

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ  
«Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова  
Департамента здравоохранения города Москвы»

На правах рукописи

**Войнован Ирина Николаевна**

**Современные возможности лечения больных, инфицированных *Helicobacter pylori***

14.01.28 – «Гастроэнтерология»

**Диссертация**

**на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

Бордин Дмитрий Станиславович

**Москва – 2020**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>ГЛАВА 1</b> СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ, ИНФИЦИРОВАННЫХ <i>HELICOBACTER PYLORI</i> (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1 Современные представления о заболеваниях, ассоциированных с инфекцией <i>Helicobacter pylori</i> .....	12
1.2 Современные подходы к лечению заболеваний, ассоциированных с <i>Helicobacter pylori</i> .....	15
1.3 Роль висмутсодержащих препаратов в схемах эрадикации <i>Helicobacter pylori</i> .....	23
1.4 Возможность применения джозамицина в схемах эрадикации <i>Helicobacter</i> <i>pylori</i> .....	27
1.5 Роль пробиотиков в лечении инфекции <i>Helicobacter pylori</i> .....	31
<b>ГЛАВА 2</b> МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	39
2.1 Дизайн исследования .....	40
2.1.1 Дизайн наблюдательного проспективного исследования применения схем эрадикации <i>Helicobacter pylori</i> в городе Москве и их эффективности....	40
2.1.2 Дизайн рандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности тройной эрадикационной терапии, усиленной висмута трикалия дицитратом, с использованием кларитромицина или джозамицина у больных с заболеваниями, ассоциированными с <i>Helicobacter pylori</i> .....	43
2.1.3 Дизайн исследования эффективности и безопасности монотерапии пробиотиком <i>Lactobacillus reuteri</i> DSMZ17648 у пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с <i>Helicobacter pylori</i> .....	47
2.2 Клинические методы обследования больных .....	53
2.3 Инструментальные методы обследования больных .....	53
2.4 Методы статистической обработки данных .....	55
<b>ГЛАВА 3</b> РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	58
3.1 Результаты наблюдательного проспективного исследования применения схем эрадикации <i>Helicobacter pylori</i> в городе Москве и их эффективности .....	58

3.1.1 Анализ назначаемых схем эрадикации <i>Helicobacter pylori</i> в период с 2013 по 2019 годы .....	58
3.1.2 Оценка эффективности схем эрадикационной терапии .....	62
3.1.3 Влияние дозы ингибитора протонной помпы на эффективность эрадикационной терапии .....	66
3.1.4 Влияние поколения ингибиторов протонной помпы на эффективность эрадикационной терапии .....	68
3.1.5 Влияние пробиотиков на эффективность эрадикационной терапии .....	69
3.1.6 Сравнение влияния различных факторов на эффективность эрадикационной терапии .....	71
3.2 Результаты рандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности тройной эрадикационной терапии, усиленной висмута трикалия дицитратом, с использованием кларитромицина или джозамицина у больных с заболеваниями, ассоциированными с <i>Helicobacter pylori</i> .....	74
3.2.1 Оценка динамики жалоб в исследуемых группах .....	78
3.2.2 Оценка эффективности терапии в исследуемых группах .....	80
3.2.3 Оценка нежелательных явлений в исследуемых группах .....	82
3.3 Результаты исследования эффективности и безопасности монотерапии пробиотиком <i>Lactobacillus reuteri</i> DSMZ17648 у пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с <i>Helicobacter pylori</i> .....	89
3.3.1 Оценка динамики жалоб на фоне однократного или двукратного приема пробиотика <i>Lactobacillus reuteri</i> DSMZ17648.....	89
3.3.2 Сравнение влияния однократного и двукратного приема <i>Lactobacillus reuteri</i> DSMZ17648 на динамику симптомов .....	102
3.3.3 Оценка обсемененности слизистой оболочки желудка <i>Helicobacter pylori</i> по данным <sup>13</sup> C-уреазного дыхательного теста на фоне терапии <i>Lactobacillus reuteri</i> DSMZ17648.....	104
3.3.4 Сравнение влияния однократного и двукратного приема <i>Lactobacillus reuteri</i> DSMZ17648 на динамику обсемененности слизистой оболочки желудка <i>Helicobacter pylori</i> по данным <sup>13</sup> C-уреазного дыхательного теста .....	107

3.3.5 Морфологическая оценка степени и стадии гастрита на фоне терапии <i>Lactobacillus reuteri</i> DSMZ17648.....	108
3.3.6 Оценка связи между клиническими, морфологическими и микробиологическими показателями на фоне терапии <i>Lactobacillus reuteri</i> DSMZ17648 .....	110
<b>ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ</b> .....	112
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	120
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	126
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	128
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b> .....	129
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	131

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Инфицирование *Helicobacter pylori* (*H. pylori*, *HP*) ведет к развитию ряда заболеваний: язвенная болезнь, хронический атрофический гастрит, аденокарцинома желудка, MALT-лимфома и др. [56, 102, 129, 140]. Основным методом лечения и профилактики этих заболеваний является эрадикация *H. pylori*.

Принципы лечения инфекции *H. pylori* определяют международные (консенсус «Маастрихт») и отечественные соглашения (Научное общество гастроэнтерологов России (НОГР), Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА)). В качестве терапии первой линии рекомендовано применять стандартную тройную терапию (ингибитор протонной помпы (ИПП) + кларитромицин и амоксициллин или метронидазол), при уровне резистентности к кларитромицину, не превышающем 15% [10, 25, 102]. В Российской Федерации не достаточно данных о резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам, о которой можно судить лишь по единичным исследованиям [7, 12, 20, 21, 28, 29, 31, 36]. Отсутствие в Российской Федерации широкого применения тестов на чувствительность *H. pylori* к антибиотикам затрудняет выбор режимов эрадикации, и поэтому лечение проводится эмпирически. Согласно современным требованиям эффективность эрадикационной терапии должна составлять не менее 90–95% [72]. Однако этот уровень эрадикации достигается все реже ввиду роста резистентности *H. pylori* к назначаемым антибактериальным препаратам [69]. За последние годы принципы эрадикационной терапии претерпели изменения. Было рекомендовано увеличить продолжительность терапии с 7 до 14 дней, отмечены преимущества ИПП нового поколения [13, 102]. Обновления рекомендаций не всегда реализуются в клинической практике. Это определяет актуальность проведения исследований, направленных на оценку правильности выполнения рекомендаций. Кроме того, оценка локальной эффективности применяемых схем эрадикации позволяет отбирать наиболее эффективные и безопасные режимы терапии.

Увеличение продолжительности терапии ведет к росту частоты побочных эффектов особенно со стороны желудочно-кишечного тракта [33], риску кардиотоксичности кларитромицина [37, 142] и, как следствие, снижению комплаенса пациента к терапии [93]. Это указывает на актуальность исследования возможности применения других, менее токсичных макролидов в схемах эрадикации.

Одним из вариантов повышения эффективности терапии, а также преодоления резистентности *H. pylori* к кларитромицину и левофлоксацину является добавление к схемам эрадикации висмутсодержащих препаратов [10, 25, 39, 85, 91, 102, 130, 141]. Изучается влияние пробиотиков на эффективность эрадикационной терапии, профилактики и снижения частоты побочных эффектов [65, 99, 102, 147].

Все вышеизложенное делает актуальным изучение путей повышения эффективности эрадикационной терапии у пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*.

### **Степень разработанности темы**

Для лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, используются стандартные схемы эрадикационной терапии, которые включают в себя 2 вида антибиотиков, однако эффективность такой терапии не достигает рекомендованных 90%. Ограниченная доступность данных о резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам определяет актуальность мониторинга эффективности применяемых схем с целью выбора наиболее эффективных.

### **Цель исследования**

Повысить эффективность эрадикационной терапии у пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*.

## **Задачи исследования**

1. Изучить реальную клиническую практику применения схем эрадикации *H. pylori* в городе Москве, оценить их эффективность и выявить факторы, влияющие на результат лечения.
2. Изучить эффективность и безопасность применения джозамицина в тройной эрадикационной терапии, усиленной висмута трикалия дицитратом, у больных с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*.
3. Изучить эффективность и безопасность монотерапии пробиотиком *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в лечении хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*.
4. Определить наиболее эффективные схемы эрадикации *H. pylori* в настоящее время.

## **Научная новизна исследования**

Впервые проведен мониторинг эффективности схем эрадикационной терапии в городе Москве и оценены факторы, влияющие на нее.

Впервые проведено рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности джозамицина в тройной терапии первой линии, усиленной висмута трикалия дицитратом.

Впервые проведено контролируемое когортное проспективное исследование эффективности и безопасности применения двух режимов приема пробиотического препарата на основе *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в качестве монотерапии у больных с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Изучена реальная клиническая практика применения схем эрадикации *H. pylori* в г. Москве и ее соответствие международным и отечественным рекомендациям.

Показано, что стандартная тройная терапия первой линии в г. Москве не достигает целевого уровня эрадикации, даже при увеличении ее продолжительности до 14 дней. Удвоенные дозы ИПП повышают уровень эрадикации данного режима, но не достаточны для достижения рекомендованного уровня > 90%.

Показано, что 14-дневная тройная терапия, усиленная висмута трикалия дицитратом позволяет достигнуть уровня эрадикации более 90%. Удвоенные дозы ИПП в данном режиме терапии не показали преимущества перед стандартной дозой ИПП.

Показано, что тройная терапия первой линии с джозамицином, усиленная висмута трикалия дицитрата, не уступает по эффективности схеме с кларитромицином, при этом сопровождается меньшей частотой нежелательных явлений и лучше переносится пациентом.

Было показано, что пробиотический препарат на основе *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в качестве монотерапии у больных с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, не вызывает нежелательных явлений, способствует уменьшению симптомов диспепсии, снижению обсеменённости слизистой оболочки желудка *H. pylori* по данным <sup>13</sup>C-уреазного дыхательного теста, сопровождается в 25–28,6% случаев снижением выраженности воспаления в слизистой оболочке желудка, однако не обеспечивает эрадикацию *H. pylori*.

Результаты полученных исследований позволили сформулировать четкие рекомендации практикующим врачам по выбору наиболее эффективной схемы эрадикации.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационное исследование выполнено в качестве прикладного научного исследования, в котором предложены пути повышения эффективности лечения пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*.

**Объект исследования:** Пациенты с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*.



**Предмет исследования:** клинические, эндоскопические, морфологические признаки, показатели  $^{13}\text{C}$ -уреазного дыхательного теста.

Исследование проводилось на базе ГБУЗ Московского Клинического Научно-практического центра имени А.С. Логинова ДЗМ г. Москвы.

Для обработки информации применялись современные статистические методы, включающие параметрическую и непараметрическую статистику, корреляционный анализ, бинарную логистическую регрессию, а также критерий Уилкоксона, критерий соответствия  $\chi^2$  (хи-квадрат) Пирсона, критерий Стьюдента, Манна-Уитни.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Тройная эрадикационная терапия первой линии с применением кларитромицина продолжительностью 14 дней не достигает в г. Москве целевого уровня эффективности (более 90%).
2. Добавление к препаратам тройной схемы эрадикации висмута трикалия дицитрата и увеличение продолжительности терапии до 14 дней позволяет обеспечить рекомендуемую эффективность терапии.
3. В стандартной тройной 14-дневной терапии, усиленной висмута трикалия дицитратом, удвоенные дозы ИПП не повышают эффективность терапии.
4. Схема тройной терапии первой линии с джозамицином, усиленная висмута трикалия дицитратом, не уступают по эффективности схеме с кларитромицином. При применении джозамицина отмечается достоверно меньшая частота побочных эффектов.
5. Монотерапия пробиотическим препаратом на основе *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 обеспечивает снижение степени обсеменённости *H.pylori* в желудке, но не эрадикацию *H.pylori*.

### **Внедрение в клиническую практику**

Результаты исследования используются в лечебном процессе

гастроэнтерологических отделений, клинико-диагностического отделения ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ и ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина». Обобщенные результаты исследования используются в учебном процессе ординаторов по специальности «терапия» и «гастроэнтерология» ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ. Основные положения и выводы исследования используются в материалах лекций, при проведении семинаров и научно-практических конференций для врачей г. Москвы и Российской Федерации.

### **Апробация работы**

Основные положения и материалы диссертации были представлены в форме устных докладов на: 42-я Научная сессия ЦНИИГ, 2–3 марта 2016 г., г. Москва, Россия; 43-я Научная сессия ЦНИИГ, 2–3 марта 2017 г., г. Москва, Россия; Bridging Meeting In Gastroenterology, November 18–19, 2016, Berlin, Germany.

Представлены в форме стендовых докладов на: XXXth European Helicobacter and Microbiota Study Group, 7–9 September 2017, Bordeaux, France.

Работа по теме «Эффективность и безопасность *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *H.pylori*, не имеющих абсолютных показаний для эрадикационной терапии» отмечена наградой «I место» среди научных работ молодых ученых на 43-й Научной сессии ЦНИИГ Гастроэнтерологии (2–3 марта 2017 г., г. Москва, Россия).

Диссертация апробирована на совместном заседании сотрудников Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» и сотрудников кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России 05 февраля 2020 года.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 16 научных статей, в том числе 14 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертационных работ.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертационное исследование представлено на 149 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы по изучаемой проблематике, материалов и методов исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический список включает 148 наименований, из них – 40 – отечественных, 108 – зарубежных. Работа иллюстрирована 42 таблицами и 26 рисунками.

## ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ, ИНФИЦИРОВАННЫХ *HELICOBACTER PYLORI* (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1 Современные представления о заболеваниях, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*

*Helicobacter pylori* – микроаэрофильная, грамотрицательная бактерия спиралевидной формы, длиной от 2 до 4 мкм и шириной от 0,5 до 1 мкм, имеющая от 2 до 6 однополюсных, покрытых оболочкой жгутиков длиной около 3 мкм, которые придают ей подвижность в вязких растворах, например, в слое слизи, покрывающей эпителиальные клетки желудка [17, 132, 139]. Бактерия способна выжить в агрессивной среде желудка благодаря выработке специальных ферментов (уреаза, оксидаза, муциназа, протеаза, липаза), которые нейтрализуют соляную кислоту, разрушают защитный барьер слизистой оболочки желудка (СОЖ), создавая благоприятную среду для выживания и колонизации *H. pylori*. Наружная оболочка бактерии содержит липополисахариды и белки, которые обеспечивают её адгезию к наружной оболочке мембран клеток слизистой желудка. В ответ на это возникает иммунный ответ хозяина и развивается воспалительная реакция в эпителиальных клетках желудка [17, 24, 132, 139]. *H. pylori* продуцирует ряд белков. Два основных фактора вирулентности – продукты генов вакуолизирующего цитотоксина А (VacA) и цитотоксин-ассоциированного гена А (CagA), которые транслоцируются в клетку-хозяина и индуцируют активацию ядерного фактора-каппа В (NF-κB), продукцию интерлейкинов (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-23) и фактор некроза опухолей (TNF-α), хемокинов, ответственных за активацию нейтрофилов, что приводит к повышенной инфильтрации собственной пластинки мононуклеарными клетками, преимущественно лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами [15, 120, 131, 139]. Несмотря на то, что *H. pylori* считается неинвазивной бактерией, есть некоторые данные, свидетельствующие о ее способности к внутриклеточной инвазии через механизмы, которые еще не полностью изучены [94].

Известно, что CagA-положительные штаммы *H. pylori* более вирулентны, чем CagA-отрицательные. Кроме того, VacA, секретируемый бактерией *H. pylori*, нарушает функции митохондрий и вызывает апоптоз в клетках хозяина [84]. Клинические исследования показали, что у пациентов, которые являются серопозитивными как по отношению к *H. pylori*, так и по CagA, риск развития аденокарциномы желудка кишечного и диффузного типа в 5,8 раза выше, чем у неинфицированных лиц, в то время как у лиц с CagA-отрицательными изолятами риск развития аденокарциномы желудка только в 2,2 раза выше, чем у неинфицированных *H. pylori* людей [15].

Распространенность *H. pylori* остается высокой в большинстве развивающихся стран, достигает 70–90% и до 50% в развитых странах [79, 117], а в России она колеблется от 50 % до 92 % [6, 23, 24, 25, 34, 38]. Заражение *H. pylori* обычно происходит в течение первых 5 лет жизни. Рассматриваются разные пути передачи инфекции *H. pylori*, основной – это фекально-оральный, в частности, через употребление загрязненной пищи, воды, контакт с животными [113]. При попадании бактерий в желудок развивается хроническое воспаление СОЖ (хронический активный гастрит) и запускается предраковый каскад (каскад Корреа). Хронический гастрит прогрессирует до атрофии желез желудка, которая характеризуется потерей структур желудочных желёз и замещением соединительной тканью (неметапластическая атрофия) или железистыми клетками другой дифференцировки (метапластическая атрофия). Атрофический гастрит ведёт к снижению секреторной функции желудка, развитию гипохлоргидрии, а затем ахлоргидрии. Эти изменения способствуют бактериальному разрастанию и миграции *H. pylori* в тело желудка, развитию гастрита в этом отделе или мультифокальному гастриту, который имеет тенденцию прогрессировать через кишечную метаплазию и дисплазию в рак желудка кишечного типа [57, 112]. Предраковые изменения (атрофический гастрит, кишечная метаплазия, дисплазия) являются индикаторами повышенного риска рака желудка по сравнению с хроническим гастритом без этих изменений [140].

Рак желудка является 5-м из наиболее часто диагностируемых раков в мире и третьей по значимости причиной смертности от рака [48]. До 90 % рака желудка являются спорадическими и обусловлены инфекцией *H. pylori*. Семейная предрасположенность наблюдается в 10% случаев, и только 1–3% раков являются наследственными, включая наследственный диффузный рак желудка [96].

В популяционном когортном исследовании было показано, что у пациентов с атрофическим гастритом, кишечной метаплазией и дисплазией риск развития рака повышается в 4,5, 6,2 и 10,9 раз соответственно по сравнению с пациентами, у которых нормальная слизистая оболочка желудка. Успешная эрадикация может потенциально способствовать регрессии атрофических и, в меньшей степени, метапластических изменений слизистой оболочки желудка и снижать риск развития рака желудка [57, 111, 118].

Давно доказана роль *H. pylori* в развитии язвенной болезни. В 80 % случаев причиной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и 50 % язв желудка является эта бактерия [11, 24, 26]. Распространенность язвенной болезни среди населения в целом оценивается примерно в 5–10%, а заболеваемость 0,1–0,3% в год. Эпидемиологические исследования показывают снижение распространенности, частоты развития язвенной болезни и смертности от ее осложнений в связи с введением эрадикации *H. pylori* [87].

*H. pylori* остается одной из установленных причин развития MALT-лимфомы желудка [26]. MALT-лимфома представляет собой В-клеточную лимфому маргинальной зоны. Более чем у 75% пациентов с MALT-лимфомой был обнаружен *H. pylori*. Пациенты с ранней стадией заболевания, наиболее вероятно, будут иметь полную ремиссию при антибактериальном лечении, а пациенты с более обширным поражением желудка (изъязвления, поражение подслизистого слоя, инвазия по всей стенке или лимфаденопатия) с большей вероятностью потребуют стандартной терапии (лучевая, химиотерапия) лимфомы [56].

В настоящее время *H. pylori* рассматривается как одна из причин возникновения диспепсии, к симптомам которой относятся: ощущение боли или дискомфорта (тяжесть, переполнение, раннее насыщение) в эпигастральной

области. Диспепсия является распространенным состоянием, которое встречается у 5–40% населения во всем мире и представляет многофакторное расстройство, развитие которого обусловлено разными патофизиологическими механизмами [61]. В соответствии с положениями «Киотского консенсуса» (2014 г.) симптомы диспепсии могут быть проявлением хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*. Такие симптомы после эрадикационной терапии должны регрессировать, и если в течение 6–12 месяцев происходит рецидив симптомов, то это дает основание для диагноза «функциональная диспепсия» [129].

Большой метаанализ, в котором рассматривались 14 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), показал, что после эрадикации *H. pylori* симптомы диспепсии могут постепенно уменьшаться и регрессировать в течение одного года [148]. Пациентам моложе 55 лет с впервые возникшей диспепсией без признаков тревоги (семейный анамнез проксимального рака желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечные кровотечения, одинофагия, прогрессирующая дисфагия, необъяснимая железodefицитная анемия, непреднамеренная потеря веса, постоянная рвота, ощутимая масса или лимфаденопатия, желтуха) должно быть проведено тестирование на *H.pylori*, а если инфекция подтверждена, то назначено лечение [114].

## **1.2 Современные подходы к лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori***

Международную стратегию диагностики, лечения и профилактики заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, определяет консенсус «Маастрихт». В 1996 г. консенсусом «Маастрихт I» были сформулированы абсолютные показания к эрадикационной терапии, которые сохранились и в следующем Маастрихте II в 2000 г., они включали следующие заболевания: гастродуоденальная язва, атрофический гастрит, MALT-лимфома желудка, состояние после проведенной эндоскопической резекции по поводу рака желудка, семейные случаи рака желудка и желание пациента [105, 103].

В последующих пересмотрах эти рекомендации дополнялись. Была выявлена взаимосвязь между инфекцией *H. pylori* и другими заболеваниями, при которых рекомендовалось проведение эрадикации: необъяснимой железодефицитной анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, дефиците витамина В12 и диспепсии, ассоциированной с *H. pylori* [65, 104, 114, 129].

Существенный вклад в лечение инфекции внесли Торонтский консенсус, рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов [65, 71]. Эксперты Киотского консенсуса впервые указали, что всем пациентам, инфицированным *H. pylori* должна быть предложена эрадикационная терапия, если нет препятствующих этому обстоятельств [129].

Эксперты Маастрихтского консенсуса также пересмотрели показания к эрадикации *H. pylori*. Согласно последним (пятым) Маастрихтским соглашениям, терапия должна рекомендоваться всем инфицированным пациентам. Стратегия "выявляй и лечи" должна применяться ко всем лицам с неуточненной диспепсией без признаков тревоги. Если пациенту планируется назначение аспирина или нестероидных противовоспалительных средств, то в таком случае должно быть проведено тестирование на *H. pylori*, и при наличии инфекции – лечение, так как инфицирование *H. pylori* повышает риск развития язвы и ее осложнений у данной категории пациентов. Диагностика *H. pylori* должна быть проведена и тем пациентам, которым планируется длительная терапия ИПП [102].

Самая первая схема эрадикационной терапии *H. pylori*, предложенная в 1989 г. состояла из висмута, метронидазола и тетрациклина, и обеспечивала высокий уровень эрадикации [46]. В дальнейшем, из-за снижения эффективности терапии в результате формирования устойчивости к метронидазолу, к этой терапии был добавлен ИПП, что позволило сохранить эффективность данной схемы и продолжить ее использование. Этот режим сохраняет свою эффективность, несмотря на устойчивость к метронидазолу. Такая схема терапии длительностью 7 дней была одобрена в Соединенных Штатах в 1997 году. Показатели эффективности терапии составляли более 90% [69].



В последние два десятилетия для эрадикации *H. pylori* наиболее часто применяется стандартная тройная терапия на основе кларитромицина. Со временем стандартная 7-дневная тройная терапия стала недостаточно эффективна, частота эрадикации не достигала и 80% [101]. К началу 2000-х годов показатели эрадикации в Европе и США упали ниже 85% [72], а в период с 2009 по 2014 год эффективность этой схемы значительно снизилась как у взрослых, так и у детей – от 75 до 55% [86]. По некоторым данным частота эрадикации стандартной терапии первой линии составляет 55–57% в Западной Европе, 74,5% в Китае, 84% в Южной Корее и 87% в Нигерии [126]. На Тайване в последних исследованиях сообщалось о различных показателях эрадикации с использованием стандартной 7-дневной тройной терапии (77,3–81,6%) [143].

Большинство исследований показывает, что основными причинами снижения эффективности терапии являются растущая резистентность к кларитромицину и метронидазолу [16, 121, 133] и прекращение приема антибактериальных препаратов из-за развития побочных эффектов, таких, как тошнота, рвота и диарея, в том числе и развития такого серьезного осложнения, как псевдомембранозный колит, основным возбудителем которого является *Clostridium difficile* [134]. Однако на эффективность первой линии тройной терапии могут влиять и другие факторы, например, длительность лечения, доза препаратов, несоблюдение пациентом режима лечения, низкий рН в желудке, полиморфизм гена цитохрома P450 2C19, который влияет на метаболизм лекарственных препаратов, высокая бактериальная нагрузка, нарушение иммунитета слизистой оболочки желудка и курение [43].

Рекомендуемой альтернативой является четырехкомпонентная терапия с висмутом (ИПП + тетрациклин + метронидазол + соли висмута). В ряд рекомендаций включены такие схемы как последовательная, при которой первым этапом назначается амоксициллин с ИПП и вторым – ИПП + кларитромицин + метронидазол; сопутствующая, когда все эти препараты принимаются одновременно [102, 65, 70]. В настоящее время схемы эрадикации должны

обеспечивать эффективность более 90% [102]. Схемы, эффективность которых достигает 85–89%, считаются приемлемыми [74].

В связи со снижением эффективности стандартной тройной терапии, которая включает в себя ИПП + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол, «Маастрихт IV» предложил увеличить продолжительность терапии с 7 до 10–14 дней [104]. При этом использование кларитромицина в схемах допускалось, если уровень резистентности *H. pylori* к препарату составлял ниже 15–20%, в иных случаях рекомендовано использовать четырехкомпонентную терапию (ИПП + тетрациклин + метронидазол + соли висмута). В 2017 г. рекомендации были пересмотрены и обновлены, и, согласно действующему «Маастрихт V», продолжительность стандартной терапии увеличилась до 14 дней, и был снижен допустимый порог резистентности *H. pylori* к кларитромицину до 15%. Более короткую терапию возможно использовать, если эффективность ее была доказана локальными исследованиями. В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину сохраняются рекомендации по использованию четырехкомпонентной терапии [102]. Однако само по себе увеличение продолжительности терапии до 14 дней не может гарантировать достижения необходимого уровня эрадикации. Так, по данным панъевропейского регистра, в 2015 году эффективность 10-дневной стандартной тройной терапии составила 78%, двухнедельной – 81% [109]. Недавний Кокрановский систематический обзор [146] и большой сетевой мета-анализ [90] показали, что длительный 14-дневный режим лечения обеспечивает более высокий уровень эрадикации по сравнению с 7- и 10-дневными режимами, хотя терапевтический эффект составил всего +8%.

В Италии исследование по эффективности 14-дневной тройной терапии со стандартной и двойной дозами ИПП показали, что процент эрадикации был 73,9% (95% ДИ: 63,9–84) и 81,9% (95% ДИ: 73–90,8) в анализе ИТТ (intention-to-treat – анализ данных всех пациентов, начавших терапию), и 78,2% (95% ДИ: 68,5–87,9) и 85,5% (95% ДИ: 77,2–93,8) – per-protocol (PP – анализ данных пациентов, которые полностью закончили терапию) [55]. На удивление, схемы с

кларитромицином продолжают использовать в Италии [54], когда уровень первичной резистентности к препарату изучен и превышает 15% [66, 133].

В Латинской Америке эффективность 14-дневной тройной терапии составила 82,2% [54]. Исследование, проведенное в Катаре, показало, что эффективность стандартной тройной 10- и 14-дневной терапии составили 45% и 54,8% соответственно (ИТТ) [63]. На Тайване эффективность стандартной тройной 14-дневной терапии составляет 83,7% (ИТТ) по данным проведенного мультицентрового рандомизированного исследования [93]. В Канаде также 14-дневный режим терапии превзошел по эффективности 10-дневный – 82,7% против 45,2% (ИТТ) [52]. Следовательно, один и тот же режим терапии может быть более успешным в конкретной географической области, чем в другой [54]. В Корее, например, тройная терапия не рекомендуется из-за высокой устойчивости *H. pylori* к кларитромицину [92].

После неудачного лечения препаратами первой линии в качестве лечения второй линией рекомендуются висмутсодержащие четырехкомпонентные и тройные схемы с левофлоксацином [102, 122]. В случае двойной резистентности *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу (> 15%) рекомендуется только четырехкомпонентная висмутсодержащая терапия. После двух неудачных попыток лечения рекомендовано определение антимикробной чувствительности *H. pylori* для назначения терапии третьей линии. Так, применение тестов на чувствительность к противомикробным препаратам увеличило показатели эрадикации до 97% в Японии и с 84% до 95% в Южной Корее [119].

Учитывая тот факт, что уровень резистентности к кларитромицину > 15% признан основным фактором, снижающим эффективность терапии [73], различные рекомендации предлагают выбрать терапию первой линии в соответствии с региональной или национальной распространенностью устойчивости к противомикробным препаратам у изолятов *H. pylori* [53, 71, 102].

Устойчивость к антибиотикам признана в качестве наиболее важной причины неудачи эрадикации *H. pylori*. Показатели распространенности устойчивости *H. pylori* к антибиотикам колеблются в зависимости от

географического положения и быстро увеличиваются. В таких странах, как Япония, Корея и Китай широко изучена резистентность штаммов *H. pylori* к различным группам антибиотиков. Знание о локальной антимикробной резистентности *H. pylori* может помочь в выборе эффективных схем эрадикации, однако ее мониторинг, к сожалению, проводится далеко не во всех странах.

Европейское многоцентровое исследование, проведенное в 2008–2009 гг., показало, что первичные уровни резистентности к кларитромицину, левофлоксацину и метронидазолу составляют 17,5%, 14,1% и 34,9% соответственно, а первичная резистентность к тетрациклину, амоксициллину и рифампицину оказалась  $\leq 1\%$  [127]. В период с 2009 по 2014 годы было проведено семьдесят семь исследований по изучению устойчивости к противомикробным препаратам *H. pylori* в разных странах. В целом, показатели устойчивости к антибиотикам *H. pylori* составили 47,22% (30,5–75,02%) для метронидазола, 19,74% (5,46–30,8%) для кларитромицина, 18,94% (14,19–25,28%) для левофлоксацина, 14,67% (2–40,87%) для амоксициллина, 11,70% (0–50%) для тетрациклина, 11,5% (0–23%) для фуразолидона и 6,75% (1–12,45%) для рифабутина. Самая низкая устойчивость к кларитромицину наблюдается в Норвегии – 5,9%, самая высокая – в Испании (32,01%) и Португалии (42,35%). По данным Европейских исследований имеется тенденция к уменьшению устойчивости к кларитромицину с 36,65% в 2009 году до 24,38% в 2014 году. В азиатских странах имеется тенденция к повышению резистентности до 32,46%. Так, в Индии она составляет 58,8%, в Китае – 46,54%. В Малайзии же, однако, был обнаружен низкий показатель – 2,4% [69]. Такое увеличение резистентности штаммов *H.pylori* к кларитромицину обусловлено, главным образом, его широким применением для лечения респираторных инфекций, особенно у детей [45]. Уровень устойчивости к метронидазолу варьируется от 10% до 50% в развитых странах и от 60% до 90% в развивающихся странах. Сопоставление результатов показало, что устойчивость к метронидазолу в странах Азии, Европы и Северной Америки значительно не изменилась, а в странах Африки выросла до 85% в 2013г [69].

Обобщенные данные проведенных исследований в некоторых регионах России (Татарстан, г. Смоленск, г. Санкт-Петербург), где было проанализировано 650 штаммов *H. pylori* за последние 12 лет, показали, что резистентность *H. pylori* к кларитромицину в среднем составила 8,3%, метронидазолу – 35,8%, амоксициллину и левофлоксацину менее 10%. Двойная устойчивость штаммов *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу выявлена у 3,3% [12].

В г. Новосибирске показатель резистентности *H.pylori* к кларитромицину в 2012г также не превышал 10% [31], в г. Нижнем Новгороде в 2010 г. – 5,4%, в г. Уфе в 2010 г. – 18,5% [12].

Однако по данным исследования проведенного в г. Санкт –Петербурге с 2013 по 2014 годы выявлены более высокие уровни резистентности *H.pylori*: 42,5% оказались резистентны к метронидазолу, 27,1% — к левофлоксацину, 25% — к кларитромицину и у 6,3% выявлена устойчивость к амоксициллину. Все тестируемые штаммы были чувствительны к тетрациклину. В ходе исследования полирезистентные штаммы были выявлены в 11,1% случаев [36].

В г. Москве, в 1999 г., уровень резистентности *H.pylori* к кларитромицину составлял 17,1%, в 2000 г. – 16.6%. Штаммов *H.pylori* резистентных к амоксициллину выявлено не было. И в 1998 г наблюдался сравнительно низкий уровень резистентности к метронидазолу – 14,6% [21, 20].

В г. Москве, в 2012 г, по данным другого исследования уровень резистентности *H.pylori* к кларитромицину составил 14,5% [28].

По данным исследований, проведенных в 2004 г, уровень резистентности к метронидазолу находится на критическом уровне – 78–81% [29]. Соответственно, это не позволяет использовать метронидазол в схемах тройной эмпирической терапии в России.

Таким образом, опубликованные данные локальных исследований с небольшой выборкой пациентов имеют большой разброс резистентности к кларитромицину от 6 до 40% [1, 3, 7, 31, 35]. Поскольку кларитромицин является основным антибиотиком в стандартной тройной терапии, точная осведомленность о резистентности *H. pylori* к этому антибиотику позволила бы выбрать наиболее

эффективную терапию первой линии. Но, ввиду отсутствия широкого применения тестов на чувствительность *H. pylori* к антибиотикам, на практике схемы назначаются эмпирически.

Российская гастроэнтерологическая ассоциация констатировала, что доступные данные о резистентности штаммов *H. pylori* в некоторых областях РФ свидетельствуют о низкой устойчивости к кларитромицину (< 15%), однако в большинстве регионах антибиотикорезистентность неизвестна [12]. Проблема проведения микробиологических исследований является реальностью не только в нашей стране, но и в большинстве регионов мира.

Причиной снижения эффективности эрадикационной терапии может служить не только высокая резистентность *H. pylori* к антибиотикам, но и ситуации, когда не достигается необходимая концентрация антибактериального препарата в желудке, например, при выраженной гиперацидности, генетическими различиями в активности ферментов цитохрома P450 у субъектов, принимающих препарат, частотой приема и дозой ИПП [81].

Опубликованные метаанализы сравнили эффективность схем, в которых использовались ИПП раннего поколения (омепразол, лансопразол и пантопразол) с новым (рабепразол и эзомепразол). Было показано, что при использовании ИПП нового поколения наблюдалось превосходство в эффективности эрадикации из-за их более высокой способности ингибировать кислоту. Показатели эрадикации схем с эзомепразолом и рабепразолом были выше, чем схем с ИПП раннего поколения. Уровни эрадикации варьировались от 77% (тройная терапия на основе рабепразола) до 94% (на основе эзомепразола), тогда как для ИПП первого поколения (омепразол, лансопразол, пантопразол) показатели эрадикации составили 75–88%. [13, 81, 108, 144].

Консенсус «Маастрихт V» и российские рекомендации (НОГР, РГА) отдают предпочтение использованию в схемах эрадикации эзомепразола и рабепразола, так как степень подавления кислотопродукции важна для реализации антихеликобактерного эффекта кларитромицина [10, 26, 102].

Ряд исследований убедительно доказывают преимущество удвоенных доз ИПП в схемах эрадикации, особенно в стандартной тройной терапии [44, 50, 136], которые способны увеличить уровень эрадикации на 8–12% [102].

Международные соглашения по ведению инфекции *H. pylori* подвергаются пересмотру и совершенствованию. Однако их реализация в клинической практике нередко запаздывает. Для оценки соответствия клинической практики рекомендациям экспертов по диагностике и лечению пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*, а также оценки эффективности лечения был создан Европейский регистр ведения инфекции *Helicobacter pylori* («Hp-EuReg»). Созданная база данных позволяет систематизировать информацию о клинической практике европейских и российских гастроэнтерологов, занимающихся ведением больных, инфицированных *H. pylori* [76]

Таким образом, важными задачами являются оценка эффективности эрадикационной терапии в условиях реальной клинической практики, отбор эффективных режимов терапии, а также безопасных схем с меньшим риском возникновения побочных эффектов.

### **1.3 Роль висмутсодержащих препаратов в схемах эрадикации**

Одним из перспективных методов для повышения эффективности антихеликобактерной терапии оказалось добавление солей висмута в схемы эрадикации. Таким препаратом оказался висмута трикалия дицитрат (ВТД) или субцитрат висмута. Висмут – это трехвалентный элемент из тяжелых металлов, способный замещать другие металлы, такие как железо, никель и цинк, которые играют каталитическую или структурную роль. Исследования показали, что висмут оказывает прямой бактерицидный эффект по отношению к *H. pylori*, нарушая обменные процессы внутри бактерии, что приводит к заметному сокращению бактериальных колоний. Препарат способен влиять на бактерии, находящиеся внутри клетки, проникая в желудочные ямки и захватываясь эпителиоцитами [2, 39, 106]. Соли висмута способны подавлять условно патогенную флору тонкой кишки (кишечной палочки, сальмонелл, шигелл,

кампилобактеров и иерсиний) [17, 32], способствуя тем самым лучшей переносимости антибактериальной терапии.

Кроме того, было изучено, что ВТД способен замедлять всасывание некоторых антибактериальных препаратов, в частности амоксициллина и тетрациклина, способствуя повышению их концентрации в желудочном соке и усиливая действие антибиотиков в отношении *H. pylori* [39].

Известно, что тройная терапия на основе висмута (висмута трикалий дицитрат + метронидазол + тетрациклин, предложенная еще в 1995 г. [46], была заменена схемами тройной терапии на основе ИПП (омепразол+кларитромицин+амоксициллин или метронидазол), которые обладали более высокой эффективностью, меньшим количеством побочных эффектов и лучшей приверженностью пациента лечению [105]. В случае неэффективности тройной терапии предлагалась четырехкомпонентная терапия на основе висмута (омепразол + метронидазол + тетрациклин + ВТД). Этот режим показал стабильно высокий уровень эрадикации *H. pylori* в эпоху роста устойчивости *H. pylori* к антибиотикам, однако эта схема терапии является относительно сложной ввиду необходимости четырехкратного приема препаратов и большого количества таблеток. Наличие частых побочных эффектов в данной схеме снижает приверженность пациента терапии. Применение квадротерапии ограничено в связи с отсутствием солей висмута в некоторых странах Европы и тетрациклина в США. Проводились исследования, в которых пытались заменить тетрациклин на доксициклин в высоких дозах, однако эффективность этой схемы оказалась низкой в регионах с высокой устойчивостью *H. pylori* к метронидазолу [42].

