

УДК 616.342-002.44-007.251-085.33-022.7:579.825.12

*В.М. Короткий¹, І.В. Колосович¹, Л.Д. Мартинович¹, В.О. Красовський²,
П.В. Чемоданов², М.О. Мірошніченко²*

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ ХЕЛІКОБАКТЕР-АСОЦІЙОВАНИХ ПЕРФОРАТИВНИХ ВИРАЗОК ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

¹Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, Київ

²Міська клінічна лікарня № 4, Київ

Метою роботи є дослідження можливості застосування антибіотиків, що використовуються у схемах базисної терапії бактеріального перитоніту при хелікобактер-асоційованих перфоративних виразках дванадцятипалої кишки (ДПК), з метою ерадикації *Helicobacter pylori* (НР) в післяопераційному періоді без додаткового призначення класичних схем ерадикаційної терапії. Обстежено 227 хворих, прооперованих з приводу перфоративної виразки ДПК. Хворим виконувався прямий уреазний тест, а у разі позитивного результату – бактеріологічне дослідження *Helicobacter pylori* та визначення чутливості НР до антибіотиків, що використовуються у базисній терапії бактеріального перитоніту. Хворі з позитивним результатом бактеріологічного дослідження були розділені на дві групи: першій поведилась стандартна антибактеріальна терапія післяперфоративного перитоніту та антисекреторна терапія, у другій групі додатково застосовували рекомендовану консенсусами ерадикаційну НР терапію. Контроль ефективності проведеної ерадикації НР здійснювали через 4-6 тижнів. Позитивний результат прямого уреазного тесту було отримано у 192 випадках (84.58%). Однак при первинному бактеріологічному дослідженні біоптатів наявність НР виявлено у 91 хворих (40.08%). Чутливість НР до цефалоспоринів, фторхінолонів та синтетичних пеніцилінів склала 93.41%, 93.40%, 96.7% відповідно. Частота розвитку побічних ефектів антибактеріальної терапії у хворих першої групи склала 33.31, в другій – 73.16%.

Ключові слова: дванадцятипала кишка, перфоративна виразка, *Helicobacter pylori*, ерадикаційна терапія.

За даними літератури частота виявлення *Helicobacter pylori* (НР) при дуоденальній виразці досягає 70-95% [7, 8]. Обов'язковою умовою успішного лікування НР-асоційованої виразкової хвороби дванадцятипалої кишки (ДПК), у тому числі протирецидивного лікування після операцій з приводу перфоративних виразок ДПК, за даними різних авторів, є проведення ефективного курсу ерадикаційної терапії [10]. Рекомендовані міжнародними консенсусами Маастріхт – 1-3 сучасні схеми антибактеріальної терапії забезпечують високий відсоток (понад 80%) ерадикації НР. Однак застосування комбінації декількох антибіотиків широкого спектру дії нерідко веде до розвитку побічних реакцій, що часто служить підставою для припинення терапії [3]. Так дисбактеріоз кишечника розвивається у 5.6-21.5% [4, 5] хворих, що отримували “потрійну терапію”. Це особливо актуально у випадках післяопераційної терапії хворих на перфоративну виразку ДПК, так як наявність у таких хворих перитоніту потребує проведення курсу антибактеріальної терапії антибіотиками широкого спектру дії. Додаткове призначення ерадикуючих НР препаратів посилює негативний вплив антибактеріальної терапії на

мікрофлору кишечника та, крім того, значно підвищує вартість лікування хворого.

У той же час, дані стосовно впливу проведення стандартних схем ерадикуючої НР терапії на частоту розвитку ускладнень виразкової хвороби неоднозначні. Так, В.Г. Передерій та співав. [4] відмічали значне зменшення (на 15-35%) частоти шлунково-кишкових кровотеч (ШКК) у разі проведення антихелікобактерної терапії. Однак, згідно даним М.І. Тутченка та В.С. Андрійця (2011), застосування сучасних ерадикаційних схем не впливає на зменшення частоти ускладнень гастродуоденальних виразок (частота ШКК збільшилась на 35.9%) [6].

Крім того, в останні роки при проведенні ерадикаційної терапії однією з істотних проблем, що впливають на результат лікування, стала резистентність НР до антибактеріальних препаратів [2]. За даними Вдовиченка В.І. та співавт. (2010) резистентність НР до антибіотиків склала: до метронідазолу 48.57%, до кларитроміцину – 8.57%, до амоксициліну – 17.4%, та спостерігається подальше швидке зростання числа резистентних штамів [1]. Резистентні штами важче піддаються ерадикації, що знижує ефективність сучасних режимів лікування. Так за наявності резистентності до одного з препаратів, що входять до

схеми антихелікобактерної терапії, частота ерадикації НР знижується на 30-50% [12].

