

Возможности повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori*

А.Н.Казюлин[✉]

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Статья обзорного типа, посвященная одной из ведущих проблем гастроэнтерологии – повышению эффективности эрадикационной терапии (ЭТ). На основании анализа результатов рандомизированных клинических исследований, метаанализов данных работ, рекомендаций экспертов Маастрихт IV и российских гастроэнтерологических сообществ определен ряд путей оптимизации ЭТ, среди них: учет резистентности *Helicobacter pylori* к антибиотикам в конкретном регионе, пролонгация ЭТ, введение препаратов висмута четвертым компонентом в стандартную схему ЭТ, использование последовательной схемы ЭТ, тройной ЭТ с левофлоксацином, двойных доз более мощных ингибиторов протонной помпы, пробиотиков и, в частности, *Saccharomyces boulardii* при проведении ЭТ, позволяющее не только существенно уменьшить частоту нежелательных явлений, но и увеличить эффективность стандартных схем.

Ключевые слова: эрадикация *Helicobacter pylori*, ингибиторы протонной помпы, препараты висмута, антибиотики, пробиотики, *Saccharomyces boulardii*.

[✉]alexander.kazyulin@yandex.ru

Для цитирования: Казюлин А.Н. Возможности повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori*. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 8–14.

Possibilities of increasing the effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication

A.N.Kazyulin[✉]

A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

Article type overview, dedicated one of the leading problems of gastroenterology – improve the effectiveness of eradication therapy (ET). Based on the analysis of the results of randomized clinical trials, meta-analyses of these works, expert advice of Maastricht IV and Russian gastroenterological community the authors have identified a number of ways to optimize the ET, including: accounting resistant *Helicobacter pylori* to antibiotics in a particular region, extension ET administration of drugs bismuth fourth component in the standard scheme ET, using sequential circuit ET, ET levofloxacin triple, double doses of more potent proton pump inhibitors, probiotics and in particular, *Saccharomyces boulardii* during ET allows not only significantly reduce the incidence of adverse events, but also to increase the efficiency of standard circuits.

Key words: eradication of *Helicobacter pylori*, proton pump inhibitors, bismuth preparations, antibiotics, probiotics, *Saccharomyces boulardii*.

[✉]alexander.kazyulin@yandex.ru

For citation: Kazyulin A.N. Possibilities of increasing the effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 8–14.

С момента открытия В.Маршалл и J.Уоррен этиопатогенетической роли *Helicobacter pylori* прошло более 30 лет, это привело к новому взгляду на теоретические вопросы и способствовало разработке и внедрению новых алгоритмов диагностики и лечения заболеваний гастродуоденальной зоны. Распространенность *H. pylori* достигает 50–80%, причем в развивающихся странах Африки и Азии она составляет 80–90%, среди жителей Восточной Европы, Южной Америки – 40–80%, в развитых странах Европы и Северной Америки – 25–40% [1–4]. Россия, к сожалению, относится к странам с высокой распространенностью *H. pylori*. В Москве этот показатель составляет, по данным разных исследований, от 60,7 [5] до 88% [6], в Санкт-Петербурге – 63,6% [7], в Восточной Сибири – около 90% [8].

У 70–80% инфицированных *H. pylori* длительно протекает как латентная инфекция и не сопровождается какими-либо симптомами [9]. В то же время в настоящее время время инфицированность *H. pylori* рассматривается в качестве этиологического фактора у 90–100% больных с атрофическим гастритом, 70–80% пациентов с язвенной болезнью желудка и 90–100% – двенадцатиперстной кишки, 80% лиц с аденокарциномой, 40–75% – мальтмой желудка, 50% пациентов с функциональной диспепсией [5, 10–12]. В настоящее время постулируется, что то или иное заболевание развивается при сочетании ряда факторов организма человека и *H. pylori*, влияющих на адгезию бактерии к эпителию слизистой оболочки антрального отдела желудка, ответ организма на инфекцию и развитие воспаления. При этом существенную роль играют общее состояние иммунитета, состав желудочной слизи, количество рецепторов адгезии, вирулентность штамма микроорганизма. Наиболее важными факторами организма человека называют полиморфизм кластера гена интерлейкина (ИЛ)-1, способствующего гиперпродукции провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , рецепторы ад-

гезии *H. pylori* (антигены группы крови Lewis b и др.). Наибольшей адгезивностью характеризуются CagA⁺- и VacA⁺-штаммы *H. pylori*, наряду с этим придается значение адгезинам Ice A, Bab A, SabA, OipA. Мутации молекул адгезии AlpA и AlpB ассоциируются с более выраженным воспалением [12, 13].

Кроме того, на основании многочисленных исследований показано, что значимость данного инфекта не ограничена только заболеваниями гастродуоденальной зоны, ему придается более существенное значение в клинической медицине [2, 14].

Соответственно, противовоспалительная и антихеликобактерная терапия является обоснованной при любом заболевании, ассоциированном с *H. pylori*, причем постоянно ведется поиск наиболее эффективных схем эрадикации, направленный на повышение показателей эрадикации при уменьшении частоты нежелательных явлений. Данной проблемой занимаются многочисленные гастроэнтерологические сообщества, наиболее известным является Маастрихтский консенсус Европейской исследовательской группы по изучению *H. pylori*, созданной в 1987 г. Последний консенсусный документ – Маастрихтское IV/Флорентийское соглашение – было опубликовано в 2012 г [15]. В то же время выбор лечебного режима определяется рядом региональных особенностей, включающих показатели резистентности *H. pylori* к кларитромицину и нитроимидазольным препаратам, наличие в регионе конкретного препарата [14], вследствие этого в ряде стран разрабатываются региональные рекомендации. В России такими документами являются Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых [16] и Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (пятое Московское соглашение) [17].

