

Влияние адъювантной терапии с применением масляной кислоты на профиль безопасности пероральной антибактериальной терапии: метаанализ контролируемых исследований

Д.Н. Андреев^{✉1}, Ю.А. Кучерявый², А.Н. Казюлин¹, И.В. Маев¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²АО «Ильинская больница», д. Глухово, Московская область, Россия

Аннотация

Цель. Систематизация данных о влиянии адъювантной терапии с применением масляной кислоты (МК) на профиль безопасности пероральной антибактериальной терапии (АБТ).

Методы. Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) до апреля 2021 г. включительно. В названных базах нами анализировались заголовки и аннотации. Для поиска использовалась следующая комбинация ключевых слов: «масляная кислота», или «бутират» + «антибактериальная терапия», или «антибиотикотерапия», или «антибиотики», или «эрадикация», или «эрадикационная терапия», а также их аналоги на английском языке для поиска в иностранных базах данных.

Результаты. В метаанализ было включено 9 контролируемых исследований (1 – Италия, 8 – Россия) с участием 1409 пациентов (700 – в группах с МК; 709 – в группах сравнения). Метаанализ показал, что добавление МК в схемы АБТ способствует достоверной регрессии общей частоты побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (отношение шансов – ОШ 0,424, 95% доверительный интервал – ДИ 0,218–0,824), частоты развития диареи на 1-й (ОШ 0,228, 95% ДИ 0,103–0,507) и 2-й неделе (ОШ 0,141, 95% ДИ 0,0732–0,271), вздутия живота на 1-й (ОШ 0,392, 95% ДИ 0,180–0,854) и 2-й неделе (ОШ 0,136, 95% ДИ 0,0480–0,384), горечи во рту на 2-й неделе (ОШ 0,284, 95% ДИ 0,115–0,700).

Заключение. Метаанализ продемонстрировал, что включение МК в схемы АБТ способствует значимому снижению частоты побочных явлений (диарея, вздутие живота, горечь во рту).

Ключевые слова: масляная кислота, бутират, побочные явления, антибиотикотерапия, антибактериальная терапия, антибиотики, эрадикация, эрадикационная терапия, диарея, вздутие живота, горечь во рту

Для цитирования: Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Казюлин А.Н., Маев И.В. Влияние адъювантной терапии с применением масляной кислоты на профиль безопасности пероральной антибактериальной терапии: метаанализ контролируемых исследований. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 402–406. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200883

REVIEW

Effect of adjuvant therapy with butyric acid on the safety profile of oral antibiotic therapy: a meta-analysis of controlled studies

Dmitrii N. Andreev^{✉1}, Yuri A. Kucheryavyy², Aleksandr N. Kaziulin¹, Igor V. Maev¹

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

²Ilyinskaya Hospital, Glukhovo, Moscow Region, Russia

Abstract

Aim. Systematization of data on the effect of adjuvant therapy with butyric acid (BA) on the safety profile of oral antibiotic therapy (ABT).

Methods. Search of studies were carried out in MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar, Russian Science Citation Index (RSCI) electronic databases until April 2021 inclusive. We analyzed titles and annotations in the named databases. The following combination of keywords was used for the search: "butyric acid" or "butyrate" + "antibiotic therapy" or "antibiotics" or "eradication" or "eradication therapy", as well as their analogs in English for searching in foreign databases.

Results. The meta-analysis included 9 controlled studies (1 – Italy, 8 – Russia) involving 1409 patients (700 – in groups with BA; 709 – in comparison groups). Meta-analysis showed that the addition of BA to ABT regimens contributes to a significant reduction in the overall incidence of gastrointestinal

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Андреев Дмитрий Николаевич** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Кучерявый Юрий Александрович – канд. мед. наук, доц., зав. гастроэнтерологическим отд-нием АО «Ильинская больница». ORCID: 0000-0001-7760-2091

Казюлин Александр Нисонович – акад. РАЕН, д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-0327-4280

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», засл. врач РФ, засл. деят. науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