Таким чином, у теперішній час назріла необхідність пошуку нових альтернативних препаратів та схем для ерадикації НР.

Найбільш часто в антибактеріальній терапії перитонітів при перфоративній виразці ДПК застосовуються антибіотики цефалоспоринового ряду, фторхінолони та синтетичні пеніциліни. На відміну від інших мікроорганізмів, *H. pylori in vitro* чутливий до більшості антимікробних препаратів [9]. Ще в 1988 р. у своїх дослідженнях С.А.М. McNulty та J.C. Dent показали чутливість НР *in vitro* до більшості цефалоспоринів та фторхінолонів, причому мінімальна пригнічуюча концентрація цефалоспоринів для 90% бактерій (МПК-90) не перевищує 0,5 мг/л [11].

У фаховій літературі не зустрічаються дані про ефективність *in vivo* антибіотиків, що використовуються у базисній терапії перитонітів при перфоративних виразках ДПК у якості препаратів для ерадикації НР.

Метою роботи є дослідження можливості застосування антибіотиків, що використовуються у схемах базисної терапії бактеріального перитоніту при хелікобактер-асоційованих перфоративних виразках ДПК, з метою ерадикації НР в післяопераційному періоді без додаткового призначення класичних схем ерадикаційної терапії.

Матеріал та методи

У клініку кафедри хірургії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця у період з 2004 по 2010 рр. надійшло 227 хворих на перфоративну виразку ДПК. Усі хворі були прооперовані, операцією вибору було радикальне висічення виразки з подальшою дуоденопластикою. У ході операції проводився забір біопсійного матеріалу зі слизової оболонки антрального відділу шлунка для проведення прямого уреазного тесту URE-NP-тест (MIKROLATEST) з метою експрес-діагностики наявності НР. У разі позитивного результату прямого уреазного тесту біопсійний матеріал направляли на подальше бактеріологічне дослідження на предмет інфікованості *Helicobacter pylori*. Оскільки НР – мікроаерофіл, дуже чутливий до умов навколишнього середовища, при транспортуванні використовували тіогліколеве середовище (забезпечує підтримання життєдіяльності НР протягом 6-12 годин) (виробництва bioMerieux, Фран-

ція). Для виділення НР використовували неселективний 10% кров'яний агар, виготовлений на основі колумбійського агару (HIMEDIA, Індія) з додаванням стерильної суцільної баранячої крові, без додавання антимікробних речовин. Мікроаерофільні умови культивування створювали в анаеростаті за допомогою газогенеруючих пакетів Generator GENbox mikroaer (bioMerieux, Франція). Посіви інкубували протягом 7 діб із щоденним спостереженням за наявністю росту НР. Для ідентифікації НР використовували прямий уреазний тест URE-NP-тест (MIKROLATEST).

Для дослідження чутливості НР до антибіотиків, що використовуються у базисній антибактеріальній терапії перитоніту, *in vitro* використовувались стандартні паперові диски.

Для перевірки ефективності антибіотиків, що використовуються у базисній антибактеріальній терапії перитоніту, у якості препаратів для ерадикаційної НР терапії *in vivo* у дослідження було включено 81 хворих. Критеріями включення у дослідження були:

1. виявлення НР при бактеріологічному дослідженні біоптатів, що були взяті під час операції зі слизової оболонки антрального відділу шлунка;
2. згода хворого та можливість його участі в усіх етапах дослідження, включаючи явку на контрольне обстеження після виписки пацієнта зі стаціонару (2 хворих померло після операції, 8 хворих не з'явилося на контрольне обстеження).

Чоловіків було 65 (80.25%), жінок – 16 (19.75%), середній вік становив 34.2 ± 2.4 роки.

У післяопераційному періоді хворі були розділені на дві групи. Першій групі (39 осіб (48.15%)) поведилась антибактеріальна терапія, направлена на боротьбу з перитонітом, що включала внутрішньовенне або внутрішньом'язове призначення антибіотиків цефалоспоринового ряду (цефоперазон, цефепім та цефтриаксон) та синтетичних пеніцилінів (амоксиклав) місцево у черевну порожнину протягом 7-10 діб. У випадках тяжких форм розлитого фібринозно-гнійного перитоніту лікування починалось з призначення антибіотику групи фторхінолонів (ципрофлоксацин) внутрішньовенно замість цефалоспоринів. Крім того, усі хворі отримували антисекреторну терапію препаратами інгібіторами

протонної помпи (омепразол або пантопразол). Додаткової пероральної антихелікобактерної терапії хворі цієї групи не отримували.