В некоторых странах наблюдается настороженное отношение к солям висмута из-за его возможной нейротоксичности. Соли висмута практически не абсорбируются (< 1%), однако высокие дозы, их длительное употребление и одновременное использование ИПП могут привести к повышению уровня висмута в крови и потенциальной нейротоксичности. По данным одного из исследований при приеме висмута в дозе 480 мг/сут с омепразолом в течение 14 дней, у 9% пациентов наблюдался уровень висмута в крови выше 50 мкг/л, что



превышает порог безопасности для потенциальной нейротоксичности висмута согласно шкале Гиллеманда. Автор делает вывод о необходимости соблюдения осторожности при назначении солей висмута одновременно с ИПП [123].

Систематический обзор и мета-анализ 25 рандомизированных контролируемых исследований (3990 пациентов), сравнивавших схемы эрадикационной терапии с добавлением висмута с режимами без него показал преимущество висмута (суммарный показатель эрадикации: 79,7% против 68,1%, отношение шансов (ОШ) = 1,90, 95% ДИ: 1,45–2,48,  $p < 0,001$ ). Согласно анализу *per-protocol* эффективность схем, содержащих висмут, была значительно выше (85,8% против 72,9%,  $p < 0,001$ ). Когда исследования проводились в областях с высокой устойчивостью к кларитромицину ( $\geq 15\%$ ) или в исследование включали пациентов с имеющейся устойчивостью к кларитромицину, терапия, содержащая висмут, превосходила таковую без висмута. При этом частота общих побочных эффектов была незначительной [39].

В многочисленных исследованиях были проверены различные комбинации антибиотиков, добавляемых в четырехкомпонентные схемы с висмутом, включая кларитромицин и амоксициллин [80]. В проспективном одноцентровом исследовании приняли участие 424 пациента, инфицированных *H. pylori*, у которых первая линия терапии была неэффективна. Пациенты были распределены случайным образом по группам, все получали четырехкомпонентную терапию с содержанием висмута и ИПП, включающую комбинацию тетрациклин + метронидазол, тетрациклин + фуразолидон, тетрациклин + амоксициллин или амоксициллин + фуразолидон. Эффективность данных схем (по данным  $^{13}\text{C}$ -уреазного дыхательного теста ( $^{13}\text{C}$ -УДТ) превышала 90% у пациентов, которые не ответили на предыдущее лечение, включая пациентов с резистентностью к кларитромицину, метронидазолу и фторхинолону [91]. В другом ретроспективном исследовании (1500 пациентов) сравнивалась стандартная тройная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксициллин) с четырехкомпонентной терапией с содержанием висмута (ИПП + амоксициллин + метронидазол или ИПП + кларитромицин + амоксициллин) продолжительностью 14 дней. Исходные

демографические и клинические характеристики каждой группы были сопоставимы. Эрадикация *H. pylori* была достигнута у 326 из 504 пациентов (64,7%) в группе тройной терапии, у 478 из 501 пациента (95,4%) в группе ИПП + кларитромицин + амоксициллин + висмут и у 474 из 505 (93,9%) в группе ИПП + амоксициллин + метронидазол + висмут. Частота эрадикации была одинаковой в обеих группах с добавлением висмута ( $p > 0,05$ ) и значительно выше, чем при использовании тройной терапии ( $p < 0,05$ ). Однако в этом исследовании не проводилось культивирование *H. pylori* для определения антимикробной чувствительности и, следовательно, показатели резистентности *H. pylori* к антибиотикам были неизвестны [83].

Исследование, проведенное в Таиланде, показало, что добавление висмута к стандартной 7-дневной тройной терапии способно увеличить уровень эрадикации до 92% [128].

Другое исследование проведенной на Тайване показало, что добавление висмута к стандартной 7-дневной тройной терапии существенно не увеличивало уровень эрадикации – 77,8% (ITT) и 81,8% (PP) [143].

Интересны результаты исследований, которые показали, что добавление висмута к 7-дневной тройной терапии позволяет достичь эрадикации в 81,7% случаев (ITT), а при увеличении продолжительности данного режима до 14 дней уровень эрадикации повышается до 88,6% ( $p = 0,048$ ). Тем не менее, это не гарантирует достижения целевого показателя 90% эрадикации при анализе ITT [89].

Отдельное исследование в Китае показало превосходство 10-дневной тройной терапии с добавлением висмута по сравнению с тройной терапией (86,1% против 58,4%) [138].

Соли висмута рассматриваются как перспективное средство для преодоления резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам, в частности, к кларитромицину и левофлоксацину [39, 59, 141]. Так, одно исследование демонстрирует повышение эрадикации на 15,4% при добавлении солей висмута к тройной терапии с кларитромицином и увеличением

продолжительности этой схемы с 7 до 14 дней при уровне резистентности к кларитромицину в 42,1% [130]. Следовательно, увеличение длительности использования стандартной тройной антихеликобактерной терапии и, включение в схему висмутсодержащего препарата может преодолеть резистентность *H. pylori* к кларитромицину.

Таким образом, многочисленные исследования показывают, что добавление солей висмута в схемы эрадикации позволяет повысить их эффективность. Однако остается вопрос, во всех ли режимах терапии добавление солей висмута будет эффективно и действительно ли соединения висмута способны повысить эффективность стандартной тройной терапии на основе кларитромицина в реальной клинической практике.

#### **1.4 Возможность применения джозамицина в схемах эрадикации *Helicobacter pylori***

Базовым препаратом в схемах эрадикации первой линии является кларитромицин. Считается, что кларитромицин является самым эффективным антибиотиком из группы макролидов против штаммов *H. pylori* [40]. При этом увеличение продолжительности антихеликобактерной терапии до 14 дней для достижения высокого уровня эрадикации, потенциально ведет к росту частоты побочных эффектов от приема антибактериальных препаратов. По данным проведенных исследований было зарегистрировано до 58% побочных эффектов при приеме схем с кларитромицином, тем не менее, большинство из них не требовало прекращения лечения. Наиболее частыми были неприятный вкус во рту, диарея и боль в животе [93,143].

Следует отметить, что ряд антибактериальных препаратов являются кардиотоксичными, в их число входит и кларитромицин, длительный прием которого (в течение 2-х недель и более) посредством влияния на проводящую систему сердца может вызывать пируэтную желудочковую тахикардию [37]. Механизм влияния на проводящую систему сердца заключается в увеличении

интервала QT путем блокады калиевых каналов, в результате чего накопление калия внутри кардиомиоцита задерживает реполяризацию, что ведет к развитию аритмии. Повышенный кардиотоксический риск имеют пациенты с ишемической болезнью сердца, что подтверждается проведенным крупным проспективным рандомизированным исследованием CLARICOR [142], в котором было отмечено, что у таких пациентов применение кларитромицина в течение двух недель повышает в будущем риск смерти от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний на 27%. Отрицательный эффект приема кларитромицина сохранялся и через 10 лет наблюдения: риск смерти был выше на 10% (ОШ 1,10, 95% ДИ 1,00–1,21) по сравнению с группой плацебо, риск развития цереброваскулярной болезни – на 19% (ОШ 1,19, 95% ДИ 1,02–1,38). Однако такой отрицательный эффект кларитромицина наблюдался только у тех пациентов, которые не принимали статины на момент включения в исследование. Также в зону риска попадают пожилые пациенты, которым назначают высокие дозы препарата, либо повторные курсы и одновременный прием лекарственных препаратов, которые удлиняют интервал QT.

Возникает вопрос, все ли макролиды обладают такой кардиотоксичностью?

Макролиды по своей химической структуре подразделяются на 14-, 15- и 16-членные, по способу получения – на природные и полусинтетические. От химического строения молекулы зависит фармакокинетика лекарственного препарата, потенциальные лекарственные взаимодействия, риск развития нежелательных лекарственных реакций [22].

Макролиды оказывают дозозависимое воздействие на калиевые каналы. В одном исследовании изучалось воздействие разных макролидов на ген калиевых каналов hERG и было доказано, что, несмотря на один класс препарата, выраженность эффекта каждого препарата на калиевые каналы проявляется в разной степени. В исследовании были определены концентрации препарата, которые приводили к ингибированию калиевых каналов на 50% (в мкмоль): кларитромицин – 32,9; рокситромицин – 36,5; эритромицин – 72,2; джозамицин – 102,4; эритромициламин – 273,9; олеандомицин – 339,6 [9].

Макролиды могут вызывать и другие побочные реакции. Так, например, 14-членные макролиды (эритромицин, кларитромицин) оказывают стимулирующее действие на моторику желудочно-кишечного тракта, что, в свою очередь, ведет к развитию диспепсических расстройств, таких как тошнота, боли в животе, диарея [22]. У 15- и 16-членных препаратов (азитромицин, джозамицин, спирамицин) этот эффект выражен в значительно меньшей степени [33]. В меньшей степени макролиды оказывают гепатотоксическое действие, которое чаще вызывается приемом эритромицина. Кларитромицин оказывает гепатотоксическое действие только при приеме больших доз [19].

Кларитромицин является полусинтетическим 14-членным макролидом, приблизительно на 80% метаболизируется в печени при участии системы цитохрома P450. В процессе пресистемной биотрансформации образуется активный метаболит кларитромицина – 14-гидроксикларитромицин, обладающий антимикробной активностью. Препарат обладает высокой липофильностью, благодаря чему хорошо распределяется во многих органах, тканях, биологических жидкостях, создавая высокие концентрации, превышающие в 10 раз плазменные [33].

В качестве одной из возможных альтернатив кларитромицину в схемах эрадикации *H. pylori* рассматривается джозамицин [40, 95].

Джозамицин является 16-членным макролидом, биотрансформируется в печени с образованием активных метаболитов: 14-гидроксиджозамицин и деизовалерилджозамицин, обратимо связывается с 50S субъединицей рибосом, обладает бактериостатическим эффектом (тормозит синтез белка и размножение микробных клеток). Джозамицин не вызывает прокинетиического действия на ЖКТ и слабее, чем другие макролиды, ингибируют печеночные оксидазы, что и определяет его преимущество перед кларитромицином. Он незначительно влияет на энтеробактерии, поэтому мало изменяет естественную бактериальную флору желудочно-кишечного тракта. Также джозамицин не вызывает формирование микробной резистентности MLS-типа (модификации 50s-субъединицы рибосом, катализируемой метилазами), поэтому, например, пневмококки и гемолитический

стрептококк группы А в России устойчивы к 14- и 15-членным макролидам в 10-15%, а к 16-членным – только в 5% случаев. Как было отмечено ранее, джозамицин в меньшей степени влияет на интервал QT, что обуславливает меньший риск развития кардиотоксических реакций [9,37].

VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *H. pylori* заболеваний, позволяют помимо кларитромицина в схемах эрадикации первой линии использовать другой макролид, джозамицин в дозе 1000 мг 2 раза в сутки [26]. Вместе с тем этот макролид не упоминается в Международных рекомендациях по лечению заболеваний, ассоциированных *H. pylori* [102].

Проведенные единичные исследования зарубежных и отечественных специалистов, в которых изучались схемы с джозамицином в лечении инфекции *H. pylori* показали хороший результат, что позволило рассматривать данный препарат как альтернатива кларитромицину [18, 30, 95].

В 2013–2014 гг в России была проведена программа «КАЙДЗЕН», одной из целью которой была оценка эффективности четырехкомпонентной антихеликобактерной терапии на основе висмута (висмута трикалия дицитрат + джозамицин + амоксициллин и ИПП в стандартных дозировках) и оценка частоты развития нежелательных реакций в наблюдаемой популяции. У 1209 пациентов эффективность данной терапии составила 91,9% (95% ДИ: 90,5–93,6). Для контроля эрадикации применялся в основном анализ кала на антиген *H. pylori* и инвазивные методы (БУТ, гистологический). Терапия, назначаемая на 10 дней, оказалась наиболее эффективной, эрадикация была достигнута в 94,1% случаев (95% ДИ: 92,4–95,9), в то время как 14-дневный курс показал уровень эрадикации 89,7% (95% ДИ: 86,7–92,8). За время лечения было зарегистрировано 4,9% случаев нежелательных явлений, из них в 1,54% случаев была диарея (41 пациент), 0,3% признаны серьезными (диарея, псевдомембранозный колит, боль в животе, токсическая кожная сыпь) [27].

В опубликованных работах приводятся противоречивые данные об эффективности схем с джозамицином. Так в исследовании Xiao S.D. и соавт. [8] у

180 больных показало, что уровень эрадикации при использовании джозамицина в комбинации с препаратом висмута и фуразолидоном составляет 77% у ранее нелеченых пациентов. При этом у больных, получавших кларитромицин, уровень эрадикации достигал 88%. В другом исследовании, проведенном Liu W.Z. и соавт. [95] на 120 больных, в качестве альтернативной схемы эрадикации *H. pylori*, изучалась терапия с джозамицином в комбинации с фуразолидоном, препаратом висмута и ранитидином, эффективность которой составила 90%.

Таким образом, данные об эффективности джозамицина противоречивы, что определяет необходимость проведения клинического исследования эффективности и безопасности джозамицина в схеме эрадикации *H. pylori*.

### **1.5 Роль пробиотиков в лечении инфекции *Helicobacter pylori***

Возможное развитие антибиотикоассоциированной диареи при приеме высоких доз антибиотиков в схемах эрадикации привлекло внимание к использованию пробиотиков.

Консенсус «Маастрихт IV» отметил, что «некоторые пробиотики и пребиотики, добавляемые в схемы эрадикации, демонстрируют многообещающие результаты в снижении частоты побочных эффектов» [104].

И уже в последнем консенсусе «Маастрихт V» говорится: «Было показано, что только некоторые пробиотики эффективны в снижении побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, вызванных эрадикационной терапией. Конкретные штаммы следует выбирать только на основании доказанной клинической эффективности» [102].

Эксперты Торонтского консенсуса, напротив, не рекомендуют рутинно использовать пробиотики в схемах эрадикации, обосновывая это отсутствием убедительных данных, указывающих на то, что пробиотики повышают эффективность режимов терапии. Тем не менее, и они признали, что в случае высокой степени риска развития диареи и клостридиальной инфекции пробиотики потенциально могут быть полезны [65].

Использование пробиотиков против *H. pylori* как в качестве монотерапии, так и дополнительного компонента в схемах эрадикационной терапии изучается во многих исследованиях, и накоплена большая доказательная база лучшей переносимости эрадикационной терапии в виде уменьшения частоты нежелательных явлений на фоне приема антибактериальных препаратов [65, 99, 147].

Был проведен метаанализ 140 исследований с общим количеством пациентов 20215, в котором сравнивалась эффективность различных пробиотиков при добавлении к эрадикационной терапии. В эрадикационную терапию было включено более 10 видов пробиотиков. Частота эрадикации и побочных явлений в группе с добавлением пробиотика составила 84,1 и 14,4%, а в контрольной группе (без пробиотика) – 70,5 и 30,1%. Не было значительной разницы в эффективности и переносимости тройной терапии при использовании одного пробиотика или их комбинации. *Lactobacillus acidophilus* показал лучшие результаты при добавлении к тройной 7- и 14-дневной терапии, а *Saccharomyces boulardii* – в 10-дневной тройной терапии. В целом, по сравнению с плацебо при добавлении пробиотиков в схемы терапии было показано повышение эффективности эрадикации *H.pylori* и снижение частоты нежелательных явлений [137].

Метаанализ 13 РКИ (2306 пациентов), проведенный Lü M. и соавт. [98] показал, что эффективность тройной, четырехкомпонентной и последовательной эрадикационной терапии, составили 60%, 78%, 86% соответственно, а добавление пробиотиков к этим схемам увеличивало уровень эрадикации до 82%, 81%, 88 % соответственно. Было отмечено, что уровень эрадикации 7- и 14-дневной терапии составил 70% и 71% соответственно. При добавлении пробиотиков показатели эрадикации увеличились до 84% и 80% соответственно. Результаты показывают, что уровень эрадикации увеличился примерно на 11%. Кроме того, сообщалось о снижении частоты побочных эффектов, включая тошноту, рвоту, боли в эпигастральной области и диарею, примерно на 8% в группе, получавшей пробиотики, по сравнению с контрольной группой. Вместе с тем отмечено, что пробиотические добавки не снижают частоту побочных эффектов у пациентов,



получавших четырехкомпонентную терапию и 14-дневную терапию, то время как уменьшали частоту побочных реакций в 7-дневной терапии и увеличивали частоту эрадикации.

В другом метаанализе, в котором было проанализировано 30 РКИ было показано, что добавление пробиотиков в схемы увеличило уровень эрадикации на 12,2%, что связано было, в первую очередь, с уменьшением побочных эффектов, вызванных приемом антибиотиков, лучшей переносимостью лекарств и соблюдением пациентом режима лечения [88].

Метаанализы выявили, что использование пробиотиков с несколькими штаммами может быть более эффективным, чем использование одного штамма *Lactobacillus* в отношении снижения общей частоты побочных эффектов эрадикационной терапии [88, 98, 137].

В ряде плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях было выявлено повышение эффективности схем эрадикации путем добавления *L. reuteri* (комбинация *L. reuteri* SM 17938 и *L. reuteri* ATCC PTA 6475, 108 КОЕ или использование одного из штаммов) как к тройной терапии, так и к схемам второй линии с левофлоксацином, и было сообщено об уменьшении частоты нежелательных явлений [60, 67, 58].

*Lactobacillus* и *Bifidobacterium* являются двумя наиболее распространенными и широко изучаемыми видами пробиотиков. Общей чертой этих бактерий является способность анаэробного переваривания сахаридов и получения молочной кислоты. Эти микроорганизмы устойчивы к низкому рН желудка и толерантны к широкому диапазону температур [115].

*Lactobacillus* являются кислотоустойчивыми бактериями и выявляются в здоровой микрофлоре желудка. Род *Lactobacillus* включает в себя большую гетерогенную группу грамположительных, неспорообразующих, факультативных анаэробных бактерий, которые включают *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *L. casei* и *L. reuteri*.

Пробиотики могут оказывать влияние на *H.pylori* несколькими путями, как иммунологическим, так и не иммунологическим.

Известно, что *H. pylori* вырабатывает фактор вирулентности CagA, который способен активировать транслокацию NF-κB в ядро эпителиальных клеток желудка. Активация NF-κB впоследствии вызывает продукцию медиаторов воспаления, в том числе IL-8, ЦОГ-2 и оксида азота, которые вызывают воспаление и повреждение тканей. Ряд пробиотических штаммов способны подавлять секрецию провоспалительных цитокинов эпителиальными клетками желудка [78, 125]. Было показано, что пробиотики *L. salivarius* WB1004 *in vitro*, обладают способностью снижать секрецию IL-8 эпителиальных клеток желудка [47]. В другом исследовании продемонстрировано, что пробиотики *L. rhamnosus* GMNL-74 и *L. acidophilus* GMNL-185 способны ингибировать адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам желудка, что, в свою очередь, ведет к снижению активации NF-κB и продукции IL-8, уменьшая воспаление в желудке [51].

Учитывая возможность пробиотиков ингибировать транслокацию и фосфорилирование CagA в эпителиальных клетках желудка, что впоследствии снижает активацию NF-κB и продукцию IL-8, они рассматриваются как потенциальное профилактическое средство по снижению риска развития *H. pylori*-индуцированного рака желудка [51, 64].

Помимо иммунологического механизма пробиотики способны влиять на *H. pylori* неиммунологическим путем, выделяя антибактериальные вещества, которые влияют на рост бактерий. К таким веществам относится молочная кислота, короткоцепочечные жирные кислоты, перекись водорода и бактериоцины [115]. Например, *L. acidophilus* CRL639 секретируют аутолизин, белковое соединение, высвобождаемое после лизиса клеток, которое обладает некоторой антибактериальной активностью. Вещества, подобные изокумарину, продуцируются *B. subtilis*, и они также способны отрицательно влиять на рост *H. pylori* [78]. В ряде исследований показано, что некоторые штаммы пробиотиков, такие как *L. plantarum* 299, *L. rhamnosus* GG, *B. confusa*, *L. reuteri* (штаммы JCM1081 и TM105), способны увеличивать секрецию муцина на поверхности эпителия желудка, тем самым способствуя защите слизистой оболочки желудка от адгезии *H. pylori* к эпителиальным клеткам [49, 100, 116].

Среди *Lactobacillus* наиболее перспективным выглядит *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*). *L. reuteri* – это грамположительная бактерия, которая была впервые выделена в 1962 году немецким микробиологом Герхардом Рейтером. Г. Рейтер выявил избыток лактобацилл в тонкой кишке и присутствие их в кале многих животных, а также детей и взрослых. Кроме того, он обнаружил значительные уровни лактобацилл в желудке и двенадцатиперстной кишке, которые долгое время считались стерильными участками желудочно-кишечного тракта [82].

Большинство штаммов *L. reuteri* способны продуцировать и выделять хорошо известное антимикробное соединение реутерин [75]. Реутерин представляет собой смесь различных форм 3-гидроксипропиональдегида (3-ГПА), который подавляет рост спиральных бактерий. Известно, что *L. reuteri* может метаболизировать глицерин с образованием 3-ГПА в коферменте В12-зависимой, опосредованной глицеролдегидратазой реакцией. Более того, антимикробная активность реутерина, по-видимому, зависит от самопроизвольного превращения 3-ГПА в акролеин, который является цитотоксическим электрофилом [62]. Реутерин может ингибировать широкий спектр микроорганизмов, в основном грамотрицательные бактерии. В дополнение к своему антимикробному свойству реутерин способен конъюгировать гетероциклические амины, что также, по-видимому, зависит от важного соединения в активности реутерина – акролеина [62].

Помимо реутерина, некоторые штаммы *L. reuteri* продуцируют и другие противомикробные вещества, такие как молочная, уксусная кислота, этанол и реутерициклин [145], которые эффективны против различных бактериальных инфекций желудочно-кишечного тракта, не только *H.pylori*, но и *Escherichia coli*, *Clostridium difficile* и *Salmonella* [41, 68].

Отмечена способность некоторых штаммов *Lactobacillus* образовывать ко-агрегаты с *H. pylori*. Учеными была собрана коллекция штаммов дикого типа различного происхождения (пищевые продукты, растения, овощи, кожа человека). Из 700 протестированных штаммов *Lactobacillus* было обнаружено, что только восемь из них ко-агрегировали со спиральными формами *H. pylori* DSM21031 без

какой-либо автоагрегации. Три из ко-агрегирующих лактобацилл (штаммы DSM17648, DSM17647 и DSM17651) были идентифицированы как *L. fermentum*. Один из них, *L. fermentum* DSM17648, классифицированный как *L. reuteri* с помощью 16 секвенирования S-рДНК и выравнивания последовательностей, был подробно проанализирован. Штаммы *L. fermentum* и *L. reuteri* тестировали параллельно на автоагрегацию и ко-агрегацию со спиральными формами штамма *H. pylori* DSM21031. Оба штамма *L. reuteri* DSM17648 и *H. pylori* DSM21031 участвовали в агрегации. Количественная оценка образования ко-агрегатов между *L. reuteri* DSM17648 и *H. pylori* DSM21031 показала, что одна клетка *Lactobacillus* связывает 2–3 клетки *Helicobacter*. Интересно, что ко-агрегационная активность сохранялась после лиофилизации или распылительной сушки целых клеток *L. reuteri* DSM17648 и сохранялась в нежизнеспособных клетках. Высушенные клетки штамма DSM17648 индуцировали образование ко-агрегатов с той же эффективностью, что и необработанные клетки. Также ко-агрегация сохранялась и в агрессивных условиях, в присутствии сахара (сахароза, лактоза, глюкоза, фруктоза, мальтоза, изомальтоза и сорбит), эффективность была сопоставима как при комнатной температуре, так и при 37 °С. Активная ко-агрегация наблюдалась в широком диапазоне pH (pH 2,0 – соответствует условиям пустого желудка – до pH 8, включая типичные значения pH после еды). Было замечено, что меньше ко-агрегатов образуется при pH 2 по сравнению с pH 8 *in vitro*. Таким образом, агрегация *H. pylori* с *L. reuteri* DSM17648 происходит при значениях pH и условиях, встречающихся в желудке человека [77].

*L. reuteri* DSM17648 не агрегирует с другими бактериями человеческой флоры. Не было обнаружено совместной агрегации *L. reuteri* DSM17648 ни с основными комменсальными бактериями, ни *Campylobacter jejuni*. Выявлено, что ко-агрегация происходит с различными штаммами *H. pylori* (штаммы типа I и типа II), со штаммами *H. heilmannii* (типа I и типа II) и с *Hepatozoon canis* животного происхождения. Таким образом, штамм DSM17648 специфически ко-агрегирует с *H. pylori*, не взаимодействуя с другим комменсальным бактериям кишечной флоры [77].

В другом исследовании оценивали влияние реутерина, продуцируемого *L. reuteri*, на рост *H. pylori* и экспрессию генов вирулентности. Реутерин вызывал значительное ( $p < 0,05$ ) ингибирование роста *H. pylori* в концентрациях от 0,08 до 20,48 ммоль/л с минимальными ингибирующими концентрациями (МИК), составляющими 20,48 ммоль/л для *H. pylori* ATCC700824 и 10,24 ммоль/л для *H. pylori* ATCC43504. Было обнаружено, что реутерин не только снижал число колоний *H. pylori*, но и прекращал их рост при значении МИК от 10,24 до 20,48 ммоль/л ( $p < 0,01$ ). Кроме того, было показано, что 10 мкмоль/л реутерина значительно ( $p < 0,01$ ) снижает относительные уровни экспрессии мРНК генов вирулентности *H. pylori* *vacA* и *flaA*. Наблюдаемый прямой антимикробный эффект и подавление экспрессии генов вирулентности на *H. pylori* с помощью реутерина могут способствовать пониманию механизмов действия пробиотиков против *H. pylori* [135].

Был проведен систематический обзор одиннадцати исследований, в которых изучалась монотерапия пробиотиками против *H. pylori*. Пробиотики уничтожили *H. pylori* в 50 из 403 случаев. Средневзвешенный показатель эрадикации составил 14% (95% ДИ: 2–25%,  $p = 0,02$ ). Лактобактерии уничтожили *H. pylori* у 30 из 235 пациентов со средневзвешенным показателем 16% (95% ДИ: 1–31%). *Saccharomyces boulardii* достигли эрадикации у 6 из 63 пациентов с суммарным уровнем эрадикации 12% (95% ДИ: 0–29%). Комбинации пробиотиков были эффективны у 14 из 105 пациентов с суммарной степенью эрадикации 14% (95% ДИ: 0–43%). По сравнению с плацебо пробиотики показали лучший результат, ОШ 7,91 в пользу пробиотиков (95% ДИ: 2,97–21,05,  $p < 0,001$ ). Пробиотики вызывали среднее снижение значений дельты (степени обсемененности) лучше, чем плацебо (8,61% при 95% ДИ: 5,88–11,34, против 0,19% для плацебо,  $p < 0,001$ ) [97].

Штамм *L. reuteri* DSM17648 был протестирован в плацебо-контролируемом пилотном исследовании для оценки его эффективности у бессимптомных *HP*-позитивных испытуемых после двухнедельного применения. В исследование было включено 47 пар близнецов и 34 лиц, инфицированных *H.*

*pylori*. Снижение уровня колонизации желудка *H. pylori* оценивалось с помощью  $^{13}\text{C}$ -УДТ. Было выявлено, что прием плацебо не привело к значительному изменению показателей  $^{13}\text{C}$ -УДТ (в плацебо –  $0,6 \pm 5,3$ ), тогда как в группе принимавших *L. reuteri* DSMZ 17648 было отмечено в большей степени снижение ( $4,9 \pm 7,8$ ,  $p = 0,026$ ), что указывает на значительное уменьшение обсемененности *H. pylori* [77].

В 2013 г. Mehling Н. и соавт. [110] в слепом плацебо-контролируемом исследовании показали, что прием высушенных клеток *L. reuteri* DSMZ 17648 способны существенно снизить уровни колонизации *H. pylori* в желудке у инфицированных лиц без клинических симптомов заболеваний по данным  $^{13}\text{C}$ -УДТ. Значительное снижение уровня обсемененности *H. pylori* было выявлено в группе получавших *L. reuteri* DSMZ 17648 (ежедневная доза  $2 \cdot 10^{10}$  нежизнеспособных клеток в два приема – после завтрака и ужина), но не в группе плацебо. Ответ был значительно более выражен при высокой исходной степени обсемененности *H. pylori*.

Таким образом, в лечении пациентов, инфицированных *H. pylori*, перспективным выглядит применение пробиотических препаратов, особенно *Lactobacillus reuteri*. Результаты немногочисленных исследований использования пробиотиков с целью эрадикации в монорежиме свидетельствовали об успешности лечения лишь у небольшой части инфицированных, при этом отмечено снижение обсемененности СОЖ *H. pylori*. Остается неясным происходит ли при этом уменьшение выраженности воспаления и стойкость этого эффекта после курса терапии. Требуется уточнения режим и длительность терапии.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (ЦНИИГ), с 2014 года – ГБУЗ Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ.

Исследование состояло из трех частей. Первая часть – наблюдательное проспективное исследование применения схем эрадикационной терапии в городе Москве. Проведен анализ данных 647 больных с заболеваниями, ассоциированными с *H.pylori*, внесенных в Европейский регистр ведения инфекции *Helicobacter pylori* («Hp-EuReg») Московским клиническим научным центром имени А.С. Логинова в период с 2013 г. по ноябрь 2019 г., средний возраст составил  $49,95 \pm 8,5$  года. Для оценки эффективности стандартной тройной терапии первой линии из 647 респондентов было отобрано 330 пациентов, не получавших ранее эрадикационную терапию.

Вторая часть – рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности 10-дневной тройной эрадикационной терапии усиленной висмута трикалия дицитратом с использованием кларитромицина или джозамицина у больных с заболеваниями, ассоциированными с *H.pylori*. Исследование проводилось в период с 2013 по 2015 годы, когда рекомендованная длительность эрадикации была 10–14 дней. В исследование было включено 120 больных с различными заболеваниями, ассоциированными с *H.pylori* (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастродуоденит, хронический атрофический гастрит, диспепсия), подтвержденными на момент исследования эндоскопическим методом. *H.pylori* был диагностирован одним из диагностических тестов: гистологический, быстрый уреазный тест (БУТ),  $^{13}\text{C}$ -УДТ, серологический (АТ к *H.pylori* в крови).

Третья часть – проспективное открытое исследование эффективности и безопасности монотерапии пробиотиком *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*. В исследование включались пациенты, не имеющие на тот момент абсолютных

показаний к эрадикационной терапии согласно IV Маастрихтскому соглашению (исследование проводилось с 2014 по 2016 г), а именно, лица с хроническим гастритом и диспепсией. В исследование было включено 59 пациентов, мужчины и женщины, средний возраст –  $45,5 \pm 13,2$  года.

## 2.1 Дизайн исследования

### 2.1.1 Дизайн наблюдательного проспективного исследования применения схем эрадикации *Helicobacter pylori* в городе Москве и их эффективности

Данное исследование явилось проспективным наблюдательным – оно является частью Европейского регистра ведения инфекции *Helicobacter pylori* (European Registry on the management of *Helicobacter pylori*, «Hp-EuReg»), Российскую часть которого представляют более 20 центров, одним из них является Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова.

Основной задачей его было изучение реальной клинической практики назначения схем эрадикационной терапии в городе Москве, их соответствия международным и отечественным рекомендациям, а также оценка эффективности применяемых режимов.

С помощью электронной базы данных, размещенной на серверах Ассоциации гастроэнтерологии Испании (Asociación Española de Gastroenterología, AEG; [www.aegastro.es](http://www.aegastro.es)), с 2013 г. собираются и обрабатываются данные пациентов с подтвержденной *H. pylori* инфекцией, которые наблюдались и лечились в МКНЦ им А.С. Логинова или пришли на контроль эрадикации с помощью  $^{13}\text{C}$ -УДТ из городской сети.

AEG – некоммерческое научно-медицинское общество гастроэнтерологов, целью которого является содействие проведению независимых исследований, поэтому поддержка базы данных проводится бесплатно. REDCap (Research Electronic Data Capture, Научно-исследовательская электронная база сбора данных) является безопасным веб-приложением, предназначенным для поддержки сбора данных научных исследований, которое обеспечивает: 1)



интуитивно понятный интерфейс для ввода верифицированных данных; 2) возможность аудита для отслеживания манипулирования данными и экспортных процедур; 3) автоматизацию экспорта данных для их обработки в основных статистических программах; 4) процедуры для импорта данных из внешних источников [76].

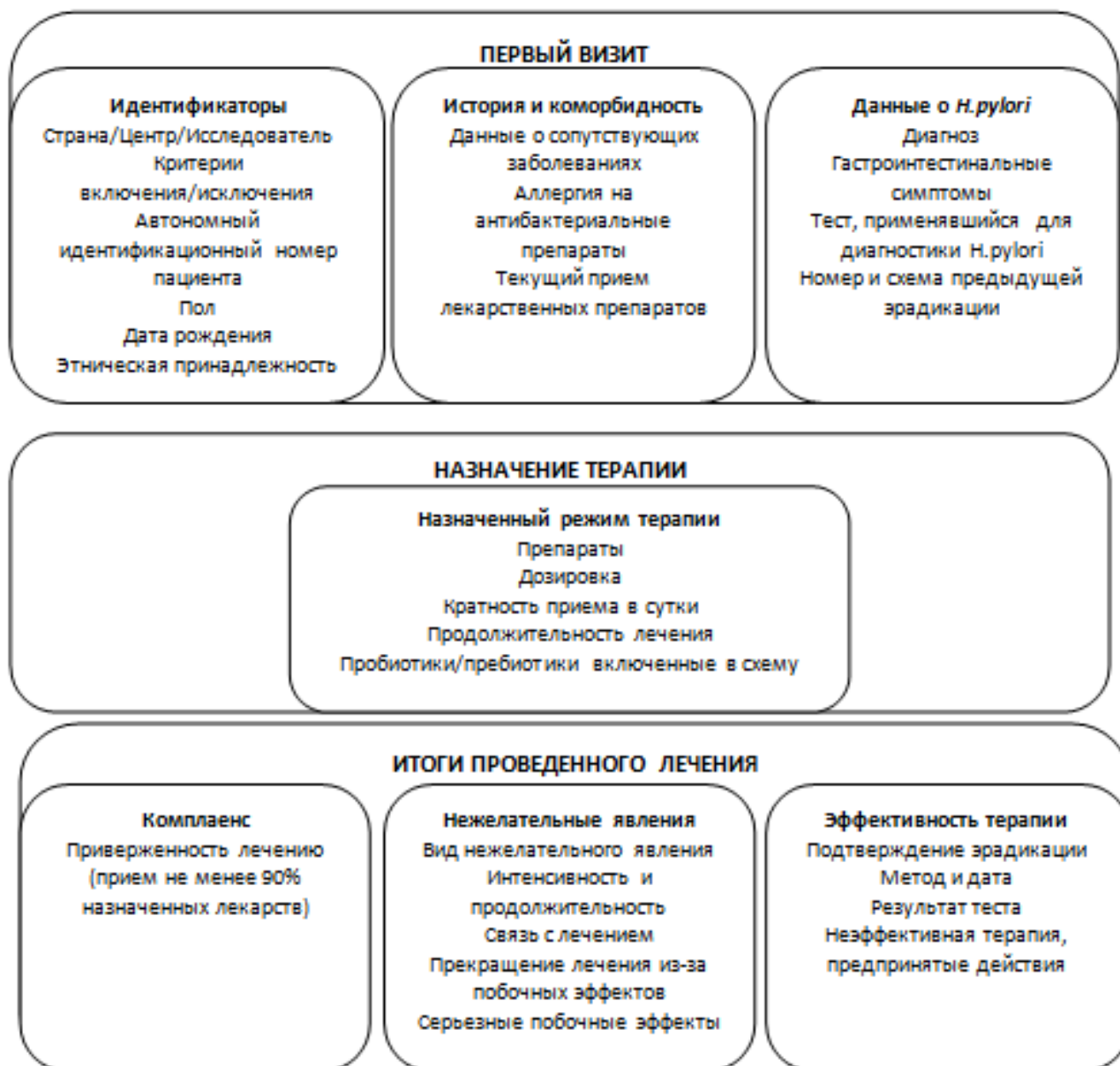
В онлайн-базу данных Hp-EuReg на платформе AEG-REDCap вносятся основные сведения: пол, возраст, этническая принадлежность, данные об аллергии на антибактериальные препараты, сопутствующие заболевания, текущий прием лекарственных препаратов, диагноз и симптомы пациента, сведения о предыдущих попытках эрадикации, способ диагностики *H. pylori*, выбор схемы и длительности терапии, комплаенс, побочные явления на терапию, метод оценки эрадикации и эффективность терапии.

Все личные данные пациентов анонимны. Каждому из них присваивался идентификационный номер. Основным результатом являлась оценка эрадикации *H. pylori*, подтвержденная, не ранее чем через 4 недели после завершения лечения с использованием местных/валидированных методов диагностики. Комплаенс определялся как прием не менее 90% назначенных препаратов. Регистрировались нежелательные явления, возникшие на фоне терапии. На рисунке 1 показана структура базы данных и схема протокола.

У 647 пациентов, внесенных в Европейский регистр в период с 2013 г. по ноябрь 2019 г. МКНЦ имени А.С. Логинова, проведен анализ назначаемых схем эрадикационной терапии.

Из пациентов, получивших стандартную тройную терапию первой линии, мы отобрали тех, кто ранее не лечился, и проанализировали эффективность данного режима. Всего было отобрано 330 пациентов, которые были поделены на две группы, те, кому назначалась стандартная тройная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксициллин) – 118 пациентов и эта же терапия, но усиленная ВТД – 212 человек. У этих пациентов оценивалась эффективность данных режимов терапии и факторов, влияющих на нее, а именно количество

дней терапии, доза ингибитора протонной помпы, поколение ИПП, добавление пробиотиков и влияние ВТД.



**Рисунок 1. Структура сведений о пациентах с *H. pylori*, вносимых в регистр «Hp-EuReg»**

## 2.1.2 Дизайн рандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности тройной эрадикационной терапии, усиленной висмута трикалия дицитратом, с использованием кларитромицина или джозамицина у больных с заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori*

Проведено рандомизированное клиническое исследование, основной задачей которого было сравнение эффективности и безопасности кларитромицина и джозамицина в составе тройной схемы эрадикации *H. pylori* с добавлением висмута трикалия дицитрата.