Согласно данным рекомендациям показаниями для обязательного проведения эрадикационной терапии (ЭТ) *H. pylori* служат: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения и ремиссии заболевания; MALT-лимфома желудка; гастропатия, индуцированная приемом нестероидных противовоспалительных препаратов; состояние после операции по поводу рака желудка и эндоскопической резекции ранних злокачественных новообразований. Назначение ЭТ рекомендовано при следующих заболеваниях и состояниях: хронический гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori*, в том числе атрофический; необходимость длительного приема ингибиторов протонной помпы (ИПП); аутоиммунная тромбоцитопения; железодефицитная анемия (при отсутствии других причин); желание пациента, в том числе имеющего близких родственников, которые страдают раком желудка (после консультации врача и при отсутствии противопоказаний).

Схемы проведения эрадикационной терапии

Схема тройной терапии 1-й линии ЭТ (ИПП + кларитромицин + амоксициллин/метронидазол) остается одной из самых востребованных в мире. Однако высокий уровень устойчивости к метронидазолу делает необоснованным широкое применение препарата в схемах тройной терапии в России. В последнее время отмечено, что эффективность схемы ИПП + кларитромицин + амоксициллин снизилась до 70–85% [18]. В недавнем анализе результатов использования данного режима в ряде стран показано, что в среднем эффективность ее составляет около 70% [19]. В исследовании, которое проведено на нашей кафедре, эффективность схемы, назначаемой в течение 7 дней, составила 71,8% [20]. В другом российском исследовании 10-дневное назначение данной тройной схемы было эффективным в 73,3% случаев [21]. Необходимо отметить, что в ряде работ последних лет сохраняется достаточно высокий уровень эрадикации при использовании данной тройной схемы. Так, по данным метаанализа 32 исследований в Испании, включивших 4727 пациентов, при использовании схемы ИПП + кларитромицин + амоксициллин в течение 14 дней эффективность эрадикации составляла 83% (81–86%) [22].

Естественно, выявление причин снижения эффективности, оптимизация ЭТ остается одной из ведущих проблем современной гастроэнтерологии. Считается, что успешность эрадикации на 30% зависит от антибактериальной резистентности [14]. Доказано, что резистентность к кларитромицину является существенным фактором к недостаточной эффективности ЭТ. Эксперты Маастрихт IV рекомендовали не применять кларитромицин, если порог резистентности *H. pylori* к этому антибиотику достигает 15–20% [15]. Вместе с тем накоплен опыт исследований из разных регионов России, которые свидетельствуют о том, что устойчивость к кларитромицину не достигла тех значений, которые могут оказать влияние на эффективность стандартной тройной терапии. Показатели антибиотикорезистентности к кларитромицину составили от 5 до 11% [23].

Пролонгация ЭТ является самым распространенным и изученным способом повышения эффективности лечения, однако растущая антибиотикорезистентность снижает актуальность данного пути. Так, если ранее в соответствии с мнением экспертов консенсуса Маастрихт III (2005 г.) пролонгация ЭТ с 7 до 10–14 дней повышала уровень эффективности на 12%, то, согласно с рекомендациям Маастрихт IV, этот прием обеспечивает всего 5–6% преимуществ при увеличении стоимости лечения [15]. Однако в российских условиях при исключении из схем 1-й линии ЭТ метронидазола и отсутствии превышения критического уровня резистентности к кларитромицину данный путь может дать большую степень преимущества.

С учетом положений консенсуса Маастрихт IV PGA и Научное общество гастроэнтерологов России [16, 17] предла-

гают в качестве модификации ЭТ 1-й линии с кларитромицином введение препаратов висмута четвертым компонентом. Эти рекомендации основаны на рандомизированных исследованиях, в частности, работы Q.Sun [24], выявившей повышение эффективности ЭТ на 15,4% и потенциальное преодоление резистентности *H. pylori* к кларитромицину при увеличении длительности стандартной тройной ЭТ с 7 до 14 дней с дополнительным включением препарата висмута. В то же время в специально спланированном недавнем исследовании висмутсодержащая классическая квадротерапия не привела к приросту эффективности эрадикации при увеличении длительности с 7 до 14 дней [83,5 и 87,7% соответственно (ITT; $p>0,05$)]. Это предполагает специфическое повышение эффективности лечения именно за счет преодоления резистентности *H. pylori* к кларитромицину путем введения препарата висмута в схему ЭТ [25]. В отечественных исследованиях, в том числе проведенных на нашей кафедре, введение висмута трикалия дицитрата способствует увеличению эффективности ЭТ на 20,0% [2, 20, 26]. Соответственно, назначение данной квадротерапии при 14-дневном режиме лечения позволяет достичь эрадикации у 93,7% пациентов, а при наличии резистентных к кларитромицину штаммов – у 84,6%, что приближается к оптимальному результату [2, 20]. Результаты Кохрановского обзора, включившего 75 исследований эффективности тройной ЭТ, свидетельствуют, что независимо от типа и дозы антибиотиков рост продолжительности ЭТ с 7 до 14 дней увеличил уровень эрадикации (45 исследований) с 72,9 до 81,9%, эффективность эрадикации при длительности ЭТ 7 и 10 дней (24 исследования) составила 75,7% против 79,9% [27].