Хворим другої групи (42 особи (51.85%)), крім описаної вище схеми терапії, з 4-7 діб післяопераційного періоду призначалась пероральна антихелікобактерна терапія згідно консенсусам Маастріхт-1 (1996), Маастріхт-2 (2000) та Маастріхт-3 (2005), що включала амоксицилін (1000 мг двічі на добу) + кларитроміцин (500 мг двічі на добу) протягом 14 діб. Критерієм початку пероральної антихелікобактерної терапії було відновлення кишкової перистальтики та видалення шлункового зонду.

Основна маса прооперованих з приводу перфоративної виразки хворих (38 осіб (46.91%)) протягом 2004-2007 рр. лікувалась згідно міжнародним консенсусам, з 2008 р. рекомендована консенсусами терапія не проводилась у 30 хворих (37.03%), решта хворих (чотири особи (4.94%)) наполягала на проведенні стандартної ерадикаційної терапії, що і було здійснено.

Через 4-6 тижнів після закінчення курсу антибактеріальної терапії для контролю ефективності проведеної ерадикації НР хворим обох груп виконувалась фіброгастроуденоскопія з біопсією слизової оболонки антрального відділу шлунка для подальшого проведення прямого уреазного тесту та, у разі його позитивного результату, бактеріологічного дослідження.

Результати та обговорення

При експрес діагностиці наявності НР позитивний результат прямого уреазного тесту було отримано у 192 випадках (84.58%). Однак при первинному бактеріологічному дослідженні біоптатів наявність НР виявлено у 91 хворих (40.08%).

Результати дослідження на чутливість НР до антибіотиків, що найбільш часто використовуються в терапії післяперфоративних перитонітів, *in vitro* відображені у таблиці 1.

При контрольному обстеженні хворих через 4-6 тижнів після закінчення курсу антибактеріальної терапії позитивний результат бактеріологічного дослідження на НР було отримано у 6 хворих (15.38%) першої групи. Ерадикація НР досягнута у 33 хворих (84.62%) цієї групи. У хворих другої групи позитивний результат

бактеріологічного дослідження на НР отримано в 16.66% випадків (7 осіб), а ерадикація НР досягнута відповідно у 35 хворих (83.34%). Різниця між результатами дослідження у двох групах статистично недостовірна ($p > 0.05$). Таким чином, додаткове призначення кларитроміцину у комбінації з амоксициліном з метою ерадикації НР у післяопераційному періоді не має суттєвих переваг у порівнянні зі стандартною антибактеріальною терапією перитоніту.

Згідно критеріям консенсусу Маастріхт-2 (2000), препарат, що використовується з метою ерадикації НР, вважається ефективним при ерадикації у більш ніж в 80% випадків. Застосування антибіотиків, що використовуються для терапії бактеріального перитоніту, у комбінації з інгібіторами протонної помпи в післяопераційному періоді при перфоративній виразці ДПК з метою ерадикації НР без додаткового призначення традиційних для ерадикації НР антибіотиків повністю відповідає цьому критерію (84.62%).

Побічні ефекти антибактеріальної терапії та частота їх розвитку у пацієнтів обох груп відображені у таблиці 2.

Порушення з боку ЦНС виявлялися у вигляді головного болю, запаморочення та слабкості. Шлунково-кишкові реакції проявлялись нудотою та блюванням, проносом або закрепом. Гематологічні порушення (помірні еозінофілія та тромбоцитопенія) спостерігались у хворих, що отримували амоксицилін, який може чинити токсичний вплив на органи кровотворення. Гепатотоксичний ефект клінічно проявлявся у зростанні рівня трансаміназ крові, та розвивався переважно у хворих, які отримували макроліди. Таким чином, у хворих першої групи відмічалось значне зменшення частоти розвитку побічних реакцій (33.31% хворих першої групи проти 73.16% хворих другої групи) ($P = 0,0001$).

Висновки

1. У теперішній час, у зв'язку з поширенням резистентності НР до антибіотиків та високою частотою ускладнень при використанні стандартних схем антихелікобактерної терапії, назріла необхідність пошуку нових альтернативних схем ерадикації НР.

2. Частота виявлення НР у хворих на перфоративну виразку ДПК при використанні бактеріологічного методу складає 40.08%.