Все обследованные пациенты отвечали следующим **критериям включения:**

- Больные с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*: хронический гастродуоденит, атрофический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, диспепсия;
- Мужчины и женщины в возрасте 18–80 лет;
- Пациенты, подписавшие информированное согласие;
- Пациенты, которые в состоянии понять смысл проводимого исследования и связанные с этим риски, проявившие желание до конца пройти все процедуры исследования в соответствии с протоколом и выполнять назначения исследователя.

**К критериям исключения относились:**

- Прием антибактериальных или препаратов висмута в течение 30 дней, H<sub>2</sub>-блокаторов и ингибиторов протонной помпы в течение 14 дней до 1-го визита;
- Проводимая ранее эрадикация;
- Злокачественные новообразования различной локализации;
- Пациенты с ИБС (> II ФК); сердечная недостаточность (> II ст.), Некомпенсированная артериальная гипертензия; инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе в течение предыдущих трех лет;

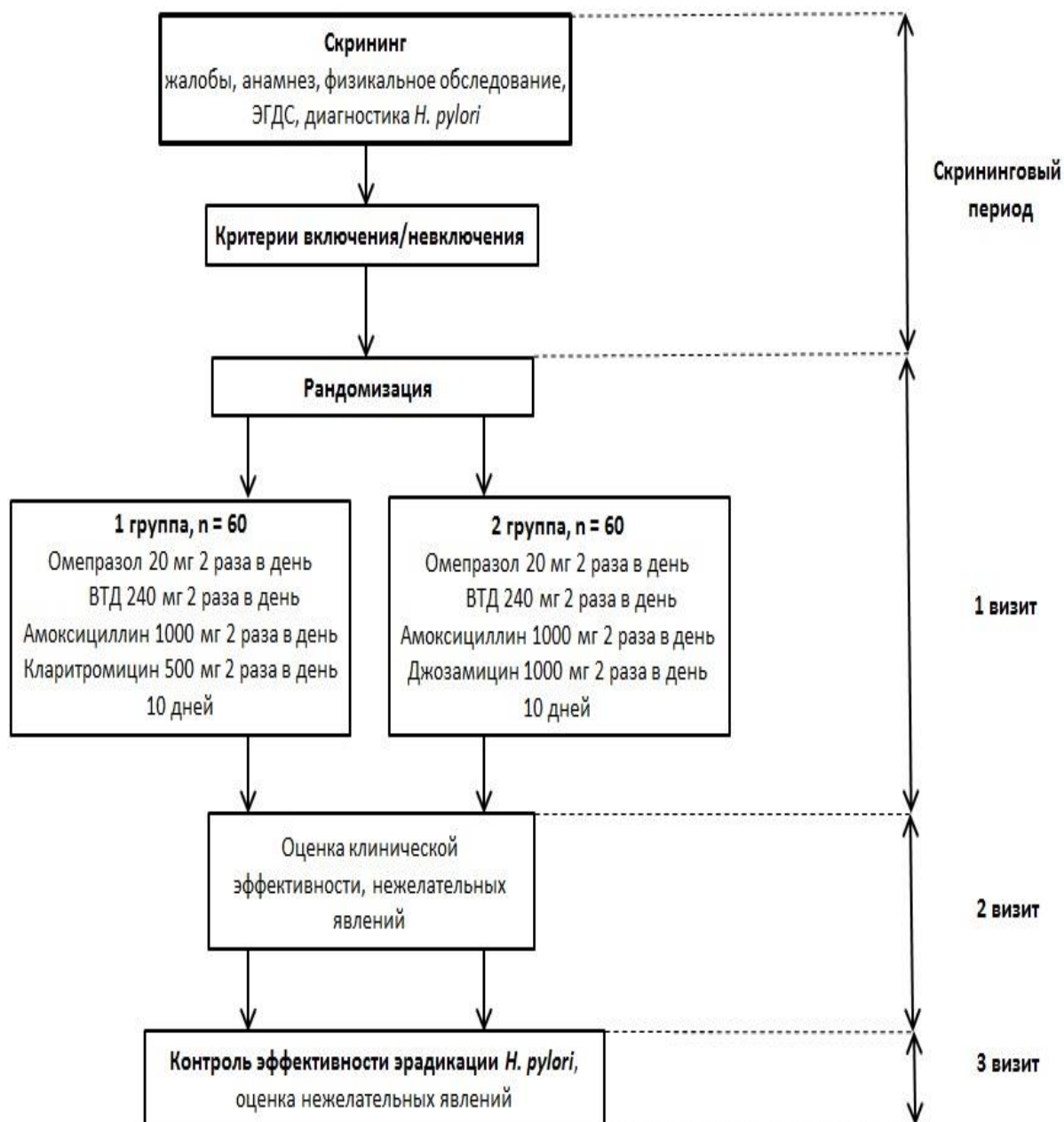
- Хроническая почечная недостаточность (креатинин > 140 мкмоль/л), печеночная недостаточность;
- Беременность и лактация;
- Ранее отмеченная непереносимость любого из препаратов, назначаемого в данном исследовании.

Исследование было одобрено на заседании Локального этического комитета при ЦНИИГ 8 августа 2013 г. Исследование проводилось с 2013 по 2015 гг.

Каждый пациент был ознакомлен с подробной информацией о проводимом исследовании.

Больные, подписавшие информированное согласие, были рандомизированы с помощью конвертов для проведения одного из двух вариантов эрадикационной терапии:

60 пациентов 1 группы (группа с кларитромицином) получали омепразол (20 мг), висмута трикалия дицитрат (240 мг), амоксициллин (1000 мг) и кларитромицин (500 мг), все препараты дважды в день; 60 пациентов 2 группы (группа с джозамицином) получали омепразол (20 мг), висмута трикалия дицитрат (240 мг) и амоксициллин (1000 мг) в комбинации с джозамицином (1000 мг) также два раза в день. Длительность терапии в обеих группах составила 10 дней. Всем пациентам выдавались лекарственные препараты одного производителя и качества. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.



**Рисунок 2. Дизайн исследования эффективности и безопасности кларитромицина и джозамицина в составе тройной схемы эрадикации, усиленной ВТД**

Согласно протоколу все пациенты после подписания формы информированного согласия проходили комплексное скрининговое обследование. Проводился опрос больных, сбор жалоб и анамнеза заболевания, объективное обследование. В исследование включались больные с подтвержденной инфекцией *H. pylori* любым из методов: быстрый уреазный тест, морфологическое

исследование, серологический метод (определение антител (АТ) IgG к *H. pylori* в крови), АГ к *H. pylori* в кале,  $^{13}\text{C}$ -УДТ. Больным, у которых ранее не определялся *H. pylori*, наличие бактерии подтверждалось  $^{13}\text{C}$ -УДТ.

До начала лечения на этапе скрининга пациент предоставлял результаты эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выполненной за последние 3 месяца, при отсутствии таковой выполнялось эндоскопическое исследование и, при необходимости, прицельная биопсия. После завершения обследования пациенты, соответствовавшие критериям включения/невключения, были рандомизированы на две группы по 60 человек, которым назначалась соответствующая терапия. Эффективность эрадикации оценивалась с помощью  $^{13}\text{C}$ -УДТ через 4 недели после окончания терапии. Период наблюдения пациентов, включенных в исследование, составил 40–50 дней.

В рамках исследования после скрининга для каждого пациента были предусмотрены три визита. На 1 визите пациенту согласно рандомизации выдавались лекарственные препараты для эрадикационной терапии и дневники, которые пациенты вели в процессе лечения и в которых они ежедневно отмечали факт приема препаратов, оценивали выраженность имеющихся симптомов и фиксировали появление нежелательных явлений. На 2 визите, после окончания терапии, который происходил на 11–12 день после начала приема препаратов, оценивалась клиническая эффективность и переносимость терапии: динамика симптомов, выявление нежелательных явлений, оценка комплаенса. Тем пациентам, у которых до начала лечения по данным ЭГДС была диагностирована язвенная болезнь в стадии обострения, назначалась контрольная ЭГДС. При возникновении серьезного нежелательного явления или побочного эффекта, ограничивающего продолжение приема лекарственных препаратов, назначался внеочередной визит пациента, на котором оценивались нежелательные явления, предпринимались меры по его купированию и происходило исключение пациента из исследования. На 3 визите, через 30 дней после завершения эрадикационной терапии, оценивалась ее эффективность по данным  $^{13}\text{C}$ -УДТ и оценивалось влияние комплаенса на эффективность эрадикации.

### 2.1.3 Дизайн исследования эффективности и безопасности монотерапии пробиотиком *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*

Проведено открытое проспективное сравнительное исследование, основными задачами которого была оценка возможности лечения инфицированных *H. pylori* пациентов с помощью пробиотических бактерий *L.reuteri* DSMZ17648, оценка динамики клинических проявлений заболевания и частоты нежелательных явлений терапии, динамики обсемененности *H. pylori* по данным  $^{13}\text{C}$ -УДТ, оценка морфологической динамики степени и стадии гастрита по системе OLGA (*Operative Link for Gastritis Assessment*) на фоне лечения.

Исследование одобрено решением Локального комитета по этике при МКНЦ №3/2014 от 4 июля 2014 г.

59 человек, включенных в исследование, отвечали следующим критериям включения и исключения:

#### **Критерии включения:**

- Пациенты с хроническим гастритом и симптомами диспепсии, у которых подтверждено наличие *H. pylori*  $^{13}\text{C}$ -уреазным дыхательным тестом;
- Пациенты в возрасте от 18 до 60 лет включительно;
- Подписанная форма информированного согласия.

#### **Критерии исключения:**

- Пациенты с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки;
- Злокачественные новообразования любой локализации;
- Прием антибиотиков, препаратов висмута, пре- и пробиотиков в течение 30 дней до визита, прием ингибиторов протонной помпы за 2 недели до исследования;
- Пациенты с ИБС (> II ФК); сердечная недостаточность (> II ст.), инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе в течение предыдущих трех лет;
- Психические заболевания, в том числе ранее перенесенные, которые, по мнению исследователя, делают неприемлемым участие пациента в исследовании;

- Беременность, период лактации;
- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Если пациенту в ходе исследования требовалось назначение лекарственных препаратов, а именно антибактериальных, висмутсодержащих, антисекреторных (ИПП, H<sub>2</sub>-блокаторов), которые могли повлиять на результат лечения, то пациент из исследования исключался. При ухудшении объективных показателей состояния здоровья пациента или возникновении нежелательных явлений пациент также исключался. На любом этапе исследования пациент мог отказаться от дальнейшего участия.

Если у больного по данным морфологического исследования впервые выявлялась атрофия СОЖ, то такие пациенты из исследования не исключались. Им по завершении протокола была подобрана и проведена эрадикационная терапия с последующим наблюдением в соответствии с международными рекомендациями.

После включения в исследование все пациенты прошли скрининговое обследование: проводилась оценка жалоб, сбор анамнеза заболевания, общеклинические, лабораторные и инструментальные исследования, включая эндоскопическое исследование СОЖ в белом свете с выполнением прицельной биопсии слизистой оболочки для гистологического исследования и морфологической оценки степени и стадии гастрита по системе OLGA.

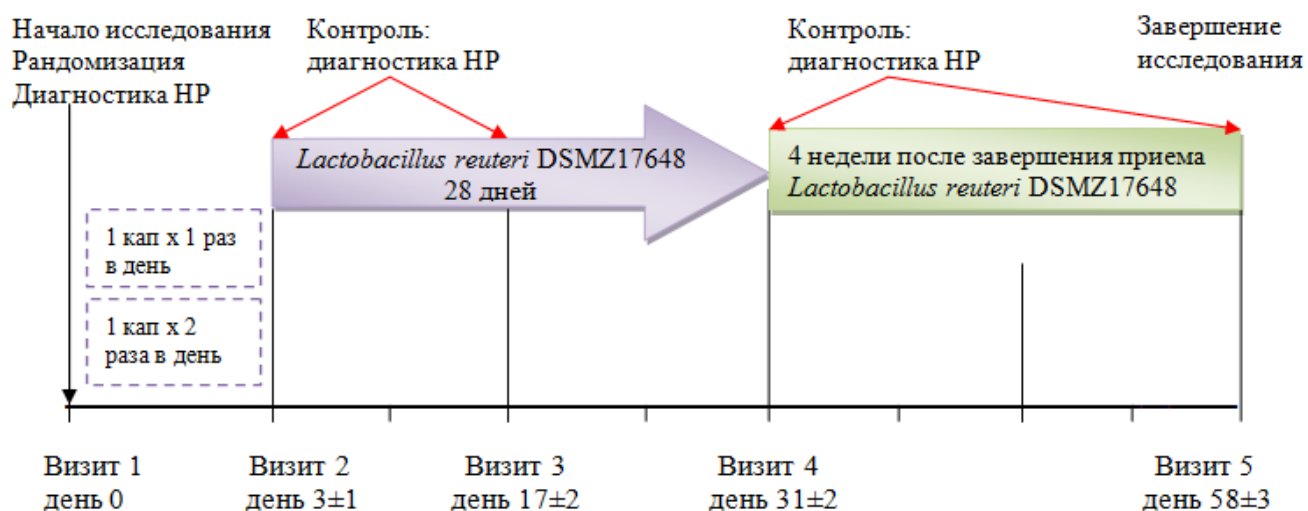
После проведения скрининговых обследований пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (29 человек) получала монотерапию *L.reuteri* DSMZ17648 в дозе по 200 мг (1 капсула) в день в течение 28 дней (группа – «однократный прием *L.reuteri*»), 2-я группа (30 человек) – по 200 мг (1 капсула) 2 раза в день в течение 28 дней (группа – «двукратный прием *L.reuteri*»).

До начала приема препарата, на этапе скрининга, через 2 недели и через 4 недели после начала терапии определялся уровень обсемененности *H. pylori* с помощью <sup>13</sup>C-УДТ. До начала терапии, по ее завершении и через месяц после окончания лечения проводилась ЭГДС с забором биоптатов для морфологического исследования по системе OLGA.



## Визиты и продолжительность участия пациента в исследовании

Общая продолжительность участия каждого пациента в основном этапе исследования (Рисунок 3) составила 8 недель ( $58 \pm 3$  дня). Такая длительность применения исследуемого продукта и наблюдения выбрана из расчета достижения клинического эффекта и оценки безопасности приема в эти сроки.



**Рисунок 3. Дизайн основного этапа исследования монотерапии пробиотиком *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648**

Также предусмотрен Визит 6 (проспективный) на  $180 \pm 7$  день: анализ объективных данных,  $^{13}\text{C}$ -уреазный дыхательный тест. Визит не входил в основной этап, выполнялся по возможности у пациентов, которые не принимали за указанный период ингибиторы протонной помпы, антибиотики, препараты висмута.

В таблице 1 представлен график клинических и лабораторных обследований пациентов на визитах.

**Таблица 1 – График клинических и лабораторных обследований пациентов**

Визит Дни / Недели	B1 0	B2 3 ± 1	B3 17 ± 2	B4 31 ± 2	B5 58 ± 3	B6 180 ± 7
Опрос жалоб пациента	X	X	X	X	X	X
Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией и морфологическим исследованием по системе OLGA	–	X	–	X	X	–
<sup>13</sup> C- уреазный дыхательный тест	X	–	X	X	X	X
Выдача препарата	–	X	–	–	–	–
Оценка переносимости и комплаенса	–	–	X	X	–	–
Тест на беременность (женщины детородного возраста)	X	–	X	X	X	X

На 1-м визите оценивалось самочувствие, показания и противопоказания к назначению исследуемых лекарств, проводился осмотр пациента. Всем пациентам проводился <sup>13</sup>C-УДТ, отражающий наличие в желудке обсемененность *H. pylori*, назначалась дата проведения ЭГДС (день 3 ± 1 от визита 1).

На 2-м визите проводилось эндоскопическое исследование (ЭГДС), с забором 5 биоптатов для морфологического исследования. Больным выдавался пробиотический препарат и Дневник, в котором они ежедневно должны были отмечать факт приема продукта, фиксировать беспокоившие их симптомы по 4-х балльной шкале и отмечать возможные нежелательные явления.

На визите 3 (примерно через 2 недели терапии) оценивалось самочувствие пациента, данные Дневника, переносимость лечения, проводился осмотр, <sup>13</sup>C-УДТ для оценки динамики обсемененности *H. pylori*, оценивались полученные данные морфологического исследования.

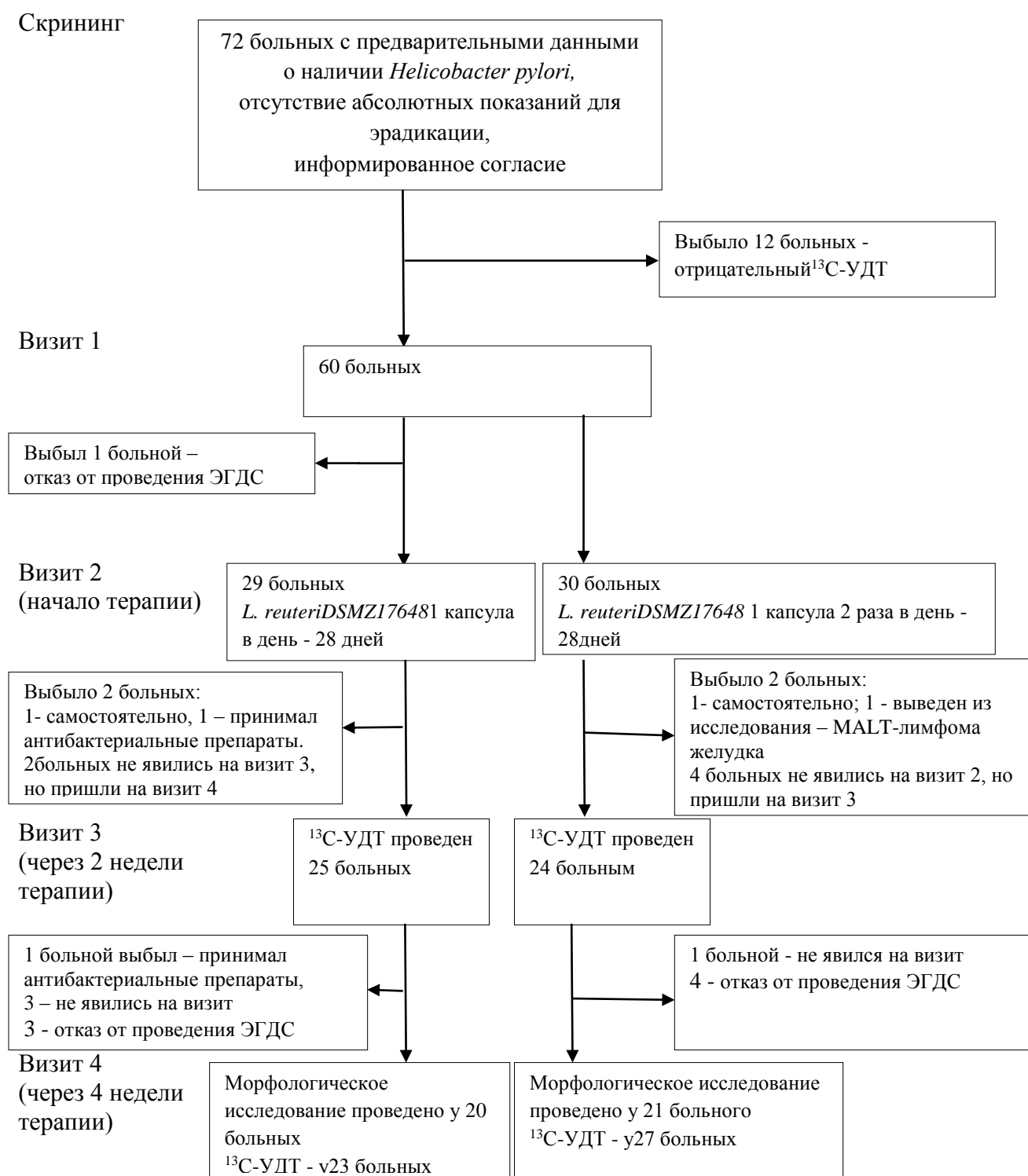
При визите 4 (после завершения курса терапии) также оценивалось самочувствие пациента, данные Дневника, проводился осмотр. Выполнялся <sup>13</sup>C-УДТ и оценивалась динамика обсемененности *H.pylori*, проводилась ЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка для осуществления морфологического исследования.

При визите 5 (примерно через 30 дней после завершения лечения) оценивалось самочувствие, проводился осмотр пациента. Проводился  $^{13}\text{C}$ -УДТ и предлагалось проведение ЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка. Далее назначалась дата визита 6.

При визите 6 (примерно через 5 месяцев после завершения лечения) проводился  $^{13}\text{C}$ -УДТ.

В течение всего периода исследования предусматривалось амбулаторное наблюдение за больными, телефонные контакты с врачами-исследователями.

На этапе скрининга было включено 72 пациента (Рисунок 4), 12 из них выбыли, так как по данным  $^{13}\text{C}$ -УДТ *H. pylori* не был выявлен. Один больной на визите 2 отказался от проведения ЭГДС и был исключен из исследования. 59 больных прошли скрининг, после чего получили препарат и начали лечение. На визит 3 (через 2 недели начала терапии) в группе «однократный прием *L.reuteri*» для проведения  $^{13}\text{C}$ -УДТ явилось 25 пациентов, один пациент выбыл самостоятельно, один был исключен, так как принимал антибактериальные препараты до визита, 2 не явились на визит по другим причинам, однако пришли на визит 4. В группе «двукратный прием *L.reuteri*» на визит 3 явилось 24 пациента. 1 больной был исключен из исследования перед визитом 3, так как при морфологическом исследовании выявлена MALT-лимфома желудка. 1 пациент выбыл самостоятельно, четверо не явились на визит по другим причинам, однако пришли на визит 4. Через 4 недели терапии (на визит 4) в группе «однократный прием *L.reuteri*» трое пациентов не явились, 1 был исключен из исследования, так как принимал антибактериальные препараты, таким образом, у 23 пациентов была оценена динамика обсемененности *H. pylori* по данным  $^{13}\text{C}$ -УДТ. В группе «двукратный прием *L.reuteri*»  $^{13}\text{C}$ -УДТ был проведен у 27 больных, один пациент не явился на визит. У 20 больных в группе «однократный прием *L.reuteri*» и у 21 пациента в группе «двукратный прием *L.reuteri*» проведена ЭГДС с биопсией для оценки морфологической динамики.



**Рисунок 4. Наблюдение за больными и оценка эффективности монотерапии пробиотиком *L. reuteri* DSMZ17648 на визитах**

Таким образом, целью данного исследования была долгосрочная оценка эффективности *L.reuteri* DSMZ17648 в лечении больных с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*.

## 2.2 Клинические методы обследования

С целью всестороннего обследования больных и стандартизации полученных данных была разработана специальная индивидуальная регистрационная карта, в которую регистрировались полученные результаты комплексного обследования пациента, курсового лечения и наблюдения. В данную карту вносились данные о пациенте (пол, возраст), оценка симптомов диспепсии, данные физикального осмотра (рост, вес, ИМТ, измерение артериального давления, пульса, частоты сердечных сокращений). Из данных анамнеза заболевания клиническое значение имели: длительность заболевания, эрадикационная терапия в анамнезе, прием антибактериальных препаратов по любому поводу, наличие сопутствующих заболеваний, вредных привычек (курение, употребление алкоголя).

У всех пациентов оценивались длительность и выраженность симптомов диспепсии (боль в эпигастрии натощак, боль в эпигастрии после приема пищи, тяжесть в эпигастрии после приема пищи), тошноты и рвоты и, если имелись, других симптомов по 4-х балльной системе: 0 – отсутствие симптомов, 1 – слабо выраженный симптом, проявляющийся время от времени; 2 – умеренно выраженный симптом; 3 балла – выраженный симптом.

## 2.3 Инструментальные методы обследования больных

Проводились инструментальные исследования (эзофагогастродуоденоскопия, морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка,  $^{13}\text{C}$ -уреазный дыхательный тест).

Эндоскопическое обследование больных (ЭГДС) выполнялось во второй и третьей части исследования врачами эндоскопического отделения ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ по стандартной методике с использованием современного эндоскопа Fujinon EG-590WR. В третьей части исследования для морфологической оценки степени и стадии гастрита использовалась биопсия по системе OLGA, разработанная международной группой гастроэнтерологов и

патологов (Atrophy Club) [124]. С помощью стерильных биопсийных щипцов выполнялся забор биоптатов из пяти участков желудка (2 биоптата – большая и малая кривизна антрального отдела желудка; 2 биоптата – малая и большая кривизна (или передняя и задняя стенка) тела желудка и 1 – из угла желудка) для морфологического исследования.

Морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка (оценка степени и стадии гастрита) выполнялось в третьей части исследования, и проводилось заведующим лабораторией патоморфологии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, профессором, д.м.н. Хомерики С.Г. Стадия атрофии оценивалась по 4-х балльной шкале от 0 до 3 в зависимости от процента атрофированных желез. Нет атрофии (0%) – 0 баллов, легкая атрофия (1–30%) – 1 балл, умеренная атрофия (31–60%) – 2 балла и 3 балла – тяжелая атрофия (более 60%). Полученные данные в баллах сопоставляются с разработанными таблицами и получают стадию гастрита от 0 до IV. Степень гастрита оценивается в этих же биоптатах по совокупной интенсивности лимфоплазмочитарной и лейкоцитарной инфильтрации в соответствии с визуальной аналоговой шкалой и также выражают в соответствии с таблицей ее оценки в градациях от 0 до IV [124].

Диагностика *H.pylori*. В первой и во второй частях исследования первичная диагностика *H. pylori* осуществлялась с помощью одного или нескольких методов: гистологический, БУТ, <sup>13</sup>С-УДТ, определение АТ IgG к *H.pylori* в крови, АГ *H.pylori* в кале. Контроль эрадикации в первой части осуществлялся также одним из перечисленных методов. Во второй части использовался только <sup>13</sup>С-УДТ. В третьей части исследования первичная диагностика *H. pylori* и оценки степени обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* на всех последующих визитах осуществлялась <sup>13</sup>С-УДТ.

<sup>13</sup>С-УДТ выполнялся автором диссертации. Основным реагентом в данном тесте использовался 200 мл водный раствор мочевины, состоящий из лимонного сока и раствора мочевины меченой изотопом углерода <sup>13</sup>С. Исходно, до принятия тестового раствора, проводился сбор выдыхаемого пациентом воздуха в специальный герметичный пакет №1. Затем пациент выпивал тестовый раствор.

Через 30 минут производился забор второй пробы воздуха в пакет №2, который также герметично закрывался. Затем пробы воздуха анализировались на инфракрасном спектрометре IR-force 200, который определяет изотопное соотношение  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ . Прирост меченого  $\text{CO}_2$  выражается как дельта по сравнению с исходным значением (DOB). В качестве критерия присутствия инфекции *H. pylori* использовался DOB более 2,0‰. Значение DOB положительно коррелируют с бактериальной нагрузкой *H. pylori*.

Инфракрасный спектрометр (ИК-спектрометр) ряда IR-force состоит из анализаторов изотопов  $^{13}\text{C}$  и  $^{12}\text{C}$  с высокой избирательной способностью. Принцип действия ИК – спектрометра: спектрометры поколения IR-force оборудованы детекторами, с высокой избирательностью определяющими  $^{13}\text{CO}_2$  и  $^{12}\text{CO}_2$ . Используется специфическая впитываемость  $\text{CO}_2$  в инфракрасном свете с длиной волны 2-8 мкм. В спектрометре используются особые оптические и математические принципы, позволяющие снижать взаимовлияние  $^{13}\text{CO}_2$  и  $^{12}\text{CO}_2$ , что увеличивает точность работы прибора и гарантирует достоверность работы всей системы. ИК-анализатор определяет превышение отношения  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  над базовым уровнем, т.е. уровнем до приема  $^{13}\text{C}$ -мочевины. Кроме того, используется термостат для поддержания постоянной температуры и исключения влияния внешней среды.

## 2.4 Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы управления электронными таблицами Microsoft Excel 2010 и статистических программ: STATISTICA 10.0 и SPSS 17.0 (SPSSInc., USA).

Обработка полученного материала состояла из следующих этапов:

- Производился подсчет параметров распределения в каждой группе.
- Количественные данные представлены с помощью их среднего значения и стандартного отклонения. Качественные данные представлены с помощью доли (%).

- Проводился анализ достоверности различий между группами по непараметрическому критерию U Манна – Уитни, Хи-квадрат. Различие долей (частот) для номинальных признаков оценивалось по критерию Хи-квадрат. Для попарного сравнения количественных и порядковых данных использовался парный критерий Уилкоксона, значение  $p < 0,05$  рассматривалось как свидетельство значимого различия групп по данному признаку.
- Для сравнения эффективности режимов эрадикационной терапии использовалась бинарная логистическая регрессия, в результате которой рассчитывались отношения шансов (ОШ) с 95%-ым доверительным интервалом (ДИ), при этом значение  $ОШ > 1$  принимали за положительную ассоциацию,  $ОШ < 1$  – за отрицательную ассоциацию и  $ОШ = 1$  – как отсутствие ассоциации и
- Для оценки влияния различных факторов на эрадикационную терапию использовался ROC – анализ с построением ROC-кривых. Уровень значимости основывался на асимптотическом распределении, значение, меньше чем 0,05, рассматривалось как значимое.

В исследовании где изучалась монотерапия пробиотическим препаратом на основе *L.reuteri* DSMZ17648 имелись два основных типа данных: количественные (результаты дыхательного уреазного теста, возраст пациентов) и порядковые (бальная оценка жалоб, степени гастрита, стадия гастрита). Проверка соответствия фактического распределения количественных данных нормальному распределению проводилась с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Так как почти во всех случаях фактическое распределение количественных данных существенно отличалось от нормального, для описательной статистики использовались медиана и квартили.

Для оценки связи между исследуемыми клиническими и морфологическими показателями использовался непараметрический критерий Спирмена.

Для сравнения эффективности режимов однократного и двукратного приема *L.reuteri* DSMZ17648 использовалась бинарная логистическая регрессия, в результате которой рассчитывались ОШ. Для удобства интерпретации ОШ в качестве референтной группы была выбрана группа пациентов, получавших



*L.reuteri* DSMZ17648 в режиме однократного приема в сутки. Результирующей (зависимой) переменной в регрессионной модели являлась благоприятная с клинической точки зрения динамика изучаемого показателя (уменьшение выраженности жалоб, снижение обсемененности *H. pylori* и проч.)

Бинарная логистическая регрессия проводилась в два этапа: на первом этапе в модель включалась только одна переменная, кодирующая принадлежность к группе пациентов; на втором этапе в модель дополнительно включались ключевые измеряемые конфаундеры (вмешивающиеся факторы) – исходное значение изучаемого параметра, пол и возраст пациентов. Первая модель являлась референтной и предназначалась только для оценки изолированного влияния принадлежности к группе наблюдения, в то время как вторая модель являлась основной и демонстрировала разницу в эффекте двукратного режима приема продукта по сравнению с однократным, свободного от влияния эффектов возраста, пола и исходного значения исследуемого параметра.

## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Результаты наблюдательного проспективного исследования применения схем эрадикации *Helicobacter pylori* в городе Москве и их эффективности

#### 3.1.1 Анализ назначаемых схем эрадикации *Helicobacter pylori* в период с 2013 по 2019 годы

Проведен анализ данных 647 больных, средний возраст –  $49,95 \pm 8,5$  года. Среди больных преобладали женщины (66,8%). Показаниями для лечения служили хронический гастрит (42,2%), симптомы диспепсии (23,3%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка (18,2%), атрофический гастрит и кишечная метаплазия (4%).

Диагностика *H. pylori* проводилась всем больным до начала терапии (Рисунок 5).

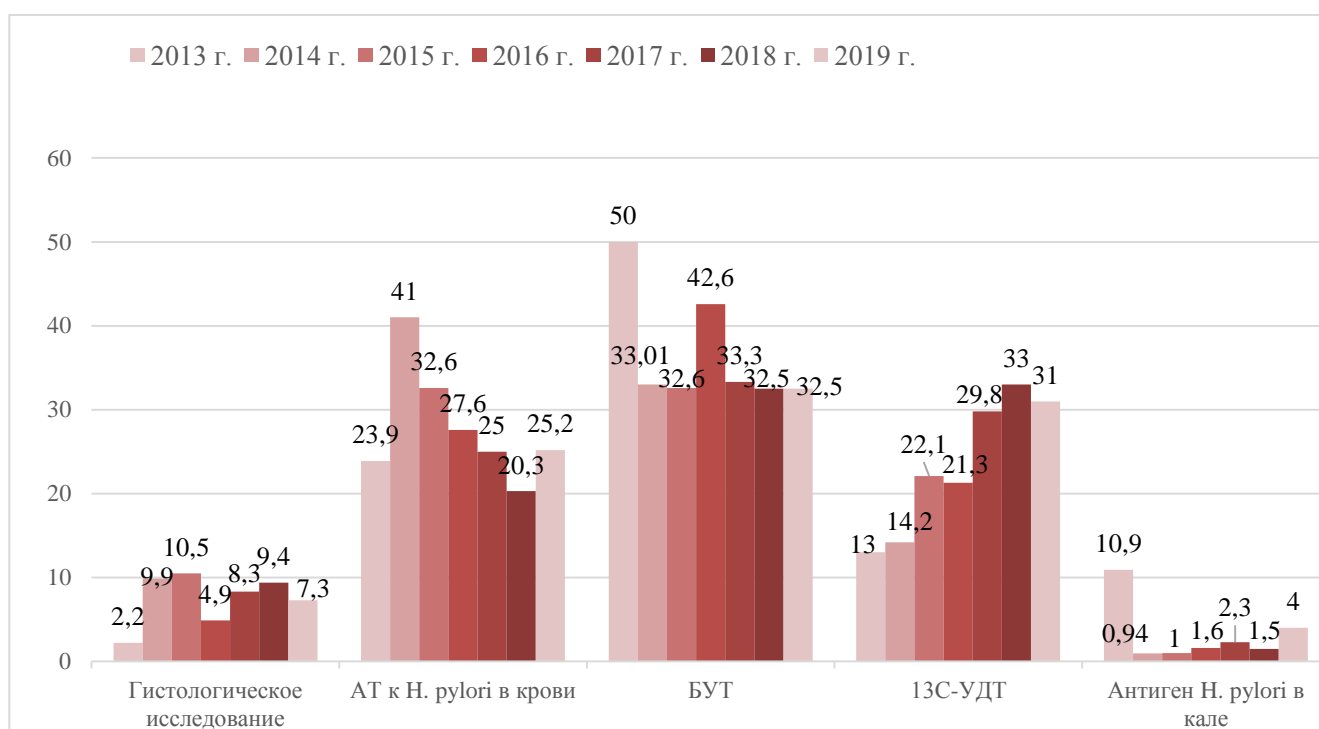
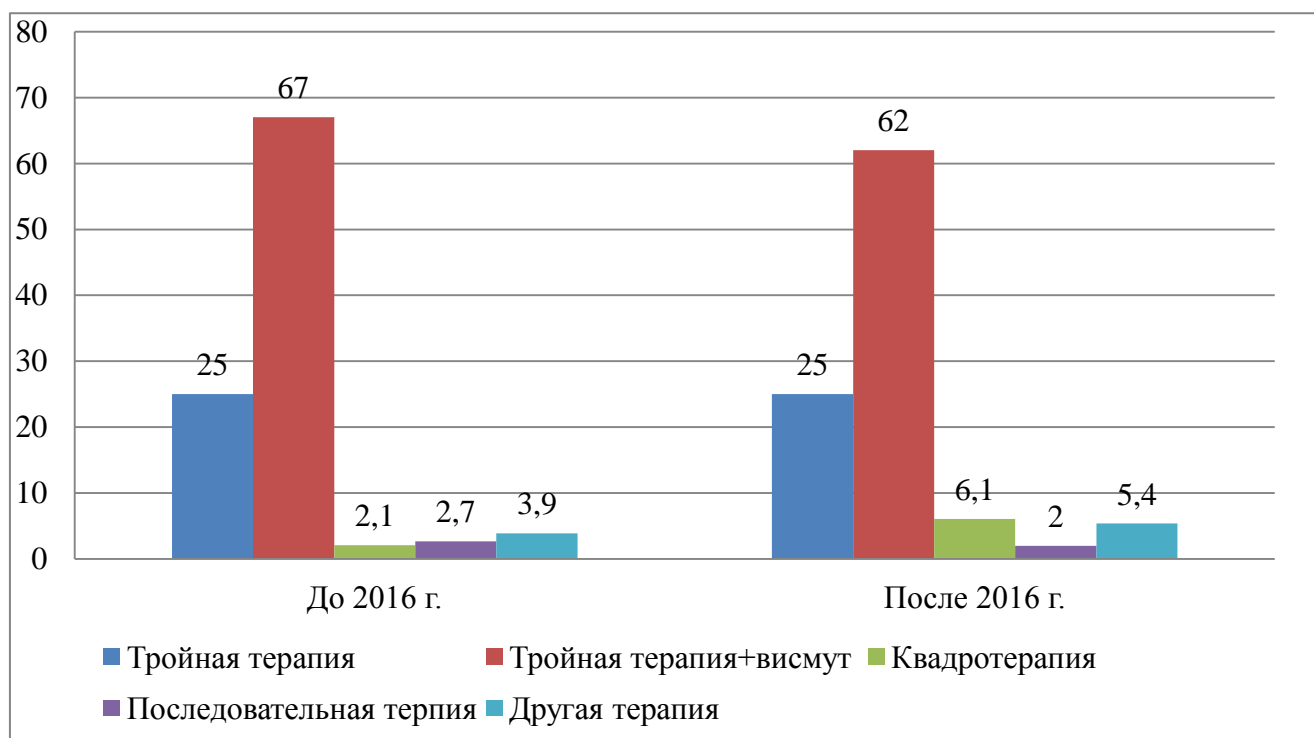


Рисунок 5. Диагностические тесты для первичного определения *H.pylori* за период 2013–2019 гг. (%)

При первичной диагностике чаще использовался быстрый уреазный тест, частота применения которого снизилась с 50% в 2013 г. до 32,5% в 2019 г. На втором месте оказался серологический метод (определение АТ IgG к *H. pylori* в крови), частота использования которого снизилась с 41% (2014 г.) до 25,2% (2019 г.). В то же время выявлен рост назначения врачами  $^{13}\text{C}$ -УДТ с 13% (2013 г.) до 31% (2019 г.). Значительно реже применялись: тест на антиген *H. pylori* в кале – частота его использования снизилась с 10,0% (2013г.) до 4% к 2019 г. и гистологический метод (7,5%).

