

І.Г. Палій, д.м.н., професор, С.В. Заїка, к.м.н., кафедра внутрішньої та сімейної медицини, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

# Використання солютабної форми амоксициліну в схемах ерадикації *Helicobacter pylori* з метою профілактики порушень мікрофлори товстої кишки

**З**авдяки своєму сталому кількісному та видовому складу, мікрофлора шлунково-кишкового тракту (ШКТ) має в організмі людини важливі фізіологічні функції, зокрема забезпечує колонізаційну резистентність, сприяє регуляції травлення та обміну речовин, здійснює детоксикацію та бере участь в імунній відповіді організму.

Колонізаційна резистентність передбачає недопущення адгезії та розвитку в ШКТ умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів. Ця властивість реалізується за рахунок вибіркового пригнічення життєдіяльності патогенних та умовно-патогенних бактерій, перешкоджання розмноженню, адгезії та інвазії мікроорганізмів, що потрапляють ззовні, та шляхом синтезу лізоциму, бактеріоцинів, перекису водню, протимікробних факторів, а також стимуляцією синтезу інтерферону.

Участь у регуляції травлення реалізується за допомогою синтезу мікрофлорою ферментів (амілаз, ліпаз, протеаз); вітамінів (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, ніотинової, фолієвої кислот, вітаміну К), амінокислот та ін. Водночас мікрофлора бере безпосередню участь у регуляції обміну речовин, а саме: в обміні (рециркуляції) жовчних кислот і холестерину, регуляції водно-електролітного балансу, підтримці сталого рН та регуляції складу кишкових газів.

Поряд із впливом на обмін речовин мікрофлора ШКТ виконує детоксикуючу функцію, яка реалізується за такими механізмами, як біосорбція токсичних речовин; утворення вторинних продуктів, які швидко метаболізуються печінкою; зміна полярності токсичних сполук, що призводить до їх швидкої елімінації. Кишкова мікрофлора також є стимулятором та коректором імунної відповіді макроорганізму за рахунок активації лімфоїдних структур, підвищення фагоцитарної активності макрофагів та стимуляції синтезу ІgА.

На сьогодні опубліковано чимало наукових праць, в яких з огляду на фізіологічні функції кишкової мікрофлори вивчалися її порушення як один із чинників патогенезу захворювань ШКТ та інших систем організму. Зокрема, у низці досліджень встановлено, що порушення мікрофлори товстої кишки відіграють певну роль у розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) за умов відсутності у хворих грижі стравохідного отвору діафрагми. Було доведено, що нормалізація мікрофлори товстої кишки через 6 міс після завершення лікування у таких хворих сприяла покращенню клінічного перебігу захворювання та зменшенню кислотного навантаження на слизову оболонку стравоходу.

Продемонстровано також вплив *E. coli* зі зміненими властивостями на збільшення літогенних властивостей жовчі за рахунок порушення обміну жовчних кислот у товстій кишці.

З 2004 р., після завершення досліджень Д. Гордона з Медичної школи Сент-Луїсу при Вашингтонському університеті, розглядається роль мікрофлори ШКТ як одного з чинників контролю маси тіла.

Відомо, що близько третини населення земної кулі страждає на ожиріння. Проведені дослідження показали, що в кишечнику людей із надмірною масою тіла та ожирінням знаходяться мікроорганізми іншого типу, ніж в осіб з нормальною масою тіла. Було висловлено гіпотезу, що саме ця мікрофлора може сприяти збільшенню маси тіла.

Дослідження у цьому напрямі продовжуються і нині, для чого створюються відповідні експериментальні моделі. Так, було порівняно мікробіологічний склад екскрементів добровольців, які страждали на ожиріння, з аналізами осіб контрольної групи з нормальною масою тіла. Встановлено, що у добровольців із ожирінням

виявилось на 20% більше бактерій Firmicutes і майже на 90% менше Bacteroides. Збільшення кількості Firmicutes в кишечнику лабораторних щурів також призводило до розвитку в них надмірної маси тіла.

Опубліковано чимало робіт, присвячених вивченню впливу мікрофлори товстої кишки на перебіг ішемічної хвороби серця. Дослідниками було встановлено, що відновлення кількісного та видового складу мікрофлори товстої кишки сприяє нормалізації обміну холестерину в організмі і, відповідно, зменшенню ризику виникнення ускладнень, пов'язаних із атеросклерозом.