Последовательная ЭТ (первые 5 дней – ИПП + амоксициллин, последующие 5 дней – ИПП + кларитромицин + тинидазол/метронидазол) является одной из наиболее изучаемых схем. Введение данной схемы объясняется следующими рассуждениями. В популяции преобладают микст-штаммы. В течение первых 5 дней уничтожаются кларитромицин-резистентные штаммы, в течение последующих 5 дней – прочие, с учетом действия кларитромицина на биопленки. В рамках консенсуса Маастрихт IV данный протокол ЭТ регламентируется в качестве альтернативной схемы 1-й линии в регионах с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину [15]. Анализ результатов современных исследований доказывает высокую эффективность данной схемы ЭТ, что подтверждается результатами недавнего систематического обзора, целью которого был анализ данных 17 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), опубликованных за период с 2008 по 2012 г., посвященных сравнению последовательной и тройной схем ЭТ. Более высокая эффективность последовательной терапии была отмечена в 12 исследованиях, в 4 – существенной разницы выявлено не было, и только в 1 исследовании тройная терапия была эффективней последовательной [28]. Преимущества последовательной схемы ЭТ над 10-дневной тройной доказано в метаанализе, включившем 46 РКИ. По его результатам эффективность последовательной терапии составила 84,3% (79,8–88,4%) у 5666 пациентов против 75,3 (69,6–77,9%) при использовании тройной 10-дневной схемы у 7866 больных [29].

Использование тройной ЭТ с левофлоксацином в качестве схемы 2-й линии является крайне перспективным. Так, данные метаанализа свидетельствуют, что этот протокол обеспечивает более высокий уровень эрадикации, чем квадротерапия на основе препаратов висмута (81 и 70% соответственно), после неудачи режима классической тройной терапии [30].

Анализируя пути оптимизации ЭТ, необходимо учитывать, что внутренняя среда желудка влияет на успешность эрадикации *H. pylori*, так как бактерия находится в нереп-

лицирующемся, но жизнеспособном состоянии (т.е. становится фенотипически резистентной), когда окружающая ее среда имеет pH от 3 до 6 [31, 32]. Повышение pH более 6 дает бактериям возможность перейти в репликативное состояние, когда они становятся чувствительными к амоксицилину и кларитромицину, причем на данном уровне pH отмечается наибольшая устойчивость амоксицилина и кларитромицина [32]. Соответственно, при уровне внутрижелудочного pH < 4,0 менее 10% продолжительности суток и/или при среднесуточном pH > 6,0 эрадикация *H. pylori* отмечается практически облигатно вне зависимости от резистентности к антибактериальным препаратам [33]. Это подтверждается результатами мониторинга pH в желудке лиц на 6-й день эффективной и неэффективной тройной ЭТ. Так, средняя величина pH у пациентов с эффективной ЭТ была 6,4 (5,0–7,6), что достоверно выше, чем у пациентов с отсутствием эрадикации – 5,2 (2,2–6,2), $p=0,0131$, при этом доля времени с внутрижелудочным pH < 4,0 у пациентов с успешной эрадикацией была существенно ниже – 0,5% (0,0–31,6%) против 26,7% (6,0–72,2%), $p=0,0017$, у лиц с неэффективной ЭТ (M.Sugimoto, 2007). Эти данные подтверждают, что эффективность ЭТ напрямую зависит от подавления pH в желудке [31].

Результаты значительного числа контролируемых исследований, которые продемонстрировали, что использование двойных доз ИПП в 7-дневных тройных схемах дает до 25% преимущества относительно обычных доз [34]. Данные эффекты стали теоретическим обоснованием для введения в практику ЭТ с использованием двойных доз ИПП (омепразол, эзомепразол и рабепразол 20 мг, лансопразол 30 мг и пантопразол 40 мг 2 раза в день), что стало базой для всех эрадикационных схем, а это является простым, безопасным и эффективным решением проблемы снижающейся эффективности стандартной терапии 1-й линии. Перспективность данного пути подтверждалась и результатами метаанализа 6 исследований (с участием 1703 больных), в которых изучалась эффективность ЭТ при применении 7-дневной тройной терапии 1-й линии с кларитромицином и амоксицилином (5 исследований) и кларитромицином и тинидазолом (1 исследование) в сочетании со стандартными и двойными дозами ИПП. Метаанализ доказал, что двойные дозы ИПП дают в среднем 8% преимуществ над стандартными дозами ИПП (отношение шансов – ОШ 1,09; 95% доверительный интервал – ДИ 1,01–1,17) [35]. Причем в преддверии появления в мае 2012 г. официального документа Маастрихт IV, имеющего и постулат о преимуществе двойных доз ИПП в пределах 8% (P.Malfertheiner, 2012), данный путь модификации ЭТ был отражен PГА [15] и нашей кафедрой [36].

Обоснованность концепции о необходимости более мощной кислотосупрессивной терапии для повышения уровня эрадикации нашла свое отражение и в последнем метаанализе (35 исследований, 5998 пациентов), показавшем достоверные преимущества более мощных ИПП (эзомепразола и рабепразола) перед ИПП первых генераций в эрадикационных схемах. Анализ 20 исследований, включивших 1795 пациентов группы рабепразола и 1969 пациентов групп других ИПП, показал 80,5% успешной эрадикации в группах рабепразола и 76,2% успешной эрадикации в группах других ИПП. ОШ эффективной эрадикации – 1,21 (95% ДИ 1,02–1,42) в пользу рабепразола. Анализ 12 исследований, включивших 1240 пациентов группы эзомепразола и 1358 пациентов групп других ИПП, выявил 82,3% успешной эрадикации в группах эзомепразола и 77,6% успешной эрадикации в группах других ИПП. ОШ эффективной эрадикации – 1,32 (95% ДИ 1,01–1,73) в пользу эзомепразола [37].

Огромное количество бактерий в желудке человека, длительный период персистенции инфекции *H. pylori* приводят к тому, что формируется микст-бактериальная популяция бактерий, когда часть субпопуляций, даже весьма

малочисленных, может иметь резистентность к разным антибиотикам. Поэтому при использовании только одного препарата небольшая устойчивая к нему популяция бактерий может выжить и реколонизировать желудок. Однако вероятность двойной резистентности у одного штамма *H. pylori* очень низка. К числу методов, позволяющих решать эту проблему, относится одновременное использование нескольких антибиотиков (один из которых, скорее всего, уничтожит резистентный штамм) [36], что и нашло свое отражение во всех имеющихся рекомендациях.