Анализ назначаемых схем эрадикации за период 2013–2019 гг. показал, что доминировала тройная терапия, усиленная висмута трикалия дицитратом как до 2016 г. – 67%, так и после – 62%. Второй по частоте назначения была тройная терапия (ИПП + комбинация двух антибиотиков) – 25% случаев. Редко использовалась квадротерапия (ИПП + тетрациклин + метронидазол + ВТД), доля которой увеличилась с 2,1% (до 2016г.) до 6,1% (после 2016г.) (Рисунок 6).

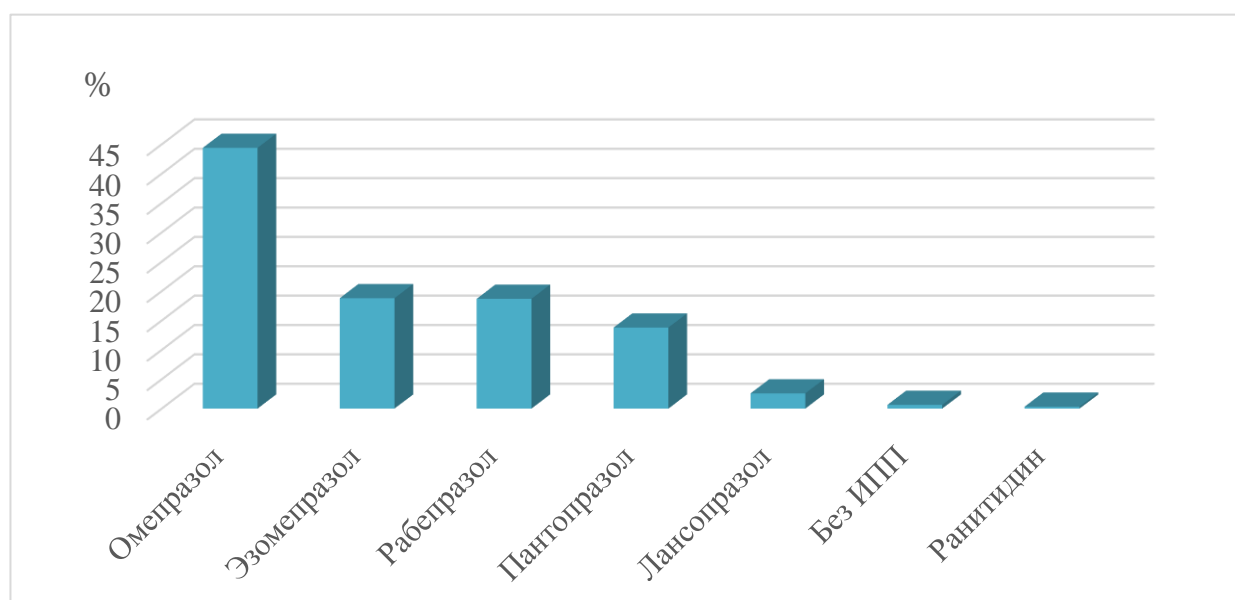


**Рисунок 6. Схемы, применяемые для эрадикационной терапии в г. Москве в период с 2013 по 2019 гг.**

Следует отметить, что в схемах терапии первой линией (тройная терапия или тройная терапия, усиленная ВТД), у пациентов, не получавших ранее эрадикацию, помимо стандартной комбинации двух антибиотиков кларитромицина с амоксициллином (62 %) использовались иные сочетания антибиотиков: амоксициллин с джозамицином (31,4%), амоксициллин с метронидазолом (1,8%), кларитромицин с метронидазолом (1,8%), амоксициллин с фуразолидоном (1%), кларитромицин с левофлоксацином (0,6%) и другие комбинации, встречающиеся менее чем в 0,2% случаях.

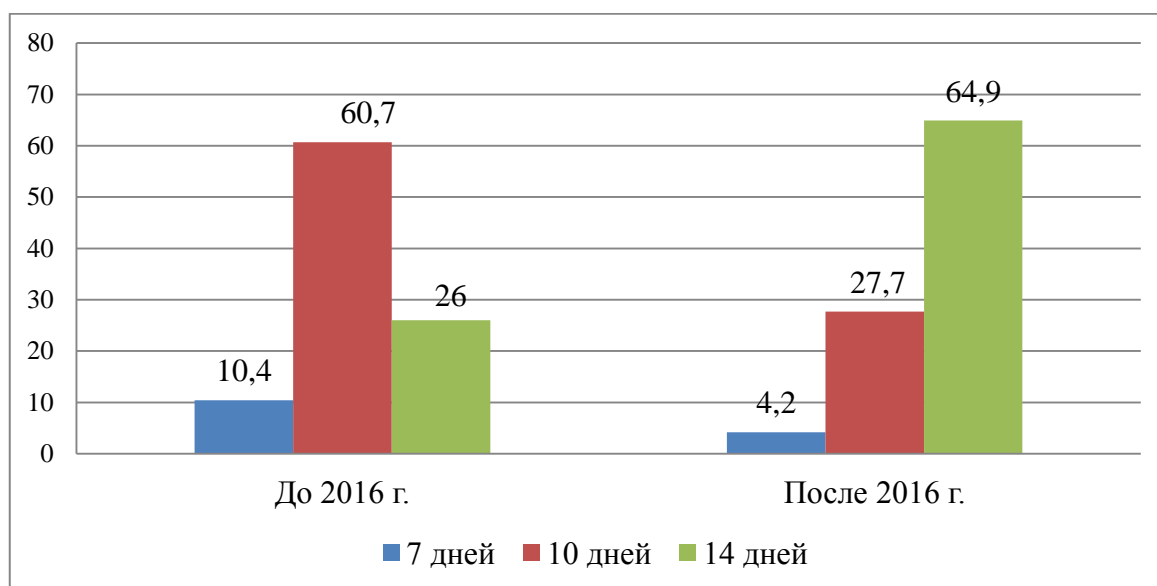
Тройная терапия второй линией (ИПП + амоксициллин + левофлоксацин) была назначена 22 пациентам (3,4%), из них 14 человек ранее эрадикационную терапию не получали.

Среди ИПП в схемах эрадикации врачи наиболее часто назначали омепразол (44,3%), на втором месте – эзомепразол (18,8%) и рабепразол (18,7%), реже использовались пантопразол (13,8%) и лансопразол (2,6%). Встречались схемы без ИПП (0,6%) и схемы, где вместо ИПП применялся ранитидин (0,3%) (Рисунок 7).



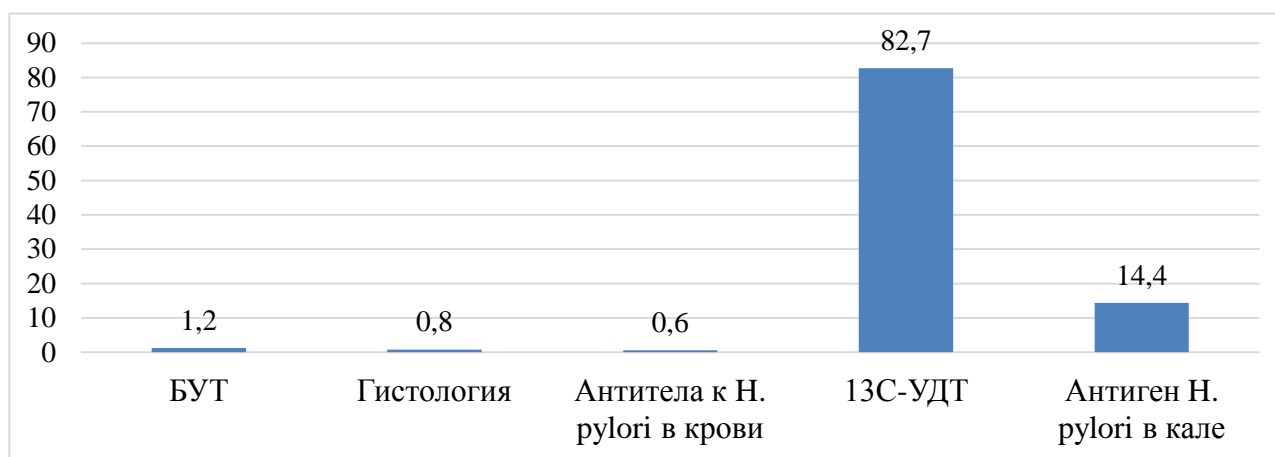
**Рисунок 7. Использование антисекреторных препаратов в схемах эрадикации (%)**

Анализ данных продолжительности назначаемых схем эрадикации *H.pylori* показал, что в 2013–2016 гг. доминировали 10-дневные схемы – 60,7%, 14-дневные режимы терапии назначались лишь в 26% случаев, 7-дневные – в 10,4%. В дальнейшем, в 2016–2019 гг., использование 14-дневных режимов вышло на первый план и достигло 64,9%. Назначение 10-дневных схем снизилось до 27,7%, 7-дневных – до 4,2% (Рисунок 8).



**Рисунок 8. Продолжительность эрадикационной терапии в г. Москве в период с 2013 по 2019 гг. (%)**

Не ранее чем через месяц после окончания терапии у всех пациентов осуществлялся контроль эффективности эрадикации. Использовались преимущественно неинвазивные методы:  $^{13}\text{C}$ -УДТ (82,7%) и моноклональный тест на антиген *H. pylori* в кале (14,4%), Рисунок 9.



**Рисунок 9. Методы контроля эффективности эрадикации *H. pylori* (%)**

Значительно реже назначались инвазивные методы: в 1,2% случаев – БУТ, в 0,8% – гистологическое исследование. Зарегистрированы случаи применения серологического метода для контроля эрадикации (0,6%).

### 3.1.2 Оценка эффективности схем эрадикационной терапии

330 пациентов, ранее не леченных, прошли курс стандартной тройной терапии первой линии. Из них, 118 человек, получали схему: ИПП+ кларитромицин + амоксициллин (тройная терапия) и 212 человек – эту же терапию, но усиленную ВТД (тройная терапия + ВТД). В этих двух группах больных мы оценили эффективность данных режимов терапии и проанализировали факторы, влияющие на нее.

Средний возраст в обеих группах не отличался, составил в первой группе  $46 \pm 15,0$  лет, во второй –  $51 \pm 15,0$  лет ( $p = 0,17$ ). В обеих группах процентное соотношение женщин было практически в два раза выше ( $p = 0,87$ ), Таблица 2.

**Таблица 2 – Распределение групп по гендерным отличиям**

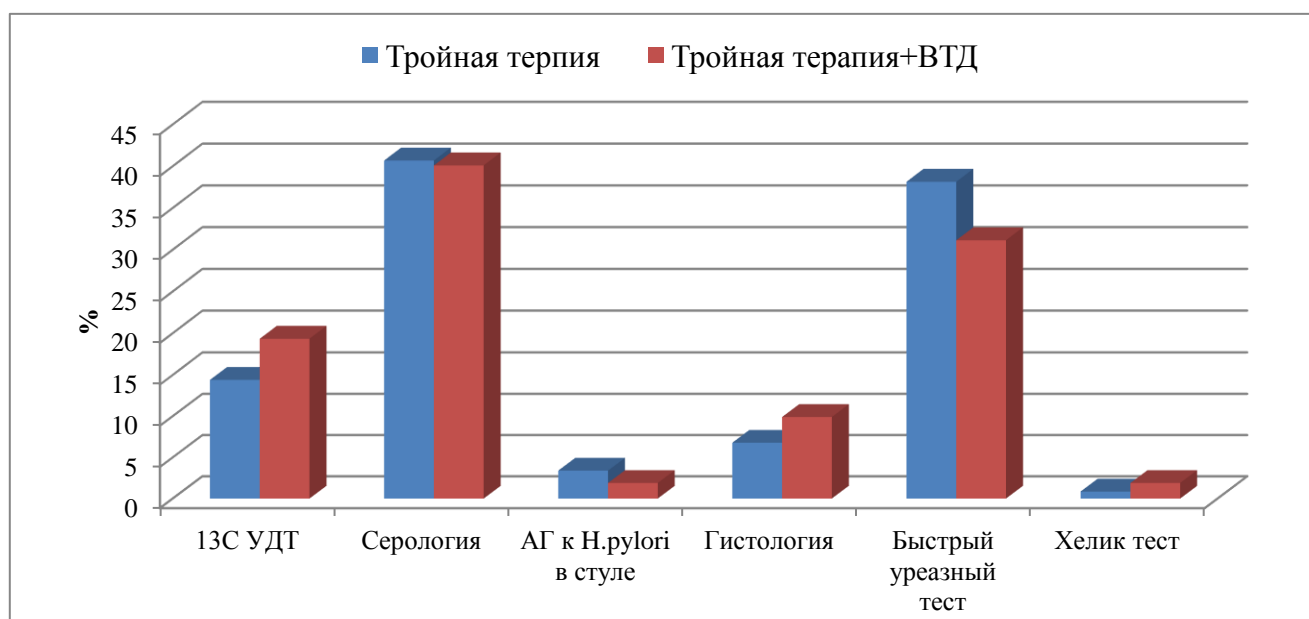
Пол	Тройная терапия		Тройная терапия +ВТД		$\chi^2$	p
	n	%	n	%		
Женщины	78	66	142	67	0,03	0,87
Мужчины	40	34	70	33		

В обеих группах для диагностики *H.pylori* наиболее часто использовался инвазивный метод – быстрый урезный тест и серологический, ни в одной группе сравнения показателей статистически значимой разницы в методах диагностики не выявлено. Общее количество диагностических тестов представлено в таблице 3 и на рисунке 10.

**Таблица 3 – Диагностические тесты для первичного определения *H.pylori* в обеих группах**

Метод	Тройная терапия		Тройная терапия + ВТД		$\chi^2$	p*
	n	%	n	%		
<sup>13</sup> C-УДТ	17	14	41	19	1,27	0,26
Серологический	48	41	85	40	0,01	0,92
АГ в стуле, моноклональный	4	3	4	2	0,72	0,4
АГ в стуле поликлональный	0	0	0	0	–	–
Гистологический	8	7	21	10	0,92	0,34
Быстрый урезный тест	45	38	66	31	1,67	0,2
Хелик тест	1	1	4	2	0,55	0,46

Примечание: \* – за достоверное значение принимается  $p < 0,05$

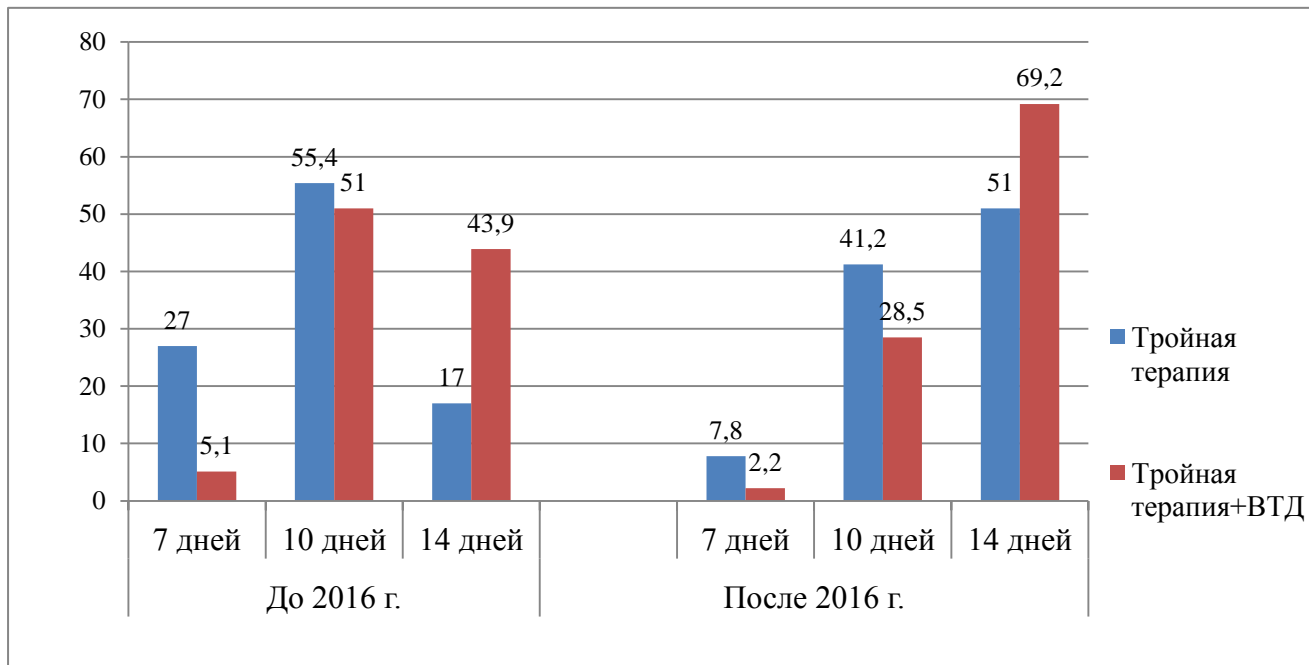


**Рисунок 10. Диагностические тесты для первичного определения *H.pylori* в обеих группах**

Эрадикационная терапия была завершена у 315 (95,5%) больных. В 19% случаев назначалась тройная 7-дневная терапия ( $n = 22$ ), в 48% – 10-дневная ( $n = 57$ ) и в 31,4% случаев – 14-дневная ( $n = 37$ ). В 2% случаев отмечена другая продолжительность эрадикации.

4% больных ( $n = 8$ ) получили тройную 7-дневную терапию с добавлением ВТД, 10-дневную – 40,1% ( $n = 85$ ) и 14-дневную – 54% ( $n = 114$ ). Другая продолжительность фигурировала в 2,4% случаев. Антибактериальные препараты назначались 2 раза в день (утро, вечер) в стандартной дозе: амоксициллин 1000 мгх2 раза в день, кларитромицин 500 мгх2 раза в день. ИПП назначался 2 раза в день в стандартной дозе или в удвоенной суточной. Висмут трикалия дицитрат в 91% случаев (192 пациента) назначался по 240 мг 2 раза в день, в 6% случаев (12 пациентов) по 120 мг 4 раза в день; другая дозировка назначалась в 3% случаев.

До 2016 г. преобладала 10-дневная терапия. После 2016 г. возросла частота назначения 14-дневной тройной терапии, усиленной ВТД (Рисунок 11).



**Рисунок 11. Длительность применения эрадикационной терапии первой линии (%)**



Эффективность режимов терапии оценивалась по критериям intention-to-treat и per-protocol (Таблица 4).

**Таблица 4 – Эффективность эрадикационной терапии первой линии (ITT и PP) и комплаенс**

Терапия	Число пациентов (n (%))	Комплаенс, %	Эффективность		ОШ	S	95% ДИ	95% ДИ	$\chi^2$	p
			ITT, %	PP, %						
<b>Тройная терапия*:</b>	118 (36)	95	74	78	0,32	0,16	0,23	0,43	53,15	0,01
<b>7-дневная</b>	22 (19)	96	68	75	0,06	0,34	0,03	0,11	5,82	0,02
<b>10-дневная</b>	57 (48)	95	79	81	0,85	0,26	0,51	1,41	38,21	0,01
<b>14-дневная</b>	37 (31)	97	70	74	0,2	0,28	0,12	0,35	12,16	0,01
<b>Тройная терапия*, усиленная висмутом:</b>	212 (64)	96,6	83	85	3,17	0,16	2,31	4,36	184,91	0,01
<b>7-дневная</b>	8 (4)	88	63	71	0,002	0,51	0,001	0,005	1	0,32
<b>10-дневная</b>	85 (40)	95	75	78	0,44	0,2	0,3	0,65	43,51	0,01
<b>14-дневная</b>	114 (54)	98	<b>89</b>	<b>91</b>	1,38	0,2	0,94	2,03	142,11	0,01

Примечание \* – ИПП + кларитромицин + амоксициллин

При анализе длительности эрадикационной терапии в группе пациентов, получивших стандартную тройную терапию, наибольшую эффективность показала 10-дневная терапия (PP = 81%), тем не менее она не достигает целевого уровня эрадикации – > 90%, не смотря на высокий комплаенс. Полученные данные свидетельствуют о неэффективности в г. Москве стандартной тройной терапии, вне зависимости от длительности терапии.

Во второй группе пациентов, получавших тройную терапию с добавлением висмута, наибольшая эффективность достигнута при 14-дневном режиме терапии (89% по ИТТ и 91% по РР), достоверно превышавшей эффективность при 14-дневной стандартной тройной терапией без ВТД (89% против 70%,  $p = 0,01$ ), Таблица 5. При этом 7- и 10-дневный режимы тройной терапии с ВТД оказались неэффективными.

**Таблица 5 – Сравнительный анализ двух режимов эрадикационной терапии первой линии**

Терапия	Тройная терапия (ИТТ)		Тройная терапия +ВТД (ИТТ)		$\chi^2$	p
	n	%	n	%		
7 дней	15	68,2	5	62,5	0,09	0,77
10 дней	45	78,9	64	75,3	0,26	0,61
14 дней	26	70,3	102	89,5	7,98	0,01*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – значимый уровень достоверности

Таким образом, наибольшую эффективность и приемлемый уровень эрадикации показала стандартная тройная терапия, усиленная ВТД продолжительностью 14 дней.

Стандартная тройная терапия, даже при увеличении ее продолжительности до 14 дней утратила свою эффективность в г. Москве.

### **3.1.3 Влияние дозы ингибитора протонной помпы на эффективность эрадикационной терапии**

В обеих группах мы проанализировали влияние дозы ингибитора протонной помпы на эффективность терапии. ИПП назначались в стандартной дозе (в пересчете на омепразол 20 мгх2 раза) 279 пациентам (85%), в удвоенной – 44 больным (13%).

В группе пациентов, получавших 14 дневную стандартную тройную терапию, удвоенная доза ИПП позволила повысить эффективность терапии на

15%, однако статистически достоверной разницы между назначаемой дозой не выявлено ( $p = 0,45$ ), что, вероятно, обусловлено малым количеством наблюдений, Таблица 6.

**Таблица 6 – Влияние дозы ИПП на эффективность стандартной тройной терапии первой линии**

Терапия	Стандартная доза ИПП		Удвоенная доза ИПП		$\chi^2$	p*
	n	%	n	%		
14-дневная терапия	21	68	5	83	0,59	0,45
10-дневная терапия	34	71	9	100	4,21	0,12

Примечание: \* – за достоверное значение принимается  $p < 0,05$

Использование удвоенных доз ИПП в 14-дневной тройной терапии, усиленной ВТД, не увеличивало эффективность терапии. Статистически достоверной разницы между назначаемой дозой ИПП выявлено не было ( $\chi^2 = 4,91$ ;  $p = 0,18$ ), Таблица 7.

**Таблица 7 – Влияние дозы ИПП на эффективность стандартной тройной терапии первой линии, усиленной ВТД**

Терапия	Стандартная доза ИПП		Удвоенная доза ИПП		$\chi^2$	p*
	n	%	n	%		
14-дневная терапия	84	90	17	89	4,91	0,18
10-дневная терапия	59	77	4	80	0,03	0,86

Примечание: \* – за достоверное значение принимается  $p < 0,05$

Таким образом, с учетом малого количества наблюдений, можно сделать заключение, что при назначении 14-дневной тройной терапии первой линии, усиленной ВТД, удвоенные дозы ИПП не дают преимуществ.

### 3.1.4 Влияние поколения ингибиторов протонной помпы на эффективность эрадикационной терапии

В обеих группах мы проанализировали влияние поколения ингибитора протонной помпы на эффективность терапии. Наиболее часто использовался омепразол – 159 случаев (48,2%), реже пантопризол – 60 (18,2%), эзомепразол – 54 (16,4%), рабепразол – 50 (15,2%) и лансопризол – 7 (2,1 %) пациентов.

В каждой группе пациентов, которые получали стандартную тройную терапию и эту же терапию, но усиленную ВТД, мы выделили пациентов, у которых в схемах эрадикации назначались ИПП раннего поколения (омепразол, лансопризол, пантопризол) и нового поколения (эзомепразол и рабепразол).

В первой группе пациентов, получавших стандартную тройную терапию, статистически значимой разницы выявлено не было. Эффективность этой терапии с использованием ИПП раннего поколения и нового составила, соответственно, 75% и 73%. ( $\chi^2 = 0,02$ ,  $p = 0,88$ ), Таблица 8.

**Таблица 8 – Эффективность стандартной тройной терапии первой линии в зависимости от назначаемой группы ИПП**

ИПП	ИПП раннего поколения n = 88		ИПП нового поколения n = 30		OR	S	ДИ 95%	ДИ 95%	$\chi^2$	p*
	n	%	n	%						
Эффективность	65	75	22	73	1,074	0,481	0,419	2,758	0,02	0,88

Примечание: \* – за достоверное значение принимается  $p < 0,05$

Во второй группе пациентов, где назначалась тройная терапия, усиленная ВТД при использовании ИПП нового поколения, наблюдалось повышение эффективности терапии с 82 до 85%, однако, также статистически значимой разницы выявлено не было ( $\chi^2 = 0,27$ ,  $p = 0,61$ ), Таблица 9.

**Таблица 9 – Эффективность стандартной тройной терапии первой линии, усиленной ВТД в зависимости от назначаемой группы ИПП**

ИПП	ИПП раннего поколения n = 138		ИПП нового поколения n = 74		OR	S	ДИ 95%	ДИ 95%	$\chi^2$	p*
	n	%	n	%						
Эффективность	112	82	63	85	21,778	0,318	11,674	40,625	0,27	0,61

Примечание: \* – за достоверное значение принимается  $p < 0,05$

Таким образом, не выявлено преимущество использования ИПП нового поколения в схемах эрадикации, возможно из-за не большого объема данных и более частого назначения ИПП раннего поколения в схемах эрадикации. Требуется дальнейшее изучение данного вопроса.

### **3.1.5 Влияние пробиотиков на эффективность эрадикационной терапии**

В обеих группах оценивалась эффективность пробиотиков при добавлении к эрадикационной терапии. В группе пациентов, которые получали тройную терапию (ИПП + кларитромицин + амоксициллин) было выполнено разделение пациентов на 2 группы: 15 пациентов, которые получали пробиотик (название группы «Пробиотик + »); 103 пациента, которые не получали пробиотик (название группы «Пробиотик – »), Таблица 10. Пациентам чаще назначались поликомпонентные пробиотики, включающие в себя различные штаммы *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Enterococcus faecium* (Бифиформ, Линекс, Бак-сет, Риофлора), были и те, которым назначались монокомпонентные – *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648(Хелинорм), *Bifidobacterium bifidum* N1 (Бифидумбактерин), *Saccharomyces boulardii* (Энтерол), реже использовались синбиотики (Масилак, Аципол).

**Таблица 10 – Влияние пробиотиков на эффективность стандартной тройной терапии первой линии**

Пробиотик	«Пробиотик + » n = 15		«Пробиотик – » n = 103		OR	S	ДИ 95%	ДИ 95%	$\chi^2$	p*
	n	%	n	%						
Эффектив- ность	9	60	78	77	0,442	0,578	0,142	1,373	2,07	0,15

Примечание: \* – за достоверное значение принимается  $p < 0,05$

На основании полученных данных, сделан вывод, что статистически значимой разницы в эффективности при добавлении пробиотика в схему эрадикации тройной терапии нет ( $\chi^2 = 2,07$ ,  $p = 0,15$ ).

При оценке эффективности приема пробиотика в группе пациентов, которые получали терапию комбинацией препаратов: кларитромицин, амоксициллин, ВТД, из них 40 пациентов получили пробиотик, 172 – не получили, также не выявлено статистически значимой разницы (80% и 82% соответственно,  $\chi^2 = 0,06$ ,  $p = 0,81$ ), Таблица 11.

**Таблица 11 – Влияние пробиотиков на эффективность тройной терапии первой линии, усиленной ВТД**

Пробиотик	«Пробиотик + » n = 40		«Пробиотик – » n = 172		OR	S	ДИ 95%	ДИ 95	$\chi^2$	p*
	n	%	n	%						
Эффектив- ность	33	80	142	82	17,01 6	0,557	5,708	50,72 8	0,06	0,81

Примечание: \* – за достоверное значение принимается  $p < 0,05$

Таким образом, добавление пробиотиков не повлияло на эффективность как тройной эрадикационной терапии, так и тройной терапии, усиленной ВТД.

### 3.1.6 Сравнение влияния различных факторов на эффективность тройной терапии первой линии

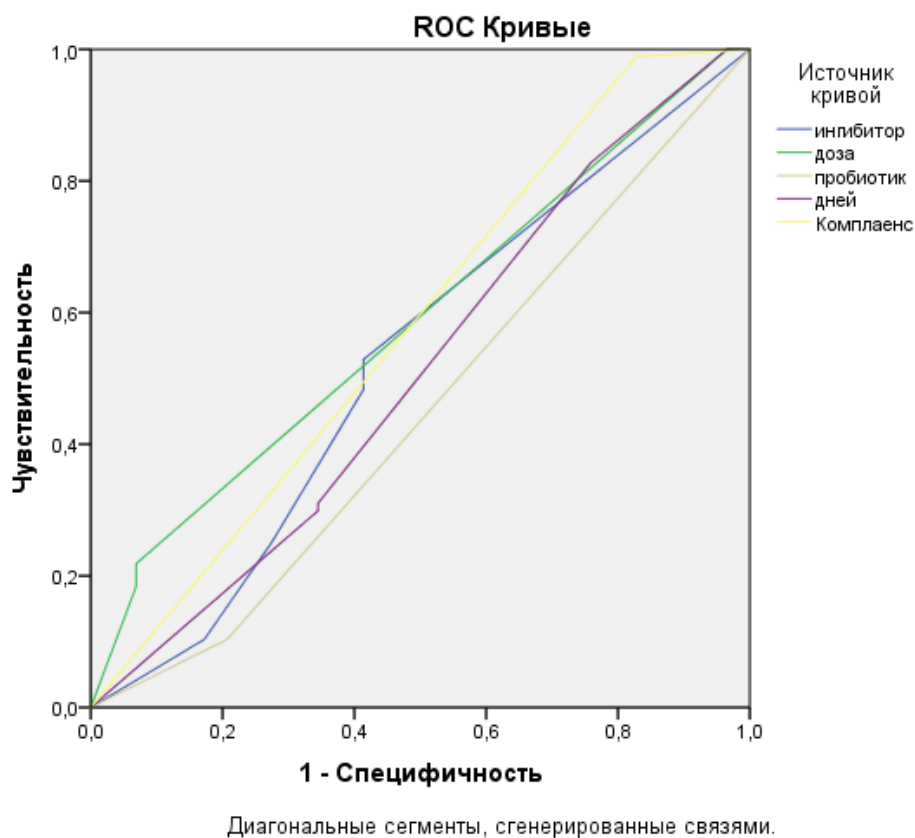
В группе пациентов, получавших терапию тройную терапию, исследовалась значимость выбора препарата из группы ингибиторов протонной помпы, дозировки ингибиторов протонной помпы, значимость применения пробиотика, а также значимость количества дней терапии и комплаенс пациента.

Из приведенных значений ниже, в таблице 12 и на рисунке 12, следует, что данные параметры не оказывают влияния на исход в данной группе пациентов (асимптотическая значимость  $> 0,05$ ). Таким образом – статистически значимой разницы не обнаружено.

**Таблица 12 – Влияние различных факторов на эффективность стандартной тройной терапии первой линии (ROC-анализ)**

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость*	Асимптотический 95%-ый доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Ингибитор протонной помпы	0,53	0,07	0,67	0,40	0,65
Доза в сутки ингибитора протонной помпы	0,59	0,06	0,16	0,47	0,70
Пробиотик	0,45	0,06	0,41	0,32	0,57
Количество дней терапии	0,51	0,07	0,87	0,38	0,64
Комплаенс	0,58	0,07	0,20	0,45	0,71

Примечание: \* – значение, меньше чем 0,05, рассматривалось как значимое



**Рисунок 12. ROC-кривые. Влияние различных факторов на эффективность стандартной тройной терапии первой линии**

В группе пациентов, которые получали тройную терапию, усиленную ВТД также оценивалась значимость выбора препарата из группы ингибиторов протонной помпы, дозы препарата, значимость назначения пробиотика, значимость количества дней терапии и комплаенс пациента.

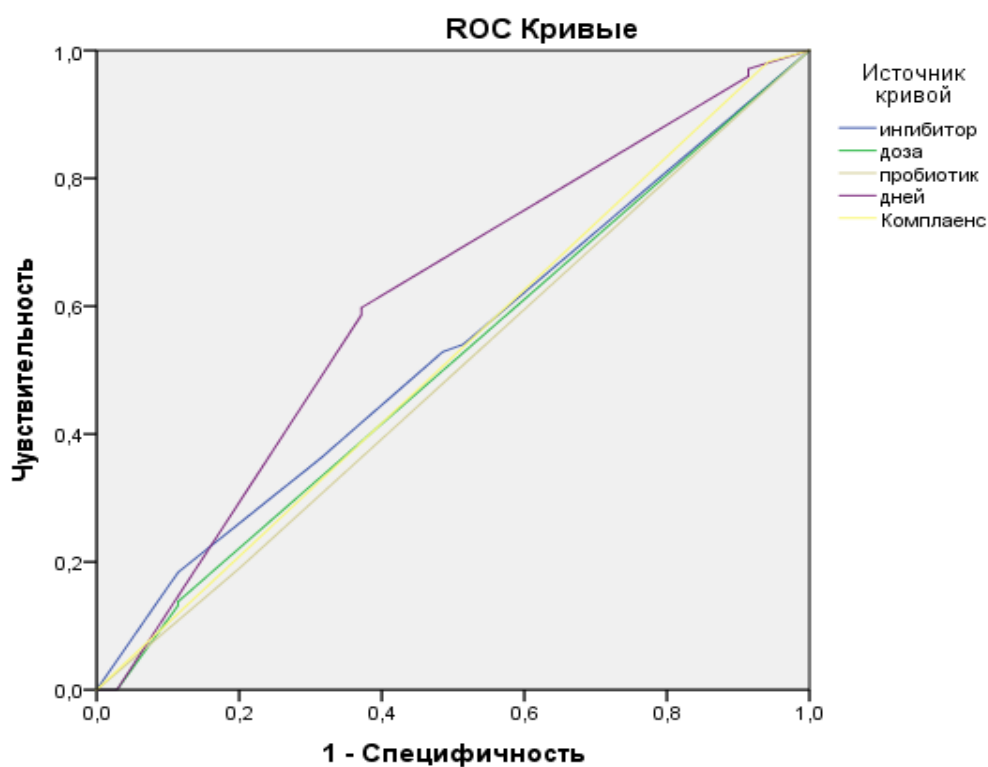
В этой группе пациентов значительно повлияло на эффективность терапии только количество дней терапии (асимптотическая значимость 0,04). Остальные параметры оказались статистически не значимы (асимптотическая значимость  $> 0,05$ ), Таблица 13, Рисунок 13.



**Таблица 13 – Влияние различных факторов на эффективность стандартной тройной терапии, усиленной ВТД (ROC-анализ)**

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95%-ый доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Ингибитор протонной помпы	0,53	0,05	0,57	0,43	0,63
Доза в сутки ингибитора протонной помпы	0,51	0,05	0,86	0,40	0,61
Пробиотик	0,49	0,05	0,92	0,39	0,60
Количество дней терапии	0,61	0,05	0,04*	0,50	0,71
Комплаенс	0,52	0,05	0,71	0,41	0,63

Примечание: \* – значение, меньше чем 0,05, рассматривалось как значимое



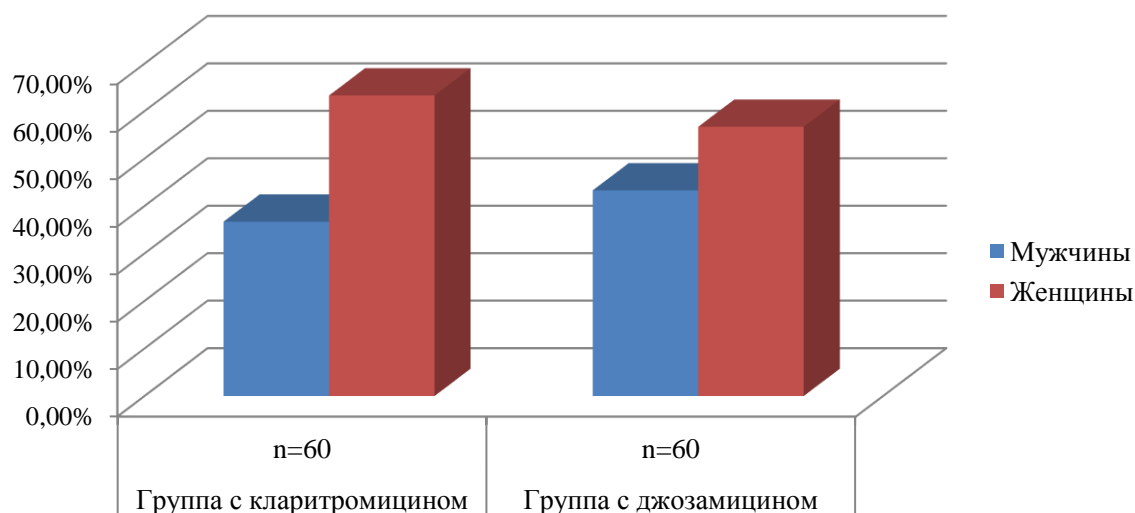
Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

**Рисунок 13. ROC-кривые. Влияние различных факторов на эффективность стандартной тройной терапии первой линии, усиленной ВТД**

Таким образом стандартная тройная терапия в г. Москве утратила свою эффективность, пролонгирование данного режима до 14 дней не позволяет добиться рекомендуемого уровня эрадикации. Однако при добавлении к препаратам тройной терапии висмута трикалия дицитрата и увеличении продолжительности терапии до 14 дней удается повысить уровень эрадикации до 89% (ITT) и до 91% (PP). Степень подавления кислотопродукции ( удвоенные дозы ИПП, ИПП последнего поколения) не оказывало влияния на эффективность тройной терапии, усиленной ВТД.

