

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
 214019, г. Смоленск, а/я 5.
 Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

Содержание

Болезни и возбудители

- Гостев В.В., Сулян О.С., Павлова П.А., Нестерова Е.В., Калиногорская О.С., Чулкова П.С., Трофимова Н.Н., Агеевец В.А., Агеевец И.В., Сидоренко С.В.
- 116** Геномная характеристика *mecA*-положительных *Staphylococcus aureus* ST59, проявляющих чувствительность к оксациллину
- Носов Н.Ю., Образцова О.А., Катунин Г.Л., Плахова К.И., Соломка В.С.
- 123** Филогенез и антибиотикорезистентность *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*
- Сацук А.В., Солопова Г.Г., Плоскирева А.А., Акимкин В.Г.
- 131** Систематический обзор серопревалентности маркеров гепатита В, С и ВИЧ среди пациентов онкогематологического профиля
- Тряпышко А.А., Дехнич Н.Н.
- 142** Комбинация гастропротекторов и пробиотиков в эрадикации инфекции *H. pylori*: результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования

Антимикробные препараты

- Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Кулешов В.Г., Васильева И.С., Куркова А.А., Бочанова Е.Н., Елохина Е.В., Попов Д.А., Портнягина У.С., Решетько О.В., Сычев И.Н., Шегимова В.Д., Дрогашевская Д.В., Чеснокова М.С. и российская рабочая группа проекта Global PPS
- 150** Одномоментное многоцентровое исследование использования антимикробных препаратов в российских стационарах: результаты проекта Global-PPS 2021
- Клабукова Д.Л., Титова А.Р., Крысанов И.С., Поливанов В.А., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю.
- 159** Анализ летальных случаев при применении цефтриаксона по данным национальной базы спонтанных сообщений
- Ортенберг Э.А.
- 165** Перспективные антимикотики для терапии инвазивных грибковых инфекций (краткий обзор литературы)
- Петрушин М.А., Мельниченко П.И., Власов П.А., Никифоров И.С., Кудряшова Е.А., Глущенко И.А.
- 171** Особенности проведения антибактериальной терапии у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, получающих вено-венозную экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО)

Антибиотикорезистентность

- Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Сухорукова М.В., Козлов Р.С.
- 179** Системная оценка результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам в медицинских организациях Российской Федерации
- Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Чеботарь И.В.
- 187** Хромосомные гены *ESKAPE*-патогенов, мутации в которых индуцируют антибиотикорезистентность

Опыт работы

- Попов Д.А., Осокина Р.А., Вострикова Т.Ю.
- 202** Носительство *K. pneumoniae* и молекулярная структура продуцируемых ими карбапенемаз у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца
- Кондратенко О.В., Зубова К.В.
- 211** Распределение значений минимальных подавляющих концентраций антибактериальных препаратов в отношении представителей порядка *Flavobacteriales*, выделенных из респираторных образцов от пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации

DOI: 10.36488/cmasc.2023.2.142-149

Оригинальная статья

Комбинация гастропротекторов и пробиотиков в эрадикации инфекции *H. pylori*: результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования

Тряпышко А.А., Дехнич Н.Н.

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Наталья Николаевна Дехнич
Эл. почта: n.dekhnich@mail.ru

Ключевые слова: *H. pylori*, эрадикация, висмута трикалия дицитрат, метилметионинсульфония хлорид, пробиотики.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Соответствие принципам этики: все участники исследования подписывали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Цель. Сравнить эффективность и безопасность 14-дневной стандартной тройной эрадикационной терапии с добавлением метилметионинсульфония хлорида и пробиотического комплекса и 14-дневной стандартной тройной терапии, усиленной висмутом трикалия дицитратом и пробиотическим комплексом, в проспективном сравнительном рандомизированном клиническом исследовании.

Материалы и методы. В исследование включено 70 пациентов с подтвержденной инфекцией *H. pylori*. Больные первой группы ($n = 35$) принимали эзомепразол (20 мг 2 р/сут), кларитромицин (500 мг 2 р/сут), амоксициллин (1000 мг 2 р/сут) в течение 14 дней, метилметионинсульфония хлорид (300 мг 1 р/сут) в течение месяца, пробиотический комплекс: бифидобактерии (*B. longum* CBT BG7, *B. lactis* CBT BL3, *B. bifidum* CBT BF3), лактобактерии (*L. acidophilus* CBT LA1, *L. rhamnosus* CBT LR5) и *Streptococcus thermophilus* CBT ST3 1 капсула 1 раз в сутки в течение месяца. Пациенты второй группы ($n = 35$) принимали эзомепразол (20 мг 2 р/сут), кларитромицин (500 мг 2 р/сут), амоксициллин (1000 мг 2 р/сут), висмута трикалия дицитрат (250 мг 2 р/сут) в течение 14 дней, пробиотический комплекс: живые бифидобактерии (*Bifidobacterium longum* CBT BG7, *Bifidobacterium lactis* CBT BL3, *Bifidobacterium bifidum* CBT BF3), живые лактобактерии (*Lactobacillus acidophilus* CBT LA1, *Lactobacillus rhamnosus* CBT LR5), живые молочнокислые микроорганизмы (*Streptococcus thermophilus* CBT ST3) 1 капсула 1 р/сут в течение 1 месяца. Оценка успешности эрадикации *H. pylori* проводилась путем определения антигена *H. pylori* в кале иммунохроматографическим методом.

Результаты. По результатам ИТ-анализа, частота эрадикации *H. pylori* у пациентов первой и второй групп составила 77,1% и 88,6% ($p = 0,205$); по данным РР-анализа – 81,8% и 96,9% ($p = 0,051$) соответственно. Нежелательные реакции возникали у 34,3% пациентов первой и у 34,3% пациентов второй группы ($p = 1$).

Выводы. 14-дневная стандартная тройная терапия, усиленная висмутом трикалия дицитратом и пробиотическим комплексом, демонстрирует максимальную эффективность и высокий профиль безопасности, в связи с чем может быть рекомендована в качестве терапии первой линии инфекции *H. pylori* у взрослых.