Одновременное применение двух антибактериальных препаратов продолжительностью до 14 дней не может оказывать влияния на микробиоценоз кишечника, особенно если он был исходно нарушен. Побочные эффекты, возникающие при применении антибиотиков, такие как тошнота, извращение вкуса, неустойчивый стул и антибиотикоассоциированная диарея (ААД), являются важными факторами, уменьшающими комплаенс пациентов и приводящими к досрочному прекращению терапии, что закономерно ведет к снижению эффективности ЭТ [38, 39]. Так, по данным, полученным на нашей кафедре, частота ААД у 75 пациентов, получавших антибиотикотерапию, в том числе и при проведении ЭТ, составила 12% (ДИ 95% 4,5–19,5) [40].

Место пробиотиков при проведении ЭТ

Данные эффекты делают логичным использование пробиотиков при проведении ЭТ. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма хозяина. К пробиотикам относят многие штаммы облигатных бифидобактерий и лактобацилл, а также не свойственные человеку виды, доказавшие *in vivo* свое пробиотическое действие, эффективность и безопасность (*Saccharomyces boulardii*). Пробиотики конкурируют с патогенной микрофлорой, обладая адгезией к слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и взаимодействуя с эпителиоцитами, но также обладают иммуномодулирующим эффектом [39]. Метаанализ, включивший 22 исследования, выявил существенное снижение риска ААД и клостридиальной инфекции (относительный риск – ОР 0,3966; 95% ДИ 0,27–0,57, $p<0,05$) [41]. При метаанализе 25 рандомизированных клинических исследований по использованию пробиотиков для профилактики ААД выявлено, что только *S. boulardii* и *Lactobacillus rhamnosus* GG достоверно снижали частоту ААД, при этом *S. boulardii* показали эффективность и для профилактики диареи, связанной с *Clostridium difficile* [42]. По данным, полученным на нашей кафедре, назначение пробиотиков снижает риск ААД с 12 до 0,7%, $p<0,05$ [43].

При условии кислотоустойчивости штамма, которая доказана для *S. boulardii*, *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, пробиотики могут оказывать и прямое антагонистическое действие в отношении *H. pylori*. Они могут конкурировать с *H. pylori* за питательные вещества и рецепторы адгезии, вырабатывать метаболиты, подавляющие его рост (летучие жирные кислоты, молочную кислоту, перекись водорода, пироглутамат). Многие штаммы вырабатывают антибактериальные субстанции, которые ингибируют рост других микроорганизмов. Кроме того, пробиотики играют важную роль в стабилизации барьерной функции желудка и уменьшают воспаление слизистой оболочки. Соответственно, пробиотики оказывают в отношении *H. pylori* бактериостатическое и бактерицидное действие, они снижают адгезию *H. pylori* к слизистой оболочке антрального отдела желудка, снижают активность уреазы, двигательную активность *H. pylori* [44, 45].

Данные многочисленных исследований вошли в четвертую редакцию Маастрихтских соглашений, где указано, что некоторые пробиотики продемонстрировали многообещающие результаты при использовании в качестве

адьювантной терапии (снижают частоту побочных эффектов). Это положение нашло свое отражение в практических рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации, в которых отдельно отмечена роль пробиотиков в снижении риска ААД и уменьшении воспалительных изменений, вызванных *H. pylori* [46].

В тексте комментариев Маастрихтского соглашения упоминается положительный эффект лактоферрина и отдельно выделен метаанализ, с помощью которого выявлено существенное снижение побочных эффектов на фоне проведения ЭТ при адьювантном назначении *S. boulardii* (ОР 0,46; 95% ДИ 0,3–0,7) [47]. В клинических рекомендациях РГА в числе методов, позволяющих увеличить эффективность стандартной тройной терапии, имеется и целесообразность добавления к данной терапии пробиотика *S. boulardii* [16].

S. boulardii – тропический штамм дрожжевых грибов, выделенный впервые из сока личи и мангостана французским исследователем Генри Буларди в 1923 г, который обратил внимание, что выходцы из Юго-Восточной Азии жуют кожуру личи в попытке контролировать симптомы холеры. *S. boulardii* не является патогеном, не оказывает системного воздействия на организм человека и проходит транзитом через желудочно-кишечный тракт и полностью выводится в течение 2–5 дней. Род *S. boulardii*, являясь сахаромцетами, относится к эукариотам – высшим одноклеточным организмам, так как обладает истинными ядрами, окруженными ядерными мембранами. Они отличаются от бактерий-прокариотов, имеющих более простое строение, так как устойчивы к действию антибиотиков, сульфаниламидов и других антимикробных агентов. Подобная устойчивость проявляется ко всем группам антибиотиков в концентрациях, намного более высоких, чем обычно применяются в терапевтической практике. Эта стойкость является генетически детерминированной, не подвергается модификации или передаче другим микроорганизмам. Данное положение весьма важно в условиях растущей резистентности *H. pylori* к антибиотикам, поскольку проблема ее формирования из-за возможного переноса плазмид при использовании бактериальных пробиотиков весьма актуальна. Впервые зарегистрированные в качестве препарата в 1961 г. [48–50], на сегодняшний день известны более чем в 100 странах мира под разными названиями, в России *S. boulardii* знают как препарат Энтерол.