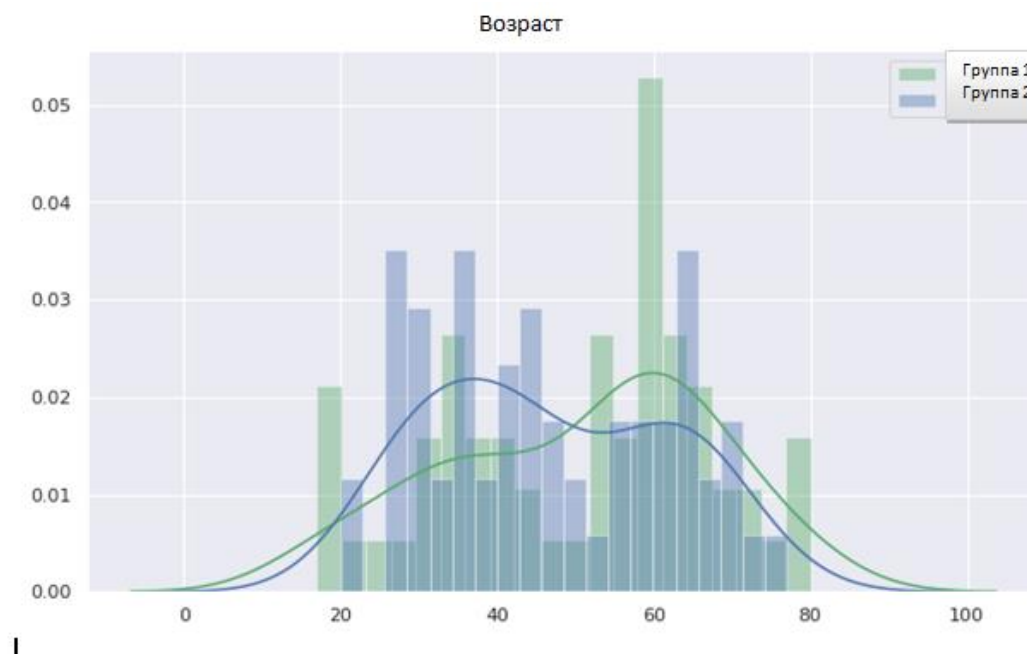
### **3.2 Результаты рандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности тройной эрадикационной терапии, усиленной висмута трикалия дицитратом, с использованием кларитромицина или джозамицина у больных с заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori***

Всего в исследование были включены 120 больных, которые были рандомизированы в 2 исследуемые группы по 60 пациентов в каждой, одинаковые по количественному и возрастному составу. Пациенты первой группы (группа с кларитромицином) получали омепразол 20 мг, амоксициллин 1000 мг, кларитромицин 500 мг, висмута трикалия дицитрат 240 мг (группа с кларитромицином), все препараты назначались дважды в день. Пациенты второй группы (группа с джозамицином) – омепразол 20 мг, амоксициллин 1000 мг, джозамицин 1000 мг, висмута трикалия дицитрат 240 мг (группа с джозамицином), также препараты назначались два раза в день. Группа с кларитромицином – лица в возрасте 18–80 лет (из них 36,7% мужчин, 63,3% женщин), группа с джозамицином – 20–77 лет (43,3% и 56,7% соответственно). В обеих группах доля женщин, включенных в исследование, была выше (Рисунок 14).



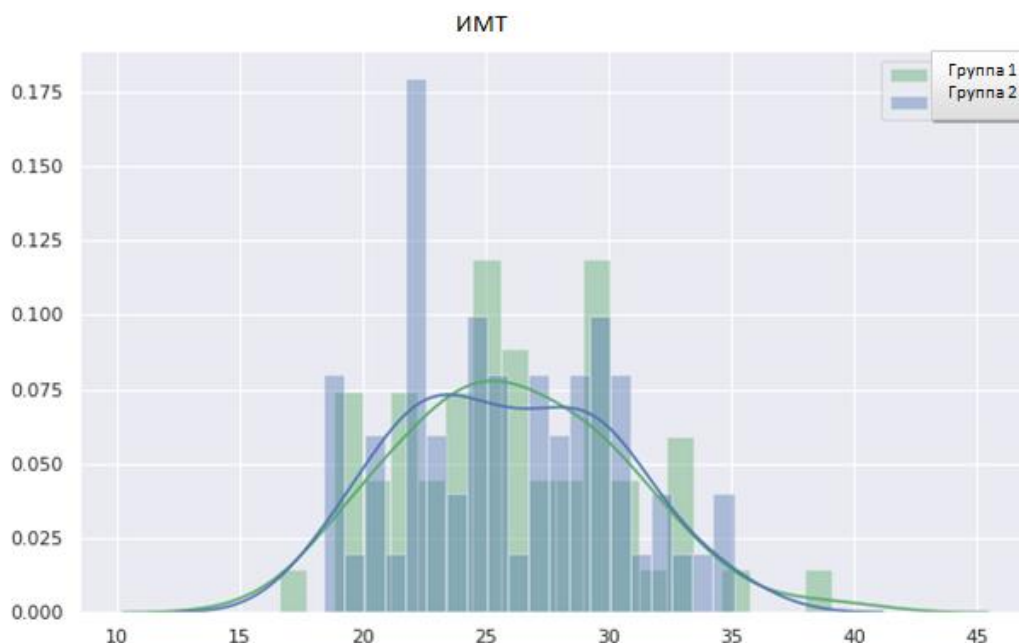
**Рисунок 14. Распределение групп по полу**

Данные представленные на рисунке 15 свидетельствуют, что средний возраст в обеих группах не отличался и составил в группе с кларитромицином –  $50,7 \pm 16,9$  лет, в группе с джозамицином –  $46,6 \pm 15,2$  лет ( $p = 0,174$ ).



**Рисунок 15. Гистограмма распределения пациентов по возрастам в Группе 1 (группа с кларитромицином) и Группе 2 (группа с джозамицином)**

Также обе группы не отличались по ИМТ: средний ИМТ группы с кларитромицином составил  $26,07 \pm 4,53$  кг/м<sup>2</sup>, группы с джозамицином –  $25,91 \pm 4,33$  кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,841$ ) (Рисунок 16).



**Рисунок 16. Гистограмма распределения пациентов по ИМТ в Группе 1 (группа с кларитромицином) и Группе 2 (группа с джозамицином)**

Доля курящих пациентов в группе с кларитромицином была 85,0%, в группе с джозамицином – 80,0%. Доля пациентов, употребляющих алкоголь редко (не более 90 г. чистого алкоголя в неделю) составила в группе с кларитромицином 43,3%, в группе с джозамицином – 33,3%. Доля пациентов, употребляющих алкоголь регулярно (не более 210 г чистого алкоголя в неделю) – 3,3% и 1,6% соответственно.

После рандомизации 1 пациент из группы с кларитромицином до начала приема препаратов отказался от дальнейшего участия в исследовании. Начали терапию 59 больных в группе с кларитромицином и 60 – в группе с джозамицином.

Все пациенты соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения.

Число пациентов с язвенной болезнью желудка группы с кларитромицином составило 5%, группы с джозамицином – 6,7%, с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки – 21,7% и 18,3%, с атрофическим гастритом – 6,7% и 8,3%, с хроническим гастродуоденитом – 40% и 41,7%, с диспепсией – 30% и 35% соответственно. Обе группы статистически по структуре диагнозов не отличались (Таблица 14).

**Таблица 14 – Диагноз основного заболевания в обеих группах**

	Пациенты, включенные в исследование n = 120		$\chi^2$	p*
	Группа с кларитромицином n = 60	Группа с джозамицином n = 60		
Язвенная болезнь желудка	3 (5%)	4 (6,7%)	0	1,000
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	13 (21,7%)	11 (18,3%)	0,196	0,657
Атрофический гастрит	4 (6,7%)	5 (8,3%)	0,120	0,729
Хронический гастродуоденит	24 (40%)	25 (41,7%)	0,574	0,449
Диспепсия	18 (30%)	21 (35%)	0,154	0,695

Примечание: \* – за достоверное значение принимается  $p < 0,05$

При сборе анамнеза жизни у 10% (n = 6) пациентов группы с кларитромицином и у 8,3% (n = 5) пациентов группы с джозамицином в прошлом был выявлен факт приема антибактериальных препаратов из группы пенициллинов и макролидов по поводу сопутствующих заболеваний. Факт приема макролидов, преимущественно, азитромицина, был выявлен у 2 больных в группе с кларитромицином и 4 – в группе с джозамицином.

В исследование были включены пациенты с подтвержденной хеликобактерной инфекцией по данным какого-либо из методов: гистологического, серологического (АТ IgG к *H.pylori* в крови), быстрого уреазного теста,  $^{13}\text{C}$ -УДТ. Общее количество диагностических тестов представлено в таблице 15.

**Таблица 15 – Первичная диагностика *H.pylori* по группам**

	Группа с кларитромицином (всего)	Группа с джозамицином (всего)	$\chi^2$	p*
<sup>13</sup> C-УДТ	18	21	1,429	0,232
БУТ	27	30	0,302	0,583
АТ IgG в крови	12	16	0,430	0,512
Гистология	8	6	0,323	0,570

Примечание: \* – за достоверное значение принимается  $p < 0,05$

В группе с кларитромицином у 55 пациентов *H.pylori* подтвержден одним диагностическим методом (гистологический – 7 пациентов, БУТ – 23 пациента, серологический – 9 пациентов, <sup>13</sup>C-УДТ – 16 пациентов), у пятерых – двумя из вышеперечисленных методов. В группе с джозамицином у 49 пациентов *H.pylori* подтвержден одним диагностическим методом (гистологический – 5 пациентов, БУТ – 21 пациент, серологический – 10 пациентов, <sup>13</sup>C-УДТ – 13 пациентов), у 11 пациентов использовалось два и более диагностических тестов. Обе группы по методам диагностики хеликобактерной инфекции статистически не отличались,

### 3.2.1 Оценка динамики жалоб в исследуемых группах

На основании стандартизированного опросника в динамике оценивались следующие жалобы пациентов: боли в эпигастрии натощак; боли в эпигастрии после приема пищи; дискомфорт в эпигастрии после приема пищи, тошнота, рвота.

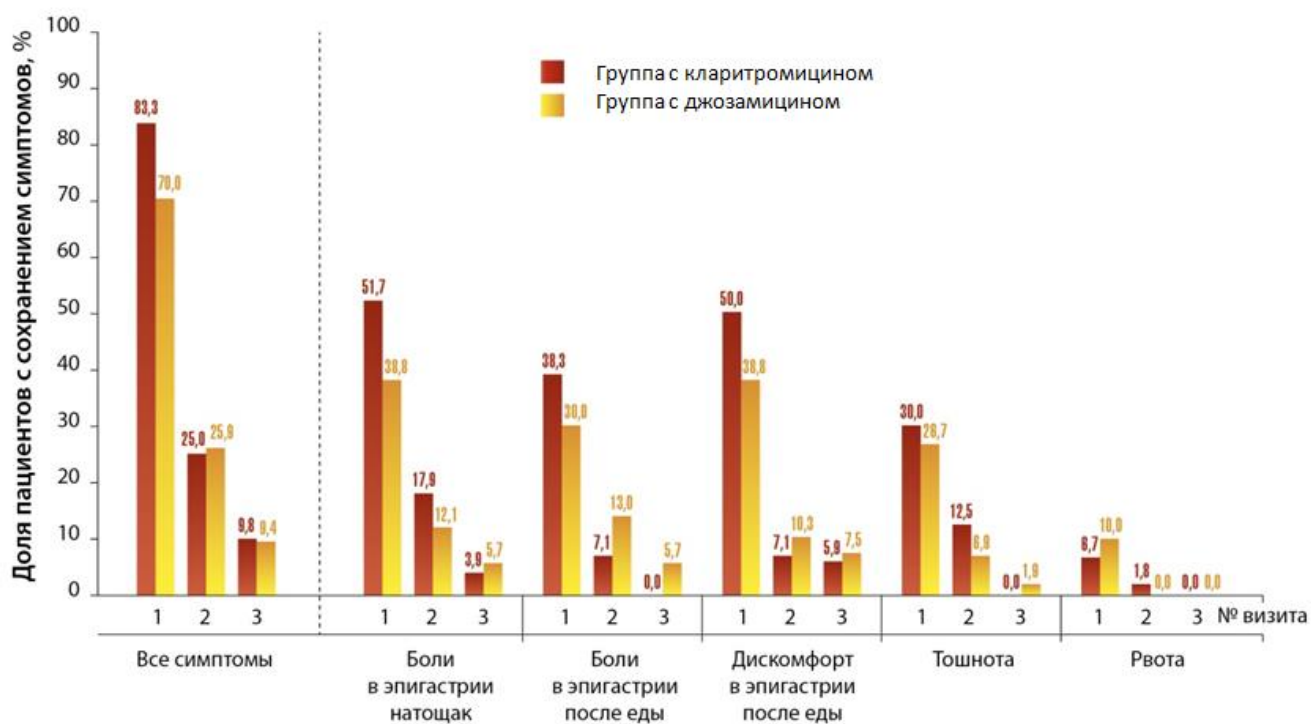
Оценивалась динамика купирования симптомов заболевания на втором и третьем визите. В группе с кларитромицином начали терапию 59 пациентов, на второй визит не явилось 2 пациента, итого у 57 пациентов оценивались жалобы до и после завершения терапии. Во группе с джозамицином на второй визит не явилось 2 пациента, поэтому в анализ вошло 58 пациентов.

Полное купирование симптомов наблюдалось у большинства больных обеих групп (Таблица 16, Рисунок 17). В графах «полное исчезновение симптомов» и «отсутствие эффекта» представлены только данные больных, у

которых симптомы регистрировались изначально, так как у значительной доли пациентов каждой группы изначально жалоб не было.

**Таблица 16 – Динамика всех оцениваемых симптомов в обеих исследуемых группах на фоне терапии**

Показатель	Всего соответствовало протоколу	Симптомы отсутствовали изначально	Полное исчезновение симптомов	Улучшение состояния	Отсутствие эффекта
<b>Группа с кларитромицином</b>					
Количество	51	8	38	5	0
Доля		15,7%	74,5%	9,8%	0,0%
Ст. ошибка		5,1%	6,1%	4,2%	0,0%
<b>Группа с джозамицином</b>					
Количество	53	14	34	5	0
Доля		26,4%	64,2%	9,4%	0,0%
Ст. ошибка		6,1%	6,6%	4,0%	0,0%



**Рисунок 17. Динамика симптомов на фоне антихеликобактерной терапии у пациентов обеих групп.**

В таблице 17 приведено попарное сравнение купирования жалоб на фоне эрадикационной терапии у пациентов обеих групп.

**Таблица 17 – Попарное сравнение купирования жалоб на фоне терапии у пациентов обеих групп до и после лечения**

	Визит 1 – Визит 2		Визит 2 – Визит 3	
	Группа с кларитромицином	Группа с джозамицином	Группа с кларитромицином	Группа с джозамицином
	p (Критерий Уилкоксона) *			
Боли в эпигастрии натощак	< 0,001	< 0,001	0,025	0,103
Боли в эпигастрии после еды	< 0,001	0,013	0,040	0,066
Дискомфорт в эпигастрии после еды	< 0,001	< 0,001	0,110	0,230
Тошнота	0,001	0,003	0,015	0,156
Рвота	0,237	0,156	0,153	0,329

Примечание: \* – за достоверное значение принимается  $p < 0,05$

В результате проведенного анализа у пациентов обеих групп на фоне проведенной терапии обнаружено статистически значимое снижение жалоб на «боли в эпигастрии натощак», «боли в эпигастрии после еды», «дискомфорт в эпигастрии после еды», «тошноту». При анализе Визита 3 (через месяц после окончания терапии) с Визитом 2 – статистически значимое снижение жалоб на «боли в эпигастрии натощак», «боли в эпигастрии после еды», «тошноту» наблюдалось в группе с кларитромицином в отличие от группы с джозамицином, где не было выявлено статистически значимого снижения жалоб.

### **3.2.2 Оценка эффективности эрадикационной терапии в исследуемых группах**

Эффективность эрадикации была оценена у 51 больного группы с кларитромицином и у 53 – группы с джозамицином (Таблица 18).



Антихеликобактерная терапия была эффективна при анализе всех включенных в исследование (ИТТ) у 70,0% больных группы с кларитромицином и у 75,0% в группе с джозамицином ( $p = 0,540$ ). При анализе всех завершивших лечение в соответствии с протоколом (РР) у 82,4% и 84,9% ( $p = 0,752$ ), соответственно.

**Таблица 18 – Эффективность тройной эрадикационной терапии, усиленной ВТД в исследуемых группах**

	Группа с кларитромицином	Группа с джозамицином	Отношение, %, ДИ 95%	p*
Эрадикация – анализ всех включенных в исследование (intention-to-treat)	42/60 (70,0%)	45/60 (75,0%)	107.1% [83,5-130,8%]	0,540
Эрадикация – анализ всех завершивших лечение по протоколу (per-protocol)	42/51 (82,4%)	45/53 (84,9%)	103.1% [85,5-120,7%]	0,725
Эрадикация у пациентов, не принимавших макролиды ранее	42/49 (85,7%)	45/49 (91,8%)	107.1% [92,0-122,3%]	0,337

Примечание: \* – за достоверное значение принимается  $p < 0,05$

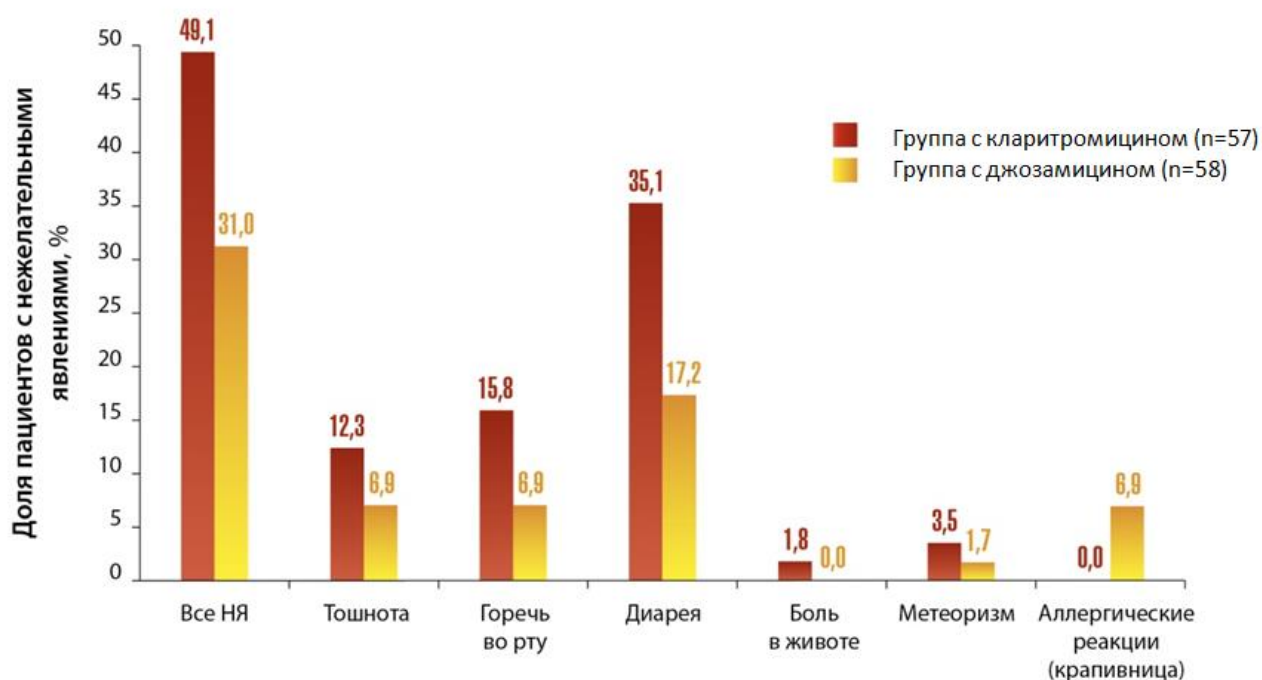
Эффективность эрадикации у больных, завершивших лечение по протоколу, превышают 80% и были достаточны, согласно международным рекомендациям, действовавших на момент проведения исследования. При исключении из анализа больных, принимавших в анамнезе антибактериальные препараты из группы макролидов по любому поводу, процент эрадикации повышается до 85,7% в первой группе и до 91,8% во второй (Таблица 18).

Пациентам, у которых эрадикация *H.pylori* не была достигнута, была назначена терапия второй линии.

Таким образом, в РКИ было показано, что эффективность эрадикации при применении схем тройной терапии, усиленной ВТД, с джозамицином и кларитромицином сопоставимы при меньшей частоте и выраженности побочных явлений при использовании джозамицина.

### 3.2.3 Оценка нежелательных явлений в исследуемых группах

В связи с возникновением нежелательных явлений в процессе лечения из исследования выбыли 6 пациентов группы с кларитромицином и 3 – группы с джозамицином. На второй визит не явились 2 пациента в группе с кларитромицином и 2 – в группе с джозамицином. На третий визит не вились 2 больных из группы с джозамицином. У 28 больных (49,1%) группы с кларитромицином и 18 пациентов (31,0%) группы с джозамицином на протяжении всего периода проведения исследования были зарегистрированы нежелательные явления, такие как тошнота, горечь во рту, диарея, боль в животе, метеоризм, аллергические реакции (крапивница). Доля пациентов с нежелательными явлениями представлена на рисунке 18.



**Рисунок 18. Нежелательные явления, зарегистрированные во время эрадикационной терапии у пациентов обеих групп**

У 6 пациентов группы с кларитромицином (10%) и 3 пациентов группы с джозамицином (5,0%) побочные явления послужили досрочному выходу из исследования. Все побочные эффекты не явились серьезными и не требовали госпитализации пациентов. В группе с кларитромицином 2 больных прекратили

прием лекарственных препаратов в 1-й день лечения, 2 – на 4–5 день, и 2 на 8–9 день. Ведущей причиной, по которой пациенты прекратили лечение, была диарея более 3 раз в сутки (4 из 6 больных), боли в животе и тошнота (2 из 6), крапивница (1 больной), горечь во рту (2 больных). В группе с джозамицином лечение было прервано двумя больными на 2-й день, одним – на 9-й день в связи с развитием крапивницы, у первого больного она сочеталась с диареей.

В таблице 19 представлены данные о частоте развития побочных эффектов, возникших у пациентов, которые закончили исследование.

**Таблица 19 – Нежелательные явления в ходе исследования в исследуемых группах (n, %)\***

Пол	Количество пациентов, имевших нежелательные реакции	Тошнота	Диарея	Аллергия	Горечь во рту	Головная боль	Боль в животе	Метеоризм
<b>Группа 1 (омепразол, амоксициллин, кларитромицин, ВТД)</b>								
Всего (n = 57)	28 (49,1%)	7 (12,3%)	20 (35,1%)	0	9 (15,8%)	0	1 (1,8%)	2 (3,5%)
<b>Группа 2 (омепразол, амоксициллин, джозамицин, ВТД)</b>								
Всего (n = 58)	18 (31,0 %)	4 (6,9%)	10 (17,2%)	4 (6,9%)	4 (6,9%)	0	0	1 (1,7%)
p	0,048**	0,383	0,029**	–	0,132	–	–	0,161

Примечание: \* – Сумма процентов по строкам не составляет 100%, т.к. у одного пациента могло быть несколько видов нежелательных реакций,

\*\* –  $p < 0,05$  -значимый уровень достоверности

Серьезных нежелательных явлений не отмечалось на фоне лечения зарегистрировано не было. Побочные эффекты эрадикационной терапии были в основном средние и легкие, более часто наблюдались в группе с кларитромицином (47,5% против 31,0%;  $p = 0,048$ ): диарея (33,9% против 17,2%;  $p = 0,029$ ), горечь во рту (15,3% против 6,9%;  $p = 0,132$ ), тошнота (12% против 6,9%;  $p = 0,383$ ), боль в животе (1,8% против 0%), метеоризм (3,5% против 1,7%;  $p = 0,161$ ), аллергические реакции – крапивница (0% против 6,9%), Рисунок 18.

У пациентов, с зарегистрированными побочными эффектами, мы проанализировали продолжительность беспокоившей жалобы, выраженность этого побочного эффекта и какие меры предпринимались для купирования симптома.

Продолжительность побочного эффекта оценивалась по 3-х балльной шкале: 1– симптом, беспокоивший однократно за период лечения, 2- периодически, 3 – постоянно. Статистически значимые различия были выявлены при анализе жалоб на диарею, в подгруппе «постоянно». Среди пациентов, получивших кларитромицин, такие жалобы предъявляли 15%, а среди пациентов, получивших джозамицин – 2% ( $\chi^2 = 3,1$ ,  $p = 0,01$ ).

Статистически значимые различия выявлены при анализе жалоб на горечь во рту, которая была «постоянно» (Таблица 20, Рисунок 19). В группе пациентов, которые получали кларитромицин – 14% пациентов предъявляли такие жалобы, а в группе пациентов, которые получали джозамицин – 2% ( $\chi^2 = 6,02$ ,  $p = 0,02$ ).

**Таблица 20 – Продолжительность побочного эффекта на фоне эрадикационной терапии в обеих группах (n,%)**

Показатели			Группа с кларитромицином n = 57		Группа с джозамицином n = 58		$\chi^2$	p
			n	%	n	%		
Продолжительность побочных эффектов	диарея	однократно	2	3	1	2	0,36	0,55
		периодически	9	15	8	13	0,09	0,77
		<b>постоянно</b>	<b>9</b>	<b>15</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3,1</b>	<b>0,01*</b>
	аллергия	периодически	0	0	2	3	–	–
		постоянно	0	0	2	3	–	–
	горечь во рту	однократно	0	0	2	3	–	–
		периодически	1	2	1	2	0	0,99
		<b>постоянно</b>	<b>8</b>	<b>14</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>6,02</b>	<b>0,02*</b>
	боль в животе	постоянно	1	2	0	0	–	–
	метеоризм	однократно	0	0	0	0	–	–
		периодически	2	3	1	2	0,23	0,63
	тошнота	постоянно	6	10	0	0	–	–
периодически		1	2	4	7	1,83	0,18	

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – значимый уровень достоверности



**Рисунок 19. Продолжительность побочного эффекта на фоне эрадикационной терапии в обеих группах**

Примечание: \* –  $p < 0,05$

Для анализа выраженности побочных эффектов была использована специальная балльная шкала, где 1 балл – мягко выраженный симптом, 2 – умеренно, 3 – значительно, 4 – серьезный.

Среди пациентов, которые получали кларитромицин, жалобы на «значительную» диарею предъявили 14% пациентов, тогда как в группе пациентов, получивших джозамицин – 3% ( $\chi^2 = 4,04$ ,  $p = 0,05$ ).

Выявлены статистически достоверные различия в группе пациентов с жалобами на «горечь во рту», в подгруппе «значительная» 10% пациентов, получавших кларитромицин, предъявляли указанные жалобы и только 2% пациентов, получавших джозамицин ( $\chi^2 = 3,89$ ,  $p = 0,05$ ).

Обнаружена статистически значимая разница в группе пациентов с жалобами на «тошноту», в подгруппе «значительная» 10% пациентов, которые получали кларитромицин, предъявляли указанные жалобы. В группе пациентов,

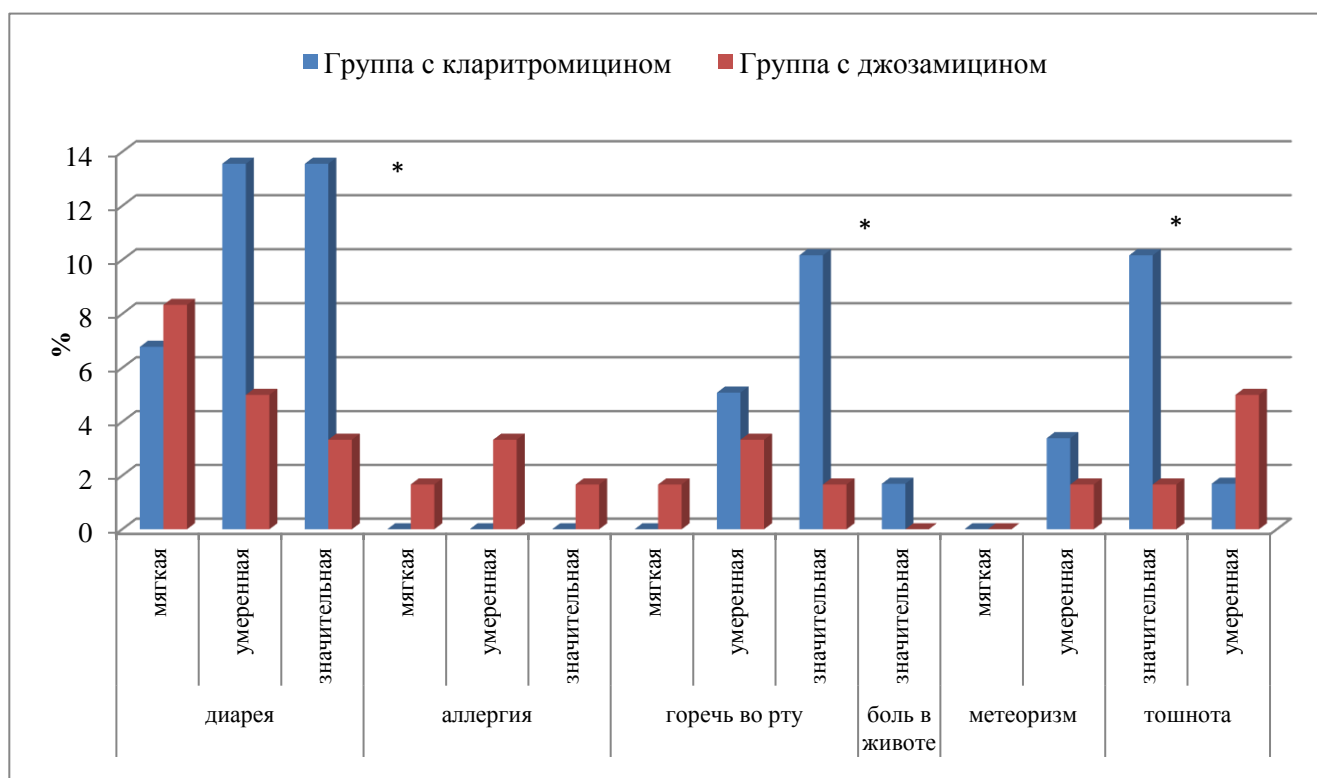
которые получали джозамицин – только 2% ( $\chi^2 = 3,89$ ,  $p = 0,05$ ). Важно отметить, что не наблюдалось аллергических реакций у пациентов, которые получали кларитромицин. Данные представлены в таблице 21 и на рисунке 20.

**Таблица 21 – Выраженность побочных эффектов на фоне эрадикационной терапии в обеих группах (n,%)**

Показатели			Группа с кларитромицином n = 57		Группа с джозамицином n = 58		$\chi^2$	p
			n	%	n	%		
Выраженность побочных эффектов	диарея	мягкая	4	7	5	8	0,1	0,75
		умеренная	8	14	3	5	2,6	0,11
		<b>значительная</b>	<b>8</b>	<b>14</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4,04</b>	<b>0,05*</b>
	аллергия	мягкая	0	0	1	2	–	–
		умеренная	0	0	2	3	–	–
		значительная	0	0	1	2	–	–
	горечь во рту	мягкая	0	0	1	2	–	–
		умеренная	3	5	2	3	0	0,98
		<b>значительная</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3,89</b>	<b>0,05*</b>
	боль в животе	значительная	1	2	0	0	–	–
	метеоризм	мягкая	0	0	0	0	–	–
		умеренная	2	3	1	2	0,36	0,55
тошнота	<b>значительная</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3,89</b>	<b>0,05*</b>	
	умеренная	1	2	3	5	1	0,32	

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – значимый уровень достоверности

Анализ данных показал, что в группе пациентов, которые получали тройную терапию, усиленную ВТД, с кларитромицином возникшие на фоне терапии симптомы диареи, «горечи во рту» и тошноты были более выражены, чем в группе с джозамицином (Рисунок 20).



**Рисунок 20. Выраженность побочных эффектов на фоне эрадикационной терапии в обеих группах**

Примечание: \* –  $p < 0,05$

Был проведен анализ данных, в котором оценивалась кратность стула в обеих группах пациентов. В группе пациентов, получавших тройную терапию с кларитромицином, средняя кратность стула составила от 3 раз в сутки, но менее 10, в группе пациентов получающих тройную терапию с джозамицином, средняя кратность стула была от 1 до 3 раз в сутки. Однако полученные данные статистически не значимы. ( $U$  эмпирическое = 119,  $p = 0,63$ ), Таблица 22.

**Таблица 22 – Кратность стула на фоне терапии в обеих группах**

Показатель	Группа с кларитромицином		Группа с джозамицином		U эмп.*	p**
	Среднее	Стд.откл.	Среднее	Стд.откл.		
Кратность стула	> 3 < 10 раз в сутки	0	1–3 раза в сутки	0	119	0,63

Примечание: \* –  $U$ -критерий Манна-Уитни

\*\* – за достоверное значение принимается  $p < 0,05$

При анализе терапевтических мер, которые потребовались для купирования возникших нежелательных явлений у пациентов обеих групп (Таблица 23), было отмечено, что симптоматическая терапия понадобилась 24% пациентам с жалобами на «диарею», которые получали кларитромицин и только 7% пациентов, получивших джозамицин ( $\chi^2 = 6,75$ ,  $p = 0,01$ ).

У 10% пациентов из группы, получавших кларитромицин, понадобилась симптоматическая терапия «тошноты». Из группы пациентов, получивших джозамицин – 2% пациентов ( $\chi^2 = 3,89$ ,  $p = 0,05$ ).

**Таблица 23 – Принятые терапевтические меры при возникновении побочных эффектов на фоне эрадикационной терапии в обеих группах**

Показатели			Группа с кларитромицином n = 57		Группа с джозамицином n = 58		$\chi^2$	p
			n	%	n	%		
Терапевтические меры	диарея	никаких	5	8	5	8	0,001	0,98
		выбывание	4	2	1	2	1,93	0,17
		<b>симптом.терапия</b>	<b>14</b>	<b>24</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>6,75</b>	<b>0,01*</b>
	аллергия	никаких	0	0	1	2	–	–
		выбывание	0	0	2	3	–	–
		симптом.терапия	0	0	1	2	–	–
	горечь во рту	никаких	4	7	3	5	0,17	0,68
		выбывание	1	2	0	0	-	-
		симптом.терапия	4	7	1	2	1,93	0,17
	боль в животе	выбывание	1	2	0	0	–	–
	метеоризм	никаких	2	3	1	2	0,36	0,55
		симптом.терапия	0	0	0	0	-	-
тошнота	никаких	1	2	3	5	1	0,32	
	<b>симптом.терапия</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3,89</b>	<b>0,05*</b>	

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – значимый уровень достоверности

Таким образом, в группе пациентов, получавшей джозамицин в тройной эрадикационной схеме с добавлением ВТД, симптоматическая терапия побочных эффектов понадобилась в меньшей степени.



### **3.3 Результаты исследования эффективности и безопасности монотерапии пробиотиком *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori***

Всего в исследование были включены 59 пациентов. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (29 пациентов: 12 мужчин и 17 женщин), которым был назначен пробиотик *L. reuteri* DSMZ17648 по 1 капсуле 1 раз в день (группа «однократный прием *L. reuteri*»), 2-я группа (30 пациентов: 13 мужчин и 17 женщин), которым был назначен *L. reuteri* DSMZ17648 по 1 капсуле 2 раза в день (группа «двукратный прием *L. reuteri*»). Общий курс лечения составил 28 дней.

Медина возраста пациентов группы 1 составила 48,0 лет ( $Q_1 = 36,5$ ;  $Q_3 = 56,0$ ), пациентов группы 2 – 39,5 лет ( $Q_1 = 31,3$ ;  $Q_3 = 55,0$ ). Все пациенты соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения.

#### **3.3.1 Оценка динамики жалоб на фоне однократного или двукратного приема пробиотика *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648**

На основании стандартизированного опросника в динамике оценивались следующие жалобы пациентов: боли в эпигастрии натощак; боли в эпигастрии после приема пищи; тяжесть в эпигастрии после приема пищи и тошнота.

По балльной оценке оценивалась интенсивность каждого симптома. Отсутствие симптома – 0 баллов, слабо выражен – 1 балл, умеренно выражен – 2 балла, сильно выражен – 3 балла.

##### *Оценка выраженности болей в эпигастрии натощак*

На момент начала наблюдения боли в эпигастрии натощак отмечали 39% пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*» и 40% пациентов группы «двукратный прием *L. reuteri*».

Слабо выраженный симптом был у 10,7% группы «однократный прием *L. reuteri*» и у 20% группы «двукратный прием *L. reuteri*», умеренно выраженный симптом у 21,4% группы «однократный прием *L. reuteri*» и 13,3% группы «двукратный прием *L. reuteri*», сильно выраженный симптом был у 7,1% группы «однократный прием *L. reuteri*» и 6,7% группы «двукратный прием *L. reuteri*». На 28 день лечения у группы «однократный прием *L. reuteri*» у 22,2 % сохранялись слабо выраженные симптомы, которые к Визиту 6 не уменьшились (28,6%), умеренно выраженный симптом уменьшился до 7,4%, сильно выраженный симптом регрессировал с Визита 3 (0,0%). У группы «двукратный прием *L. reuteri*» на 28 день терапии пробиотиком слабо выраженный и умеренно выраженный симптом беспокоил в 12,5% случаев, а к Визиту 6 умеренно выраженный симптом регрессировал (0,0%), в то время как слабо выраженный симптом стал беспокоить в 47,4% случаев.

В таблицах 24 и 25 приведены результаты динамической бальной оценки выраженности болей в эпигастрии натошак у пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*» и группы «двукратный прием *L. reuteri*» соответственно.