Original Article

Combination of gastroprotectors and probiotics in the eradication of *H. pylori* infection: results of a randomized comparative clinical trial

Тряпышко А.А., Дехнич Н.Н.

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Contacts:

Natalia N. Dekhnich
E-mail: n.dekhnich@mail.ru

Key words: *H. pylori*, eradication, methylmethionine sulfonium chloride, probiotics.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Ethical compliance: all study participants signed an informed consent form. The study has been approved by the local ethics committee.

Objective. To compare efficacy and safety of 14-day triple eradication therapy with the addition of methylmethionine sulfonium chloride and a probiotic complex and 14-day triple eradication therapy boosted with bismuth tripotassium dicitrate and a probiotic complex in a prospective comparative randomized clinical trial.

Materials and methods. A total of 70 patients with confirmed *H. pylori* infection were enrolled into the study. The first group ($n = 35$) received esomeprazole 20 mg 2 bid, clarithromycin 500 mg bid and amoxicillin 1000 mg bid for 14 days, methylmethionine sulfonium chloride 300 mg once a day for 1 month, probiotic complex (bifidobacteria [*Bifidobacterium longum* CBT BG7, *Bifidobacterium lactis* CBT BL3, *Bifidobacterium bifidum* CBT BF3], lactobacilli [*Lactobacillus acidophilus* CBT LA1, *Lactobacillus rhamnosus* CBT LR5], *Streptococcus thermophilus* CBT ST3) 1 capsule once a day for 1 month. The second group ($n = 35$) received esomeprazole 20 mg 2 bid, clarithromycin 500 mg 2 bid, amoxicillin 1000 mg 2 bid and bismuth tripotassium dicitrate 240 mg 2 bid for 14 days, probiotic complex (bifidobacteria [*Bifidobacterium longum* CBT BG7, *Bifidobacterium lactis* CBT BL3, *Bifidobacterium bifidum* CBT BF3], lactobacilli [*Lactobacillus acidophilus* CBT LA1, *Lactobacillus rhamnosus* CBT LR5], *Streptococcus thermophilus* CBT ST3) 1 capsule once a day for 1 month. Eradication of *H. pylori* was assessed using stool antigen test.

Тряпышко А.А., Дехнич Н.Н.

Results. Eradication rates for the first and second groups in the intent-to-treat (ITT) population were 77.1% and 88.6% ($p = 0.205$), respectively. In the per-protocol (PP) population, eradication rates were 81.8% and 96.9% ($p = 0.051$), respectively. Adverse events were reported in 34.3% of patients in the first group and 34.3% of patients in the second group ($p = 1$).

Conclusions. 14-day standard triple therapy boosted with bismuth tripotassium dicitrate and a probiotic complex demonstrates high efficacy and safety profile, and therefore can be recommended as first-line therapy for *H. pylori* infection in adults.

Введение

В настоящее время в Российской Федерации (РФ) сохраняется высокая распространенность инфекции *H. pylori*. В зависимости от региона, распространенность инфекции варьируется от 65% до 91,7% [1–3]. Причем, среди медицинских работников в Москве и Казани *H. pylori* обнаруживается у 54,9% [4]. Инфекция *H. pylori* приводит к развитию язвенной болезни, атрофического гастрита, кишечной метаплазии и рака желудка [5]. Эрадикация *H. pylori* может вызвать регресс атрофии желудка и в некоторой степени кишечной метаплазии, а также у части пациентов остановить прогрессирование хронического атрофического гастрита до рака. Исходя из этого, в случае выявления инфекции *H. pylori* эрадикация должна быть проведена в обязательном порядке. Согласно мировым представлениям, в регионах с резистентностью *H. pylori* к кларитромицину менее 15% случаев в качестве схемы первой линии рекомендуется стандартная тройная терапия, которая включает в себя ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин и амоксициллин [6, 7]. За последнее время согласно опубликованным данным, в регионах РФ, за исключением Санкт-Петербурга, резистентность к кларитромицину не превышает 15% [8]. При этом эффективность стандартной терапии в РФ не превышает 90% [9–12]. Эрадикационная схема считается неприемлемой, если частота эрадикации *H. pylori* составляет менее 85%, приемлемой – 85–89%, хорошей – > 90% и отличной – > 95% [13]. Для повышения эффективности антихеликобактерной терапии разработаны меры в виде удвоения дозы ИПП, увеличения продолжительности лечения до 14 дней, добавления препаратов висмута, или ребамипида и пробиотиков к схеме эрадикации [6]. Возникновение нежелательных побочных реакций и, как следствие, отказ от лечения – одна из проблем достижения успешного результата лечения. Наиболее часто возникают: диарея, тошнота, рвота, метеоризм и абдоминальная боль [7]. Есть данные, что добавление пробиотиков к схемам эрадикации увеличивает эффективность на 9,9% и снижает частоту нежелательных реакций на 20,1%. Установлено, что *H. pylori* способен проникать в субэпителиальный слой и сохраняться там в жизнеспособном или разрушенном состоянии, а также *H. pylori* может проникать в слизистую оболочку с формированием вакуолей, что может затруднять успешную эрадикацию и приводить к рецидивам инфекции в связи с тем, что антибиотики плохо проникают внутрь вакуоли [14]. Поэтому, для успешной эрадикации необходим поиск препаратов, оказывающих дополнительное действие на уровне слизистой оболочки желудка. На сегодняш-

ний день существует небольшое количество цитопротективных препаратов – ребамипид, препараты висмута и метилметионинсульфония хлорид. Помимо цитопротективного действия, препараты висмута обладают анти-*H. pylori* эффектом [15]. Метилметионинсульфония хлорид стимулирует выработку муцина клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что способствует повышению ее защитной функции от агрессивных факторов внутренней и внешней среды и активизирует процессы восстановления клеток гастродуоденальной слизистой оболочки за счет непосредственной регенерации эпителиоцитов желудка и двенадцатиперстной кишки [16]. Усиление слизистого барьера желудка может повышать эффективность эрадикационной терапии и снижать частоту нежелательных реакций.

