2. Дехнич Н.Н., Тряпышко А.А., Трушин И.В. и др. Нифурател в эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых: результаты рандомизированного, сравнительного клинического исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т.22, №2. – С. 119-127. [Dehnich N.N., Trjapyshko A.A., Trushin I.V. i dr. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. – 2020. – V.22, N2. – P.119-127. (in Russian)]
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т.27, №4. – С. 4-21. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. i dr. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. – 2017. – V.27, N4. – P.4-21. (in Russian)]
4. Плавник Р. Г., Бакулина Н. В., Мареева Д. В., Бордин Д. С. Эпидемиология *Helicobacter pylori*: клинико-лабораторные параллели // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т.15. – №36. – С. 16-21. [Plavnik R. G., Bakulina N. V., Mareeva D. V., Bordin D. S. *Jeffektivnaja farmakoterapija*. *Effective pharmacotherapy*. – 2019. – V.15, N36. – P.16-21. (in Russian)]
5. Самсонов А.А., Плотникова Е.Ю. Антибиотики: друзья или враги, как найти консенсус? Взгляд гастроэнтеролога на антибиотик-ассоциированную диарею // Трудный пациент. – 2012. – Т.10. – №6. – С. 16-24. [Samsonov A.A., Plotnikova E.Ju. *Trudnyj pacient*. *Difficult Patient*. – 2012. – V.10, N6. – P.16-24. (in Russian)]
6. Alkim H., Koksar A.R., Boga S. et al. Role of Bismuth in the Eradication of *Helicobacter pylori* // *American Journal of Therapeutics*. – 2017. – V.24, N6. – P.751-757.
7. Baj J., Forma A., Sitarz M., et al. *Helicobacter pylori* virulence factors-mechanisms of bacterial pathogenicity in the gastric microenvironment // *Cells*. – 2021. – V.10, N1. – P.27.
8. Correa P. Gastric cancer: overview // *Gastroenterology Clinics of North America*. – 2013. – V.42, N2. – P.211-217.

9. De Klerk N., Maudsdotter L., Gebreegziabher H. et al. *Lactobacilli* reduce *Helicobacter pylori* attachment to host gastric epithelial cells by inhibiting adhesion gene expression // *Infection and Immunity*. – 2016. – V.84, N5. – P.1526-1535.
10. Homan M., Orel R. Are probiotics useful in *Helicobacter pylori* eradication? // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – V.21, N37. – P.10644-10653.
11. Ji J., Yang H. Using Probiotics as Supplementation for *Helicobacter pylori* Antibiotic Therapy // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – V.21, N3. – P.1136.
12. Konturek S.J., Kwiecien N., Obtulowicz W. et al. Effect of colloidal bismuth subcitrate on aspirin-induced gastric microbleeding, DNA loss, and prostaglandin formation in humans // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 1988. – V.23, N7. – P.861-866.
13. Krzyżek P., Grande R. Transformation of *Helicobacter pylori* into Coccoid forms as a challenge for research determining activity of antimicrobial substances // *Pathogens*. – 2020. – V.9, N3. – P.184.
14. Kusters J.G., Gerrits M.M., Van Strijp J.A., Vandenbroucke-Grauls C.M. Coccoid forms of *Helicobacter pylori* are the morphologic manifestation of cell death // *Infection and Immunity*. – 1997. – V.65, N9. – P.3672-3679.
15. Liao J., Zheng Q., Liang X. et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy // *Helicobacter*. – 2013. – V.18, N5. – P.373-377.
16. Liou J.M., Malfertheiner P., Lee Y.C. et al. Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus // *Gut*. – 2020. – V.69, N12. – P.2093-2112.
17. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report // *Gut*. – 2017. – V.66, N1. – P.6-30.
18. Malfertheiner P. Infection: Bismuth improves PPI-based triple therapy for *H. pylori* eradication // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2010. – V.7, N10. – P.538-539.
19. Mukai T., Asasaka T., Sato E. et al. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri* // *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. – 2002. – V.32, N2. – P.105-110.
20. Okuda M., Lin Y., Kikuchi S. *Helicobacter pylori* Infection in Children and Adolescents // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2019. – V.1149. – P.107-120.
21. Osaki T., Konno M., Yonezawa H. et al. Analysis of intrafamilial transmission of *Helicobacter pylori* in Japanese families // *Journal of Medical Microbiology*. – 2015. – V.64, N1. – P.67-73.
22. Reshetnyak V.I., Burnistrov A.I., Maev I.V. *Helicobacter pylori*: commensals, symbiont or pathogens? // *World Journal of Gastroenterology*. – 2021. – V.27, N7. – P.545.
23. Sakarya S., Gunay N. *Saccharomyces boulardii* expresses neuraminidase activity selective for alpha2,3-linked sialic acid that decreases *Helicobacter pylori* adhesion to host cells // *APMIS*. – 2014. – V.122, N10. – P.941-950.
24. Shi X., Zhang J., Mo L. et al. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – V.98, N15. – P.15180.
25. Sugano K., Tack J., Kuipers E. J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis // *Gut*. – 2015. – V.64, N9. – P.1353-1367.
26. Tanaka S., Guth P.H., Paulsen G. et al. Gastroprotective effects of ranitidine bismuth citrate is associated with increased mucus bismuth concentration in rats // *Gut*. – 1996. – V.39, N2. – P.164-171.
27. White J.R., Sami S.S., Reddiar D. et al. Narrow band imaging and serology in the assessment of premalignant gastric pathology // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2018. – V.53, N12. – P.1611-1618.

Информация об авторах

Тряпышко Андрей Андреевич – ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dron9412@yandex.ru

Дехнич Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, проректор по дополнительному профессиональному образованию и развитию регионального здравоохранения, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: n.dekhnich@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.