**Таблица 24 – Динамика выраженности болей в эпигастрии натошак у пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*»**

Интенсивность болей в эпигастрии натошак	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6
Качественная оценка, N (%)						
0 баллов	17 (60,7)	17 (60,7)	18 (69,2)	19 (70,4)	16 (76,2)	14 (66,7)
1 балл	3 (10,7)	3 (10,7)	6 (23,1)	6 (22,2)	4 (19,0)	6 (28,6)
2 балла	6 (21,4)	6 (21,4)	2 (7,7)	2 (7,4)	2 (4,8)	1 (4,8)
3 балла	2 (7,1)	2 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Количественная оценка, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )						
Количество баллов	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)

**Таблица 25 – Динамика выраженности болей в эпигастрии натошак у пациентов группы «двукратный прием *L. reuteri*»**

Интенсивность болей в эпигастрии натошак	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6
Качественная оценка, N (%)						
0 баллов	18 (60,0)	18 (60,0)	19 (73,1)	18 (75,0)	16 (69,6)	10 (52,6)
1 балл	6 (20,0)	6 (20,0)	3 (11,5)	3 (12,5)	6 (26,1)	9 (47,4)
2 балла	4 (13,3)	4 (13,3)	4 (15,4)	3 (12,5)	1 (4,3)	0 (0,0)
3 балла	2 (6,7)	2 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Количественная оценка, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )						
Количество баллов	0,5 (0,0; 1,8)	0,5 (0,0; 1,8)	0,0 (0,0; 1,8)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,5; 1,0)

В таблице 26 приведены результаты попарного сравнения выраженности болей в эпигастрии натошак на Визитах 3–6 с результатами выраженности данной жалобы на Визите 2 (день начала терапии *L. reuteri* DSMZ 17648) у пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*» и группы «двукратный прием *L. reuteri*».

**Таблица 26 – Результаты попарного сравнения выраженности болей в эпигастрии натошак у пациентов в исследуемых группах**

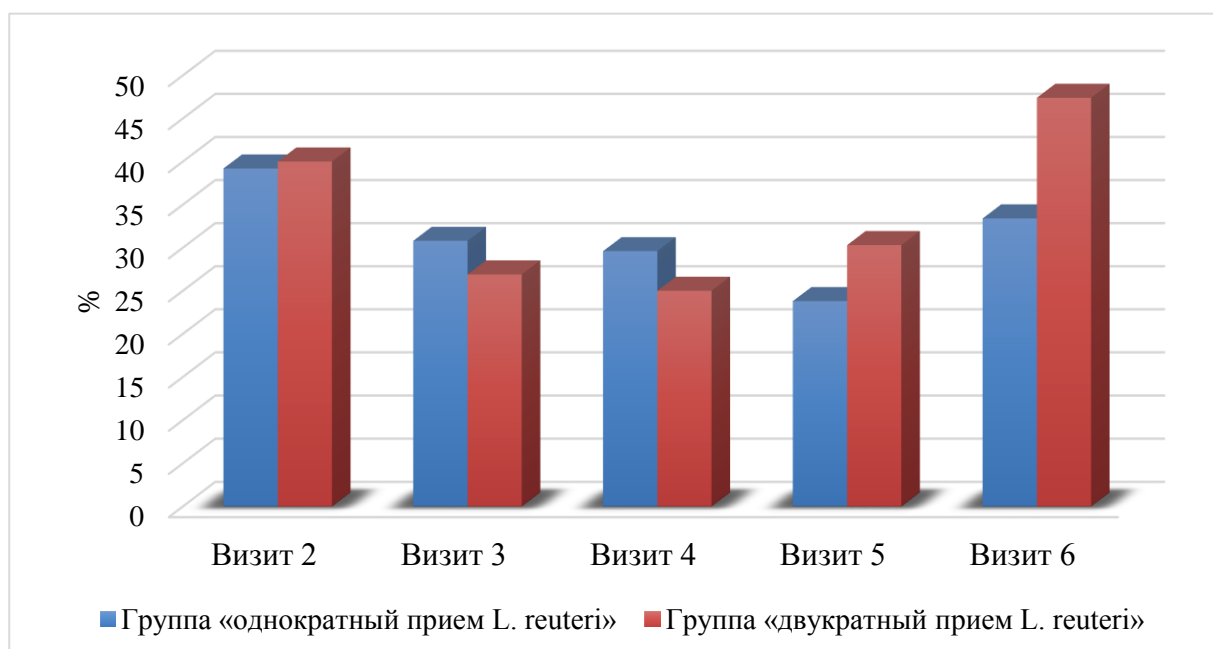
Сравниваемые визиты	Группа «однократный прием <i>L. reuteri</i> »		Группа «двукратный прием <i>L. reuteri</i> ».	
	Значение парного критерия Уилкоксона (z)	p*	Значение парного критерия Уилкоксона (z)	p*
Визит 2 – Визит 3	-1,823	0,069	-2,460	0,014
Визит 2 – Визит 4	-1,781	0,075	-1,518	0,129
Визит 2 – Визит 5	-1,656	0,098	-2,428	0,015
Визит 2 – Визит 6	-1,994	0,046	-2,070	0,038

Примечание: \* – за достоверное значение принимается  $p < 0,05$

В результате проведенного анализа у пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*» обнаружено статистически значимое снижение выраженности болей в эпигастрии натошак только на Визите 6 ( $p = 0,046$ ). У пациентов группы «двукратный прием *L. reuteri*» по сравнению с Визитом 2 обнаружено

статистически значимое снижение выраженности болей в эпигастрии натошак на Визите 3 (~17 день) ( $p = 0,014$ ) и Визите 5 (~58 день) ( $p = 0,015$ ) и визите 6 (~ 180 день) ( $p = 0,038$ ).

При оценке динамики частоты встречаемости жалоб на боли в эпигастрии натошак к 28 дню (к окончанию терапии пробиотиком) данный симптом уменьшился в группе «однократный прием *L. reuteri*» с 39% до 29,6%, в группе «двукратный прием *L. reuteri*» – с 40% до 26%. Однако, к Визиту 5 и 6 частота возникновения данной жалобы в группе «двукратный прием *L. reuteri*» вновь увеличилась до 30,4% и 47,4% соответственно, по сравнению с группой «однократный прием *L. reuteri*» (23,8% и 33,4%), (Рисунок 21). Несмотря на то, что частота встречаемости болей натошак у пациентов группы «двукратный прием *L. reuteri*» к 180-му дню от начала наблюдения оказалась выше, чем на Визите 1, выраженность болей статистически значимо снизилась по сравнению с моментом начала наблюдения в отличие от группы «однократный прием *L. reuteri*».



**Рисунок 21. Динамика частоты встречаемости жалоб на боли в эпигастрии натошак пациентов в исследуемых группах (%)**

*Оценка выраженности болей в эпигастрии после еды*

На момент начала наблюдения боли в эпигастрии после еды отмечали 46% пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*» и 37% пациентов группы «двукратный прием *L. reuteri*».

Слабо выраженный симптом беспокоил 25% пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*» и 16,7% группы «двукратный прием *L. reuteri*», умеренно выраженный симптом был у 14,3% – группы «однократный прием *L. reuteri*» и у 13,3% – группы «двукратный прием *L. reuteri*», сильно выраженный симптом был у 7,1% группы «однократный прием *L. reuteri*» и 6,7% группы «двукратный прием *L. reuteri*». На 28 день лечения (Визит 4) у группы «однократный прием *L. reuteri*» у 22,2 % сохранялись слабо выраженные симптомы, которые к Визиту 6 не уменьшились (23,8%), умеренно выраженный симптом к Визиту 4 был купирован, однако, к Визиту 6 вновь появился у 4,8% пациентов, сильно выраженный симптом снизился до 3,7% к Визиту 4 и был купирован к Визиту 6 (0,0%). У группы «двукратный прием *L. reuteri*» на 28 день терапии пробиотиком слабо выраженный симптом сохранялся у 13%, к Визиту 6 стал беспокоить 26,3% пациентов, умеренно выраженный симптом к Визиту 4 снизился до 4,3%, и к Визиту 6 регрессировал, сильно выраженный симптом был купирован к Визиту 3 и на последующих визитах не возобновлялся.

В таблицах 27 и 28 представлены результаты динамической балльной оценки выраженности болей в эпигастрии после еды у пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*» и группы «двукратный прием *L. reuteri*» соответственно.

**Таблица 27 – Динамика выраженности болей в эпигастрии после еды у пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*»**

Интенсивность болей в эпигастрии после еды	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6
Качественная оценка, N (%)						
0 баллов	15 (53,6)	15 (53,6)	18 (66,7)	20 (74,1)	16 (80,0)	15 (71,4)
1 балл	7 (25,0)	7 (25,0)	7 (25,9)	6 (22,2)	3 (15,0)	5 (23,8)
2 балла	4 (14,3)	4 (14,3)	1 (3,7)	0 (0,0)	1 (5,0)	1 (4,8)
3 балла	2 (7,1)	2 (7,1)	1 (3,7)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Количественная оценка, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )						
Количество баллов	0,0 (0,0; 1,3)	0,0 (0,0; 1,3)	0,0 (0,0; 0,3)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,3)	0,0 (0,0; 1,0)

**Таблица 28 – Динамика выраженности болей в эпигастрии после еды у пациентов группы «двукратный прием *L. reuteri*»**

Интенсивность болей в эпигастрии после еды	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6
Качественная оценка, N (%)						
0 баллов	19 (63,3)	19 (63,3)	20 (76,9)	19 (82,6)	17 (73,9)	14 (73,7)
1 балл	5 (16,7)	5 (16,7)	3 (11,5)	3 (13,0)	5 (21,7)	5 (26,3)
2 балла	4 (13,3)	4 (13,3)	3 (11,5)	1 (4,3)	1 (4,3)	0 (0,0)
3 балла	2 (6,7)	2 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Количественная оценка, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )						
Количество баллов	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 1,0)

В таблице 29 приведены результаты попарного сравнения выраженности болей в эпигастрии после еды на Визитах 3–6 с результатами выраженности

данной жалобы на Визите 2 у пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*» и группы «двукратный прием *L. reuteri*».

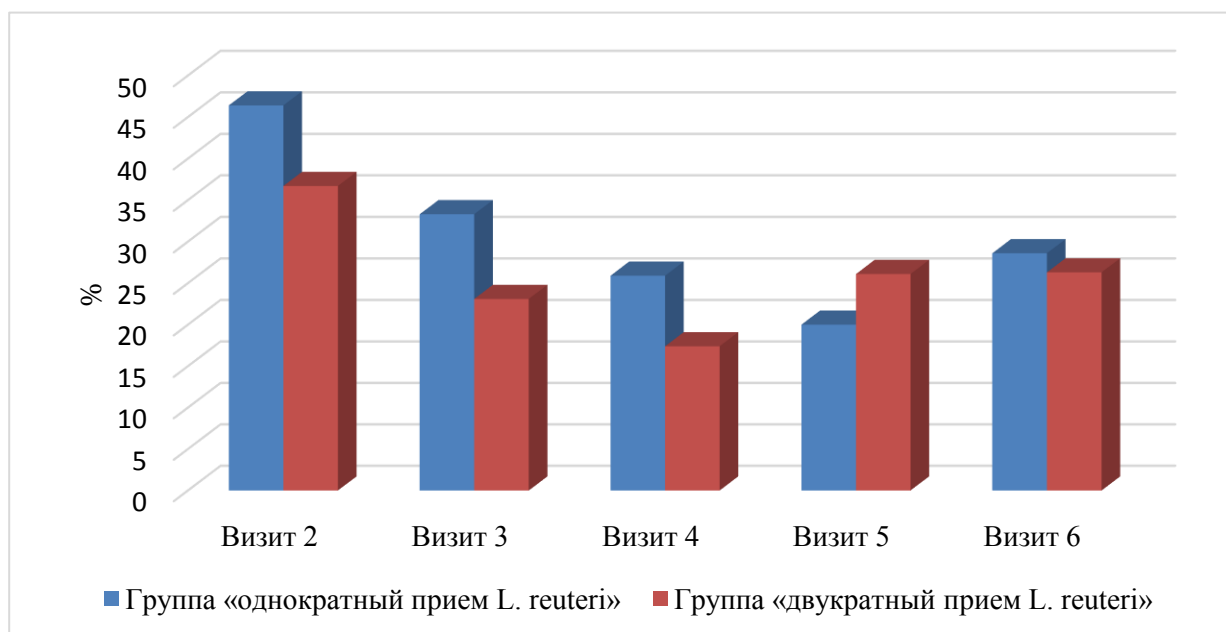
**Таблица 29 – Результаты попарного сравнения выраженности болей в эпигастрии после еды у пациентов в исследуемых группах**

Сравниваемые визиты	Группа «однократный прием <i>L. reuteri</i> »		Группа «двукратный прием <i>L. reuteri</i> »	
	Значение парного критерия Уилкоксона (z)	p*	Значение парного критерия Уилкоксона (z)	p*
Визит 2 – Визит 3	-2,126	0,033	-2,714	0,007
Визит 2 – Визит 4	-2,209	0,027	-2,121	0,034
Визит 2 – Визит 5	-2,271	0,023	-2,124	0,034
Визит 2 – Визит 6	-2,333	0,020	-1,730	0,084

Примечание: \* – за достоверное значение принимается  $p < 0,05$

Таким образом, у пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*» обнаружено статистически значимое снижение выраженности болей в эпигастрии после еды на всех последующих визитах по сравнению с Визитом 2 ( $p = 0,020$ ). У пациентов группы «двукратный прием *L. reuteri*» по сравнению с Визитом 2 обнаружено статистически значимое снижение выраженности болей в эпигастрии после еды на всех последующих визитах ( $p = 0,007$ ;  $p = 0,034$ ), за исключением Визита 6 ( $p = 0,084$ ).

В обеих группах снизилась не только выраженность данного симптома, но и частота его возникновения. Так боли в эпигастрии после еды в группе «однократный прием *L. reuteri*» уменьшились с 46% до 20,0% к Визиту 5, и выросли к Визиту 6 до 28,6%. В группе «двукратный прием *L. reuteri*» жалобы уменьшились с 37% до 17,3% к Визиту 4 и увеличились до 26,3% к Визиту 6 (Рисунок 22).



**Рисунок 22. Динамика частоты встречаемости жалоб на боли в эпигастрии после еды в группах наблюдения (%)**

#### *Оценка выраженности тяжести в эпигастрии после еды*

На момент начала наблюдения тяжесть в эпигастрии после еды беспокоила 54% пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*» и 67% пациентов группы «двукратный прием *L. reuteri*».

Слабо выраженный симптом беспокоил 25% пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*» и 46,7 % группы «двукратный прием *L. reuteri*», умеренно выраженный симптом был у 25,0% – группы «однократный прием *L. reuteri*» и у 20,0% – группы «двукратный прием *L. reuteri*», сильно выраженный симптом был у 3,6% группы «однократный прием *L. reuteri*», в группе «двукратный прием *L. reuteri*» жалоб на сильно выраженный симптом тяжести в эпигастрии после еды не было зафиксировано. На 28 день лечения (Визит 4) у группы «однократный прием *L. reuteri*» в 23,1 % случаев сохранялись слабо выраженные симптомы, которые к Визиту 6 уменьшились до 9,5%, умеренно выраженный симптом к Визиту 4 уменьшился до 3,8%, к Визиту 6 оставался примерно на том же уровне – 4,8%, сильно выраженный симптом был купирован к Визиту 6. У группы «двукратный прием *L. reuteri*» на 28 день терапии пробиотиком слабо выраженный симптом значительно уменьшился, составлял



13%, однако, к Визиту 6 появился у 31,6% пациентов, умеренно выраженный симптом к Визиту 4 снизился до 13,0%, к Визиту 6 до 5,3%.

В таблицах 30 и 31 приведены результаты балльной оценки выраженности тяжести в эпигастрии после еды у пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*» и группы «двукратный прием *L. reuteri*» соответственно.

**Таблица 30 – Динамика выраженности тяжести в эпигастрии после еды у пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*»**

Интенсивность тяжести в эпигастрии после еды	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6
Качественная оценка, N (%)						
0 баллов	13 (46,4)	13 (46,4)	16 (59,3)	18 (69,2)	15 (75,0)	18 (85,7)
1 балл	7 (25,0)	7 (25,0)	6 (22,2)	6 (23,1)	3 (15,0)	2 (9,5)
2 балла	7 (25,0)	7 (25,0)	4 (14,8)	1 (3,8)	2 (10,0)	1 (4,8)
3 балла	1 (3,6)	1 (3,6)	1 (3,7)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Количественная оценка, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )						
Количество баллов	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,5)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)

**Таблица 31 – Динамика выраженности тяжести в эпигастрии после еды у пациентов группы «двукратный прием *L. reuteri*»**

Интенсивность тяжести в эпигастрии после еды	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6
Качественная оценка, N (%)						
0 баллов	10 (33,3)	10 (33,3)	15 (57,7)	17 (73,9)	16 (69,6)	12 (63,2)
1 балл	14 (46,7)	14 (46,7)	8 (30,8)	3 (13,0)	6 (26,1)	6 (31,6)
2 балла	6 (20,0)	6 (20,0)	3 (11,5)	3 (13,0)	1 (4,3)	1 (5,3)
3 балла	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Количественная оценка, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )						
Количество баллов	1,0 (0,0; 1,0)	1,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)

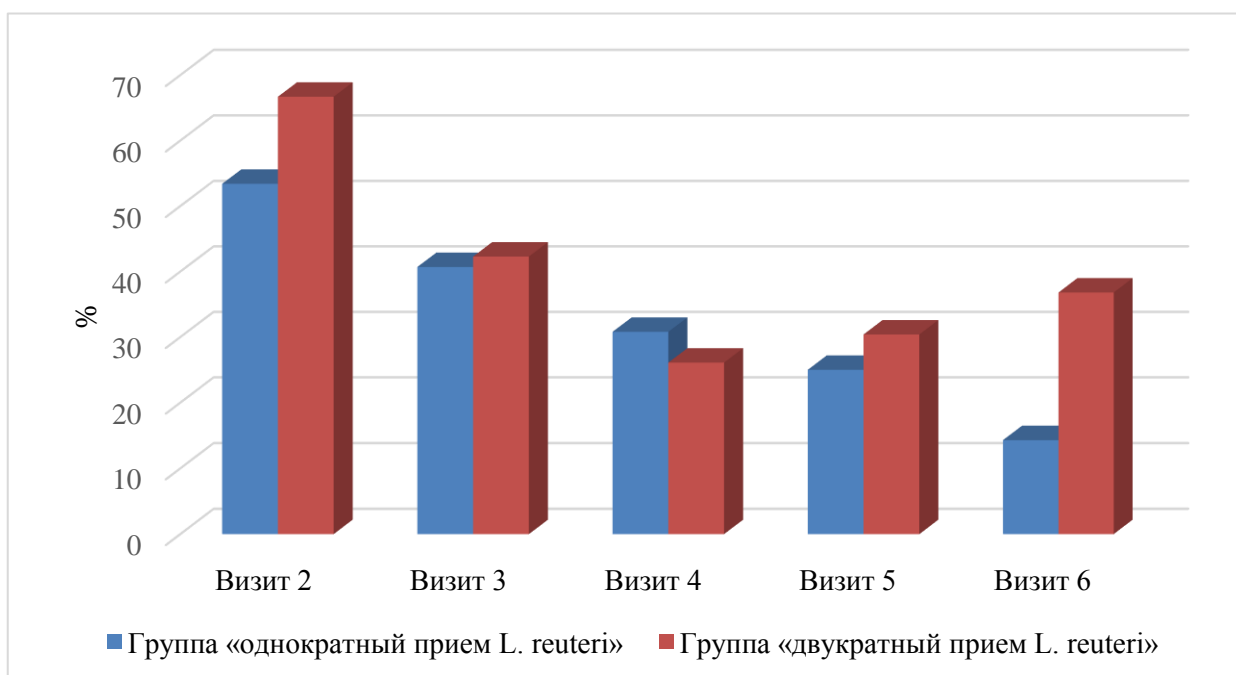
В таблице 32 приведены результаты попарного сравнения выраженности тяжести в эпигастрии после еды на Визитах 3–6 с результатами выраженности данной жалобы на Визите 2 у пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*» и группы «двукратный прием *L. reuteri*».

**Таблица 32 – Результаты попарного сравнения выраженности тяжести в эпигастрии после еды у пациентов в исследуемых группах**

Сравниваемые визиты	Группа «однократный прием <i>L. reuteri</i> »		Группа «двукратный прием <i>L. reuteri</i> »	
	Значение парного критерия Уилкоксона (z)	p*	Значение парного критерия Уилкоксона (z)	p*
Визит 2 – Визит 3	-1,292	0,196	-3,162	0,002
Визит 2 – Визит 4	-2,495	0,013	-3,162	0,002
Визит 2 – Визит 5	-2,460	0,014	-3,051	0,002
Визит 2 – Визит 6	-2,724	0,006	-2,828	0,005

Примечание: \* – за достоверное значение принимается  $p < 0,05$

Таким образом, у пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*» обнаружено статистически значимое снижение выраженности тяжести в эпигастрии после еды на визитах 4–6 по сравнению с Визитом 2 ( $p = 0,013$ ,  $p = 0,006$ ). У пациентов группы «двукратный прием *L. reuteri*» по сравнению с Визитом 2 обнаружено статистически значимое снижение выраженности тяжести в эпигастрии после еды на всех последующих визитах от момента начала терапии ( $p = 0,002$ ). Помимо снижения выраженности данного симптома, уменьшилась и частота встречаемости этой жалобы. В группе «однократный прием *L. reuteri*» тяжесть в эпигастрии после еды уменьшилась с 54% до 30,7% к Визиту 4 и до 14,7% к 180-му дню наблюдения, группе «двукратный прием *L. reuteri*» – с 67% до 26% и 36,9% соответственно (Рисунок 23). В обеих группах на фоне терапии пробиотиком одинаково наблюдалось снижение выраженности и частоты встречаемости жалобы на тяжесть в эпигастрии после еды.



**Рисунок 23.** Динамика частоты встречаемости жалобы на тяжесть в эпигастрии после еды в группах наблюдения (%)

#### *Оценка выраженности тошноты*

На момент начала наблюдения тошнота беспокоила 14% пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*» и 20% пациентов группы «двукратный прием *L. reuteri*».

Слабо выраженный симптом был у 10,7% группы «однократный прием *L. reuteri*» и у 16,7% группы «двукратный прием *L. reuteri*», умеренно выраженный симптом у 3,6% – группы «однократный прием *L. reuteri*» и 0% группы «двукратный прием *L. reuteri*», сильно выраженный симптом был у 3,3% Группы «двукратный прием *L. reuteri*». На 28 день лечения у группы «однократный прием *L. reuteri*» у 14,8 % сохранялись слабо выраженные симптомы тошноты, которые к Визиту 6 уменьшились до 8,5% ( $p = 0,083$ ). У группы «двукратный прием *L. reuteri*» на 28 день терапии пробиотиком слабо выраженный симптом беспокоил 4,3%, а к Визиту 6 увеличился до 21,1% ( $p = 0,414$ ).

В таблицах 33 и 34 приведены результаты балльной оценки выраженности тошноты у пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*» и группы «двукратный прием *L. reuteri*».

**Таблица 33 – Динамика выраженности тошноты у пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*»**

Интенсивность тошноты	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6
Качественная оценка, N (%)						
0 баллов	24 (85,7)	24 (85,7)	23 (85,2)	23 (85,2)	16 (80,0)	19 (90,5)
1 балл	3 (10,7)	3 (10,7)	3 (11,1)	4 (14,8)	3 (15,0)	2 (8,5)
2 балла	1 (3,6)	1 (3,6)	1 (3,7)	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)
3 балла	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Количественная оценка, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )						
Количество баллов	0,0 (0,0; 0,3)	0,0 (0,0; 0,3)	0,0 (0,0; 0,3)	0,0 (0,0; 0,3)	0,0 (0,0; 0,3)	0,0 (0,0; 0,0)

**Таблица 34 – Динамика выраженности тошноты у пациентов группы «двукратный прием *L. reuteri*»**

Интенсивность тошноты	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6
Качественная оценка, N (%)						
0 баллов	24 (80,0)	24 (80,0)	22 (95,7)	22 (95,7)	20 (87,0)	15 (78,9)
1 балл	5 (16,7)	5 (16,7)	1 (4,3)	1 (4,3)	2 (8,7)	4 (21,1)
2 балла	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)
3 балла	1 (3,3)	1 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Количественная оценка, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )						
Количество баллов	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)

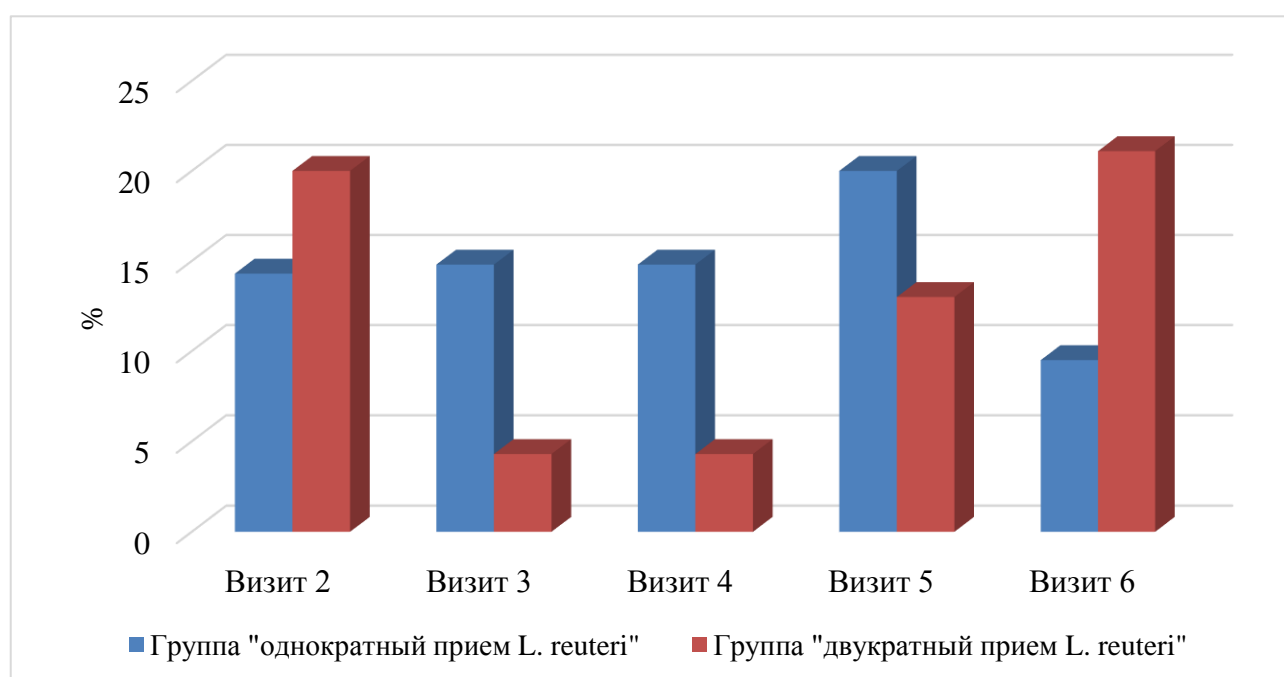
В таблице 35 представлены результаты попарного сравнения выраженности тошноты на Визитах 3–6 с результатами выраженности данной жалобы на Визите 2 у пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*» и группы «двукратный прием *L. reuteri*».

**Таблица 35 – Результаты попарного сравнения выраженности тошноты у пациентов в исследуемых группах**

Сравниваемые визиты	Группа «однократный прием <i>L. reuteri</i> »		Группа «двукратный прием <i>L. reuteri</i> »	
	Значение парного критерия Уилкоксона (z)	p*	Значение парного критерия Уилкоксона (z)	p*
Визит 2 – Визит 3	0,000	1,000	-1,633	0,102
Визит 2 – Визит 4	-0,577	0,564	-1,732	0,083
Визит 2 – Визит 5	0,000	1,000	-1,000	0,317
Визит 2 – Визит 6	-1,732	0,083	-0,816	0,414

Примечание: \* – за достоверное значение принимается  $p < 0,05$

У пациентов обеих групп не обнаружено статистически значимого изменение выраженности тошноты на Визитах 3–5 по сравнению с Визитом 2 ( $p = 1,000$  и  $p = 0,317$ ). При оценке частоты встречаемости жалоб на тошноту в группе «однократный прием *L. reuteri*» жалобы сохранялись у 14,8% пациентов на протяжении всего периода приема пробиотика и уменьшились только к 180-му дню наблюдения до 8,5%. В группе «двукратный прием *L. reuteri*», напротив, жалобы на тошноту уменьшились с 20% до 4,3% к Визиту 4 (день окончания терапии), но к 180-му дню наблюдения вновь регистрировались у 21,1% (Рисунок 24), однако симптом был слабо выраженный, как и в группе «однократный прием *L. reuteri*»



**Рисунок 24. Динамика частоты встречаемости жалобы на тошноту в группах наблюдения (%)**

Таким образом, на фоне лечения пробиотическим препаратом *L. reuteri* DSMZ17648 в обеих группах было отмечено уменьшение доли больных, которых беспокоили симптомы диспепсии (боль в эпигастрии натощак и после приема пищи, тяжесть после приема пищи) и тошноты, и выраженности данных симптомов, однако не было выявлено преимуществ двукратного режима приема препарата по сравнению с однократным приемом в отношении динамики и выраженности оцениваемых жалоб.

### **3.3.2 Сравнение влияния однократного и двукратного приема *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 на динамику симптомов**

Для сравнения влияния двукратного приема *L. reuteri* DSMZ17648 с однократным была проведена бинарная логистическая регрессия, в результате которой рассчитывались нескорректированное и скорректированное отношение шансов (ОШ). В качестве зависимой переменной использовался факт улучшения самочувствия по каждой из жалоб по отдельности (исчезновение симптома или снижение его выраженности при бальной оценке), в качестве основной независимой переменной – принадлежность к группе наблюдения. Нескорректированное ОШ рассчитывалось при включении в модель только принадлежности к группе наблюдения, скорректированные ОШ рассчитывались при включении в модель как принадлежности к группе наблюдения, так и трех учитываемых вмешивающихся факторов – интенсивности соответствующей жалобы на момент начала исследуемой терапии, пола и возраста пациентов. Регрессионный анализ проводился отдельно для каждого из визитов наблюдения, начиная с Визита 3.

В таблице 36 представлены результаты бинарной логистической регрессии по каждой из жалоб стандартизированного опросника.

**Таблица 36 – Влияние двукратного режима приема *L. reuteri* DSMZ17648 на динамику симптомов по сравнению с однократным режимом приема**

Сравниваемые визиты	Нескорректированная модель		Скорректированная модель	
	ОШ (95% ДИ)	p*	ОШ (95% ДИ)	p*
Боли в эпигастрии натощак				
Визит 2 – Визит 3	1,547 (0,420; 5,704)	0,512	1,355 (0,096; 19,192)	0,822
Визит 2 – Визит 4	0,544 (0,138; 2,147)	0,385	0,496 (0,009; 27,572)	0,732
Визит 2 – Визит 5	4,156 (0,754; 22,897)	0,102	4,935 (0,206; 118,450)	0,325
Визит 2 – Визит 6	0,893 (0,222; 3,594)	0,873	Расчет невозможен	1,000
Боли в эпигастрии после еды				
Визит 2 – Визит 3	1,270 (0,383; 4,206)	0,696	1,410 (0,334; 5,952)	0,640
Визит 2 – Визит 4	0,794 (0,214; 2,949)	0,730	0,905 (0,185; 4,425)	0,902
Визит 2 – Визит 5	0,824 (0,217; 3,128)	0,776	0,796 (0,122; 5,211)	0,812
Визит 2 – Визит 6	0,893 (0,222; 3,594)	0,873	2,983 (0,210; 42,456)	0,420
Тяжесть в эпигастрии после еды				
Визит 2 – Визит 3	2,187 (0,657; 7,285)	0,202	2,512 (0,678; 9,305)	0,168
Визит 2 – Визит 4	1,731 (0,536; 5,587)	0,359	1,959 (0,560; 6,854)	0,293
Визит 2 – Визит 5	2,026 (0,592; 6,933)	0,261	1,995 (0,525; 7,576)	0,310
Визит 2 – Визит 6	0,970 (0,276; 3,403)	0,962	0,671 (0,145; 3,110)	0,611
Тошнота				
Визит 2 – Визит 3	Расчет невозможен	0,998	Расчет невозможен	0,993
Визит 2 – Визит 4	1,875 (0,285; 12,329)	0,513	2,133 (0,251; 18,127)	0,488
Визит 2 – Визит 5	2,850 (0,272; 29,844)	0,382	4,044 (0,151; 108,278)	0,405
Визит 2 – Визит 6	Расчет невозможен	0,998	Расчет невозможен	0,998

Примечание: \* – за достоверное значение принимается  $p < 0,05$

В результате проведенного анализа ни на одном из визитов не было обнаружено преимуществ двукратного режима приема препарата по сравнению с однократным приемом в отношении динамики оцениваемых жалоб.

### 3.3.3 Оценка обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* по данным $^{13}\text{C}$ -уреазного дыхательного теста на фоне терапии *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648

На момент начала наблюдения положительный результат  $^{13}\text{C}$ -УДТ имелся у 100% пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*» и группы «двукратный прием *L. reuteri*».

Динамика количественных результатов  $^{13}\text{C}$ -УДТ у пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*» и группы «двукратный прием *L. reuteri*» и их качественная интерпретация представлены в таблице 37.

**Таблица 37 – Динамика количественного значения результата  $^{13}\text{C}$ -УДТ у пациентов в исследуемых группах на фоне терапии *L. reuteri* DSMZ17648**

Группа	%о, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )*			
	Визит 1	Визит 4	Визит 5	Визит 6
«однократный прием <i>L. reuteri</i> »	9,2 (6,7; 11,8)	7,4 (2,7; 16,0)	10,7 (4,5; 15,1)	10,6 (4,5; 15,8)
«двукратный прием <i>L. reuteri</i> »	10,0 (6,0; 16,4)	6,0 (0,5; 17,3)	7,7 (0,8; 14,1)	6,1 (1,0; 13,4)

Примечание: \* – медиана и квантили

Статистическое сравнение результатов уреазного дыхательного теста на Визитах 4, 5 и 6 по сравнению с Визитом 1 у пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*» не выявило статистически значимого изменения обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка. Напротив, у пациентов группы «двукратный прием *L. reuteri*» на каждом из визитов, начиная с Визита 4, было выявлено статистически значимое снижение обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка ( $p = 0,033$ ) по сравнению с результатами дыхательного уреазного теста, полученными на Визите 1 (Таблица 38).

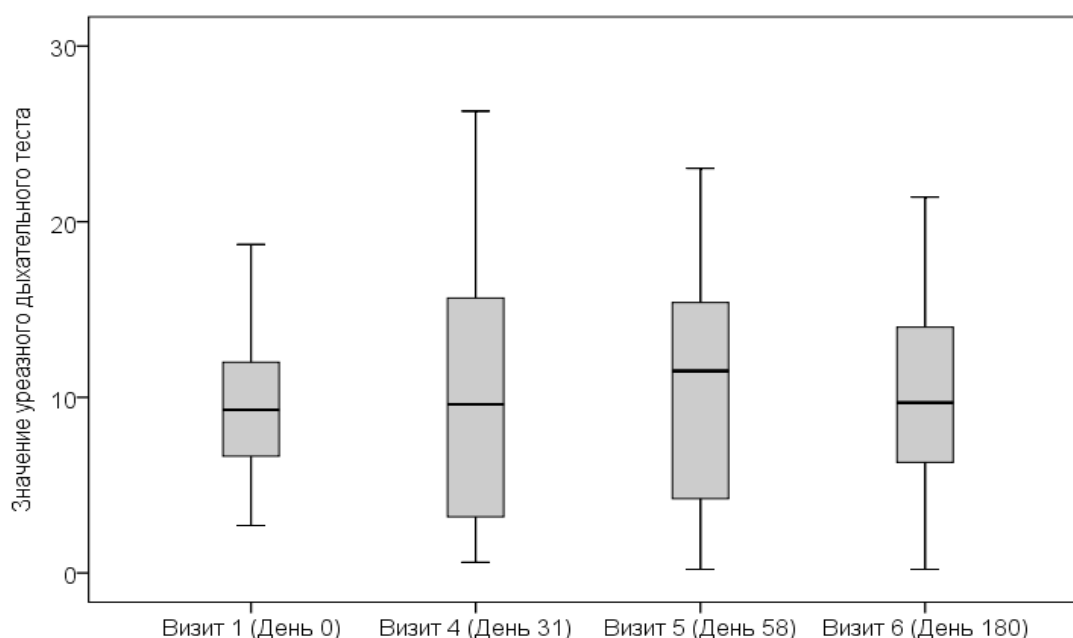


**Таблица 38 – Результаты попарного сравнения обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* по данным  $^{13}\text{C}$ -уреазного дыхательного теста у пациентов в обеих группах**

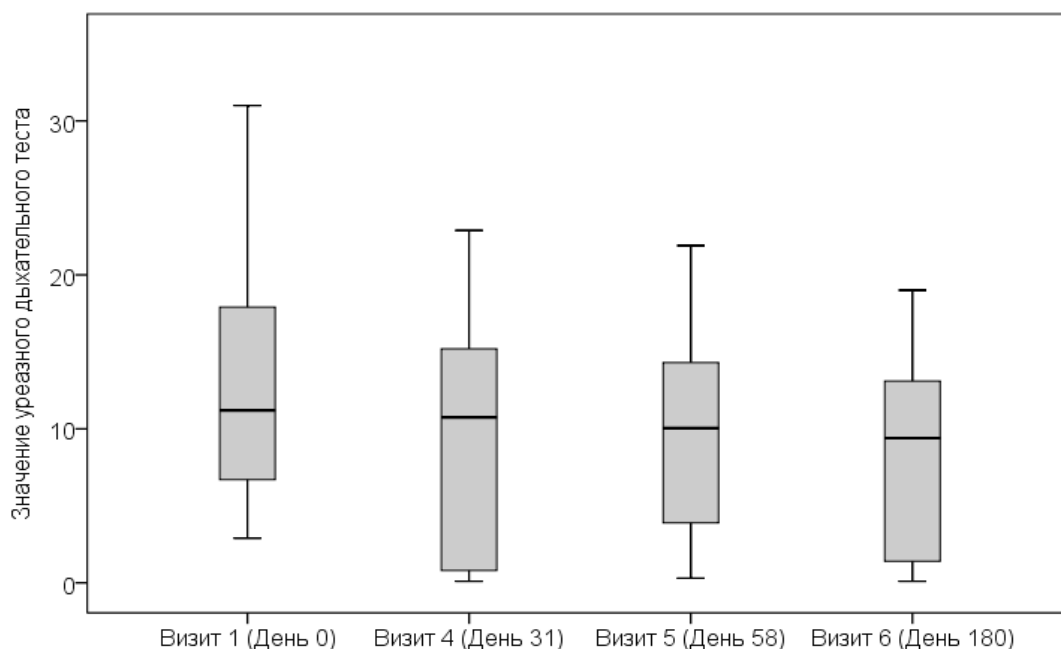
Сравниваемые визиты	Группа «однократный прием <i>L. reuteri</i> »		Группа «двукратный прием <i>L. reuteri</i> »	
	Значение парного критерия Уилкоксона (z)	p	Значение парного критерия Уилкоксона (z)	p
Визит 1 – Визит 4	-0,061	0,951	-2,129	0,033
Визит 1 – Визит 5	-0,261	0,794	-2,760	0,006*
Визит 1 – Визит 6	-0,392	0,695	-3,593	< 0,001*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – значимый уровень достоверности

На рисунках 25 и 26 соответственно представлены квартильные диаграммы, отражающие динамику результатов  $^{13}\text{C}$ -уреазного дыхательного теста у пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*» и группы «двукратный прием *L. reuteri*»



**Рисунок 25. Динамика обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* по данным  $^{13}\text{C}$ -УДТ у пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*» (%)**



**Рисунок 26. Динамика обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* по данным  $^{13}\text{C}$ -УДТ у пациентов группы «двукратный прием *L. reuteri*» (‰)**

При двукратном приеме пробиотика *L. reuteri* DSMZ17648 наблюдалось достоверное снижение среднего показателя обсемененности СОЖ *H. pylori* с 10,0 ‰ (6,0; 16,4) до 6,0 ‰ (0,5; 17,3) после завершения приема пробиотика, при этом в динамике на 58й и 160й день наблюдения количественные значения  $^{13}\text{C}$ -УДТ не повышались и составляли 7,7 ‰ (0,8; 14,1) и 6,1‰ (1,0; 13,4) соответственно. В свою очередь при однократном приеме пробиотика *L. reuteri* DSMZ17648 значимого снижения степени обсемененности СОЖ *H. pylori* выявлено не было: DOD = 9,2‰ (6,7; 11,8) до начала терапии, 7,4‰ (2,7; 16,0) после лечения и значения DOB повышались на 58й день наблюдения – 10,7‰ (4,5; 15,1) и сохранялись на прежнем уровне на 180й день наблюдения – 10,6‰ (4,5; 15,8).