Цель исследования – сравнить эффективность и безопасность 14-дневной стандартной тройной эрадикационной терапии с добавлением метилметионинсульфония хлорида и пробиотического комплекса и 14-дневной стандартной тройной терапии, усиленной висмутом трикалия дидитратом и пробиотическим комплексом, в проспективном сравнительном рандомизированном клиническом исследовании.

Материалы и методы

В клиническое исследование с 2020 по 2023 г. было включено 70 пациентов старше 18 лет с подтвержденной инфекцией *H. pylori*. Проведение исследования одобрено Этическим Комитетом при ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 2 от 02.11.2020 г.). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Больные были рандомизированы на две группы с использованием независимой последовательности рандомизации пациентов с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной с помощью пакета «randPack» (версия 1.34.0) для языка программирования Microsoft R Open v. 3.5.1. Пациенты первой группы (35 человек) принимали эзомепразол (Эманера, KRKA, Словения) 20 мг 2 раза в сутки за 30 минут до еды, кларитромицин (Кладид, AbbVie, S.r.l., Италия) 500 мг 2 раза в сутки до еды и амоксициллин (Флемоксин солютаб, Astellas Pharma Europe, B.V., Нидерланды) 1000 мг 2 раза в сутки после еды в течение 14 дней, метилметионинсульфония хлорид (Гастрарекс, Юнифарм, США) 300 мг 1 раз в сутки в обед во время еды в течение месяца,

пробиотический комплекс (бифидобактерии [*B. longum* CBT BG7, *B. lactis* CBT BL3, *B. bifidum* CBT BF3], лактобактерии [*L. acidophilus* CBT LA1, *L. rhamnosus* CBT LR5] и *Streptococcus thermophilus* CBT ST3, Необиотик лактобаланс, Юнифарм, США) 1 капсула 1 раз в сутки в обед во время еды в течение месяца. Пациенты второй группы (35 человек) принимали эзомепразол (Эманера, KRKA, Словения) 20 мг 2 раза в сутки за 30 минут до еды, кларитромицин (Клацид, AbbVie, S.r.l., Италия) 500 мг 2 раза в сутки до еды, амоксициллин (Флемоксин солютаб, Astellas Pharma Europe, B.V., Нидерланды) 1000 мг 2 раза в сутки после еды и висмута трикалия дицитрат (Де-нол, Astellas Pharma Europe, B.V., Нидерланды) 240 мг 2 раза в сутки за 60 минут до еды в течение 14 дней, пробиотический комплекс (бифидобактерии [*B. longum* CBT BG7, *B. lactis* CBT BL3, *B. bifidum* CBT BF3], лактобактерии [*L. acidophilus* CBT LA1, *L. rhamnosus* CBT LR5] и *Streptococcus thermophilus* CBT ST3, Необиотик лактобаланс, Юнифарм, США) 1 капсула 1 раз в сутки в обед во время еды в течение 1 месяца.

После рандомизации у пациентов регистрировались жалобы, анамнез заболевания, демографические данные, информация о сопутствующей терапии и предшествующей антимикробной терапии; проводилось физикальное исследование с оценкой основных физиологических показателей. Полученные данные вносились в специально разработанную индивидуальную регистрационную карту. На протяжении всего исследования для каждого пациента предусматривалось 3 визита и 14 телефонных звонков. Проводилась оценка переносимости, приверженности к терапии, качество жизни, клиническая эффективность и успешность эрадикации *H. pylori*. Клиническая эффективность оценивалась по исчезновению диспепсических жалоб на момент окончания антигеликобактерной терапии и через 2 месяца после начала лечения. Приверженность к терапии оценивалась ежедневно в период лечения с использованием шкалы комплаентности Мориски-Грин по телефону. Качество жизни оценивалось с использованием опросника SF-36 в день включения пациента в исследование, и не менее чем через 1 месяц после окончания лечения. Выраженность симптомов диспепсии оценивалось с помощью модифицированной шкалы Глазго в день включения пациента в исследование, на следующий день после завершения приема антибактериальных препаратов и через 2 месяца после начала лечения [17]. Оценка наличия диареи и ее тяжести оценивалась с помощью специально разработанного опросника по определению тяжести и продолжительности диареи на следующий день после завершения приема антибактериальных препаратов и через 2 месяца после начала лечения [18]. Оценка кишечной микробиоты в группе 14-дневной стандартной тройной терапии с добавлением метилметионинсульфония хлорида и пробиотического комплекса, проводилась с помощью посева кала до лечения и через 4 недели после лечения. За нормальные значения содержания кишечных бактерий приняты: *Bifidobacterium* spp. от 1×10^9 до 1×10^{10} , *Lactobacillus* spp. 1×10^7 до 1×10^8 , *E. coli* типичные 1×10^7 до 1×10^8 , *Enterococcus* spp. 1×10^5 до 1×10^8 ,

Clostridium spp. менее 10^5 . Нежелательные реакции оценивались ежедневно по телефону в период проводимой терапии. Эффективность эрадикации *H. pylori* оценивалась путем определения антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом с использованием One-Step *H. pylori* Fecal Antigen Assay (Novamed, Израиль) не ранее чем через 4 недели после окончания курса антигеликобактерной терапии и препаратов висмута, либо после окончания лечения любыми антибиотиками или антисекреторными средствами сопутствующих заболеваний [19].