У разі необхідності призначення антибактеріальних препаратів перед лікарем постає дилема: з одного боку, без антибіотиків неможливо вирішити низку терапевтичних завдань, пов'язаних із елімінацією збудників захворювань; з іншого — клініцист має пам'ятати про побічні ефекти препаратів, які можуть бути викликані дією антибактеріальних засобів на сапрофітну мікрофлору.

Вищевикладені дані доводять важливість завдання щодо збереження сталого кількісного та видового складу мікрофлори ШКТ.

Серед найвагоміших причин, що призводять до порушення кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки, є використання антибактеріальних препаратів (у гастроентерології це безпосередньо стосується схем ерадикації *Helicobacter pylori* — Нр). За ступенем важкості клінічні прояви порушення кишкового мікробіоценозу можуть бути різноманітними — від легкої діареї до вкрай важкого коліту із летальним наслідком. Важливою особливістю таких ускладнень можуть бути віддалені наслідки: у літературі описані випадки розвитку псевдомембранозного коліту через 2 міс після завершення курсу антибактеріальної фармакотерапії.

Негативний вплив антибактеріальних препаратів на мікробіоценоз пов'язаний із прямою пригнічувальною дією на нормофлору і опосередкованим впливом компонентів препарату.

Спектр дії різних антибіотиків суттєво відрізняється. Такі препарати, як цефоперазон і цефіксим, у разі неповного всмоктування можуть зумовлювати розвиток гіперосмолярної діареї, а тетрацикліни мають токсичну дію на слизову оболонку ШКТ.

До опосередкованих ефектів антибактеріальних засобів відносять порушення рециркуляції жовчних кислот, що призводить до появи секреторного компоненту в розвитку діареї, порушення пристінкового травлення (особливо вуглеводів), зниження кількості коротколанцюгових жирних кислот, що зменшує енергозабезпечення кишкового епітелію та втрату контролю за активністю умовно-патогенних мікроорганізмів. Ці механізми лежать в основі формування антибіотикасоційованої діареї, що є найчастішим ускладненням лікування антибіотиками й спостерігається приблизно у 5-25% хворих, які їх отримували.

З метою зменшення негативних наслідків впливу антибактеріальної фармакотерапії на сапрофітну мікрофлору застосовуються різні терапевтичні підходи. Одним із них є використання поряд із антибіотиками пре- та пробіотиків. Цей напрям отримав широку підтримку серед лікарів.



І.Г. Палій



С.В. Заїка

Іншим способом вирішення цієї проблеми є призначення антибактеріальних препаратів із найбільшою біодоступністю, що зменшує концентрацію антибіотика в просвіті кишки і таким чином мінімізує негативний вплив на сапрофітну мікрофлору.

Антибактеріальні засоби розрізняються за швидкістю та місцем всмоктування із просвіту кишечника. Деякі препарати практично не всмоктуються, створюючи достатньо високі концентрації по всій довжині ШКТ (ванкомицин, неоміцин, рифаксимін). Частина препаратів характеризується сповільненим (тетрациклін, хлорамфенікол) або обмеженим (ампіцилін) всмоктуванням. Інші антибактеріальні засоби створюють високі концентрації в кишечнику за рахунок секреції із жовчу або шлунковим соком (фторхінолони, нітрофурані, метронідазол, доксициклін). Знання лікарем цих особливостей дозволяє не лише обирати найефективніший препарат залежно від клінічної ситуації, а й визначити найбільш безпечний шлях його виведення.

**Мета роботи** — вивчити вплив трьохкомпонентної (лансопрозол, кларитроміцин, Флемоксин Солютаб) схеми ерадикації Нр-інфекції на стан мікрофлори товстої кишки у хворих на ГЕРХ.

## Матеріали та методи

Нами обстежено 15 хворих на ГЕРХ (7 чоловіків і 8 жінок, середній вік — 39±3,8 року), інфікованих Нр, яким проводилась антихелікобактерна фармакотерапія за такою схемою: лансопрозол 0,03 г 2 р/добу + кларитроміцин 0,5 г 2 р/добу + Флемоксин Солютаб 1,0 г 2 р/добу. Тривалість ерадикаційної терапії становила 7 днів. Ці хворі ввійшли до основної групи.

Крім того, було обстежено 15 Нр-інфікованих хворих на ГЕРХ (6 чоловіків і 9 жінок, середній вік — 41,8±3,4 року), яким також проводилась антихелікобактерна фармакотерапія (лансопрозол 0,03 г 2 р/добу + кларитроміцин 0,5 г 2 р/добу + амоксицилін 1,0 г 2 р/добу). Тривалість терапії також становила 7 днів. Ці пацієнти склали контрольну групу.