[✉]**Dmitrii N. Andreev** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Yuri A. Kucheryavyy – Cand. Sci. (Med.), Ilyinskaya Hospital. ORCID: 0000-0001-7760-2091

Aleksandr N. Kaziulin – D. Sci. (Med.), Acad. RANS, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-0327-4280

Igor V. Maev – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-6114-564X

side effects (odds ratio – OR 0.424, 95% confidence interval – CI 0.218–0.824), the incidence of diarrhea during the 1st (OR 0.228, 95% CI 0.103–0.507) and 2nd week (OR 0.141, 95% CI 0.0732–0.271), abdominal distention during 1st (OR 0.392, 95% CI 0.180–0.854) and 2nd week (OR 0.136, 95% CI 0.0480–0.384), bitterness in the mouth during 2nd week (OR 0.284, 95% CI 0.115–0.700).

Conclusion. A meta-analysis has shown that the inclusion of BA in ABT regimens significantly reduces the incidence of side effects (diarrhea, bloating, bitterness in the mouth).

Keywords: butyric acid, butyrate, side effects, antibiotic therapy, antibiotics, eradication, eradication therapy, diarrhea, bloating, bitterness in the mouth

For citation: Andreev DN, Kucheryavyy YA, Kaziulin AN, Maev IV. Effect of adjuvant therapy with butyric acid on the safety profile of oral antibiotic therapy: a meta-analysis of controlled studies. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 402–406. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200883

Введение

Антибактериальные препараты являются одними из наиболее назначаемых лекарственных средств во всем мире как в амбулаторной практике, так и в стационаре [1, 2]. Согласно данным Центра динамики, экономики и политики заболеваний (Center for Disease Dynamics, Economics & Policy) в Российской Федерации за период с 2000 по 2015 г. частота применения антибактериальных препаратов значительно выросла: с 4095 DDD (defined daily dose – установленная суточная доза) на 1 тыс. человек в сутки до 6069 DDD на 1 тыс. человек в сутки (рис. 1) [3]. В настоящее время, в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, представляется, что данный показатель существенно вырос, это уже отмечается в ряде стран [4, 5].

Несмотря на существенный вклад антибактериальной терапии (АБТ) в борьбу с инфекционными заболеваниями, важно отметить, что ее использование может быть ассоциировано как с краткосрочными, так и долгосрочными неблагоприятными последствиями для здоровья человека [6, 7]. Известно, что применение антибактериальных препаратов приводит к качественным и количественным негативным изменениям микробиома кишечника, снижая бактериальное разнообразие, уменьшая абсолютное количество отдельных таксонов, а также нарушая колонизационную резистентность (защита от колонизации потенциально патогенными, например *Enterobacteriaceae*, или условно-патогенными, например *Clostridium difficile*, *Candida* spp., организмами) [7–9]. Клиническими отражениями таких нарушений являются побочные явления (ПЯ) АБТ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая диарею и вздутие живота [2, 7]. Антибиотикоассоциированная диарея – наиболее частое нежелательное явление, связанное с использованием антибактериальных препаратов, и развивается примерно у 34% пациентов [8, 10]. Бактерии в толстой кишке, особенно анаэробы, метаболизируют непереваренные углеводы в молочную кислоту и короткоцепочечные жирные кислоты, включая масляную кислоту (МК) – бутират [11]. МК является одним из основных продуктов бактериальной ферментации пищевых волокон в кишечнике и основным источником энергии для колоноцитов, оказывая плейотропное влияние на микроструктурную и функциональную состоятельность клеток кишечника [12–14]. Уста-