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

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета «RStudio» (версия 1.1.353) для языка программирования Microsoft R Open v. 3.5.1. Для описания непрерывных переменных, распределение которых значимо не отличалось от нормального, использовались минимальное (Min), максимальное (Max), среднее арифметическое (M) значения, стандартное отклонение (SD). Если распределение непрерывных переменных значимо отличалось от нормального, то использовались минимальное (Min), максимальное (Max) значения, медиана (Me), первый и третий квартили (Q1 и Q3). Проверка гипотезы о согласии распределения изучаемого показателя с нормальным осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для описания категориальных переменных использовались абсолютная (n) и относительная (%) частоты. Для сравнения непрерывных переменных между независимыми группами в случае согласия распределения с нормальным законом использовался критерий Стьюдента. В случае статистически значимого отличия распределения от нормального закона использовался критерий Манна – Уитни. Для сравнения непрерывных переменных между связанными выборками в случае согласия распределения с нормальным законом использовался критерий Стьюдента для парных выборок. В случае статистически значимого отличия распределения от нормального закона использовался критерий знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок. Проверка гипотез об отсутствии значимых различий между долями осуществлялось при помощи критерия хи-квадрат. Для этого исходные данные приводились к таблицам сопряженности формата 2×2 . При проверке статистических гипотез использовался уровень значимости $\alpha = 0,05$.

Результаты

Общие и демографические данные

В исследовании приняло участие 70 пациентов в возрасте от 19 до 72 лет. Средний возраст пациентов составил $48,67 \pm 11,99$, медиана возраста – 48,5 (41; 58) лет.

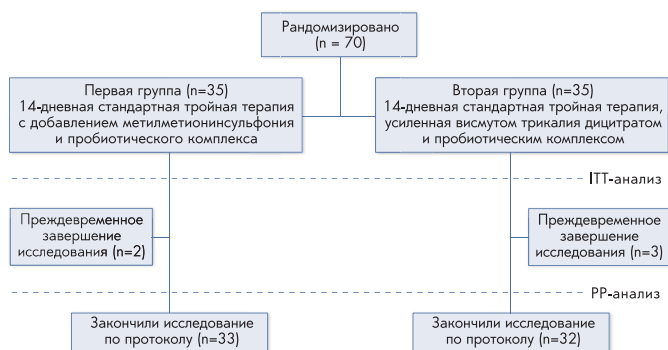


Рисунок 1. Блок-схема исследования

Пациенты были рандомизированы в две группы: первая группа получала 14-дневную стандартную тройную терапию с добавлением метилметионинсульфония хлорида и пробиотического комплекса (n = 35), вторая группа – 14-дневную стандартную тройную терапию, усиленную висмутом трикалия дицитратом и пробиотическим комплексом (n = 35). Преждевременно закончили исследование из-за развития нежелательных реакций 2 пациента в первой группе и 1 пациент во второй группе. Из-за низкой комплаентности дополнительно были исключены из исследования 2 пациента из второй группы. Согласно протоколу, исследование полностью завершили 33 пациента первой группы и 32 пациента второй группы, которые были включены в РР-анализ (Рисунок 1).

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

У всех больных отмечались симптомы диспепсии. По результатам эндоскопического исследования, в первой группе самой частой патологией был установлен эрозивный гастрит у 25,7% (n = 9). Поверхностный гастрит был выявлен у 22,9% (n = 8) пациентов, атрофический гастрит в 5,7% (n = 2) случаев. При отказе от проведения эзофагодуоденоскопии выставлялся клинический диагноз «диспепсия неуточненная». Диспепсия неуточненная была установлена у 51,4% (n = 18) пациентов. Во второй группе самой частой эндоскопической патологией явился поверхностный гастрит – 37,1% (n = 13). Эрозивный гастрит определялся у 20% (n = 7) пациентов, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки – 11,4% (n = 4), язвенная болезнь желудка – 5,7% (n = 2), атрофический гастрит – 5,7% (n = 2). Диспепсия неуточненная была установлена у 28,6% (n = 10) пациентов.

В первой группе медиана индекса массы тела (ИМТ) составила 24 [22; 29,5] кг/м², во второй – 28,7 [22,9; 29,65]. Курящих пациентов в первой группе было 14,3% (n = 5), во второй 22,9% (n = 8). Статистически значимых различий между группами по демографическим характеристикам, ИМТ, курению и симптомам со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта не было выявлено (p > 0,05). Во второй группе язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки встречалась статистически значимо чаще, чем в первой группе (p = 0,04) (Таблица 1).

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

Показатель	Первая группа (n = 35)	Вторая группа (n = 35)	p
Пол, n (%)			0,474
Мужчины	16 (45,7%)	19 (54,3%)	
Женщины	19 (54,3%)	16 (45,7%)	
Возраст M ± SD, лет	48,69±14,84	49,09±8,64	
Возраст Me [Q1; Q3], лет	49 [39; 62]	48 [43; 55]	0,773
Возраст (Min), лет	19	30	
Возраст (Max), лет	72	65	
ИМТ M ± SD, кг/м ²	25,71±4,75	26,71±4,61	
ИМТ Me [Q1; Q3], кг/м ²	24,6 [22,9; 27,8]	27 [23; 29,6]	0,213
ИМТ (Min), кг/м ²	18,9	18,6	
ИМТ (Max), кг/м ²	43	38,1	
Курение, n (%)	5 (14,3%)	8 (22,9%)	0,357
Симптомы со стороны верхних отделов пищеварительного тракта, n (%):			
Диспепсия	21 (60%)	23 (65,7%)	0,621
Диспепсия + Изжога	14 (40%)	12 (34,3%)	
Эндоскопические данные, n (%)			
Поверхностный гастрит	8 (22,9%)	13 (37,1%)	0,193
Эрозивный гастрит	9 (25,7%)	7 (20%)	0,570
Язвенная болезнь желудка	–	2 (5,7%)	0,152
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	–	4 (11,4%)	0,040
Атрофический гастрит	2 (5,7%)	2 (5,7%)	1
Диспепсия неуточненная	18 (51,4%)	10 (28,6%)	0,051