3. В умовах *in vitro* НР виявляє високий сту-

Таблиця 1.

Чутливість НР до антибіотиків in vitro

| Антибіотик | Чутливий | Помірно чутливий | Стійкий |
|----------------|--------------------|------------------|------------------|
| цефтриаксон | 83 хворих (91,21%) | 5 хворих (5,49%) | 3 хворих (3,30%) |
| цефепім | 85 хворих (93,41%) | 4 хворих (4,39%) | 2 хворих (2,20%) |
| цефоперазон | 81 хворих (89,01%) | 4 хворих (4,39%) | 6 хворих (6,60%) |
| ципрофлоксацин | 85 хворих (93,40%) | 3 хворих (3,30%) | 3 хворих (3,30%) |
| амоксиклав | 88 хворих (96,70%) | 1 хворих (0,91%) | 2 хворих (2,39%) |

Таблиця 2.

Побічні ефекти антибактеріальної терапії

| Побічні ефекти антибактеріальної терапії | 1 група | | 2 група | |
|--|---------|-------|---------|-------|
| | п | % | п | % |
| Порушення з боку ЦНС | 0 | 0 | 4 | 9,75 |
| Шлунково-кишкові порушення | 6 | 15,38 | 11 | 26,83 |
| Дисбактеріоз | 3 | 7,69 | 6 | 14,63 |
| Вагінальний кандидоз | 2 | 5,12 | 5 | 12,19 |
| Гематологічні порушення | 1 | 2,56 | 2 | 4,88 |
| Гепатотоксичний ефект | 0 | 0 | 2 | 4,88 |
| Загальна частота реакцій | 13 | 33,31 | 30 | 73,16 |

пінь чутливості до антибіотиків, що використовуються у базисній терапії бактеріального перитоніту (цефалоспориноні, фторхінолононі, синтетичні пеніциліни) – 93.41%, 93.40%, 96.7% відповідно.

4. Застосування загальноприйнятих схем антибіотикотерапії бактеріального перитоніту у ранньому післяопераційному періоді не поступається за ефективністю ерадикації НР додатковому призначенню стандартного антихелікобактерного лікування (84.62% проти 83.34%).

5. Додаткове застосування стандартних схем ерадикувальної НР терапії після проведення антибактеріального лікування післяперфоративного перитоніту збільшує частоту побічних ефектів на 39.85%.

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ ХЕЛИКОБАКТЕР-АССОЦІЙОВАНОЇ ПЕРФОРАТИВНОЇ ЯЗВИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЇ КИШКИ

В.Н. Короткий, І.В. Колосович, Л.Д. Мартынович, В.А. Красовский, П.В. Чемоданов, М.О. Мирошніченко

Цель работы – исследование возможности применения антибиотиков, используемых в схемах базисной терапии бактеріального перитонита при хеликобактер-ассоциированных перфоративных язвах двенадцатиперстной кишки (ДПК), с целью эрадикации *Helicobacter pylori* (НР) в послеоперационном периоде без дополнительного назначения классических схем эрадикационной терапии. Обследовано 227 больных, прооперированных по поводу перфоративной язвы ДПК. Больным выполнялся прямой уреазный тест, а в случае положительного результата – бактериологическое исследование *Helicobacter pylori* и определение чувствительности НР к антибиотикам, которые используются в базисной терапии бактеріального перитонита. Больные с положительным результатом бактериологического исследования были разделены на две группы: первой проводилась стандартная антибактеріальная терапия послеперфоративного перитонита и антисекреторная терапия, во второй группе дополнительно использовали рекомендо-

ванную консенсусами ерадицирующую HP терапию. Контроль эффективности проведенной эрадикации HP осуществляли через 4-6 недель. Положительный результат прямого уреазного теста был получен в 192 случаях (84.58%). Однако при первичном бактериологическом исследовании биоптатов наличие HP обнаружено в 91 больных (40.08%). Чувствительность HP к цефалоспорином, фторхинолонам и синтетическим пеницилинам составила 93.41%, 93.40%, 96.7% соответственно. Частота развития побочных эффектов антибактериальной терапии у больных первой группы составила 33.31, у второй – 73.16%.

Ключевые слова: двенадцатиперстная кишка, перфоративная язва, *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия.