Основна і контрольна групи за віком, статтю учасників, тривалістю захворювання, ступенем ураження стравоходу та супутньою патологією були зіставними. Слід відзначити, що схеми ерадикації Нр у двох групах відрізнялися лише за формою випуску амоксициліну, тоді як лансопрозол і кларитроміцин були ідентичними.

Для інтерпретації симптомів захворювання, пов'язаних із проведенням антихелікобактерної терапії, нами проводилось опитування хворих за шкалою оцінки шлунково-кишкових симптомів (GSRS).

Продовження на стор. 46.

# Використання солютабної форми амоксициліну в схемах ерадикації *Helicobacter pylori* з метою профілактики порушень мікрофлори товстої кишки

Продовження. Початок на стор. 45.

Опитувальник складався з 15 запитань, які формували 5 шкал:

- абдомінальний біль (1, 4 питання);
- рефлюкс-синдром (2, 3, 5 питання);
- діарейний синдром (11, 12, 14 питання);
- диспепсичний синдром (6, 7, 8, 9 питання);
- констипаційний синдром (10, 13, 15).

Кожне запитання передбачало кілька відповідей. Пацієнту пропонували обрати ту відповідь, що найбільше відповідала його стану. Показники шкал коливаються від 1 до 7. Більш високі значення відповідають більш вираженим симптомам.

Оцінка шкали синдромів проводилась у кожного хворого шляхом розрахунку суми балів відповідей на запитання, які стосувалися того чи іншого синдрому. У подальшому для кожної групи хворих розраховували середній арифметичний показник та його стандартну похибку для кожного синдрому опитувальника GSRS.

Опитування проводили двічі: до початку лікування та через 2 тижні після завершення антихелікобактерної фармакотерапії.

З метою вивчення впливу схем ерадикації Нр на стан мікрофлори товстої кишки у хворих основної та контрольної груп було виконано бактеріологічне дослідження випорожнень до початку лікування та через 2 тижні після його завершення. Ступінь важкості дисбіозу у хворих на ГЕРХ визначали за результатами клінічного обстеження та бактеріологічного дослідження випорожнень відповідно до класифікації І.Б. Куваєвої та К.С. Ладодо.

Для оцінки кількісних показників бактеріального складу фекалій використовували значення колонієутворювальних одиниць бактерій у 1 г фекалій (КУО/г). Вивчали наявність патогенної мікрофлори, гемолізуючої, слабоферментуючої та лактазонегативної *E. coli*, синьогнійної палички, стафілококу, клібсієли, протей, лакто- та біфідобактерій, кокової флори.

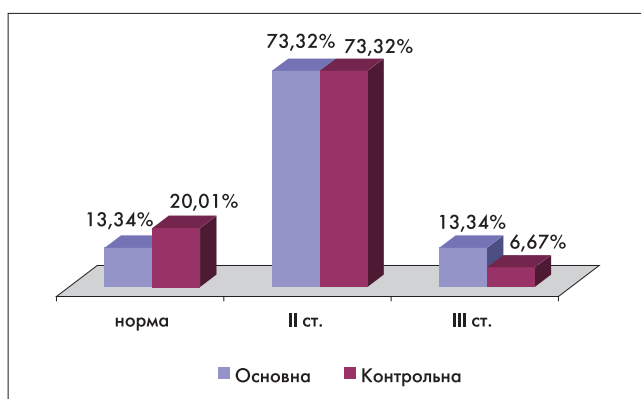


Рис. 1. Стан мікрофлори товстої кишки у хворих на ГЕРХ основної та контрольної груп до початку антихелікобактерної фармакотерапії

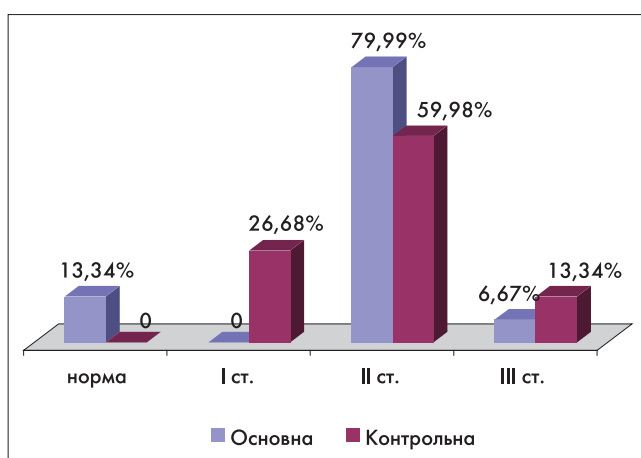


Рис. 2. Структура порушень мікрофлори товстої кишки у хворих на ГЕРХ основної та контрольної груп після лікування

Бактеріологічні дослідження випорожнень проводили в лабораторіях Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, Вінницької міської клінічної лікарні № 1, Вінницької міської санітарно-епідемічної станції.