Эффект *S. boulardii* осуществляется за счет 3 механизмов: люминальное действие (в просвете кишки), трофическое и противовоспалительное действие. В пределах кишечного просвета *S. boulardii* действует на патогенные токсины, осуществляет протекцию физиологии клеток, взаимодействует с нормальной микробиотой, восстанавливает уровни короткоцепочечных жирных кислот. *S. boulardii* является иммунным регулятором как в просвете кишки, так и в организме в целом [51]. Большинство исследователей рассматривают *S. boulardii* как агент, потенциально влияющий на колонизацию слизистой оболочки желудка *H. pylori* [48]. В недавнем исследовании установлено, что *S. boulardii* снижают адгезию *H. pylori* к эпителию желудка и двенадцатиперстной кишки за счет действия нейраминидазы *S. boulardii*, которая уменьшает концентрацию α 2,3-связанной сиаловой кислоты на поверхности эпителия желудка и двенадцатиперстной кишки, связывающей *H. pylori* с эпителием [52]. Есть мнение, что антихеликобактерное действие *S. boulardii* реализуется за счет морфологических изменений в клетках *H. pylori* [53]. Кроме того, как было указано выше, короткоцепочечные жирные кислоты и молочная кислота, образующиеся в результате метаболизма углеводов пробиотиками, способствуют снижению рН, оказывают важную роль в уменьшении рН [54], что сопровождается разрушением уреазы *H. pylori* и гибелью микроорганизма [55]. Очевидно, что данный механизм в условиях

приема ИПП действует в отношении резидентной флоры кишечника в качестве фактора профилактики ААД и клостридиальной инфекции.

Кроме того, пробиотики укрепляют защитный барьер слизи, усиливая синтез муцина, и могут оказывать модулирующее действие на продукцию противовоспалительных цитокинов, что сопровождается уменьшением активности воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка. *S. boulardii* воздействует на сигнальный путь NF- κ B, стимулирующего экспрессию провоспалительных цитокинов [51]. *S. boulardii* может препятствовать прикреплению патогенных микроорганизмов к кишечному эпителию и интерферировать патогенные токсины за счет синтеза протеаз и фосфатаз, тем самым ингибировать рост многих патогенов. Возможно, на этом отрезке кишки *S. boulardii* разрушает жизнеспособные *H. pylori*, которые выделяются с калом и фекально-оральным путем вызывают реинфекцию, поддерживая высокую колонизацию *H. pylori* в слизистой оболочке желудка [48].

S. boulardii совместно с нормальной микрофлорой, а иногда в качестве «суррогата» нормальной микрофлоры, пока последняя не восстановилась, способствует повышению уровня короткоцепочечных жирных кислот (особенно бутирата), которые являются важным фактором колонизационной резистентности, обеспечивающей стабильность состава кишечной микрофлоры, одного из механизмов поддержания оптимальных значений рН в просвете толстой кишки. Повышение концентрации короткоцепочечных жирных кислот сочетается со снижением осмотического давления в толстой кишке и ведет к уменьшению диареи [48, 51]. Трофическое и противовоспалительное действие *S. boulardii* осуществляется за счет выработки полиаминов (спермина и спермидина), которые увеличивают всасывание глюкозы энтероцитами, повышают активность дисахаридаз кишечного эпителия, что улучшает всасывание углеводов, способствуют созреванию энтероцитов [48, 51]. Также повышается местный иммунитет путем активации комплемента и повышения секреции иммуноглобулина А в криптах и на поверхности кишечного эпителия, уменьшается продукция провоспалительных цитокинов путем блокады ERK1/2 и MAP-киназы, которые стимулируют синтез ИЛ-8, пролиферацию и апоптоз [48, 51]. *S. boulardii* может уменьшать выраженность мукозита, восстанавливать транспорт жидкости, стимулировать продукцию протеинов и энергии [51].

В настоящее время опубликовано значительное число рандомизированных клинических исследований и метаанализов, результаты которых свидетельствуют о том, что *S. boulardii* существенно улучшает переносимость ЭТ и частоту побочных лекарственных воздействий, увеличивает эффективность разных схем ЭТ. Первенство в этом вопросе принадлежит E.Cremolini и соавт., которые впервые изучили действие дрожжевых грибов и пробиотиков на эрадикацию *H. pylori*. В тройном слепом плацебо-контролируемом исследовании на параллельных группах 85 бессимптомных носителей *H. pylori* были рандомизированы на 3 группы для проведения 14-дневных режимов терапии: *S. boulardii*, *L. acidophilus* + *Bifidobacterium lactis*, плацебо. Все пациенты получали 7-дневную тройную ЭТ (рабепразол 20 мг, кларитромицин 500 мг и тинидазол 500 мг дважды в день). В конце 2-й недели частота эрадикации *H. pylori* была практически одинакова во всех группах. Однако частота ААД была существенно ниже в группе *S. boulardii* (5%), чем в группах пациентов, получавших другие пробиотики и плацебо (30%) [56].

В мультицентровом проспективном исследовании 376 пациентов с язвенной болезнью и неязвенной диспепсией, получавших 14 дней ЭТ омепразолом, кларитромицином и амоксицилином, были рандомизированы в группу для получения *S. boulardii* 500 мг 2 раза в день к ЭТ и

контрольную, пациенты которой пробиотика не получали. Во время проведения ЭТ частота диареи в основной группе составила 5,9%, в то время как у больных контрольной группы она отмечалась в 11,5% случаев ($p=0,049$). В последующем диарея наблюдалась в 1,0 и 3,8% случаев ($p=0,09$). В данном исследовании также не были выявлены существенные различия в эффективности ЭТ [57].