Таким образом, было выявлено, что двукратный прием *L. reuteri* DSMZ17648 ведет к статистически достоверному снижению степени обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка по данным  $^{13}\text{C}$ -УДТ, сохраняющуюся при динамическом наблюдении.

### **3.3.4 Сравнение влияния однократного и двукратного приема *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 на динамику обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* по данным <sup>13</sup>C-уреазного дыхательного теста**

Для сравнения влияния двукратного режима приема исследуемого продукта с однократным режимом также была проведена бинарная логистическая регрессия, в результате которой также рассчитывались нескорректированное и скорректированное ОШ. В качестве зависимой переменной использовался факт снижения обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* по данным <sup>13</sup>C-уреазного дыхательного теста, в качестве основной независимой переменной – принадлежность к группе наблюдения. Нескорректированное ОШ рассчитывалось при включении в модель только принадлежности к группе наблюдения, скорректированные ОШ рассчитывались при включении в модель как принадлежности к группе наблюдения, так и трех учитываемых вмешивающихся факторов – выраженности обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* по данным <sup>13</sup>C-уреазного дыхательного теста на момент начала приема исследуемого продукта, пола и возраста пациентов. Согласно условиям применения логистической регрессии, был выполнен перевод непрерывной количественной переменной, характеризующей обсемененность слизистой оболочки желудка *H. pylori*, в порядковую, в виде бинарного значения – выше или ниже медианы для объединенной группы наблюдения. Использование клинического типа ранжирования результатов данного теста («отрицательный результат», «положительный результат») в настоящем случае был нецелесообразен, так как на момент начала наблюдения он был положительным у всех включенных в исследование пациентов (100% выборки). Регрессионный анализ проводился отдельно для каждого из визитов наблюдения, начиная с Визита 4.

В таблице 39 представлены результаты бинарной логистической регрессии.

**Таблица 39 – Влияние двукратного приема *L. reuteri* DSMZ17648 на динамику результатов <sup>13</sup>С-уреазного дыхательного теста по сравнению с однократным приемом**

Сравниваемые визиты	Нескорректированная модель		Скорректированная модель	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Визит 1 – Визит 4	3,378 (0,404; 4,700)	0,609	1,330 (0,328; 5,397)	0,689
Визит 1 – Визит 5	4,333 (1,197; 15,693)	0,026	4,213 (1,095; 16,217)	0,036*
Визит 1 – Визит 6	8,800 (1,606; 48,230)	0,012	10,104 (1,572; 64,933)	0,015*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – значимый уровень достоверности

В результате проведенного анализа было подтверждены статистически значимые различия между эффектом однократного и двукратного приема исследуемого продукта. Так, при двукратном приеме *L. reuteri* DSMZ 17648 шансы обнаружить уменьшение обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* на 58-й день наблюдения выше в 4,2 раза (95% ДИ 1,1–16,2), чем при однократном приеме, а на 180-й день наблюдения – выше в 10,1 раза (95% ДИ 1,6–64,9). Таким образом, уменьшение выраженности обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка по данным <sup>13</sup>С-уреазного дыхательного теста наблюдается только при двукратном приеме исследуемого продукта.

### **3.3.5 Морфологическая оценка степени и стадии гастрита на фоне терапии *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648**

На момент начала терапии *L. reuteri* DSMZ17648 воспалительные изменения в слизистой оболочке желудка при оценке по системе OLGA наблюдались у 93,1% пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*» и у 100% пациентов группы «двукратный прием *L. reuteri*». При этом наличие атрофического гастрита стадий 1–4 при морфологической оценке наблюдалось у 51,7% пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*» и у 72,4% пациентов группы «двукратный прием *L. reuteri*» (Таблица 40).

Результаты сравнения выраженности степени и стадии гастрита на Визите 4 по сравнению с Визитом 2 у пациентов обеих групп представлены в таблице 41.

**Таблица 40 – Степень и стадия гастрита у пациентов в исследуемых группах**

Выраженность изменений	N(%)			
	Группа «однократный прием <i>L. reuteri</i> »		Группа «двукратный прием <i>L. reuteri</i> »	
	Визит 2	Визит 4	Визит 2	Визит 4
Степень гастрита (по системе OLGA)				
0 баллов	2 (6,9)	1 (3,4)	0 (0,0)	1 (5,3)
1 балл	2 (6,9)	0 (0,0)	2 (6,9)	0 (0,0)
2 балла	12 (41,4)	13 (68,4)	11 (37,9)	6 (31,6)
3 балла	6 (20,7)	3 (15,8)	5 (17,2)	8 (42,1)
4 балла	7 (24,1)	2 (10,5)	11 (37,9)	4 (21,1)
Стадия гастрита				
Отсутствие	14 (48,3)	10 (50,0)	8 (27,6)	4 (21,1)
1-я стадия	4 (13,8)	5 (25,0)	3 (10,3)	3 (15,8)
2-я стадия	7 (24,1)	2 (10,0)	9 (31,0)	6 (31,6)
3-я стадия	3 (10,3)	3 (15,0)	3 (10,3)	1 (5,3)
4-я стадия	1 (3,5)	0 (0,0)	6 (20,7)	5 (26,3)

**Таблица 41 – Оценка динамики степени и стадии гастрита на Визите 4 по сравнению с Визитом 2 у пациентов обеих групп**

Группа	Значение парного критерия Уилкоксона (z)	Уровень статистической значимости (p*)
Степень гастрита		
«однократный прием <i>L. reuteri</i> »	-1,667	0,096
«двукратный прием <i>L. reuteri</i> »	-0,378	0,705
Стадия гастрита		
«однократный прием <i>L. reuteri</i> »	-1,513	0,130
«двукратный прием <i>L. reuteri</i> »	-0,447	0,655

Примечание: \* – за достоверное значение принимается  $p < 0,05$

После курса лечения исследуемым продуктом не отмечено статистически значимой динамики как степени воспаления, так и имеющейся стадии атрофии СОЖ. При этом положительная динамика в отношении признаков воспаления отмечена у 5 (25%) пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*» и 6 (28,6%) пациентов группы «двукратный прием *L. reuteri*».

## Оценка переносимости терапии пробиотиком *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648

На фоне терапии *L. reuteri* DSMZ17648 нежелательных явлений не было отмечено ни у одного из пациентов как при однократном, так и при двукратном приеме пробиотика.

### 3.3.6 Оценка связи между клиническими, морфологическими и микробиологическими показателями

С целью комплексной оценки изучаемых в процессе исследования характеристик заболевания проведен анализ корреляционных связей между клиническими, морфологическими и микробиологическими показателями. Выявленные статистически значимые связи между показателями представлены в таблице 42.

**Таблица 42 – Статистически значимые корреляционные связи между клиническими, морфологическими и микробиологическими показателями**

Первая переменная	Вторая переменная	Значение коэффициента корреляции Спирмена	p*	Сила корреляционной связи
Обсемененность <i>H. pylori</i> по данным уреазного теста	Степень гастрита	0,475	< 0,001	Средней силы
Обсемененность <i>H. pylori</i> по данным уреазного теста	Стадия гастрита	0,387	0,003	Средней силы
Выраженность боли натошак	Выраженность боли после еды	0,720	< 0,001	Сильная
Выраженность боли натошак	Выраженность тяжести в желудке	0,408	0,001	Средней силы
Выраженность боли натошак	Выраженность тошноты	0,280	0,049	Слабая
Выраженность боли после еды	Выраженность тяжести в желудке	0,482	< 0,001	Средней силы

Первая переменная	Вторая переменная	Значение коэффициента корреляции Спирмена	p*	Сила корреляционной связи
Выраженность тяжести в желудке	Выраженность тошноты	0,296	0,024	Слабая
Выраженность тошноты	Степень гастрита	0,291	0,028	Слабая
Стадия гастрита	Степень гастрита	0,740	< 0,001	Сильная

Примечание: \* – за достоверное значение принимается  $p < 0,05$

В результате корреляционного анализа обнаружена статистически значимая прямая связь между степенью обсемененности *H. pylori* слизистой желудка по данным дыхательного уреазного теста и выраженностью воспалительных патоморфологических процессов в слизистой оболочке желудка у включенных в исследование пациентов. Также выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи между выраженностью различных жалоб и сильная прямая корреляционная связь между степенью и стадией гастрита.

Всем пациентам после завершения исследования было предложено пройти эрадикационную терапию в амбулаторных условиях. Тем пациентам, которые были согласны пройти курс терапии, была назначена эрадикационная терапия первой линией усиленной, висмута трикалия дицитратом.

Таким образом, в ходе проведенного исследования было показано снижение степени обсемененности слизистой оболочки желудка по данным  $^{13}\text{C}$ -УДТ при двукратном приеме *L. reuteri* DSMZ17648. Пробиотики *L. reuteri* DSMZ17648 не обеспечили эрадикацию *H. pylori*.

## ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время тройная эрадикационная терапия первой линии продолжает применяться для лечения хеликобактерной инфекции во многих странах. Со временем 7- и 10-дневные схемы утратили свою эффективность. Согласно действующему консенсусу «Маастрихт V» продолжительность стандартной тройной терапии увеличилась до 14 дней, а также до 15% был снижен порог резистентности *H. pylori*, при котором возможно назначение данного режима терапии, к кларитромицину [102]. Однако эффективность классических схем редко превышает 80%, что обусловлено, в первую очередь, резистентностью *H.pylori* к базовым антихеликобактерным препаратам (метронидазолу и кларитромицину), и рекомендуемое пролонгирование терапии до 14 дней не гарантирует целевого уровня эффективности эрадикации (> 90%) [52, 55, 93, 109, 146].

Различные рекомендации предлагают выбрать терапию первой линии в соответствии с региональной или национальной распространенностью устойчивости к противомикробным препаратам у изолятов *H.pylori*. Однако данные о резистентности в регионах РФ крайне ограничены [7, 12, 16, 20, 21, 28, 29, 31, 36], схемы, эффективность которых должна быть не менее 90%, назначаются эмпирически. Это требует создания системы мониторинга эффективности применяемых режимов терапии.

Нами проведен анализ структуры и эффективности применяемых эрадикационных схем в лечении инфекции *H. pylori* в г. Москве по данным регистра «Hp-EuReg». Наше исследование показало, что наиболее часто применяется классическая тройная терапия первой линии (ИПП, кларитромицин и амоксициллин), усиленная ВТД (64% назначений). В 2013–2015 гг. в г. Москве преобладали 10-дневные схемы, после 2016 г. стали доминировать 14-дневные режимы терапии. Для сравнения приведен анализ всего российского сегмента Регистра, куда входит более 20 центров, показавший преобладание тройной терапии (68,9% в 2013 г. и 62,8% в 2018 г.). Тройная терапия с добавлением ВТД



использовались значительно реже (в 2018 г. – 35,8%). Наиболее часто назначаются 10-дневные схемы (60,8%), а 14-дневные – лишь в 29% случаев [5]. Это свидетельствует о большом соответствии клинической практики рекомендациям экспертов в г. Москве.

Вместе с тем проанализированные нами данные свидетельствуют о том, что в г. Москве стандартная тройная терапия не достигает рекомендованного уровня эрадикации (90–95%) даже при 14-дневном назначении и составляет всего 70% (ИТТ). Подобные данные получены и при анализе общероссийских [4] и зарубежных исследований [52, 55, 63, 93, 109, 146].

Одним из перспективных методов повышения уровня эрадикации оказалось добавление солей висмута в схемы эрадикации.

Наши данные демонстрируют, что при назначении тройной терапии, усиленной ВТД, и увеличении продолжительности лечения до 14 дней, уровень эрадикации достигает 89% при анализе ИТТ и 91% при анализе РР (ОШ = 1,38 [ДИ 95%: 0,94–2,03], достоверно превышая уровень эрадикации у 14-дневной стандартной тройной терапии без ВТД (89% против 70%,  $p = 0,005$ ); ОШ = 0,2 [ДИ 95%: 0,12–0,35]. При этом 7- и 10-дневный режимы тройной терапии с ВТД оказались не эффективными (ИТТ – 63% и 75% соответственно). Увеличение длительности терапии не оказывало влияния на комплаенс, составивший 98% при 14-дневном режиме. Добавление солей висмута в схемы эрадикации помогает достичь необходимый уровень эрадикации, что соответствует данным ряда исследований [39, 75, 80, 83, 89, 91, 107, 128, 138].

Известно, что успех эрадикации *H. pylori* во многом зависит от рН желудка поэтому консенсус «Маастрихт V» рекомендует удвоенные дозы ИПП или использование эзомепразола и рабепразола в схемах эрадикации, поскольку степень подавления кислотопродукции важна для реализации антихеликобактерного эффекта кларитромицина [14, 102].

Наше исследование показало, что в г. Москве в схемах эрадикации преобладал омепразол (44,3%), значительно реже назначались эзомепразол (18,8%), рабепразол (18,7%), пантопразол (13,8%) и лансопразол (2,6%).

Мы изучили влияние разных поколений и доз ИПП на эффективность эрадикационной терапии. Наблюдалось повышение эффективности стандартной тройной терапии, усиленной ВТД с 82 до 85% при использовании ИПП нового поколения, однако статистически значимой разницы выявлено не было ( $\chi^2 = 0,27$ ,  $p = 0,61$ ).

Удвоенные дозы ИПП позволили повысить эффективность стандартной тройной терапии с 68 до 83% ( $\chi^2 = 0,59$ ;  $p = 0,45$ ). Использование удвоенных доз ИПП в 14-дневной тройной терапии, усиленной ВТД, не увеличивало эффективность терапии ( $\chi^2 = 4,91$ ;  $p = 0,18$ ). Полученные нами данные соответствуют результатам ряда исследований, показавших преимущество использования удвоенных доз ИПП в стандартной тройной терапии [44, 136, 144]. Таким образом, если удвоенные дозы ИПП способны повысить уровень эрадикации стандартной тройной терапии, то использование их в стандартной тройной терапии, усиленной ВТД, не приводит к значимому повышению уровня эрадикации.

Другим подходом к повышению эффективности эрадикации является добавление ВТД в схемы терапии. В г. Москве эта схема доминирует, однако оставалось неясным, влияет ли степень подавления кислотопродукции на эффективность этой схемы. Полученные нами данные позволяют предполагать, что она не зависит от дозы ИПП.

Антихеликобактерная терапия может вызвать ряд нежелательных явлений, обусловленных, главным образом, антибактериальными препаратами, а удлинение терапии до 14 дней повышает риски развития побочных эффектов, что ведет к прекращению начатой терапии. Нежелательные явления могут проявляться не только со стороны желудочно-кишечного тракта, но и других органов. Известно, что кларитромицин оказывает прокинетический эффект на ЖКТ [33], а при длительном приеме обладает кардиотоксичностью [9, 37, 142], что обосновало нам изучение эффективности и безопасности другого макролида – джозамицина в стандартной тройной терапии.

Во второй части нашей работы мы сравнили эффективность и безопасность двух режимов тройной терапии первой линии, усиленной ВТД (омепразол + амоксициллин + кларитромицин + ВТД / омепразол + амоксициллин + джозамцин + ВТД), назначаемой на 10 дней. Исследование проводилось в период действия IV Маастрихтских соглашений, когда рекомендовались 10-дневные режимы [104].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что эффективность тройной терапии первой линии, усиленной ВТД в течение 10 дней при ИТТ-анализе, составила 70,0% (группа с кларитромицином) и 75,0% (группа с джозамицином) –  $p = 0,540$ . Следовательно, эффективность двух макролидов сопоставима.

У 49,1% больных группы с кларитромицином и у 31,0% группы с джозамицином ( $p = 0,048$ ) отмечены нежелательные явления, к которым относились тошнота, горечь во рту, диарея, боль в животе, метеоризм, аллергические реакции. Следует подчеркнуть, что зарегистрировано более частое возникновение диареи (35,1% против 17,2%;  $p = 0,029$ ) в группе с кларитромицином, чем в группе с джозамицином.

Статистически значимые различия были выявлены при анализе длительности беспокоившего симптома в течение терапии. Так, у 14 % пациентов группы с кларитромицином «горечь во рту» беспокоила постоянно, а в группе пациентов, которые получали джозамицин, всего в 2% случаев ( $\chi^2 = 6,02$ ,  $p = 0,02$ ). Диарея беспокоила постоянно 15% пациентов в группе с кларитромицином в отличие от группы с джозамицином – 2% ( $\chi^2 = 3,1$ ,  $p = 0,01$ ).

При оценке выраженности побочных эффектов статистически достоверные различия выявлены были в группе жалоб на «горечь во рту», «диарею» и «тошноту». Среди пациентов, которые получали кларитромицин, 14% пациентов беспокоила значительная диарея, когда в группе пациентов, которые получали джозамицин – только 3% ( $\chi^2 = 4,04$ ,  $p = 0,05$ ). 10% пациентов, получавших кларитромицин, предъявляли жалобы на значительную «горечь во рту» и тошноту, и только 2% пациентов, получавших джозамицин, предъявляли схожие жалобы ( $\chi^2 = 3,89$ ,  $p = 0,05$ ). Симптоматическая терапия возникшей диареи

понадобилась 24% пациентам, которые получали кларитромицин, и только 7% пациентам, которые получали джозамицин ( $\chi^2 = 6,75$ ,  $p = 0,01$ ). 10% пациентов группы с кларитромицином понадобилась симптоматическая терапия тошноты, в то время как в группе с джозамицином – только 2% ( $\chi^2 = 3,89$ ,  $p = 0,05$ ). Досрочно выбыли из исследования 10% больных группы с кларитромицином и 5,0% группы с джозамицином, что в два раза меньше, однако статистически достоверной разницы выявлено не было ( $p = 0,07$ ). Ведущей причиной, по которой пациенты прекратили лечение в обеих группах, была диарея более 3-х раз в сутки. Таким образом, при использовании джозамицина частота и выраженность нежелательного явления была ниже.

Эти данные сопоставимы с ранее опубликованными, которые показали, что в среднем при стандартной тройной терапии с кларитромицином наблюдается до 53% побочных эффектов [93,143]. Также необходимо иметь в виду, что джозамицин, помимо минимального влияния на ЖКТ, в меньшей степени влияет и на интервал QT, что обуславливает наименьший риск развития кардиотоксических реакций [9, 37]. Однако изучение этих факторов не входило в задачи нашей работы.

Таким образом, в РКИ было показано, что тройная терапия с джозамицином, усиленная ВТД, не уступает по эффективности схеме с кларитромицином. Доказательная база эффективности применения джозамицина в схемах эрадикации ограничена. Локальные исследования демонстрируют, что схемы с джозамицином не уступают схемам с кларитромицином [8, 95]. Таким образом, создаются предпосылки для более широкого применения данного препарата в схемах эрадикации тройной терапии первой линии, усиленной ВТД.

Еще одной перспективой повышения эффективности эрадикации является использование пробиотиков в качестве адъювантной терапии или даже в качестве превентивной стратегии. Нами было проведено контролируемое когортное проспективное исследование, в котором оценивалась эффективность применения двух режимов дозирования *L. reuteri* DSMZ17648 в качестве монотерапии у пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*. Несмотря на то,

что в исследовании не использовалась нативная группа контроля, дизайн в полной мере отвечал цели и задачам исследования. В данном случае пациенты подвергались только одному систематически действующему фактору – приему исследуемого продукта в виде монотерапии, и данный фактор имел два уровня интенсивности воздействия – однократный и двукратный прием в сутки в течение 28 дней. Действие каких-либо других систематически действующих факторов, которые потенциально могли бы исказить результаты исследования, отсекалось путем оценки соответствия пациентов критериям включения и вывода из исследования пациентов, имеющих критерии исключения.

Анализ данных, полученных в результате выполнения настоящего исследования, подтверждает эффективность применения *L. reuteri* DSMZ17648 у пациентов, инфицированных *H. pylori*, однако для эрадикации *H. pylori* препарат использоваться не может. 28-дневный курс приема препарата пробиотического препарата, как однократный, так и двукратный прием, достоверно приводит к устойчивому снижению выраженности болей в эпигастрии после еды ( $p = 0,035$  и  $p = 0,034$  соответственно), болей в эпигастрии натощак ( $p = 0,046$  и  $p = 0,038$ ) и тяжести в эпигастрии к 14-му дню от начала терапии ( $p = 0,034$  и  $p = 0,011$  соответственно). При этом в отношении клинической динамики заболевания различий между однократным и двукратным режимом приема препарата выявлено не было.

Оценка микробиологической эффективности приема *L. reuteri* DSMZ17648 продемонстрировала достоверные преимущества использования двукратного режима приема, при котором статистически значимое снижение обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* по данным  $^{13}\text{C}$ -уреазного дыхательного теста наблюдалось после окончания терапии ( $p = 0,033$ ). При этом микробиологический эффект двукратного режима приема препарата через 4 недели после окончания приема препарата в среднем 4-кратно превосходил эффект режима с однократным приемом, и 10-кратно – после 5 месяцев после начала приема препарата, что позволяет говорить о сохранении эффекта

двукратного режима приема в течение длительного периода времени после завершения лечения.

При анализе исходной картины патоморфологических изменений в слизистой оболочке желудка в популяции включенных в исследование пациентов обнаружена достоверная прямая связь между степенью обсемененности *H. pylori* слизистой желудка и морфологической активностью гастрита. С учетом того обстоятельства, что *H. pylori* является ключевым этиологическим фактором воспаления в слизистой оболочке желудка, можно с достаточной долей уверенности утверждать, что снижение обсемененности *H. pylori* под воздействием исследуемого продукта ассоциировано со снижением выраженности морфологических изменений слизистой оболочки желудка. Хотя в результате анализа данных влияние продукта на степень морфологических изменений слизистой оболочки желудка не было подтверждено статистически, это может быть связано с недостаточным объемом выборки и значительной консервативностью использованных непараметрических критериев, что не позволило подтвердить данное предположение статистически.

Таким образом, подтверждена эффективность использования пробиотического препарата *L. reuteri* DSMZ17648 у пациентов с выявленным инфицированием *H. pylori*, причем схема приема 1 раз в день в течение 28 дней продемонстрировала только клинический эффект, а схема приема препарата 2 раза в день в течение 28 дней продемонстрировала и клинический, и микробиологический эффект. При этом статистически значимые результаты, достигнутые на относительно небольшой выборке пациентов, косвенно свидетельствуют в пользу их практической значимости с клинической точки зрения.

Наши данные не противоречат данным других исследований, которые показали снижение степени обсемененности *H. pylori* в слизистой оболочке желудка на фоне монотерапии пробиотиками [77, 97, 110, 135].

Было проведено большое количество исследований по влиянию различных пробиотических штаммов и их комбинаций на эрадикационную терапию.

Некоторые из них показали положительный результат в виде повышения уровня эрадикации [58, 60, 67, 88, 98, 137], а главное, снижения частоты развития нежелательных явлений [99,104, 147].

Несмотря на ряд доказательств в литературе, демонстрирующих положительное влияние пробиотиков в качестве дополнения к схемам эрадикационной терапии, национальные и международные руководства не дают единого мнения относительно их клинического применения. В последних руководствах Маастрихта упоминается, что некоторые пробиотики могут влиять на уровень эрадикации, повышая его, противодействовать вредному воздействию антибиотиков на микрофлору кишечника, тем самым уменьшая проявление нежелательных эффектов [102]. Итальянские руководства также рекомендуют их использование, поскольку добавление пробиотиков в схемы эрадикации может уменьшить побочные эффекты, связанные с антибиотиками [147]. С другой стороны, руководящие принципы Торонто не рекомендуют рутинно использовать пробиотики в схемах эрадикации с целью уменьшения побочных эффектов и повышения эффективности, поскольку клинические испытания и мета-анализы характеризуются низким качеством [65].

Учитывая тот факт, что монотерапия *L. reuteri* DSMZ17648 ведет к уменьшению проявления диспепсических симптомов, достоверному снижению степени обсемененности *H. pylori*, возможно назначение данного пробиотика в качестве дополнения в схемы эрадикации, но как монотерапия использоваться препарат не должен.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка оптимальных режимов терапии больных с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*, является актуальной задачей в современном мире. Тройная терапия первой линии широко применяется во всем мире, несмотря на утраченную эффективность в регионах с резистентностью *H. pylori* к кларитромицину > 15%. Для достижения необходимого уровня эрадикации схема постоянно подвергается модификации, однако увеличение длительности терапии уже не дает дополнительных преимуществ, поэтому повышение доз антибактериальных препаратов невозможно.

Международные и российские рекомендации по методам диагностики и лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, регулярно обновляются. Целью нашей работы явилась оценка соответствия клинической практики лечения пациентов, инфицированных *H. pylori* в г. Москве, международным и российским рекомендациям, а также оценка эффективности назначаемых режимов терапии первой линии. Для этих целей мы проанализировали Московские данные Европейского регистра ведения инфекции *Helicobacter pylori*.

При анализе используемых схем эрадикации за период 2013–2019 гг. отмечено преобладание усиленной висмута трикалия дицитратом (ВТД) тройной терапии: 67% до 2016 г. и 62% – после. Тройная терапия (ИПП+ комбинация двух антибиотиков) назначалась в 25% случаев. Квадротерапия (ИПП, тетрациклин, метронидазол, ВТД) использовалась редко – 2,1% случаев до 2016 г., после 2016 г. ее доля увеличилась до 6,1%.

В схемах терапии первой линии помимо стандартной комбинации двух антибиотиков кларитромицина с амоксициллином (62 %) использовались иные сочетания антибиотиков: амоксициллин с джозамицином (31,4%), амоксициллин с метронидазолом (1,8%), кларитромицин с метронидазолом (1,8%), амоксициллин с фуразолидоном (1%), кларитромицин с левофлоксацином (0,6%) и другие комбинации, встречающиеся менее чем в 0,2% случаях.



Тройная терапия второй линией (ИПП+амоксициллин+левофloxацин) была назначена 22 пациентам (3,4%), из них 14 человек ранее эрадикационную терапию не получали.

Среди ИПП врачи наиболее часто назначали омепразол (44,3%), на втором месте – эзомепразол (18,8%) и рабепразол (18,7%), реже использовались пантопразол (13,8%) и лансопразол (2,6%). Встречались схемы без ИПП (0,6%) и схемы, в которых вместо ИПП применялся ранитидин (0,3%). В 2013–2016 гг. доминировали 10-дневные схемы эрадикации *H.pylori* (60,7%), 14-дневные режимы терапии назначались лишь в 26% случаев, 7-дневные – в 10,4%. После, в 2016–2019 гг., на первый план вышли 14-дневные режимы, использование которых достигло 64,9%. Применение 10-дневных схем снизилось до 27,7%, 7-дневных – до 4,2%.

Наш анализ показал низкую эффективность стандартной тройной терапии (амоксициллин + кларитромицин + ИПП) при любой длительности терапии, однако при добавлении в 14-дневную схему висмута трикалия дицитрата уровень эрадикации повышается до 89% (ИТТ), (ОШ 1,38 [ДИ 95%: 0,94–2,03]). При 10-дневном режиме составляет 75% - ОШ 0,44 [ДИ 95%: 0,3–0,65].

Удвоенные дозы ИПП в 14-дневной тройной терапии увеличивали уровень эрадикации с 68 до 83% (ИТТ), что было не достоверно ( $\chi^2 = 0,59$ ,  $p = 0,45$ ). Эффективность тройной терапии с добавлением ВТД, при которой ИПП назначался в стандартной дозе составила 90%, при использовании удвоенной – 89%. Статистически достоверной разницы между назначаемой дозой ИПП выявлено не было ( $\chi^2 = 4,91$ ;  $p = 0,18$ ).

Анализ влияния пробиотиков на эффективность терапии показал, что статистически значимой разницы в эффективности тройной терапии при добавлении пробиотика нет ( $\chi^2 = 2,07$ ,  $p = 0,15$ ), также, как и при добавлении его в тройную схему с ВТД ( $\chi^2 = 0,06$ ,  $p$  – уровень = 0,81).

С помощью ROC-анализа исследовалось влияние на эффективность терапии следующих факторов: количество дней терапии, выбор препарата из группы ингибиторов протонной помпы, его дозировка, значимость применения

пробиотика и комплаенс пациента. Было доказано, что данные параметры не оказывают влияния на исход тройной терапии (асимптотическая значимость  $> 0,05$ ), статистически значимой разницы не обнаружено. В группе пациентов, которые получали тройную терапию в комбинации с ВТД, достоверно значимым оказалось количество дней терапии (асимптотическая значимость  $0,04$ ), остальные параметры оказались статистически не значимы (асимптотическая значимость  $> 0,05$ ).

Суммируя вышеизложенные данные, анализ применения схем эрадикационной терапии в городе Москве, выявил ряд отклонений. Несмотря на утратившую эффективность, тройная терапия продолжает использоваться 25% врачами. В схемах эрадикации врачи продолжают назначать ингибиторы протонной помпы первого поколения, тогда как доказано преимущество рабепразола и эзомепразола. Сохраняется использование 10-дневных режимов, хотя их применение после 2016г снизилось. Вместе с тем отмечены и положительные изменения в процессе наблюдения с 2013 г.: значительно возросла частота назначения 14-дневных режимов, которые после 2016 года преобладают; в большинстве случаев используется тройная терапия, усиленная ВТД.

Стандартная тройная терапия утратила свою эффективность, модифицированная тройная терапия с добавлением ВТД, назначаемая на 14 дней, эффективна в 89% случаев по ИТТ протоколу, что является приемлемым.

Европейский регистр позволяет не только отследить соответствие реальной клинической практики международным и российским рекомендациям, но и оценить эффективность применяемых в данном регионе режимов терапии, что позволяет корректировать локальные рекомендации.

Нами проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности использования джозамицина в тройной 10-дневной терапии с добавлением ВТД. Сравнивались две схемы терапии: ИПП + амоксициллин + кларитромицин + ВТД и ИПП + амоксициллин+ джозамицин+ ВТД. Антихеликобактерная терапия по ИТТ анализу была эффективна у 70,0% больных группы с кларитромицином и у

75,0% в группе с джозамицином ( $p = 0,540$ ). При анализе всех завершивших лечение в соответствии с протоколом – у 82,4% и 84,9% ( $p = 0,752$ ), соответственно.

Анализ побочных эффектов показал, что общее количество нежелательных явлений наблюдалось достоверно больше в группе с кларитромицином – 47,5%, чем в группе с джозамицином – 31,0% ( $p = 0,048$ ).

Статистические различия были выявлены в возникновении диареи ( $p = 0,029$ ): у 33,9% пациентов группы с кларитромицином по сравнению с группой с джозамицином – 17,2%.

Анализ длительности нежелательных явлений в период лечения показал, что среди пациентов, которые получали кларитромицин, 15% предъявляли жалобы на постоянную диарею, а среди пациентов, которые получали джозамицин – 2% ( $\chi^2 = 3,1$ ,  $p = 0,01$ ). Также статистически значимые различия выявлены были в группе жалоб на «горечь во рту», которая была постоянной у 14% пациентов, получавших кларитромицин, а в группе пациентов, которые получали джозамицин – 2% ( $\chi^2 = 6,02$ ,  $p = 0,02$ ).

Анализ выраженности побочных эффектов показал, что среди пациентов, которые получали кларитромицин, жалобы на значительную диарею предъявили 14% пациентов, когда в группе пациентов, которые получали джозамицин – только 3% ( $\chi^2 = 4,04$ ,  $p = 0,05$ ). Значительная «горечь во рту» беспокоила 10% пациентов, получавших кларитромицин, и только 2% пациентов, получавших джозамицин, предъявляли схожие жалобы ( $\chi^2 = 3,89$ ,  $p$  – уровень = 0,05).

Полученные данные показали, что джозамицин в тройной схеме эрадикационной терапии, усиленной висмута трикалия дицитратом, по эффективности не уступает кларитромицину, однако переносимость режима терапии с джозамицином была лучше по сравнению с кларитромицином.

В результате изучения эффективности монотерапии пробиотиком *L. reuteri* DSMZ17648 у пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, было показано, что 28-дневный курс как при однократном приеме, так и

двукратном достоверно приводит к устойчивому снижению выраженности симптомов диспепсии.

Оценка микробиологической эффективности приема *L. reuteri* DSMZ17648 продемонстрировала достоверные преимущества использования двукратного режима приема, при котором наблюдалось статистически значимое снижение обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* по данным <sup>13</sup>C-уреазного дыхательного теста.

При анализе исходной картины патоморфологических изменений в слизистой оболочке желудка в популяции включенных в исследование пациентов обнаружена прямая достоверная связь между степенью обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка и морфологической активностью гастрита.

После курса лечения отмечена положительная динамика в уменьшении степени воспаления слизистой оболочки желудка по системе OLGA у 5 (26,3%) пациентов, получавших однократно *L. reuteri* DSMZ17648, и у 6 (28,6%) пациентов, получавших пробиотик дважды в день.

Таким образом, подтверждена эффективность использования *L. reuteri* DSMZ17648 у пациентов с выявленным инфицированием *H. pylori*, причем схема приема 1 раз в день в течение 28 дней продемонстрировала только клинический эффект, а схема приема препарата 2 раза в день в течение 28 дней продемонстрировала и клинический, и микробиологический эффект. При этом микробиологический эффект двукратного режима приема препарата через 4 недели после окончания приема препарата в среднем 4-кратно превосходил эффект режима с однократным приемом и 10-кратно – после 5 месяцев после начала приема препарата, что позволяет говорить о сохранении эффекта двукратного приема в течение длительного периода времени после завершения лечения.

Статистически значимые результаты, достигнутые на относительно небольшой выборке пациентов, косвенно свидетельствуют об их практической значимости с клинической точки зрения.

Полученные результаты исследования послужили основой для рекомендации использования пробиотика *L. reuteri* DSMZ17648 для снижения степени обсеменения слизистой желудка *H. pylori* и уменьшения выраженности воспаления. Однако пробиотический препарат на основе *L. reuteri* DSMZ17648 в качестве монотерапии в эрадикации *H. pylori* применяться не должен.

## ВЫВОДЫ

1. В городе Москве наиболее часто используется стандартная тройная терапия, усиленная висмута трикалия дицитратом – 64,5%, тройная терапия применяется в 25%, редко – квадротерапия (4,1%) и последовательная терапия (2,4%). 7,3% врачей продолжают использовать 7-дневные режимы, 44,4% – 10-дневные, которые не соответствуют международным рекомендациям. Наиболее часто в схемах эрадикации назначаются ингибиторы протонной помпы первого поколения (омепазол – 44%).

2. За период наблюдения с 2013 по 2019 гг. увеличилась частота применения 14-дневных схем терапии с 26% до 64,9%.

3. В г. Москве 14-дневная стандартная тройная терапия не достигает необходимого уровня эрадикации и составляет 70% (ИТТ) и 74 % (РР) (ОШ 0,2 [ДИ 95%: 0,12–0,35]). Добавление висмута трикалия дицитрата в 14-дневную тройную терапию повышает уровень эрадикации до 89% (ИТТ) и 91% (РР) (ОШ 1,38 [ДИ 95%: 0,94–2,03]);  $p = 0,005$ .

4. Значимым фактором, повышающим эффективность 14-дневной стандартной тройной терапии является использование удвоенных доз ингибиторов протонной помпы – 83% (ИТТ) ( $\chi^2 = 5,33$ ,  $p = 0,02$ ).

5. Эффективность 14-дневной стандартной тройной терапии, усиленной висмута трикалия дицитратом, не менялась при увеличении дозы ингибиторов протонной помпы – 89% (ИТТ), ( $\chi^2 = 23,68$ ,  $p = 0,01$ ).

6. Рандомизированное клиническое исследование показало, что эффективность стандартной 10-дневной тройной терапии, усиленной висмута трикалия дицитратом, с джозамицином не уступает режиму с кларитромицином (75,0% против 70,0% (ИТТ) соответственно;  $p = 0,540$ ). При этом побочных эффектов в группе с джозамицином меньше (31,0%), чем с кларитромицином (49,1%);  $p = 0,048$ .