ANTIBACTERIAL THERAPY OF THE HELICOBACTER-ASSOCIATED PERFORATED ULCER OF THE DUODENUM

V.N. Korotkiy, I.V. Kolosovych, L.D. Martynovych, V.A. Krasovski, P.V. Chemozanov, M.O. Miroshnychenko

The work purpose – researching of possibility of application of the antibiotics used in schemes of basic therapy of a bacterial peritonitis at *Helicobacter*-associated perforated duodenal ulcers, for eradication of *Helicobacter pylori* (HP) in the postoperative period without additional appointment of classical schemes eradication therapies. It is examined 227 patients operated because of perforated duodenal ulcer. It was carried out the direct ureasal test, and in case of it's positive take – bacteriological research *Helicobacter pylori* and definition of sensitivity HP to antibiotics which are used in basic therapy of a bacterial peritonitis. Patients with a positive take of bacteriological research have been parted on two groups: the patients of first group get standard antibacterial therapy of peritonitis and antisecretory therapy, in the second group in addition used recommended by the consensus eradication HP therapy. Control of efficiency of spent eradication of HP carried out through 4-6 weeks. The positive take of direct ureasal test has been received in 192 cases (84.58 %). However at primary bacteriological research the presence of HP is revealed in 91 sick (40.08 %). Sensitivity HP to Cephalosporins, Ftorhinolons and to synthetic Penicillinums has made 93.41%, 93.40%, 96.7% accordingly. Frequency of development of by-effects of antibacterial therapy at patients of the first group has made 33.31, at the second – 73.16 %.

Key words: a duodenum, a perforated ulcer, *Helicobacter pylori*, eradication therapy.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вдовиченко В.І. Регіональна та індивідуальна резистентність штамів *Helicobacter pylori* (HP) до антибіотиків у Львівській області: стан і перспективи / В.І. Вдовиченко, Б.Б. Бодревич, А.Л. Демидова // Кримський терапевтичний журнал. – 2010. – Т. 2., № 2. – С. 69-72.
2. Исаева Г.Ш. Резистентность *H. Pylori* к антибактериальным препаратам и методы её определения / Г.Ш. Исаева // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12., № 1. – С. 57-66.
3. Мироджов Г.К. Побочные действия эрадикационной терапии *Helicobacter Pylori* / Г.К. Мироджов, Д.М. Ишанкулова, М.Б. Бойматова, Ф.А. Негматова // Клиническая медицина. – 2007. – № 6. – С. 47-50.
4. Передерий В.Г. Язвенная болезнь. Прошлое. Настоящее. Будущее. / В.Г. Передерий, С.М. Ткач, С.В. Скопиченко. – Киев: Здоров'я, 2003. – 256 с.
5. Скрипник І.М. Порівняльний аналіз ефективності і безпечності режимів першої лінії антигелікобактерної терапії у хворих на виразкову хворобу, асоційовану з *Helicobacter pylori*, із супутнім цукровим діабетом / І.М. Скрипник, А.В. Вахненко // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 3 (53). – С. 77-85.
5. Тутченко М.І. Гостра кровотеча при виразковій хворобі шлунку та дванадцятипалої кишки в до- та “хелікобактерний” періоди / М.І. Тутченко, В.С. Андрієць // Український Журнал Хірургії. – 2011. – № 1 (10). – С. 105-109.
6. Фадєєнко Г.Д. Шляхи подолання резистентності *Helicobacter pylori* до антибіотиків. Порівняння класичної потрійної та послідовної терапії з використанням “Де-Нолу” при пептичних виразках / Г.Д. Фадєєнко, К.О. Просолєнко // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 5 (49). – С. 64-68.
7. Циммерман Я.С. Гастродуоденальные заболевания и *Helicobacter pylori*-инфекция: общее обозрение проблемы / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2009. – № 5. – С. 9-15.
8. Щербаков П.Л. Лечение заболеваний, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori* / П.Л. Щербаков, В.С. Кашников, Е.А. Корниенко // Лечащий врач. – 2010. – № 7. – С. 6-11.
9. Current concept in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report / P. Meierthemer, F. Megraud, C. O'Morain [et al.] // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P. 772-781.
10. McNulty C.A.M. Susceptibility of *Campylobacter pylori* to twenty-one antimicrobial agents / C.A.M. McNulty, J.C. Dent // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 1988. – Vol. 7. – P. 566-569.
11. Wong W.M. Lansoprazol, levofloxacin and amoxicillin triple therapy vs. quadruple therapy as second-line treatment of resistant *Helicobacter pylori* infection / W.M. Wong, Q. Gu, K.M. Chu [et al.] // Alimenter Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 23, № 3. – P. 421-427.

Стаття надійшла 07.03.2011