В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании под наблюдением находились 124 пациента с *H. pylori*-ассоциированной диспепсией, которые получали 14-дневную тройную терапию (лансопризол 30 мг, кларитромицин 500 мг и амоксициллин 1000 мг дважды в день). Они были рандомизированы для получения дополнительно 1000 мг *S. boulardii* в течение 14 дней или плацебо. Эффективность ЭТ была выше в основной группе по сравнению с плацебо-группой (71,0% против 59,7%), однако, несмотря на различие в 11,3%, оно было статистически недостоверным ($p>0,05$). Диарея регистрировалась у 14,5 и 30,6% соответственно ($p<0,05$). Чувство дискомфорта в эпигастральной области сохранялось у 14,5 и 43,5% соответственно ($p<0,01$). Выраженность диспепсии по шкале Glasgow Dyspepsia Questionnaire после лечения была $1,38\pm 1,25$ (0–5) и $2,22\pm 1,44$ (0–6) соответственно ($p<0,01$) [58].

По данным метаанализа, проведенного H.Szajewska и соавт. и опубликованного в 2010 г., который включал результаты 14 РКИ, было доказано, что дополнительное назначение *S. boulardii* способствует повышению эффективности ЭТ [47]. Все больные получали стандартную тройную терапию на основе кларитромицина. В целом 460 человек дополнительно принимали *S. boulardii* в суточной дозе 500, 750, 1000 мг. Пациенты, отнесенные к контрольной группе ($n=455$), получали плацебо. Частота эрадикации *H. pylori* у участников основной группы в среднем составила 80%, в то время как в контрольной группе ее уровень был 71%, т.е. разница составила 9%. Различия были статистически достоверны, для основной группы ОР=1,13 (95% ДИ 1,05–1,21; $p=0,001$). Нежелательные лекарственные реакции отмечены в 12,9 и 24,3% случаев соответственно, таким образом, добавление *S. boulardii* к схеме тройной ЭТ способствовало снижению данных реакций приблизительно в 2 раза (ОР 0,46; 95% ДИ 0,3–0,7). Диарея регистрировалась в 5,6 и 12,2% случаев соответственно. Необходимо отметить, что на результаты именно этого метаанализа ссылались эксперты консенсуса Маастрихта IV в рекомендации использования пробиотиков при проведении ЭТ (P.Malfertheiner, 2010).

В 2015 г. H.Szajewska и соавт. опубликовали результаты нового метаанализа, включившего 11 рандомизированных клинических исследований, посвященных данной проблеме. Всего в этих исследованиях наблюдались 2200 пациентов, получавших стандартную тройную терапию. Среди 853 больных, дополнительно получавших *S. boulardii*, эффективность ЭТ составляла 80% (95% ДИ 77–82), в то время как в контрольной группе она была на уровне 71% (95% ДИ 68–74), т.е. и в данном анализе использование *S. boulardii* увеличило эффективность ЭТ на 9%. Для основной группы ОР=1,11; 95% ДИ 1,06–1,17. Прием *S. boulardii* существенно снижал риск нежелательных лекарственных реакций (ОР=0,44; 95% ДИ 0,31–0,64), в частности диареи (ОР=0,51; 95% ДИ 0,42–0,62) и тошноты (ОР=0,6; 95% ДИ 0,44–0,83) [59].

С 1984 г. около 250 млрд человек прошли лечение *S. boulardii*, а их эффективность, безопасность и хорошая переносимость на сегодняшний день подтверждены многочисленными клиническими исследованиями. Изложенное обуславливает широту спектра клинического применения препарата, содержащего *S. boulardii*, производства Biocodex (Франция), в том числе и в качестве средства, обеспечивающего повышение эффективности

ЭТ, которая подтверждена, как было показано ранее, на самом высоком уровне.

Суммируя сказанное, можно сделать вывод, что процесс повышения эффективности ЭТ является многофакторным и включает в себя, наряду с несомненной целесообразностью следования рекомендациям международных и национальных гастроэнтерологических сообществ, разработанных на основании многочисленных клинических исследований, выполненных с позиций доказательной медицины и региональных особенностей, ряд других путей. В качестве данных мер можно назвать учет резистентности *H. pylori* к антибиотикам в конкретном регионе, пролонгацию ЭТ, введение препаратов висмута четвертым компонентом в стандартную схему ЭТ, использование последовательной схемы ЭТ, а также тройной ЭТ с левофлоксацином, двойных доз более мощных ИПП. Новым прорывом можно назвать доказательство высокой эффективности использования пробиотиков и, в частности, *S. boulardii* при проведении ЭТ, позволяющее не только существенно уменьшить частоту нежелательных явлений, но и увеличить эффективность стандартных схем ЭТ.