## Результати

Під час порівняльного аналізу результатів опитування за GSRS між хворими основної та контрольної груп не було встановлено вірогідних відмінностей ( $p > 0,05$ ). Так, синдром абдомінального болю був оцінений у  $7,3 \pm 1,4$  бала в основній групі і у  $7,5 \pm 1,3$  бала в контрольній групі відповідно ( $p > 0,05$ ). Відмінності між групами за вираженістю рефлюкс-синдрому, диспепсичного, діарейного та констипаційного синдромів також були відсутні ( $19,7 \pm 0,5$ ;  $25,8 \pm 0,5$ ;  $13,4 \pm 1,0$ ;  $8,5 \pm 1,3$  бала проти  $18,8 \pm 0,8$ ;  $19,9 \pm 1,4$ ;  $8,4 \pm 0,6$ ;  $9,3 \pm 1,4$  бала відповідно;  $p > 0,05$ ).

Під час порівняння якісного та кількісного складу мікрофлори товстої кишки в обстежуваних групах до початку лікування не було встановлено відмінностей щодо ступеня важкості дисбіозу (рис. 1).

Відмінностей щодо кількісного складу мікрофлори товстої кишки між основною та контрольною групами до початку проведення антихелікобактерної фармакотерапії також не було виявлено (табл. 1).

Таким чином, результати аналізу клінічної картини захворювання, показників якісного та кількісного складу мікрофлори товстої кишки у Нр-інфікованих пацієнтів із ГЕРХ основної та контрольної груп виявилися збіговими, що дозволило провести порівняльну оцінку результатів бактеріологічних досліджень після завершення лікування.

Через 2 тиж після завершення антихелікобактерної фармакотерапії за результатами опитувальника GSRS встановлено, що у пацієнтів контрольної групи вираженість діарейного та диспепсичного синдромів була вірогідно більшою ( $p < 0,05$ ). Так, якщо в основній групі диспепсичний синдром був оцінений у  $16,8 \pm 0,5$  бала, а діарейний – у  $5,9 \pm 0,5$  бала, то в контрольній – у  $23,1 \pm 0,4$  і  $10,9 \pm 0,8$  бала відповідно. За іншими синдромами (абдомінальний біль, рефлюксний і констипаційний синдроми) групи обстежених хворих на ГЕРХ не відрізнялись ( $p > 0,05$ ).

Після завершення антихелікобактерної фармакотерапії в основній групі нормальний мікробний пейзаж зберігався у 2 (13,34%) обстежених, у 12 (79,99%) пацієнтів діагностовано дисбіоз II ступеня і у 1 (6,67%) – дисбіоз III ступеня. Водночас у пацієнтів контрольної групи нормальний мікробний пейзаж за результатами бактеріологічних досліджень не спостерігався. Дисбіоз I ступеня було діагностовано у 4 (26,68%) хворих, у 9 (59,98%) обстежених зберігався дисбіоз II ступеня, а у 2 (13,34%) осіб було виявлено дисбіоз III ступеня (рис. 2).

Аналіз кількісних показників, проведений за результатами бактеріологічних посівів калу, продемонстрував, що після ерадикації Нр загальна кількість *E. coli* (КУО/г) в основній групі вірогідно не відрізнялась ( $p > 0,05$ ) порівняно з контрольною групою і становила  $8,6 \lg 7 \pm 6,2 \lg 7$  проти  $7,8 \lg 7 \pm 4,5 \lg 7$  КУО/г відповідно (табл. 2). Відмінностей ( $p > 0,05$ ) між обстежуваними групами щодо слабоферментуючої та гемолізуючої *E. coli* також не виявлено (табл. 2). Однак у контрольній групі