новлено, что на относительную численность бутиратпродуцирующих бактерий сильно влияют антибактериальные препараты, приводящие к регрессу количества семейств *Lachnospiraceae*, *Porphyromonadaceae* и *Ruminococcaceae*, а также родов *Alistipes*, *Faecalibacterium* spp., *Sutterella* spp. и *Thalassospira* spp. [7]. Таким образом, применение МК в клинической практике является перспективным методом снижения риска формирования ПЯ, индуцированных АБТ. В недавней метааналитической работе нашей группы было показано, что добавление МК в схемы эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* достоверно снижает риск развития диареи (отношение шансов – ОШ 0,225, 95% доверительный интервал – ДИ 0,0923–0,549, $p=0,001$) и вздутия живота (ОШ 0,357, 95% ДИ 0,155–0,818, $p=0,015$) к концу 1-й недели лечения [15]. Вместе с тем, учитывая узкий диапазон критериев включения, в данной работе была изучена эффективность МК в рамках регресса риска ПЯ при применении комбинации двух антибактериальных препаратов (кларитромицин, амоксициллин), тогда как значение бутирата в улучшении профиля безопасности других антибиотиков не анализировалось.

Цель метаанализа – систематизация данных о влиянии адъювантной терапии с применением МК на профиль безопасности пероральной АБТ.

Методы

Поиск исследований. Поиск проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) до апреля 2021 г. включительно. В названных базах нами анализировались заголовки и аннотации. Для поиска использовалась следующая комбинация ключевых слов: «масляная кислота», или «бутират» + «антибактериальная терапия», или «антибиотикотерапия», или «антибиотики», или «эрадикация», или «эрадикационная терапия», а также их аналоги на английском языке для поиска в иностранных базах данных.

Критерии отбора исследований. Критериями включения в метаанализ были: контролируемые исследования как минимум с двумя группами сравнения; назначение МК одномоментно с назначением пероральной АБТ; публикации с подробной описательной статистикой частоты различных ПЯ со стороны ЖКТ, позволяющей включить результирующие данные в метаанализ. В случае обнаружения дублирования результатов между двумя публикациями (из разных или одной электронной базы данных) в финальный анализ отбиралась одна.

Экстракция данных. Два исследователя (Д.Н. Андреев и Ю.А. Кучерявый) независимо друг от друга занимались экстракцией данных, используя стандартизированные формы. Анализировались год публикации, страна, общий размер выборки в группах с МК, общий размер выборки групп контроля, общая частота ПЯ в группах, а также частота развития диареи, вздутия живота и горечи во рту в течение 1 и 2-й недели. Любые разногласия разрешались консенсусом.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 19.7.1 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Сравнительная частота развития ПЯ

Рис. 1. Динамика назначения антибактериальных препаратов в РФ (2000–2015 гг.) [3].



Таблица 1. Исследования, включенные в метаанализ

Авторы исследования, год	Страна	Популяция пациентов; пероральная АБТ, длительность	Число пациентов в группах с МК, n	Число пациентов в группах сравнения, n
E. Nista и соавт., 2006 [16]	Италия	<i>H. pylori</i> -инфицированные пациенты; амоксициллин и кларитромицин, 7 дней	18	12
Л.И. Буторова и соавт., 2013 [17]	Россия	<i>H. pylori</i> -инфицированные пациенты; амоксициллин и кларитромицин, 14 дней	60	55
С.С. Леденцова и соавт., 2018 [18]	Россия	Пациенты с акне; доксициклин, 8 нед	30	30
Т.А. Ильчишина, 2019 [19]	Россия	<i>H. pylori</i> -инфицированные пациенты; амоксициллин и кларитромицин, 14 дней	50	48
Т. Свиридова и соавт., 2019 [20]	Россия	<i>H. pylori</i> -инфицированные пациенты; амоксициллин и кларитромицин, 14 дней	40	40
И. Сарвилина и соавт., 2019 [21]	Россия	Пациентки с ВЗОМТ; амоксициллин/клавуланат и доксициклин, 14 дней	199	218
А.В. Воронцова и соавт., 2019 [22]	Россия	Пациентки с ВЗОМТ; амоксициллин/клавуланат, 10 дней, и джозамицин, 10 дней	100	100
Е.В. Доманова, 2019 [23]	Россия	Пациентки с ВЗОМТ; амоксициллин/клавуланат, 14 дней, и азитромицин на 1 и 8-й день терапии	30	30
М.Д. Ардатская и соавт., 2020 [24]	Россия	<i>H. pylori</i> -инфицированные пациенты; амоксициллин и кларитромицин, 14 дней	173	176