7. 28-дневный курс приема *L. reuteri* DSMZ17648 в качестве монотерапии обеспечивает снижение обсемененности слизистой оболочки

желудка *H. pylori* по данным  $^{13}\text{C}$ -уреазного дыхательного теста, что сопровождается в 28,6% случаев снижением степени гастрита, однако не обеспечивает эрадикации *H. pylori*. Прием *L. reuteri* DSMZ17648 не вызывает нежелательные явления.

8. Наиболее эффективной схемой терапии является 14-дневная тройная терапия первой линии, усиленная висмута трикалия дицитратом.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно формировать базы данных больных, прошедших эрадикационную терапию, что позволит оценивать эффективность применяемых режимов терапии и выбирать наиболее эффективные.
2. Пациентам с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*, в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендована 14-дневная стандартная тройная терапия, усиленная висмута трикалия дицитратом.
3. При назначении эрадикационной терапии первой линии необходимо учитывать, что эффективность джозамицина сопоставима кларитромицину при меньшей частоте нежелательных явлений.
4. Пробиотики *L. reuteri* DSMZ17648 в качестве монотерапии не рекомендуются, так как не обеспечивают эрадикацию *H. pylori*.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

<sup>13</sup> С-УДТ	– <sup>13</sup> С-уреазный дыхательный тест
З-ГПА	– 3-гидроксипропиональдегид
АГ	– антиген
АТ IgG	– антитела к иммуноглобулинам класса G
БУТ	– быстрый уреазный тест
ВТД	– висмута трикалия дицитрат
ДИ	– доверительный интервал
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИПП	– ингибитор протонной помпы
МИК	– минимальная ингибирующая концентрация
НОГР	– Научное общество гастроэнтерологов России
ОШ	– отношение шансов
РГА	– Российская гастроэнтерологическая ассоциация
РКИ	– рандомизированное клиническое исследование
СОЖ	– слизистая оболочка желудка
ЦОГ-2	– циклооксигеназа – 2
ЭГДС	– эзофагогастродуоденоскопия
CagA	– цитотоксин-ассоциированный ген A
DOV	– Delta Over Baseline - дельта над базовой линией
<i>H. pylori, HP</i>	– <i>Helicobacter pylori</i> (хеликобактер пилори)
Hp-EuReg	– Европейский регистр ведения инфекции <i>Helicobacter pylori</i>
IL-8	– интерлейкин-8
ITT	– intention-to-treat - анализ данных всех пациентов, начавших терапию
<i>L. reuteri</i>	– <i>Lactobacillus reuteri</i>
MALT	– mucosal-associated lymphoid tissue – лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками
MUC5AC, 1,	– муцин 5AC, 1, 2, 3 – мембранные белки, протеогликаны из

2, 3	группы муцинов
NF-κB	– ядерный фактор-каппа В
OLGA	– operative Link for Gastritis Assessment
PP	– per-protocol - анализ данных пациентов, полностью выполнивших протокол исследования
TNF-α-	– фактор некроза опухолей -альфа
VacA	– вакуолизирующий цитотоксин А

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдулхаков, Р.А. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Казани / Р.А. Абдулхаков, С.Р. Абдулхаков, Э.Р. Абузарова, А.Г. Сафин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 8. – С. 24–29.
2. Андреев, Д.Н. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике / Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, И.В. Маев // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89. – № 2. – С. 84–90.
3. Барышникова, Н.В. Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью / Н.В. Барышникова, Е.В. Денисова, Е.А. Корниенко и соавт. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 5. – С. 73–76.
4. Бордин, Д.С. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России / Д.С. Бордин, Ю.В. Эмбутниекс, Л.Г. Вологжанина и соавт // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – № 2. – С. 35–42.
5. Бордин, Д.С. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EUReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. // Д.С. Бордин, Ю.В. Эмбутниекс, Л.Г. Вологжанина и соавт. // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – № 2. – С. 16–24.
6. Герман, С.В. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы / С.В. Герман, И.Е. Зыкова, А.В. Модестова, Н.В. Ермаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – № 2. С. 25–30.
7. Дехнич, Н. Н. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования / Н. Н. Дехнич, Е. А. Костякова, А. А. Пунин, А. В. Алимов, Н. В. Иванчик, Р. С. Козлов // Российский

журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. -2011. – Т 21. – № 2. – С. 37–42.

8. Дехнич, Н.Н. Сравнение *in vitro* активности различных макролидов в отношении *Helicobacter pylori* / Н.Н. Дехнич, Н.В. Иванчик, Р.С. Козлов // КМАХ. – 2018. –Т. 20. – №3. – С. 192–197.

9. Зырянов, С.К. Проаритмогенный потенциал макролидов – что мы знаем сегодня? / С.К. Зырянов, Ж.А. Галеева, Ю.Б. Белоусов // Практическая пульмонология. – 2015. – № 1. – С. 46–49.

10. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина и соавт. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – № 1. – С. 55–70.

11. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, И.В. Маев, Е.К. Баранская, А.С. Трухманов, Т.Л. Лапина, С.Г. Бурков, А.В. Калинин, А.В. Ткачев // Рос.жур. гастроэнтерол.гепатол.колопроктол. – 2016. – Т.26. – № 6. – С. 40–54.

12. Ивашкин, В.Т. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.) / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина, А.А. Шептулин, А.С. Трухманов, Р.А. Абдулхаков, С.А. Алексеенко, Н.Н. Дехнич, Р.С. Козлов, И.Л. Кляритская, С.А. Курилович, М.Ф. Осипенко, В.И. Симаненков, И.Б. Хлынов и соавт. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27. – №4. – С. 4–21.

13. Исаков, В.А. Антихеликобактерная терапия на основе эзомепразола: метаанализ / В.А. Исаков // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – №4. – С. 1–5.

14. Исаков, В.А. Ингибиторы протонного насоса – основа антихеликобактерной терапии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – № 3. – С. 40–43.

15. Исаков, В.А. Молекулярно-генетические основы патогенности *Helicobacter pylori* / В.А. Исаков // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2002. – Т. 12. – № 6. – С. 82–86.
16. Исаков, В.А. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам и антихеликобактерная терапия / В.А. Исаков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 8. – С. 27–32.
17. Исаков, В.А. Хеликобактериоз / В.А. Исаков, И.В. Домарадский. - М.: Медпрактика-М, 2003 (ПИК ВИНТИ). – 411 с.
18. Кирика, Н. В. Эффективность различных схем антихеликобактерной терапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Н. В. Кирика, Н. И. Бодруг, И. В. Буторов, С. И. Буторов // Терапевтический архив. – 2004. – № 2. – С. 18–22.
19. Козлов, Р.С. Роль и место современных макролидов в лечении бактериальных инфекций / Р.С. Козлов, Т.И. Гаращенко, Н.А. Геппе и соавт. // Лечащий врач. – 2014. – № 4. – С. 90–94.
20. Кудрявцева, Л.В. Резистентность *Helicobacter pylori* к метронидазолу, кларитромицину и амоксициллину в Москве, Санкт-Петербурге и Абакане в 2001 году / Л.В. Кудрявцева, В.А. Исаков, И.О. Иваников и соавт. // Педиатрия. – 2002. №2 – С. 61–63.
21. Кудрявцева, Л.В. Региональные генотипы и уровни резистентности к антибактериальным препаратам *Helicobacter pylori*: автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 03.00.07 / Кудрявцева Лариса Васильевна. – М., 2004. – 42 с.
22. Кукес, В.Г. Клиническая фармакология: учебник / В.Г. Кукес и др. под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. 5-е издание., испр. и доп. – М. ГЭОТАР – Медиа, 2017. – 1024 с.
23. Курилович, С.А. Эпидемиологические исследования в гастроэнтерологии: многолетний сибирский опыт изучения *Helicobacter pylori* и ассоциированных заболеваний / С.А. Курилович, О.В. Решетников // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – Т.115. – № 3. – С. 4–10.

24. Лазебник, Л.Б. Гастроэнтерология. Болезни взрослых / под общ. ред. Л.Б. Лазебника, П.Л. Щербакова. – М.: МК, 2011. – 480 с.

25. Лазебник, Л. Б. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение / Л. Б. Лазебник, Ю. В. Васильев, П. Л. Щербаков, С. Г. Хомерики, А. А. Машарова, Д. С. Бордин, В. И. Касьяненко, Е. А. Дубцова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 2. – С. 3–7.

26. Лазебник, Л.Б. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) / Л.Б. Лазебник, Е.И. Ткаченко, Д.И. Абдулганиева, Р.А. Абдулхаков, С.Р. Абдулхаков, Е. Б. Авалуева и соавт. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Т.138. – № 02. – С. 3–21.

27. Лазебник, Л.Б. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori* в России: результаты проспективной наблюдательной программы «КАЙДЗЕН» / Л.Б. Лазебник, Д.С. Бордин // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – Т.15. – №1. – С. 12–23.

28. Лазебник, Л.Б. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Москве и прополис как средство, повышающее эффективность эрадикации / Л.Б. Лазебник, Н.Л. Белоусова, Д.С. Бордин, О.М. Михеева, Е.А. Дубцова, Н.Н. Воробьева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 8. – С.10–14.

29. Маев, И.В. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов / И.В. Маев, Ю. А. Кучерявый, Д. Н. Андреев // Лечащий врач. – 2014. – № 02. – С. 34–40.

30. Маев, И.В. Клиническая эффективность сочетанного применения джозамицина и ранитидина в терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / И.В. Маев, А.Л. Верткин, Е.И. Вовк и соавт. // Клиническая медицина. – 2000. – № 3. – С. 46–50.

31. Осипенко, М. Ф. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске / М. Ф. Осипенко, Е. А. Бикбулатова, Ю. Д. Шакалите, Л.Н.

Чернова, С.Н. Устинов, И.В. Куликов., В.Н. Максимов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – №8. – С. 15–17.

32. Парфенов, А.И. Висмута трикалия дицитрат в лечении больных постинфекционным синдромом раздраженного кишечника / А.И. Парфенов, И.Н. Ручкина, Г.А. Осипов // РМЖ. Приложение «Болезни органов пищеварения». – 2006. – № 2. – С. 78–81.

33. Постников, С.С. Редкие нежелательные эффекты кларитромицина / С.С. Постников, А.Н. Грацианская, М.Н. Костылева, Т.В. Собакинская. Клиническая фармакология. – 2008. – № 2. – С. 20–22.

34. Решетников, О.В. Хеликобактерная инфекция в сибирских популяциях / О.В. Решетников, С.А. Курилович, С.А. Кротов, В.А. Кротова // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 2. – С. 88–93.

35. Саблин, О.А. Первичная резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам в Санкт-Петербурге / О.А. Саблин, Н.В. Михайлов, М.В. Юрин и соавт. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 8. – С. 18–23.

36. Симаненков, В. И. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования / В.И. Симаненков, Н. В. Захарова, А. Б. Жебрун, А. В. Сварваль, И. В. Савилова, Р. С. Ферман // Лечащий врач. – 2015. – № 04. – С. 91-95.

37. Синопальников, А.И. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ / А.И. Синопальников, И.В. Андреева, О.У. Стецюк // Клиническая медицина. – 2012. – №3. –С. 23–30.

38. Цуканов, В.В. Распространенность *Helicobacter pylori* и ГЭРБ у монголоидов и европеоидов восточной Сибири / В.В. Цуканов, О.В. Хоменко, О.С. Ржавичева, Н.Н. Буторин, О.В. Штыгашева, А.С. Маады, Т.Б. Бичурина, О.С. Амельчугова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19. – № 3. – С. 38–41.

39. Щербаков, П.Л. Использование субцитрата висмута в эрадикационных схемах / П.Л. Щербаков, Т.Н. Калачнюк, А.А. Архипов // Медицинский совет. – 2016. – № 17. – С. 90–94.
40. Щербаков, П.Л. Лечение заболеваний, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori* / П.Л. Щербаков, В.С. Кашников, Е.А. Корниенко // Лечащий врач. – 2010. – № 7. – С. 6–11.
41. Abhisingha, M. Selection of potential probiotic *Lactobacillus* with inhibitory activity against *Salmonella* and fecal coliform bacteria / M. Abhisingha, J. Dumnil, C. Pitaksutheepong // Probiotics Antimicrob Proteins. – 2018. – Vol. 10, №2. – P. 218-227.
42. Alsamman, M.A. Retrospective Analysis Confirms Tetracycline Quadruple as Best *Helicobacter pylori* Regimen in the USA / M.A. Alsamman, E.C. Vecchio, K. Shawwa, G. Acosta-Gonzales, M.B. Resnick, S.F. Moss // DigDisSci. – 2019. – Vol. 64, № 10. – P. 2893–2898.
43. Arslan, N. Importance of antimicrobial susceptibility testing for the management of eradication in *Helicobacter pylori* infection / N. Arslan, Ö. Yılmaz, E. Demiray-Gürbüz // World J Gastroenterol. – 2017. – Vol. 23, № 16. – P. 2854–2869.
44. Auesomwang, C. Ten-day high-dose proton pump inhibitor triple therapy versus sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication / C. Auesomwang, M. Maneerattanaporn, W.D. Chey, P. Kiratisin, S. Leelakusolwong, T. Tanwandee // J Gastroenterol Hepatol. – 2018. – Vol. 33, № 11. – P. 1822–1828.
45. Boltin, D. Trends in secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* from 2007 to 2014: has the tide turned? / D. Boltin, H. Ben-Zvi, T.T. Perets, Z. Kamenetsky, Z. Samra, R. Dickman, Y. Niv // J Clin Microbiol. – 2015. – № 53. – P. 522–527.
46. Borody, T.J. Recurrence of duodenal ulcer and *Campylobacter pylori* infection after eradication / T.J. Borody, P. Cole, S. Noonan et al. // Med J Aust. – 1989. – № 151. – P. 431–435.



47. Borruel, N. Effects of nonpathogenic bacteria on cytokine secretion by human intestinal mucosa / N. Borruel, F. Casellas, M. Antolín et.al // *Am J Gastroenterol* – 2003. – № 98. – P. 865–870.
48. Bray, F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram et al. // *CA Cancer J Clin.* – 2018. – № 68. – P. 394–424.
49. Byrd, J.C. Inhibition of gastric mucin synthesis by *Helicobacter pylori* // J.C. Byrd, C.K. Yunker, Q.S. Xu, L.R. Sternberg, R.S. Bresalier // *Gastroenterology* – 2000. – Vol. 118, №6. – P. 1072–1079.
50. Campillo, A. 10-day triple therapy with esomeprazole 40 mg/12 h vs. quadruple concomitant non-bismuth therapy as first line treatment for *Helicobacter pylori* infection / A. Campillo, E. Amorena, M. Ostiz, M. Kutz, M. LaIglesia // *Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – Vol. 39, № 9. –P. 584–589.
51. Chen, Y.H. Probiotic *Lactobacillus* spp. Act Against *Helicobacter pylori*-induced Inflammation / Y.H. Chen, W.H. Tsai, H.Y. Wu et.al. // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8, №1. – P. 90.
52. Chen, Y.I. A 14-day course of triple therapy is superior to a 10-day course for the eradication of *Helicobacter pylori*: A Canadian study conducted in a 'real world' setting / Y.I. Chen, C.A. Fallone // *Can J Gastroenterol Hepatol.* – 2015. – Vol. 29, № 8. – P.e7–10.
53. Chey, W.D. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection / W.D. Chey, G.I. Leontiadis, C.W. Howden, S.F. Moss // *Am J Gastroenterol.* – 2017. – № 112. – P. 212–239.
54. De Francesco, V. First-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a critical reappraisal of updated guidelines // V. De Francesco, A. Bellesia, L. Ridola ,R. Manta, A. Zullo // *Ann Gastroenterol.* – 2017. – Vol.30, № 4. – P. 373–379.

55. De Francesco, V. Two-week Triple Therapy with either Standard or High-dose Esomeprazole for First-line H. pylori Eradication / V. De Francesco, L. Ridola, C. Hassan et.al. // *J Gastrointestin Liver Dis.* – 2016. – Vol. 25, № 2. – P.147–50.
56. Diaconu, S. Helicobacter pylori infection: old and new. S. Diaconu, A. Predescu, A. Moldoveanu, C.S. Pop, C. Fierbințeanu-Braticevici // *J Med Life.* – 2017. Vol. 10, № 2. – P.112–117.
57. Díaz, P. Helicobacter pylori and Gastric Cancer: Adaptive Cellular Mechanisms Involved in Disease Progression / P. Díaz, Valderrama M. Valenzuela, J. Bravo, A.F.G. Quest // *Front Microbiol.* – 2018. – № 9. –P. 5–14.
58. Dore, M.P. Inclusion of Lactobacillus Reuteri in the Treatment of Helicobacter pylori in Sardinian Patients: A Case Report Series / M.P. Dore, S. Soro, C. Rocchi, M.F. Loria, S. Bibbò, G.M. Pes // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95, №15. – P. e3411.
59. Dore, M.P. Role of bismuth in improving Helicobacter pylori eradication with triple therapy / M.P. Dore, H. Lu, D.Y. Graham // *Gut.* – 2016. – Vol. 65, № 5. – P. 870–878.
60. Emara, M.H. Lactobacillus reuteri in management of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial / M.H. Emara, S.Y. Mohamed, H.R. Abdel-Aziz // *Ther Adv Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 7, №1. – P. 4–13.

61. Enck, P. Functional dyspepsia / P. Enck, F Azpiroz, G. Boeckxstaens et.al. // *Nat Rev Dis Primers*. – 2017. – № 3. – P. 17081.
62. Engels, C. Acrolein contributes strongly to antimicrobial and heterocyclic amine transformation activities of reuterin / C. Engels, C. Schwab, J. Zhang, et al. // *Sci Rep*. – 2016. – №6. – P. 36246.
63. Ennkaa, A. Comparison of 10 and 14 days of triple therapy versus 10 days of sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A prospective randomized study / A. Ennkaa, N. Shaath, A. Salam, R.M. Mohammad // *Turk J Gastroenterol*. – 2018. – Vol. 29, № 5. – P. 549–554.
64. Espinoza, J.L. Gastric microbiota: An emerging player in *Helicobacter pylori*-induced gastric malignancies / J.L. Espinoza, A. Matsumoto, H. Tanaka, I. Matsumura // *Cancer Lett*. – 2018. – № 414. – P. 147–152.
65. Fallone, C.A. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults / C.A. Fallone, N. Chiba, S.V. van Zanten, et al. // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 151, № 1. – P. 51–69.
66. Fiorini, G. Antibiotic resistance pattern of *Helicobacter pylori* strains isolated in Italy during 2010–2016 / G. Fiorini, A. Zullo, I.M. Saracino, M. Pavoni, D. Vaira // *Scand J Gastroenterol*. – 2018. – Vol. 53, № 6. – P. 661–664.
67. Francavilla, R. *Lactobacillus reuteri* strain combination in *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / R. Francavilla, L. Polimeno, A. Demichina et. al. // *J Clin Gastroenterol*. – 2014. Vol. 48, № 5. – P. 407–13.
68. Genis, S. A combination of lactic acid bacteria regulates *Escherichia coli* infection and inflammation of the bovine endometrium / S. Genis, A. Sanchez-Chardi, A. Bach, F. Fabregas, A. Aris // *J. Dairy Sci*. – 2017. – Vol. 100, № 1. – P. 479–492.
69. Ghotaslou, R. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A recent literature review / R. Ghotaslou, H.E. Leylabadlo, Y.M. Asl // *World J Methodol*. – 2015. – № 5. – P. 164–174.

70. Gisbert, J.P. Consensus conference on *Helicobacter pylori* infection treatment / J.P. Gisbert, J. Molina-Infante, J. Amador et al. // *Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – Vol. 39, № 10. – P.697–721.
71. Graham, D. Toronto H. pylori Consensus Recommendations in Context / D. Graham, L. Laine // *Gastroenterology.* – 2016. – Vol. 151. – Suppl. 1. - P. 9–12.
72. Graham D.Y. *Helicobacter pylori* therapy: a paradigm shift / D. Y. Graham, M. P. Dore // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2016. – Vol. 14, № 6. – P. 577–585.
73. Graham, D.Y. Rational *Helicobacter pylori* therapy: Evidence-based medicine rather than medicine-based evidence / D.Y. Graham, Y.C. Lee, M.S. Wu // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2014. – № 12. – P. 177–186.e3.
74. Graham, DY. Efficient identification and evaluation of effective *Helicobacter pylori* therapies / D.Y. Graham // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2009. – Vol. 7, № 2. – P. 145–8.
75. Greifova, G. Analysis of antimicrobial and immunomodulatory substances produced by heterofermentative *Lactobacillus reuteri* / G. Greifova, H. Majekova, G. Greif, P. Body, M. Greifova, M. Dubnickova // *Folia Microbiol.* – 2017. – № 62. – P. 515–524.
76. Harris, P.A. Research electronic data capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support // P.A. Harris, R. Taylor, R. Thielke, J. Payne, N. Gonzalez, J.G. Conde // *J Biomed Inform.* – 2009. - Vol. 42, № 2. – P. 377-81.
77. Holz, C. Significant reduction in *Helicobacter pylori* load in humans with non-viable *Lactobacillus reuteri* DSM17648: a pilot study / C. Holz, A. Busjahn, H. Mehling, S. Arya, M. Boettner, H. Habibi, C. Lang // *Probiotics Antimicrob. Proteins.* – 2015. – Vol.7, № 2. – P. 91–100.
78. Homan, M. Are probiotics useful in *Helicobacter pylori* eradication? / M. Homan, R. Orel // *World J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 37. – P. 10644-53.
79. Hooi, J.K.Y. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis / J.K.Y. Hooi, W.Y. Lai, W.K. Ng, M.M.Y.

Suen, F.E. Underwood, D. Tanyingoh, P. Malfertheiner, D.Y. Graham, V.W.S. Wong, J.C.Y. Wu, F.K.L. Chan, J.J.Y. Sung, G.G. Kaplan, S.C. Ng. // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol.153, № 2. – P. 420–429.

80. Hu, Y. Novel and Effective Therapeutic Regimens for *Helicobacter pylori* in an Era of Increasing Antibiotic Resistance / Y. Hu, Y. Zhu, N.H. Lu // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2017. – № 7. – P. 168–187.

81. Ierardi, E. Optimizing proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* treatment: Old and new tricks to improve effectiveness / E. Ierardi, G. Losurdo, R.F. Fortezza, M. Principi, M. Barone, A.D. Leo // *World J Gastroenterol*. – 2019. – Vol. 25, № 34. – P. 5097–5104.

82. Kandler, O. *Lactobacillus reuteri* sp. nov., a New Species of Heterofermentative Lactobacilli / O. Kandler, K.O. Stetter, R. Kohl. // *Zentralbl. Bakteriol. Hyg. I Abt Orig*. – 1980. – Vol.1, № 3. – P. 264–269.

83. Kekilli, M. Inefficacy of Triple Therapy and Comparison of Two Different Bismuth-containing Quadruple Regimens as a Firstline Treatment Option for *Helicobacter pylori* / M. Kekilli, I. K. Onal, S. Ocal, Z. Dogan, A. Tanoglu. // *Saudi J Gastroenterol*. – 2016. – Vol.22, № 5. – P. 366–369.

84. Kim, S.H. Cyanidin 3-O-glucoside reduces *Helicobacter pylori* VacA-induced cell death of gastric KATO III cells through inhibition of the SecA pathway / S.H. Kim, H. Woo, M. Park, K.J. Rhee, C. Moon, D. Lee, W.D. Seo, J.B. Kim // *Int. J. Med. Sci*. – 2014. – № 11. – P. 742–747.

85. Ko, S.W. Bismuth supplements as the first-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systemic review and meta-analysis / S.W. Ko, Y.J. Kim, W.C. Chung, S.J. Lee // *Helicobacter*. – 2019. – Vol. 24, № 2. – P.

86. Kutluk, G. Sequential therapy versus standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children: any advantage in clarithromycin-resistant strains? / G. Kutluk, E. Tutar, A. Bayrak et al. // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2014. – Vol. 26, № 11. – P. 1202–1208.

87. Lanas, A. Peptic ulcer disease / A. Lanas, F.K.L Chan // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390, № 10094. – P. 613–624.

88. Lau, C.S. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: a meta-analysis / C.S. Lau, A. Ward, R.S. Chamberlain // *Infect Drug Resist.* – 2016. – № 9. – P. 275–289.
89. Leow, A.H. Optimizing first line 7-day standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: Prolonging treatment or adding bismuth: which is better? / A.H. Leow, A.N. Azmi, M.F. Loke, J. Vadivelu, D.Y. Graham, K.L. Goh // *J Dig Dis* – 2018. – Vol.19, № 11. – P. 674–677.
90. Li, B.Z. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: Systematic review and network meta-analysis / B.Z. Li, D.E. Threapleton, J.Y. Wang et al. // *BMJ.* – 2015. – № 351. – P. h4052.
91. Liang, X. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin- metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study / X. Liang, X. Xu, Q. Zheng, W. Zhang, Q. Sun, W. Liu et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – №11. – P. 802–7.
92. Lim, H. Modified quadruple therapy versus bismuth-containing quadruple therapy in first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea; rationale and design of an open-label, multicenter, randomized controlled trial / H. Lim, C.S. Bang, W.G. Shin et.al // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97, № 46. – P e13245.
93. Liou, J.M. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial / J.M. Liou, Y.J. Fang, C.C. Chen et.al. / *Lancet.* – 2016. – Vol. 388. –Suppl. 10058. – P. 2355–2365.
94. Liu, H. Mechanism of *H. pylori* intracellular entry: an in vitro study / H. Liu, C. Semino-Mora, A. Dubois // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2012. № 2. – P. 13–21.
95. Liu, W.Z. A new quadruple therapy for *Helicobacter pylori* using tripotassium dicitrato bismuthate, furazolidone, josamycin and famotidine / W.Z. Liu, S. D. Xiao, P. J. Hu, H. Lu, Y. Cui, G. N. Tytgat // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2000. – Vol.14, № 11. – P. 1519–1522.

96. Lordick, F. Unmet needs and challenges in gastric cancer: the way forward / F. Lordick, W. Allum, F. Carneiro, E. Mitry, J. Taberero, P. Tan et al. // *Cancer Treat. Rev.* – 2014. – Vol. 40, № 6. – P. 692–700.
97. Losurdo, G. Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review with pooled-data analysis / G. Losurdo, R. Cubisino, Barone M et.al. // *World J Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24, №1. – P. 139–149.
98. Lü, M. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / M. Lü, S. Yu, J. Deng, Q. Yan, C. Yang, G. Xia, X. Zhou // *PLoS One.* – 2016. – Vol.11, № 10. – P. e0163743.
99. Lv, Z. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis / Z. Lv, B. Wang, X. Zhou, F. Wang, Y. Xie, H. Zheng, N. Lv // *Exp Ther Med.* – 2015. – Vol. 9. № 3. – P. 707–716.
100. Mack, D.R. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro / D.R. Mack, S. Ahrne, L. Hyde, S. Wei, M.A. Hollingsworth // *Gut.* – 2003. – Vol.52, № 6. – P. 827–833.
101. Malfertheiner, P. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain et.al. // *Gut.* – 2007. – Vol. 56, № 6. – P. 772–81.
102. Malfertheiner, P. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C.A. O'Morain, J.P. Gisbert, E.J Kuipers, A.T Axon , F. Bazzoli , A. Gasbarrini , J. Atherton , D.Y. Graham , R. Hunt , P. Moayyedi, T. Rokkas, M. Rugge, M. Selgrad, S. Suerbaum, K. Sugano, E.M. El-Omar // *Gut.* – 2017. – Vol. 66, № 1. – P. 6–30.
103. Malfertheiner, P. European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht 2-2000 Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Mégraud, C. O'Morain, A.P. Hungin, R. Jones, A. Axon, D.Y. Graham, G. Tytgat // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2002. – Vol. 16, № 2. – P. 167–80.

104. Malfertheiner, P. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C.A. O'Morain et al. // *Gut*. – 2012. – № 61. – P. 646–664.

105. Malfertheiner, P. The European *Helicobacter Pylori* Study Group: Current European concepts in management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Mégraud, C. O'Morain // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 1997. – Vol. 9, № 1. – P. 1–2.

106. Marcus, E. A. Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth dependent antibiotics / E A Marcus, G Sachs, D R Scott // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2015. – Vol. 42, № 7. – P. 922–933.

107. McNicholl, A.G. Combination of Bismuth and Standard Triple Therapy Eradicates *Helicobacter pylori* Infection in More than 90% of Patients / A.G. McNicholl, D.S. Bordin, A. Lucendo // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2020. Vol.18, № 1. – P. 89–98.

108. McNicholl, A.G. Meta-analysis: Esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection / A.G. McNicholl, P.M. Linares, O.P. Nyssen, X. Calvet, J.P. Gisbert // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2012. – № 36. – P. 414–425.

109. McNicholl, A.G. European Registry on *H. pylori* Management (HP-EuReg): First-Line Treatments and Interim Analysis of 11272 patients / A.G. McNicholl A., Gasbarrini, B.Tepes, D.S Bordin et al. // *Helicobacter*. – 2015. – Vol. 20, № 1. – P. 64.

110. Mehling, H. Non-Viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 (Pylopass™) as a new approach to *Helicobacter pylori* control in humans / H. Mehling, A. Busjahn // *Nutrients*. – 2013. – Vol. 5, №8. – P. 3062–3073.

111. Michigami, Y. Long-term effects of *H. pylori* eradication on epigenetic alterations related to gastric carcinogenesis / Y. Michigami, J. Watari, C. Ito et.al. // *Sci Rep*. – 2018. – Vol. 8, №1. – P.14369.



112. Miftahussurur, M. Analysis of risks of gastric cancer by gastric mucosa among Indonesian ethnic groups / M. Miftahussurur, L.A. Waskito, A.F. Syam, I.A. Nusi et.al. // PLoS One. – 2019. Vol. 14, № 5. – P. e0216670
113. Mladenova, I. Transmission of Helicobacter pylori. / I. Mladenova, M. Durazzo // Minerva Gastroenterol Dietol. – 2018. – № 64. – P. 251–254.
114. Moayyedi, P. American College of Gastroenterology and Canadian Association of Gastroenterology guidelines on the management of dyspepsia / P. Moayyedi, B.E. Lacy, C.N. Andrews et al. // Am J Gastroenterol. – 2017. – № 112. – P. 988–1013.
115. Mu, Q. Role of Lactobacillus reuteri in Human Health and Diseases / Q. Mu, V.J. Tavella, X.M. Luo // Front Microbiol. – 2018. – № 9. – P. 757–73.
116. Mukai, T. Inhibition of binding of Helicobacter pylori to the glycolipid receptors by probiotic Lactobacillus reuteri / T. Mukai, T. Asasaka, E. Sato, et.al. // FEMS Immunol Med Microbiol. – 2002. – Vol. 32, №2. – P. 105–110.
117. Nagy, P. Systematic review of time trends in the prevalence of Helicobacter pylori infection in China and the USA/ P. Nagy, S. Johansson, M. Molloy-Bland // GutPathog. – 2016; – № 8. – P. 8–21.
118. Niikura, R. The Reduction in Gastric Atrophy after Helicobacter pylori Eradication Is Reduced by Treatment with Inhibitors of Gastric Acid Secretion / R. Niikura, Y. Hayakawa, Y. Hirata et.al. // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20, № 8. – P. 1913–1923.
119. O'Connor, A. Treatment of Helicobacter pylori Infection 2015 / A. O'Connor, J.P. Gisbert, C. O'Morain, S. Ladas // Helicobacter. – 2015. – Vol. 20, № 1. – P. 54–61.
120. Panpetch, W. Characterization of Lactobacillus salivarius strains B37 and B60 capable of inhibiting IL-8 production in Helicobacter pylori-stimulated gastric epithelial cells / W. Panpetch, J.K. Spinler, J. Versalovic, S. Tumwasorn // BMC Microbiol. – 2016. – Vol.16, № 1. – P. 242–251.

121. Papastergiou, V. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: meeting the challenge of antimicrobial resistance / V. Papastergiou, S.D. Georgopoulos, S. Karatapanis // *World J Gastroenterol.* – 2014. – № 20. – P. 9898–9911.
122. Pellicano, R. A 2016 panorama of *Helicobacter pylori* infection: key messages for clinicians / R. Pellicano, D.G. Ribaldone, S. Fagoonee, M. Astegiano, G.M. Saracco, F. Mégraud // *Panminerva Med.* – 2016. № 58. – P. 304–317.
123. Phillips, R.H. Is eradication of *Helicobacter pylori* with colloidal bismuth subcitrate quadruple therapy safe? / R.H. Phillips, M.W. Whitehead, L.A. Doig, et al. // *Helicobacter.* – 2001. – №6. – P. 151–156.
124. Rugge, M. OLGA staging for gastritis: a tutorial / M. Rugge, P. Correa, F. Di Mario, E. El-Omar, R. Fiocca, K. Geboes, et al. // *Dig Liver Dis.* – 2008. – Vol. 40, №8. – P. 650–8.
125. Ruggiero, P. Use of probiotics in the fight against *Helicobacter pylori* / P. Ruggiero // *World J Gastrointest Pathophysiol.* – 2014. – № 5. – P. 384–91.
126. Smith, S.M. An update on the treatment of *Helicobacter pylori* infection / S.M. Smith // *EMJ Gastroenterol.* – 2015. – № 4. – P.101–107.
127. Smith, S.M. Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* in times of increasing antibiotic resistance / S.M. Smith, C. O’Morain, D. McNamara // *World J Gastroenterol.* – 2014. – № 20. – P. 9912–9921.
128. Srinarong, C. Improved eradication rate of standard triple therapy by adding bismuth and probiotic supplement for *Helicobacter pylori* treatment in Thailand / C. Srinarong, S. Siramolpiwat, A. Wongcha-um, V. Mahachai, R. K. Vilaichone // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* – 2014. Vol.15, № 22. – P. 9909–9913.
129. Sugano, K. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis / K. Sugano, J. Tack, E.J. Kuipers, et al. // *Gut.* – 2015. – № 64. – P. 133–67.
130. Sun, Q. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication / Q. Sun, X. Liang, Q. Zheng, et al. // *Helicobacter.* – 2010. – Vol. 15, № 3. – P. 233–238.

131. Tegtmeyer, N. Subversion of host kinases: A key network in cellular signaling hijacked by *Helicobacter pylori* CagA / N. Tegtmeyer, M. Neddermann, C.I. Asche, S. Backert // *Mol. Microbiol.* – 2017. – № 105. – P. 358–372.
132. Testerman, T.L. Beyond the stomach: An updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment / T.L. Testerman, J. Morris // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 36. – P. 12781–12808.
133. Thung, I. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance / I. Thung, H. Aramin, V. Vavinskaya et.al. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2016. – № 43. – P. 514–533.
134. Trifan, A. Pseudomembranous colitis associated with a triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication / A. Trifan, I. Girleanu, C. Cojocariu et.al. // *World J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, № 42. – P. 7476–7479.
135. Urrutia-Baca, V.H. In Vitro Antimicrobial Activity and Downregulation of Virulence Gene Expression on *Helicobacter pylori* by Reuterin / V.H. Urrutia-Baca, E. Escamilla-García, M.A. de la Garza-Ramos, et.al. // *Probiotics Antimicrob Proteins.* – 2018. – Vol.10, № 2. – P.168–175.
136. Vallve, M. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis / M. Vallve, M. Vergara, J.P. Gisbert, X. Calvet // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2002. – Vol. 16, № 6. – P. 1149–56.
137. Wang, F. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis / F. Wang, J. Feng, P. Chen, et al. // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 41, № 4. – P. 466–475.
138. Wang, L. Ten-day bismuth-containing quadruple therapy is effective as first-line therapy for *Helicobacter pylori*-related chronic gastritis: a prospective randomized study in China / L. Wang, Z. Lin, S. Chen, et al. // *Clin Microbiol Infect.* – 2017. – Vol. 23, № 6. – P. 391–395.
139. Watari, J. *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development / J.

Watari, N. Chen, P.S Amenta et al. // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 20, №18. – P. 5461–5473.

140. Watari, J. Helicobacter pylori associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development / J. Watari, N. Chen, P.S. Amenta et.al. // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 18. – P. 5461–5473.

141. Williamson, R. Does bismuth prevent antimicrobial resistance of Helicobacter pylori? / R. Williamson, G. A. Pipkin // Helicobacter pylori. – 1998. №5. – P. 416–425.

142. Winkel, P. CLARICOR trial group. Clarithromycin for stable coronary heart disease increases all-cause and cardiovascular mortality and cerebrovascular morbidity over 10 years in the CLARICOR randomised, blinded clinical trial. / P. Winkel, J. Hilden, J.F. Hansen, J. Kastrup, H.J. Kolmos, E. Kjølner , G.B. Jensen, M. Skoog, J. Lindschou, C. Gluud // International Journal of Cardiology. – 2015. – Vol. 182. – P. 459–465.

143. Wu, M.C. Adding Bismuth to Rabeprazole-Based First-Line Triple Therapy Does Not Improve the Eradication of Helicobacter pylori / M.C. Wu, Y.K. Wang, C.J Liu et. al. // Gastroenterol Res Pract. – 2017. – Vol. 2017. – P 1–6.

144. Xin, Y Pharmacological regimens for eradication of Helicobacter pylori: an overview of systematic reviews and network meta-analysis / Y. Xin, J. Manson, L. Govan ,R. Harbour , J. Bennison, E. Watson, O.Wu // BMC Gastroenterol. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P.80–97.

145. Yang, Y. Reutericyclin producing Lactobacillus reuteri modulates development of fecal microbiota in weanling pigs / Y. Yang, X. Zhao, M.H. Le, R.T Zijlstra, M.G. Ganzle // Front. Microbiol. – 2015. – № 6. – P. 762.

146. Yuan, Y. Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication / Y. Yuan, A.C. Ford, K.J. Khan et al. // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – № 12. – 277 p.

147. Zagari, R.M. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015 / R.M. Zagari, M. Romano, V. Ojetti, et al. // *Dig Liver Dis.* – 2015. – № 47. – P. 903–912.

148. Zhao, B. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up / B. Zhao, J. Zhao, W.F. Cheng, W.J. Shi, W. Liu, X.L. Pan, G.X. Zhang // *J Clin Gastroenterol.* – 2014. – № 48. – P. 241–247.