Мікрофлора	Основна група	Контрольна група	p
Загальна кількість <i>E. coli</i>	$1,02 \lg 8 \pm 6,7 \lg 7$	$9,85 \lg 7 \pm 6,9 \lg 7$	$> 0,05$
<i>E. coli</i> слабоферментуюча	$4,8 \lg 6 \pm 3,4 \lg 6$	$4,5 \lg 6 \pm 5,8 \lg 6$	$> 0,05$
<i>E. coli</i> гемолізуюча	$6,3 \lg 6 \pm 4,1 \lg 6$	$7,6 \lg 6 \pm 3,7 \lg 6$	$> 0,05$
Лактобактерії	$4,8 \lg 8 \pm 1,3 \lg 8$	$4,6 \lg 8 \pm 1,8 \lg 8$	$> 0,05$
Біфідобактерії	$5,49 \lg 8 \pm 1,3 \lg 8$	$5,64 \lg 8 \pm 1,5 \lg 8$	$> 0,05$
Кокова флора	$1,61 \lg 7 \pm 1,2 \lg 7$	$1,72 \lg 7 \pm 1,1 \lg 7$	$> 0,05$

Мікрофлора	Основна	Контрольна	p
Загальна кількість <i>E. coli</i>	$8,6 \lg 7 \pm 6,2 \lg 7$	$7,8 \lg 7 \pm 4,5 \lg 7$	$> 0,05$
<i>E. coli</i> слабоферментуюча	$3,1 \lg 7 \pm 2,5 \lg 7$	$2,6 \lg 7 \pm 1,7 \lg 7$	$> 0,05$
<i>E. coli</i> гемолізуюча	$1,3 \lg 7 \pm 1,1 \lg 7$	$1,0 \lg 7 \pm 0,8 \lg 7$	$> 0,05$
Лактобактерії	$4,27 \lg 8 \pm 1,3 \lg 8$	$5,6 \lg 7 \pm 1,9 \lg 7$	$< 0,01$
Біфідобактерії	$4,83 \lg 8 \pm 1,3 \lg 8$	$2,97 \lg 8 \pm 1,9 \lg 8$	$> 0,05$
Кокова флора	$1,5 \lg 7 \pm 1,2 \lg 7$	$4,1 \lg 7 \pm 2,1 \lg 6$	$< 0,05$

порівняно з основною спостерігалась вірогідно менша ( $p < 0,01$ ) кількість лактобактерій ( $5,6 \lg 7 \pm 1,9 \lg 7$  КУО/г проти  $4,27 \lg 8 \pm 1,3 \lg 8$  КУО/г). Крім того, в контрольній групі після завершення антихелікобактерного лікування вірогідно збільшилась ( $p < 0,05$ ) кількість кокової флори, яка становила  $4,1 \lg 7 \pm 2,1 \lg 6$  проти  $1,5 \lg 7 \pm 1,2 \lg 7$  КУО/г в основній групі (табл. 2).

Таким чином, результати дослідження свідчать, що використання у хворих на ГЕРХ схеми ерадикації Нр, до складу якої входять Флемоксин Солютаб, лансопразол і кларитроміцин, мало переваги над застосуванням традиційного амоксициліну. Про це свідчить як динаміка оцінки диспепсичного та діарейного синдромів, так і відмінності у кількісному складі мікрофлори товстої кишки після завершення лікування.

Переваги Флемоксину Солютаб порівняно із традиційним амоксициліном щодо мінімального негативного впливу на мікрофлору товстої кишки, очевидно, пояснюються більшою біодоступністю даного препарату і, відповідно, нижчою його концентрацією в просвіті кишечника (біодоступність Флемоксину становить 85-90%, у той час як у традиційного амоксициліну – близько 72%).

Виходячи із отриманих нами даних, під час проведення ерадикації Нр у хворих на ГЕРХ перевагу слід надавати схемі на основі інгібітора протонної помпи, кларитроміцину та Флемоксину Солютаб. Така схема ерадикації може краще переноситися пацієнтами та забезпечувати менш негативний вплив на якісний та кількісний склад мікрофлори товстої кишки.

## Висновки

- За результатами опитувальника GSRS встановлено, що у хворих на ГЕРХ, які отримували в схемі ерадикації Нр Флемоксин Солютаб, після завершення курсу лікування відзначалися менш виражені симптоми диспепсичного та діарейного синдромів, ніж у хворих, які отримували звичайний амоксицилін.
- Флемоксин Солютаб у схемі ерадикації Нр менше, ніж звичайний амоксицилін, впливав на стан мікрофлори товстої кишки пацієнтів із ГЕРХ.
- Традиційний амоксицилін порівняно із Флемоксином Солютаб призводив до пригнічення росту лактобактерій та збільшення кількості КУО/г кокової флори.

Список літератури знаходиться в редакції.