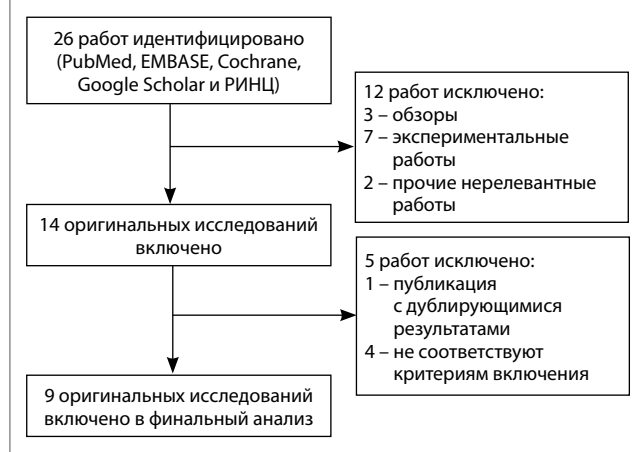
Примечание. ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза.

Таблица 2. Результаты метаанализа

Анализ	Включенные в анализ исследования, n	ОШ (95% ДИ)	p	Гетерогенность, I ² , %
Общая частота ПЯ со стороны ЖКТ	4	0,424 (0,218–0,824)	0,011	65,35
Диарея (1-я неделя)	6	0,228 (0,103–0,507)	<0,001	0
Диарея (2-я неделя)	7	0,141 (0,0732–0,271)	<0,001	0
Вздутие живота (1-я неделя)	7	0,392 (0,180–0,854)	0,018	79,72
Вздутие живота (2-я неделя)	6	0,136 (0,0480–0,384)	<0,001	80,92
Горечь во рту (1-я неделя)	4	0,519 (0,240–1,125)	0,097 (ns)	69,72
Горечь во рту (2-я неделя)	4	0,284 (0,115–0,700)	0,006	71,51

Примечание: ns – статистически не значимо.

Рис. 2. CONSORT-диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований.



представлена в виде ОШ и 95% ДИ. Гетерогенность между различными работами оценивалась при помощи Cochrane's Q-критерия и I²-критерия. При результатах $p < 0,05$ и $I^2 > 50$ констатировалось наличие существенной гетерогенности. Вероятность наличия публикационного смещения оценивалась при помощи расчета теста регрессии Эггера.

Результаты

Поиск исследований. Поиск по электронным базам данных выявил 26 исследований для последующего анализа.

Из них 12 работ было исключено, так как они не являлись оригинальными (3 – обзоры; 7 – экспериментальные исследования; 2 – прочие нерелевантные работы). Отобранные 14 исследований детально анализировались на соответствие критериям включения и наличие дублирующихся данных, после чего 5 работ было исключено (рис. 2). В итоге 9 оригинальных исследований было включено в настоящий метаанализ (табл. 1) [16–24].

Характеристика отобранных исследований. В итоговый анализ было включено 9 исследований (1409 пациентов: 700 – в группах с МК, 709 – в группах сравнения), выполненных в Италии (n=1) [16] и России (n=8) [17–24]. Пять работ было проведено на популяции *H. pylori*-инфицированных пациентов с использованием амоксициллина и кларитромицина (длительностью 7–14 дней) [16, 17, 19, 20, 24], в 3 работах назначалась АБТ пациенткам с воспалительными заболеваниями органов малого таза (длительностью от 10 дней) [21–23], в 1 работе назначался доксициклин для терапии пациентов с акне (длительностью 8 нед) [18].