Таблица 2. Методы первичной диагностики *H. pylori*

Метод диагностики, n (%)	Первая группа (n = 35)	Вторая группа (n = 35)	p
Гистологический метод	6 (17,14%)	12 (34,29%)	0,101
Серологический метод	24 (68,57%)	18 (51,43%)	0,144
Быстрый уреазный тест	1 (2,9%)	1 (2,9%)	1
Антиген в кале	5 (14,29%)	4 (11,43%)	0,722
¹³ C-уреазный дыхательный тест	1 (2,9%)	1 (2,9%)	0,144
Серологический метод + ¹³ C-уреазный дыхательный тест	1 (2,9%)	–	0,314
Серологический метод + Антиген в кале	1 (2,9%)	–	0,314
Гистологический метод + Антиген в кале	–	1 (2,9%)	0,314

Методы, подтверждающие наличие *H. pylori*

У пациентов подтверждение наличия инфекции *H. pylori* осуществлялось с использованием инвазивных и неинвазивных методов (Таблица 2). Статистически значимых различий в методах первичной диагностики *H. pylori* между группами выявлено не было (p > 0,05).

Сопутствующая и предшествующая антимикробная терапия

При сравнении обеих групп пациентов по особенностям сопутствующей терапии и предшествующей антимикробной терапии, выявлены статистически значимые различия по общему количеству пациентов, принимав-

Таблица 3. Характеристика сопутствующей терапии и предшествующего приема антимикробных препаратов у пациентов, включенных в исследование

	Первая группа (n = 35)	Вторая группа (n = 35)	p
Сопутствующая терапия, n (%)			
НПВП	2 (5,7%)	2 (5,7%)	1
Гипотензивные	4 (11,3%)	7 (20%)	0,325
Статины	1 (2,9%)	3 (8,6%)	0,304
Предшествующий прием антимикробных препаратов, n (%)	3 (8,6%)	10 (28,6%)	0,032
Азитромицин	1 (2,9%)	–	0,314
Цефтриаксон	–	1 (2,8%)	0,314
Амоксициллин	–	2 (5,7%)	0,152
Левифлоксацин	–	1 (2,8%)	0,314
Метронидазол	1 (2,9%)	–	0,314
Стандартная тройная терапия 10 дней	1 (2,9%)	6 (17,4%)	0,047

ших антимикробные препараты ($p < 0,05$). Более трех лет назад стандартную тройную антигеликобактерную терапию в течение 10 дней в первой группе принимало 2,9% пациентов, во второй – 17,4% пациентов ($p = 0,047$) (Таблица 3).

Эффективность эрадикации *H. pylori*

По результатам ИТТ-анализа, частота эрадикации *H. pylori* у пациентов первой группы, получавших 14-дневную стандартную тройную эрадикационную терапию с добавлением метилметионинсульфония хлорида и пробиотического комплекса, и второй группы, получавших 14-дневную стандартную тройную терапию, усиленную висмутом трикалия дицитратом и пробиотическим комплексом, составила 77,1% (27/35; 95% ДИ: 60,98–87,93%) и 88,6% (31/35; 95% ДИ: 74,05–95,46%); по данным РР-анализа – 81,8% (27/33; 95% ДИ: 65,61–91,39%) и 96,9% (31/32; 95% ДИ: 84,26–99,45%) соответственно. Частота эрадикации *H. pylori* во второй группе была выше, чем в первой, по данным ИТТ-анализа и РР-анализа ($p = 0,205$ и $p = 0,051$ соответственно) (Рисунок 2).

Клиническая ремиссия по результатам ИТТ-анализа и РР-анализа была отмечена у 91,4% (32/35; 95% ДИ: 77,62–97,04%) и 93,9% (31/33; 95% ДИ: 80,39–98,32%) пациентов первой группы и 94,3% (33/35; 95% ДИ: 81,39–98,42%) и 90,6% (29/32; 95% ДИ: 75,78–96,76%) пациентов второй группы соответственно. При этом клиническая ремиссия наступала с одинаковой частотой без статистически значимых различий в обеих группах, как по данным ИТТ-анализа, так и РР-анализа ($p = 0,643$ и $p = 0,617$ соответственно). При оценке симптомов диспепсии с помощью модифицированной шкалы Глазго было установлено, что медиана количества баллов до лечения – 5 (3,5; 7) и 5 (3,25; 8), в первой и второй группе соответственно, была статистически значимо больше медианы количества баллов через месяц после приема антимикробных препаратов – 0 (0; 0) и 0 (0; 0), в первой и второй группе соответственно (Таблица 4). Между первой и второй группой

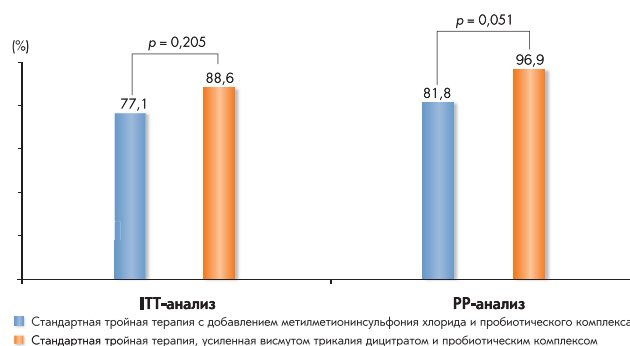


Рисунок 2. Частота эрадикации *H. pylori* после 14-дневной стандартной тройной терапии с добавлением метилметионинсульфония хлорида и пробиотического комплекса и 14-дневной стандартной тройной терапией, усиленной висмутом трикалия дицитратом и пробиотическим комплексом, по данным ИТТ-анализа и РР-анализа

Таблица 4. Характеристика симптомов диспепсии до лечения и после лечения

	До лечения	Через месяц после приема антимикробных препаратов	p
Первая группа (n = 33)			
Me [Q1; Q3], баллов	5 [3,5; 7]	0 [0; 0]	< 0,001
(Min), баллов	2	0	
(Max), баллов	10	4	
Вторая группа (n = 32)			
Me [Q1; Q3], баллов	5 [3,25; 8]	0 [0; 0]	< 0,001
(Min), баллов	0	0	
(Max), баллов	10	6	

по количеству баллов до лечения, сразу после приема антимикробных препаратов и через месяц после приема антимикробных препаратов статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Кишечная микробиота

Статистически значимых изменений количественного состава кишечной микробиоты до и после лечения в группе, получавшей 14-дневную стандартную тройную эрадикационную терапию с добавлением метилметионинсульфония хлорида и пробиотического комплекса, не выявлено ($p > 0,05$). Количество пациентов с нормальным содержанием кишечных бактерий до и после лечения представлено в Таблице 5. После лечения уменьшение количества *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *E. coli* типичных, *Enterococcus* spp. и *Clostridium* spp. зафиксировано у 51,6%, 38,1%, 35,5%, 29% и 16,3% пациентов соответственно (Таблица 6).