Литература/References

1. Калинин А.В. Хронический гастрит. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. М.: Миклош, 2007; с. 59–92. / Kalinin A.V. Khronicheskiy gastrit. Gastroenterologiya i gepatologiya: diagnostika i lechenie. M.: Miklosh, 2007; s. 59–92. [in Russian]
2. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Bolezni zheludka. M.: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]
3. Ford AC, Axon AT. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter* 2010; 15 (Suppl. 1): 1–6.
4. Tonkic A, Lehours P, Megraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2012; 17 (Suppl. 1): 1–8.
5. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербак П.Л. и др. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика и лечение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 2: 3–7. / Lazebnik L.B., Vasil'ev Yu.V., Shcherbakov P.L. i dr. *Helicobacter pylori*: rasprostranennost', diagnostika i lechenie. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2010; 2: 3–7. [in Russian]
6. Герман С.В., Зыкова И.Е., Модестова А.В., Ермаков Н.В. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010; 2: 25–30. / German S.V., Zykova I.E., Modestova A.V., Ermakov N.V. Rasprostranennost' infektsii *H. pylori* sredi naseleniya Moskvy. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2010; 2: 25–30. [in Russian]
7. Барышникова Н.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Современные аспекты состояния проблемы *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. В кн.: Гастроэнтерология. Болезни взрослых. Под общ. ред. Л.Б.Лазебника, П.Л.Щербак П.Л. М.: МК, 2011; с. 103. / Baryshnikova N.V., Tkachenko E.I., Uspenskiy Yu.P. Sovremennyye aspekty sostoianiya problemy *Helicobacter pylori*-assotsirovannykh zabolevaniy. V kn.: Gastroenterologiya. Bolezni vzroslykh. Pod obshch. red. L.B.Lazebnika, P.L.Shcherbakova. M.: MK, 2011; s. 103. [in Russian]
8. Цуканов В.В., Хоменко О.В., Ржавичева О.С. и др. Распространенность *Helicobacter pylori* и ГЭРБ у монголоидов и европеоидов восточной Сибири. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009; 19 (3): 38–41. / Tsukanov V.V., Khomenko O.V., Rzhavicheva O.S. i dr. Rasprostranennost' *Helicobacter pylori* i GERB u mongoloidov i evropeoidov vostochnoi Sibiri. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2009; 19 (3): 38–41. [in Russian]
9. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2010; 363 (6): 595–6.
10. Лоранская И.Д., Ракитская Л.Г., Мамедова Л.Д. Проблемы лечения хеликобактерной инфекции. РМЖ. 2013; 31: 1638–41. / Loranskaia I.D., Rakitskaia L.G., Mamedova L.D. Problemy lecheniya khelikobakternoy infektsii. RMZh. 2013; 31: 1638–41. [in Russian]
11. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.А. Хронический гастрит, вызванный инфекцией *Helicobacter pylori*: диагностика, клиническое значение, прогноз. Посobie dlia vrachei. RGA. M., 2009. / Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Lapina T.A. Khronicheskiy gastrit, vyzvannyi infektsiei *Helicobacter pylori*: diagnostika, klinicheskoe znachenie, prognoz. Posobie dlia vrachei. RGA. M., 2009. [in Russian]
12. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С. и др. Хронический гастрит. Методические рекомендации. М.: ЦНИИГ, 2011. / Lazebnik L.B., Bordin D.S. i dr. Khronicheskiy gastrit. Metodicheskie rekomendatsii. M.: TsNIIG, 2011. [in Russian]
13. Delahay R, Ruge M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2012; 17 (Suppl. 1): 9–15.
14. Старостин Б.Д. Повышение эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* при *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваниях. Практические рекомендации и схемы терапии. Под ред. Е.И.Ткаченко. СПб.: Инфо Ол, 2015. / Starostin B.D. Povyshenie effektivnosti eradikatsii *Helicobacter pylori* pri *Helicobacter pylori*-