Оценка профиля безопасности между группами. Мета-анализ показал, что добавление МК в схемы АБТ способствует достоверной регрессии общей частоты ПЯ со стороны ЖКТ (ОШ 0,424, 95% ДИ 0,218–0,824), частоты развития диареи на 1-й (ОШ 0,228, 95% ДИ 0,103–0,507) и 2-й неделе (ОШ 0,141, 95% ДИ 0,0732–0,271), вздутия живота на 1-й (ОШ 0,392, 95% ДИ 0,180–0,854) и 2-й неделе (ОШ 0,136, 95% ДИ 0,0480–0,384), горечи во рту на 2-й неделе (ОШ 0,284, 95% ДИ 0,115–0,700); табл. 2. Минимальный уровень гетерогенности между включенными исследованиями при оценке влияния МК на диарею (I²=0%) свидетельствует о крайней однородности результатов.

Вероятность наличия публикационного смещения для каждого анализа была оценена при помощи расчета теста регрессии Эггера. Значимое публикационное смещение было исключено для всех анализов, кроме расчета частоты развития диареи в течение 2-й недели лечения ($p=0,0424$).

Обсуждение

На сегодняшний день АБТ является базой лечения острых и хронических инфекционных заболеваний различной локализации [1]. Вместе с тем широкое применение антибиотиков в амбулаторной практике и стационаре сопряжено с повышенным риском развития ПЯ у пациентов, особенно со стороны ЖКТ [6, 7]. Одним из ключевых механизмов развития диареи и ассоциированных проявлений (вздутие и дискомфорт в животе, флатуленция) на фоне АБТ является снижение количества и видового разнообразия бактерий, образующих МК, – бутиратпродуцирующих бактерий [25, 26]. Это обуславливает актуальность изучения препаратов МК в целях снижения риска формирования ПЯ, индуцированных АБТ.

Проведенный нами метаанализ, объединивший результаты 9 контролируемых исследований (1409 пациентов с инфекционной патологией), продемонстрировал, что добавление МК в схемы АБТ способствует достоверной регрессии общей частоты ПЯ со стороны ЖКТ (ОШ 0,424, 95% ДИ 0,218–0,824), частоты развития диареи на 1-й (ОШ 0,228, 95% ДИ 0,103–0,507) и 2-й неделе (ОШ 0,141, 95% ДИ 0,0732–0,271), вздутия живота на 1-й (ОШ 0,392, 95% ДИ 0,180–0,854) и 2-й неделе (ОШ 0,136, 95% ДИ 0,0480–0,384), горечи во рту на 2-й неделе (ОШ 0,284, 95% ДИ 0,115–0,700).

Отдельно стоит отметить, что во всех исследованиях, включенных в данный метаанализ, в качестве препарата МК использовался Закофальк (Др. Фальк Фарма ГмбХ, Германия). Активность МК в препарате Закофальк усиливается присутствием инулина, который обладает способностью стимулировать рост физиологической кишечной флоры и вносит свой вклад в эндогенную продукцию МК [27]. Такое взаимное потенцирование пребиотических эффектов особенно актуально, учитывая тот факт, что АБТ приводит к дисбиотическим изменениям микробиома кишечника, уменьшая абсолютное количество представителей *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, а также бутиратпродуцирующих микроорганизмов, что продемонстрировано на популяциях пациентов, получавших эрадикационную терапию инфекции *H. pylori* [8, 9].

В метаанализе имеется несколько недостатков. В частности, включенные в анализ контролируемые исследования были проведены только в двух странах (Италия и Россия). Помимо этого, имеется гетерогенность между включенными исследованиями, заключающаяся в различной длительности применения антибиотиков и различных демографических характеристиках пациентов в анализируемых работах.