Комплаентность и нежелательные побочные реакции

Закончили исследование и приняли более 90% доз препаратов 94,3% (33/35) пациентов из первой группы и 91,4% (32/35) больных из второй группы. Из-за раз-

Таблица 5. Количество пациентов с нормальным содержанием кишечных бактерий

	До лечения (n = 31)	После лечения (n = 31)	P
<i>Bifidobacterium</i> spp.	17 (54,8%)	16 (51,6%)	0,800
<i>Lactobacillus</i> spp.	9 (29%)	8 (25,8%)	0,776
<i>E. coli</i> типичные	21 (67,7%)	19 (61,3%)	0,596
<i>Enterococcus</i> spp.	20 (64,5%)	23 (74,2%)	0,409
<i>Clostridium</i> spp.	31 (100%)	31 (100%)	1

Таблица 6. Количество пациентов с изменением содержания кишечных бактерий после лечения

	Увеличение (n = 31)	Уменьшение (n = 31)	Без изменения (n = 31)
<i>Bifidobacterium</i> spp.	7 (22,6%)	12 (38,1%)	12 (38,1%)
<i>Lactobacillus</i> spp.	5 (16,1%)	16 (51,6%)	10 (32,3%)
<i>E. coli</i> типичные	7 (22,6%)	11 (35,5%)	13 (41,9%)
<i>Enterococcus</i> spp.	9 (29%)	9 (29%)	13 (41,9%)
<i>Clostridium</i> spp.	2 (6,5%)	5 (16,3%)	24 (77,4%)

вития нежелательных реакций досрочно прекратили лечение 2 пациента первой и 1 пациент второй группы ($p = 0,556$). В первой группе причиной досрочного прекращения лечения стали: возникновение брадикардии (2,9%, $n = 1$) и сыпи (2,9%, $n = 1$); во второй группе – головные боли (2,9%, $n = 1$). Дополнительно были исключены из исследования из-за низкой комплаентности 2 пациента первой группы.

Нежелательные реакции были отмечены у 34,3% ($n = 12$) пациентов первой и второй группы. Статистически значимых различий по общему количеству пациентов с нежелательными реакциями не получено ($p > 0,05$). Самой частой нежелательной реакцией явилась горечь во рту. Она возникала с одинаковой частотой в первой и второй группах – 25,7% ($n = 12$). В первой группе возникновение диареи и боли в животе отмечено не было, в то время как во второй группе диарея и боль в животе возникла у 5,7% ($n = 2$) и 2,9% ($n = 1$) соответственно. В одном случае легкая диарея возникла на 3 день терапии и проявлялась в виде изменения стула – тип 7 по Бристольской шкале формы кала 1 раз в день, общей длительностью 5 дней с последующей нормализацией стула. Во втором случае легкая диарея возникла на второй день терапии и проявлялась в виде изменения стула – тип 6 по Бристольской шкале формы кала 1 раз в день, общей длительностью 12 дней с последующей нормализацией стула. В первой группе метеоризм возникал у 5,7% ($n = 2$) пациентов, во второй метеоризм не был зарегистрирован. Статистически значимых различий по количеству и типу нежелательных реакций не выявлено ($p > 0,05$).

Оценка качества жизни

Оценка качества жизни с использованием опросника SF-36 осуществлялась у пациентов обеих групп, закончивших исследование по протоколу. Лечение и обследование в соответствии с протоколом полностью завер-

шили 33 пациента первой группы и 32 пациента второй группы. Для каждого пациента оценивались изменения в состоянии здоровья по 8 шкалам: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), психическое здоровье (MH).

Оценка качества жизни проводилась до лечения и не менее чем через месяц после лечения. Каждая шкала баллов варьировала от 0 до 100. Более высокое значение указывало на более высокое качество жизни. Значение общих показателей PF, RP, BP, GH формировал физический компонент здоровья (PCH). Значение общих показателей VT, SF, RE, MH – психологический компонент здоровья (MCH).

При включении в исследование показатели $M \pm SD$, Me (Q1; Q3) физического и психологического компонентов здоровья у пациентов первой группы составили $38,65 \pm 8,96$; $35,7$ (33,65; 43,7) и $48,03 \pm 6,85$; $48,31$ (43,98; 52,57) соответственно. Показатели $M \pm SD$, Me (Q1; Q3) физического и психологического компонентов здоровья у пациентов второй группы были $41,75 \pm 8,62$; $39,99$ (35,08; 47,46) и $47,71 \pm 5,96$; $47,24$ (44,45; 52,57) соответственно. Из представленных данных видно, что показатели качества жизни в обеих группах сравнения до лечения находились на среднем уровне, ниже значения 50 для физического компонента здоровья и выше значения 50 для психологического компонента здоровья, следовательно, качество жизни респондентов можно считать средним с преобладанием психологического компонента здоровья ($p = 0,852$ для первой группы; $p = 0,146$ для второй группы) (Рисунок 3).

При сравнении показателей качества жизни пациентов обеих групп после проведенной терапии выявлено статистически значимое увеличение значений показателей социального функционирования, психического здоровья и психологического компонента здоровья ($p < 0,05$), по остальным показателям статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$) (Рисунок 3).