- assotsirovannykh zabolevaniyakh. Prakticheskie rekomendatsii i skhemy terapii. Pod red. E.I.Tkachenko. SPb: Info Ol, 2015. [in Russian]
15. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. The European Helicobacter Study Group (EHSG). Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646–64.
 16. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Комитет по подготовке проекта рекомендаций: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. РЖТК. 2012; 22 (1): 87–9. / Rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu infektsii *Helicobacter pylori* u vzroslykh. Komitet po podgotovke projekta rekomendatsii. Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A. RZhGGK. 2012; 22 (1): 87–9. [in Russian]
 17. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. и др. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (пятое Московское соглашение). Эксперим. и клин. Гастроэнтерология. 2013; 5: 3–11. / Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A. i dr. Standarty diagnostiki i lechenia kislotozavisimykh i assotsirovannykh s *Helicobacter pylori* zabolevanii (piatoe Moskovskoe soglasenie). Ekspirim. i klin. gastroenterologii. 2013; 5: 3–11. [in Russian]
 18. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102 (8): 1808–25.
 19. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *GUT* 2010; 59 (8): 1143–53.
 20. Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И. и др. Висмута трикалия дидцитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2012; 8: 92–7. / Maev I.V., Samsonov A.A., Korovina T.I. i dr. Vismuta trikaliia ditsitrat povyshayet effektivnost' antikhelikobakternoi terapii pervoi linii. Ekspirim. i klin. gastroenterologii. 2012; 8: 92–7. [in Russian]
 21. Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, Khomeriki SG. Influence of Bismuth on Gastritis Healing and Effectiveness of *Helicobacter pylori* Eradication. *Helicobacter* 2010; 15: 343.
 22. Gisbert JP, Calvet X. Review article: the effectiveness of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but it is not good enough. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34 (11–12): 1255–68.
 23. Лапина Т.Л., Мутигулина Э.Р., Ивашкин В.Т. Рациональный выбор эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. РЖТК. 2013; 23 (5): 74–80. / Lapina T.L., Mutigulina E.R., Ivashkin V.T. Ratsional'nyi vybor eradikatsionnoi terapii infektsii *Helicobacter pylori*. RZhGGK. 2013; 23 (5): 74–80. [in Russian]
 24. Sun Q, Liang X, Zheng Q et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2010; 15 (3): 233–8.
 25. Yoon JH, Baik GH, Kim YS et al. Comparison of the Eradication Rate between 1- and 2-Week Bismuth-Containing Quadruple Rescue Therapies for *Helicobacter pylori* Eradication. *Gut Liver* 2012; 6 (4): 434–9.
 26. Бордин Д.С., Машарова А.А., Хомерики С.Г. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2012; 5: 99–106. / Bordin D.S., Masharova A.A., Khomeriki S.G. Khronicheskii gastrit: sovremenniy vzgliad na staruiu problemu. Ekspirim. i klin. gastroenterologii. 2012; 5: 99–106. [in Russian]
 27. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD008337.
 28. Kate V, Kalayarasan R, Ananthakrishnan N. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review of recent evidence. *Drugs* 2013; 73 (8): 815–24.
 29. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ* 2013; 7 (347): f4587.
 30. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (1): 35–44.
 31. Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. Выраженность кислотосупрессивного действия ингибиторов протонной помпы и эффективность современных эрадикационных схем. Фарматека. 2013; 10: 11–7. / Kucheriaviy Yu.A., Barkalova E.V. Vyrashennost' kislotosupressivnogo deistviia ingibitorov protonnoi pompy i effektivnost' sovremennykh eradikatsionnykh skhem. Farmateka. 2013; 10: 11–7. [in Russian]
 32. Scott D, Weeks D, Melchers K et al. The life and death of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1998; 43 (Suppl. 1): S56–S60.
 33. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N et al. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy. *Helicobacter* 2007; 12 (4): 317–23.
 34. Anagnostopoulos GK, Tsiakos S, Margantinis G et al. Esomeprazole versus omeprazole for the eradication of *Helicobacter pylori* infection: results of a randomized controlled study. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38 (6): 503–6.
 35. Villoria A, Garcia P, Calvet X et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28 (7): 868–77.
 36. Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. Двойные дозы ингибиторов протонной помпы – путь повышения эффективности тройной антихеликобактерной терапии первой линии. Лечебное дело. 2012; 1: 36–42. / Kucheriaviy Yu.A., Barkalova E.V. Dvoynye dozy ingibitorov protonnoi pompy – put' povysheniia effektivnosti troinoi antikhelikobakternoi terapii pervoi linii. Lechebnoe delo. 2012; 1: 36–42. [in Russian]
 37. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36 (5): 414–25.
 38. Саблин О.А., Михайлов Н.В., Юрин М.В. и др. Факторы, определяющие эффективность эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2011; 2: 3–10. Sablin O.A., Mikhailov N.V., Iurin M.V. i dr. Faktory, opredelياushchie effektivnost' eradikatsionnoi terapii *Helicobacter pylori*-assotsirovannykh zabolevanii. Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.). 2011; 2: 3–10. [in Russian]
 39. Бордин Д.С., Колбасников С.В., Кононова А.Г. Роль пробиотиков в лечении заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. *Врач*. 2015; 3. / Bordin D.S., Kolbasnikov S.V., Kononova A.G. Rol' probiotikov v lechenii zabolevanii, assotsirovannykh s *H. pylori*. *Vrach*. 2015; 3. [in Russian]
 40. Ивашкина, Н.Ю., Самсонов А.А., Казюлин А.Н. и др. Распространенность антибиотико-ассоциированной диареи. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008; 5: 58. / Ivashkina, N.Yu., Samsonov A.A., Kazulin A.N. i dr. Rasprostranennost' antibiotiko-assotsirovannoi diarei. *Ros. zhurn. gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii*. 2008; 5: 58. [in Russian]
 41. Cremonini F, di Caro S, Nista EC et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (8): 1461–7.
 42. McFarland LV. Metaanalysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhoea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006 (Suppl); 101 (4): 812–22.
 43. Маев И.В., Ивашкина Н.Ю., Самсонов А.А. и др. Возможности профилактики идиопатической антибиотикоассоциированной диареи у взрослых. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009; 2: 75–8. / Maev I.V., Ivashkina N.Yu., Samsonov A.A. i dr. Vozmozhnosti profilaktiki idiopatcheskoi antibiotikoassotsirovannoi diarei u vzroslykh. *Ros. zhurn. gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii*. 2009; 2: 75–8. [in Russian]
 44. Lesbros-Pantoflickova D, Corthesy-Theulaz I, Blum AL. *Helicobacter pylori* and probiotics. *J Nutr* 2007; 137 (8): 812S–818S.
 45. Ayala G, Escobedo-Hinojosa WI, de la Cruz-Herrera CF, Romero I. Exploring alternative treatments for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (6): 1450–69.
 46. Guarner F, Khan AG, Garisch J et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46 (6): 468–81.
 47. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32 (9): 1069–79.
 48. Дехнич Н.Н., Бобылев А.А. *Saccharomyces boulardii* в терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2015; 1: 39–42. / Dekhnich N.N., Bobylev A.A. *Saccharomyces boulardii* v terapii *Helicobacter pylori*-assotsirovannykh zabolevanii. Consilium Medicum. Gastroenterologia (Suppl.). 2015; 1: 39–42. [in Russian]
 49. Шифрин О.С. Антибиотикоассоциированные поражения кишечника. *Consilium Medicum*. 2005; 4. / Shifrin O.S. Antibiotikoassotsirovannyye porazheniia kishchnika. Consilium Medicum. 2005; 7 (4). [in Russian]
 50. Goulet O. *Saccharomyces boulardii*. *Arch Pediatr* 2009; 16 (Hors serie N 1): 1–14.
 51. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (18): 2202–22.
 52. Sakarya S, Gunay N. *Saccharomyces boulardii* expresses neuraminidase activity selective for α2,3-linked sialic acid that decreases *Helicobacter pylori* adhesion to host cells. *APMIS* 2014; 122 (10): 941–50.
 53. Vandenplas Y, Brunser O, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in childhood. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 253–65.
 54. Vandenbergh PA. Lactic acid bacteria, their metabolic products and interference with microbial growth. *FEMS Microbiol Rev* 1993; 12: 221–38.
 55. Midolo PD, Lambert JR, Hull R et al. In vitro inhibition of *Helicobacter pylori* NCTC 11637 by organic acids and lactic acid bacteria. *J Appl Bacteriol* 1995; 79: 475–9.
 56. Cremonini F, di Caro S, Covino M et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2744–9.
 57. Duman DG, Bor S, Oztemiz O et al. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17 (12): 1357–61.
 58. Cindoruk M, Erkan G, Karakan T et al. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in the 14-day triple anti-*Helicobacter pylori* therapy: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. *Helicobacter* 2007; 12: 309–16.
 59. Szajewska H, Horvat A, Kolodziel M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41 (12): 1237–45.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Казюлин Александр Нисонович – акад. РАЕН, д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: alexander.kazyulin@yandex.ru