Заключение

Таким образом, настоящий метаанализ продемонстрировал, что включение МК в схемы АБТ способствует значимому снижению частоты ПЯ (диарея, вздутие живота, горечь во рту).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

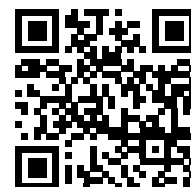
Литература/References

1. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(2):156-67. DOI:10.4065/mcp.2010.0639
2. Mohsen S, Dickinson JA, Somayaji R. Update on the adverse effects of antimicrobial therapies in community practice. *Can Fam Physician.* 2020;66(9):651-9.
3. The Center for Disease, Dynamics Economics & Policy. Resistance Map: Antibiotic resistance. 2021. Available at: <https://resistancemap.cddep.org/AntibioticUse.php>. Accessed: 19.05.2021.
4. Grau S, Echeverria-Esnal D, Gómez-Zorrilla S, et al. Evolution of Antimicrobial Consumption During the First Wave of COVID-19 Pandemic. *Antibiotics.* 2021;10(2):132. DOI:10.3390/antibiotics10020132
5. Lucien MA, Canarie MF, Kilgore PE, et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int J Infect Dis.* 2021;104:250-4. DOI:10.1016/j.ijid.2020.12.087
6. Allison MG, Heil EL, Hayes BD. Appropriate Antibiotic Therapy. *Emerg Med Clin North Am.* 2017;35(1):25-42. DOI:10.1016/j.emc.2016.08.003
7. Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota – a systematic review. *J Infect.* 2019;79(6):471-89. DOI:10.1016/j.jinf.2019.10.008
8. Myllyluoma E, Ahlroos T, Veijola L, et al. Effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment and probiotic supplementation on intestinal microbiota. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;29(1):66-72. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2006.08.034
9. Ye Q, Shao X, Shen R, et al. Changes in the human gut microbiota composition caused by *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2020:e12713. DOI:10.1111/hel.12713
10. McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol.* 2008;3(5):563-78. DOI:10.2217/17460913.3.5.563.
11. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell.* 2016;165(6):1332-45. DOI:10.1016/j.cell.2016.05.041

12. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol.* 2017;19(1):29-41. DOI:10.1111/1462-2920.13589
13. Leonel AJ, Alvarez-Leite JL. Butyrate: implications for intestinal function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15(5):474-9. DOI:10.1097/MCO.0b013e32835665fa
14. Cushing K, Alvarado DM, Ciorba MA. Butyrate and Mucosal Inflammation: New Scientific Evidence Supports Clinical Observation. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015;6(8):e108. DOI:10.1038/ctg.2015.34
15. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Эффективность включения масляной кислоты в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: метаанализ контролируемых исследований. *Терапевтический архив.* 2021;93(2):158-63 [Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Maev IV. Efficacy of butyric acid inclusion in eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of controlled trials. *Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(2):158-63 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.02.200608
16. Nista EC, Candelli M, Finizio R, et al. Effect of butyric acid and inulin supplementation on side effects of anti-*H. pylori* therapy: Preliminary data. *Dig Liver Dis.* 2006;38(5):S72. DOI:10.1016/S1590-8658(06)80187-8
17. Буторова Л.И., Плавник Т.А., Кадникова Н.Г., Рекель С.Р. Значение дисбиотических нарушений толстой кишки в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны. Роль пребиотиков в повышении эффективности антихеликобактерной терапии. *Лечащий врач.* 2013;3:92-6 [Butorova LI, Plavnik TA, Kadnikova NG, Rekel SR. The importance of dysbiotic disorders of the colon in the pathogenesis of *Helicobacter pylori*-associated diseases of the gastroduodenal zone. The role of prebiotics in increasing the effectiveness of anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Lechaschi Vrach Journal.* 2013;3:92-6 (in Russian)].
18. Леденцова С.С., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Возможности повышения эффективности и переносимости антимикробной терапии акне в стандартных схемах лечения. *Лечащий врач.* 2018;5:41-6 [Ledentsova SS, Seliverstov PV, Sitkin SI, Radchenko VG. Vozmozhnosti povysheniia effektivnosti i perenosimosti antimikrobnai terapii akne v standartnykh skhemakh lecheniia. *Lechaschi Vrach Journal.* 2018;5:41-6 (in Russian)].
19. Ильчишина Т.А. Комплаенс при эрадикации *Helicobacter pylori*: современные подходы к повышению приверженности и результаты собственного исследования. *Лечащий врач.* 2019;5:71-5 [Ilchishina TA. Compliance with the eradication of *helicobacter pylori*: modern approaches to increasing commitment and the results of our own research. *Lechaschi Vrach Journal.* 2019;5:71-5 (in Russian)].
20. Свиридова Т., Алексеев Н., Ольховик И., Астахова А. Роль масляной кислоты и инулина в повышении эффективности и переносимости эрадикационной терапии. *Врач.* 2019;5:40-6 [Sviridova T, Alekseev N, Olkhovik I, Astakhova A. The role of butyric acid and inulin in increasing the effectiveness and tolerance of eradication therapy. *Doctor.* 2019;5:40-6 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2019-05-07
21. Сарвилина И., Касабова Н., Рыбинская Н., и др. Оценка эффективности, безопасности и приверженности оптимизированному режиму антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. *Врач.* 2019;30(10):53-9 [Sarvilina I, Kasabova N, Rybinskaia N, et al. Otsenka effektivnosti, bezopasnosti i priverzhennosti optimizirovannomu rezhimu antimikrobnai terapii vospalitel'nykh zabolevanii organov malogo taza. *Vrach.* 2019;30(10):53-9 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2019-10-11
22. Воронцова А.В., Звучайный М.А., Зверева К.Г., и др. Пути повышения переносимости и приверженности антибактериальной терапии воспалительных заболеваний в амбулаторной практике акушера-гинеколога. *Лечащий врач.* 2019;12. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2019/12/15437450>. Ссылка активна на 19.05.2021 [Vorontsova AV, Zvuchainyi MA, Zvereva KG, et al. Puti povysheniia perenosimosti i priverzhennosti antibakterial'noi terapii vospalitel'nykh zabolevanii v ambulatortnoi praktike akushera-ginekologa. *Lechaschi Vrach Journal.* 2019;12. Available at: <https://www.lvrach.ru/2019/12/15437450>. Accessed: 19.05.2021 (in Russian)].
23. Доманова Е.В. Возможности повышения эффективности и переносимости антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза в практике амбулаторного акушера-гинеколога. *Лечащий врач.* 2019;4. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2019/04/15437268>. Ссылка активна на 19.05.2021 [Domanova EV. Vozmozhnosti povysheniia effektivnosti i perenosimosti antimikrobnai terapii vospalitel'nykh zabolevanii organov malogo taza v praktike ambulatortnogo akushera-ginekologa. *Lechaschi Vrach Journal.* 2019;4. Accessed: 19.05.2021 (in Russian)].
24. Ардатовская М.Д., Топчий Т.Б., Буторова Л.И., и др. Повышение эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*: фокус на приверженность пациентов и безопасность лечения. *Лечащий врач.* 2020;23(11):52-8 [Ardatskaia MD, Topchii TB, Butorova LI, et al. Povyshenie effektivnosti eradikatsionnoi terapii H. pylori: fokus na priverzhennost' patients i bezopasnost' lecheniia. *Lechaschi Vrach Journal.* 2020;23(11):52-8 (in Russian)]. DOI:10.26295/OS.2020.31.57.011
25. Буторова Л.И., Ардатовская М.Д., Осадчук М.А., и др. Сравнение клинико-метаболической эффективности пре- и пробиотиков при проведении оптимизированных протоколов эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив.* 2020;92(4):64-9 [Butorova LI, Ardatskaya MD, Osadchuk MA, et al. Comparison of clinical-metabolic efficacy of pre- and probiotics in the conducted optimized protocols of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(4):64-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.04.000647
26. Li L, Zhou X, Xiao S, et al. The Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on the Gastrointestinal Microbiota in Patients with Duodenal Ulcer. *J Gastrointest Liver Dis.* 2016;25(2):139-46. DOI:10.15403/jgld.2014.1121.252.hpe
27. Fu X, Liu X, Zhu C, et al. Nondigestible carbohydrates, butyrate, and butyrate-producing bacteria. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(Suppl. 1):S130-52. DOI:10.1080/10408398.2018.1542587

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.06.2021



OMNIDOCTOR.RU