Обсуждение

По результатам РР-анализа, 14-дневная стандартная тройная эрадикационная терапия, усиленная висмутом трикалия дицитратом и пробиотическим комплексом, показала высокую эффективность – 96,9%, и превосходство над 14-дневной стандартной тройной эрадикационной терапией с добавлением метилметионинсульфония хлорида и пробиотического комплекса. Эрадикация *H. pylori* достигнута в 96,9% и 81,8% пациентов соответственно ($p = 0,051$). В обеих схемах использовался кларитромидин (Клацид®), резистентность к которому в России ниже порогового значения (менее 15%). В отличие от дженериков, Клацид® обеспечивает стабильное высвобождение действующего вещества, что способствует предсказуемому результату терапии хеликобактерной инфекции.

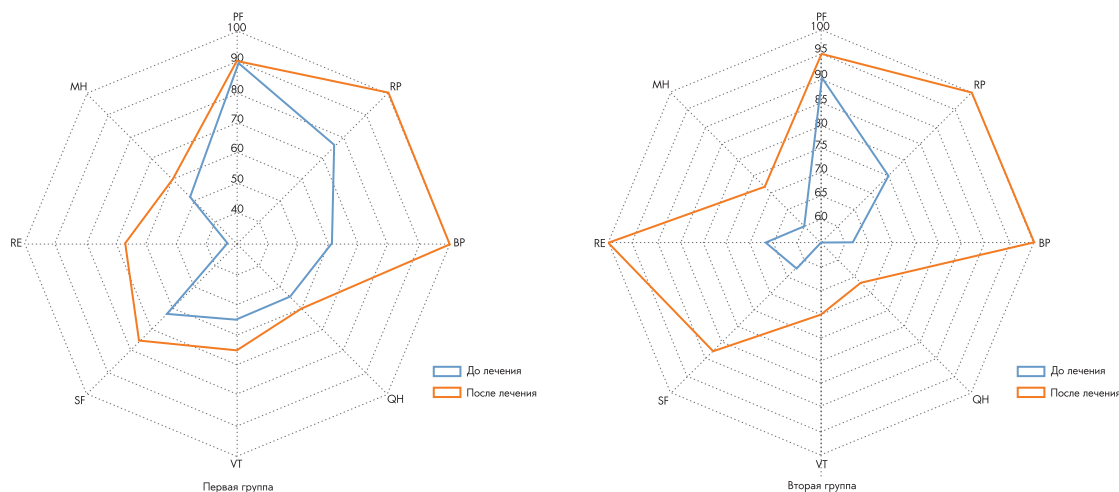


Рисунок 3. Медиана значений 8 шкал опросника SF-36 до лечения и через 1 месяц после лечения в обеих группах

Частота наступления клинической ремиссии в обеих группах была сопоставима. У большинства пациентов первой и второй группы симптомы диспепсии были купированы после лечения ($p < 0,05$). Статистически значимых различий кишечной микробиоты в группе с добавлением метилметионинсульфония хлорида до и после лечения не получено ($p > 0,05$). В группе с добавлением метилметионинсульфония хлорида возникновение боли в животе и диареи не отмечено, а также тошнота возникала реже, чем в группе с добавлением висмута трикалия дицитрата ($p > 0,05$). Данные схемы терапии улучшали качество жизни пациентов, что подтверждает высокую медико-экономическую эффективность данных режимов терапии. Таким образом, 14-дневная стандартная тройная эрадикационная терапия, усиленная висмутом трикалия дицитратом и пробиотическим комплексом, содержащим *Bifidobacterium longum* CBT BG7, *Bifidobacterium lactis* CBT BL3, *Bifidobacterium bifidum* CBT BF3, *Lactobacillus acidophilus* CBT LA1, *Lactobacillus*

rhamnosus CBT LR5, *Streptococcus thermophilus* CBT ST3, демонстрирует максимальную эффективность и высокую безопасность. Использование пробиотического комплекса в схеме эрадикации позволяет предотвратить изменения кишечной микробиоты. Добавление метилметионинсульфония хлорида к схеме лечения уменьшает частоту возникновения боли в животе и тошноты, что может рассматриваться в качестве дополнительной меры по повышению комплаентности эрадикационной терапии.

Выводы

14-дневная стандартная тройная терапия, усиленная висмутом трикалия дицитратом и пробиотическим комплексом, демонстрирует максимальную эффективность и высокий профиль безопасности, в связи с чем может быть рекомендована в качестве терапии первой линии инфекции *H. pylori* у взрослых.

Литература

1. Rahmanin Ju.A., Zykova I.E., Fedichkina T.P., Solenova L.G., German S.V., Modestova A.V., et al. Study of spatial distribution of *Helicobacter pylori* infection rate in able-bodied population of Moscow in the course of medical examination of the manufacturing contingents. *Gigiena i sanitarija*. 2013;19(5):79-82. Russian. (Рахманин Ю.А., Зыкова И.Е., Федичкина Т.П., Соленова Л.Г., Герман С.В., Модестова А.В. и соавт. Изучение территориального распределения инфицированности *Helicobacter pylori* трудоспособного населения г. Москвы в ходе диспансеризации производственных контингентов. Гигиена и санитария. 2013;19(5):79-82.)
2. Svarval' A.V., Ferman R.S., Zhebrun A.B. Study of the dynamic of *Helicobacter pylori* infection prevalence in different age groups of St. Petersburg population in 2007-2011. *Infekcija i immunitet*. 2012;2(4):741-746. Russian. (Сварваль А.В., Ферман Р.С., Жебрун А.Б. Изучение динамики превалентности инфекции, обусловленной *Helicobacter pylori*, среди различных возрастных групп населения Санкт-Петербурга в 2007-2011 годах. *Инфекция и иммунитет*. 2012;2(4):741-746.)
3. Reshetnikov O.V., Kurilovich S.A., Krotov S.A., Krotova V.A. *Helicobacter pylori* infection in siberian populations. *Bulletin' SO RAMN*. 2010;30(2):88-93. Russian (Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А., Кротова В.А. Хеликобактерная инфекция в сибирских популяциях. Бюллетень СО РАМН. 2010;30(2):88-93.)
4. Bordin D.S., Plavnik R.G., Nevmerzchickij V.I., Butorova L.I., Abdulhakov R.A., Abdulhakov S.R., et. al. Prevalence of *Helicobacter pylori* among medical workers in Moscow and Kazan according to ^{13}C -urease breath test. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2018;46(1):40-49. Russian. (Бордин Д.С., Плавник Р.Г., Невмержицкий В.И., Буторова Л.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р., Войнован И.Н., Эмбутниекс Ю.В. Распространенность *Helicobacter pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани по данным ^{13}C -уреазного дыхательного теста. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):40-49.) DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49

5. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
6. Ivashkin V.T., Maev I.V., Car'kov P.V., Korolev M.P., Andreev D.N., Baranskaja E.K., et al. Diagnosis and treatment of peptic ulcer in adults (clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2020;30(1):49-70. Russian. (Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., Королев М.П., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. и соавт. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49-70.) DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
7. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
8. Maev I.V., Andreev D.N., Bordin D.S., Kucherjavjy Ju.A., Kudrjavceva L.V., V'juchnova E.S., et al. *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in the Russian Federation. *Jeftektivnaja farmakoterapija*. 2020;16(30):16-22. Russian. (Маев И.В., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А., Кудрявцева Л.В., Вьючнова Е.С. и соавт. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Российской Федерации. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(30):16-22.) DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-30-16-22
9. Bordin D.S., Vojnovan I.N., Jembutnieks Ju.V., Nyssen O.P., Megraud F., O'Morain C., et al. European registry *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) as a tool to evaluate and improve clinical practice in Moscow. *Terapevticheskij arhiv*. 2020;92(2):12-18. Russian. (Бордин Д.С., Войнован И.Н., Эмбутниекс Ю.В., Nyssen O.P., Megraud F., O'Morain C. и соавт. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) как инструмент для оценки и улучшения клинической практики в Москве. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):12-18.) DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000567
10. Maev I.V., Bordin D.S., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Skvorcova T.Je., Serkova M.Ju., et al. Clinical practice of managing patients with *Helicobacter pylori*-associated diseases in Moscow and St. Petersburg. *Farmateka*. 2021;28(2):64-73. Russian. (Маев И.В., Бордин Д.С., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Скворцова Т.Э., Серкова М.Ю. и соавт. Клиническая практика ведения пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями в Москве и Санкт-Петербурге. *Фарматека*. 2021;28(2):64-73.) DOI: 10.18565/pharmateca.2021.2.64-73
11. Bordin D.S., Jembutnieks Ju.V., Vologzhanina L.G., Il'chishina T.A., Vojnovan I.N., Sarsenbaeva A.S., et al. European registry *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Terapevticheskij arhiv*. 2019;(91):2.16-24. Russian. (Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Вологжанина Л.Г., Ильчишина Т.А., Войнован И.Н., Сарсенбаева А.С. и соавт. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):16-24.) DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000156
12. Bordin D.S., Jembutnieks Ju.V., Vologzhanina L.G., Il'chishina T.A., Vojnovan I.N., Sarsenbaeva A.S., et al. European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg): analysis of 2360 patients receiving first-line therapy in Russia. *Terapevticheskij arhiv*. 2018;90(2):35-42. Russian. (Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Вологжанина Л.Г., Ильчишина Т.А., Войнован И.Н., Сарсенбаева А.С. и соавт. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России. *Терапевтический архив*. 2018;90(2):35-42.) DOI: 10.26442/terarkh201890235-42
13. Graham D.Y., Lee Y.C., Wu M.S. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):177-e13. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.05.028
14. Nazarov V.E. Failures of eradication therapy unrelated to *Helicobacter pylori* antibiotic resistance and routes to their solution. *RMJ. Medical Review*. 2018;26(3):4-12. Russian. (Назаров В.Е. Причины безуспешности эрадикационной терапии, не связанные с антибиотикорезистентностью *Helicobacter pylori*, и пути их преодоления. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;26(3):4-12.)
15. Alkim H., Koksal A.R., Boga S., Sen I., Alkim C. Role of bismuth in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Ther*. 2017;24(6):751-757. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000389
16. Ivashkin K.V., Izatullaev E.A., Korneeva V.R. Gastric cytoprotection as basis of gastrointestinal mucosa protection and repair in erosive ulcerative lesions of various aetiologies. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2020;30(5):7-17. Russian. (Ивашкин К.В., Изатуллаев Е.А., Корнеева В.Р. Желудочная цитопротекция как основа защиты и восстановления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при эрозивно-язвенном поражении различной этиологии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(5):7-17.) DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-5-1
17. Smith A.D., Gillen D., Cochran K.M., El-Omar E., McColl K.E. Dyspepsia on withdrawal of ranitidine in previously asymptomatic volunteers. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(5):1209-1213. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01068.x
18. Bin Z., Ya-Zheng X., Zhao-Hui D., Bo C., Li-Rong J., Vandenas Y. The efficacy of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in addition to standard *Helicobacter pylori* eradication treatment in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015;18(1):17-22. DOI: 10.5223/pghn.2015.18.1.17
19. Dehnic N.N., Trjapysko A.A., Trushin I.V., Kuzmenkov A.Yu., Kozlov R.S. Results of an open-label, randomized, comparative clinical trial of nifuratel in the eradication of *Helicobacter pylori* infection in adult patients. *Klinicheskaa mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2020;22(2):119-127. Russian. (Дехнич Н.Н., Тряпышко А.А., Трушин И.В., Кузьменков А.Ю., Козлов Р.С. Нифурател в эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых: результаты рандомизированного, сравнительного клинического исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(2):119-127.) DOI: 10.36488/cmasc.2020.2.119-127