

ДИНАМІКА РЕЗИСТЕНТНОСТІ ШТАМІВ *HELICOBACTER PYLORI* ДО АНТИБІОТИКІВ У МЕШКАНЦІВ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ, ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ

В.І. Вдовиченко, А.Л. Демидова, Б.Б. Бодревич, Й.М. Федечко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, антигелікобактерна терапія, резистентність до антибіотиків.

Після відкриття в 1983 р. провідної етіологічної ролі *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у розвитку хронічного гастриту та виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки відбувся переворот і у лікуванні цих недуг. Завдяки нагромадженню даних про ефективність діагностичних методик та схем антигелікобактерної терапії в 1996 р. було прийнято Перший Маастрихтський консенсус. З часом надійність рекомендованих консенсусом лікувальних режимів уточнювали, і було запропоновано ефективніші схеми лікування. Це знайшло відображення в Маастрихтських консенсусах 2-2000 та 3-2005. На сьогодні доведено, що одним із головних чинників, які спричинюють неефективність антигелікобактерної терапії, є розвиток резистентності *H. pylori* до антибактеріальних препаратів [2, 5]. Так, у Європі частка метронідазолорезистентних штамів *H. pylori* зросла до 36,4%, кларитромицинорезистентних — до 18,8%. Резистентність до одного антибіотика в потрійній схемі терапії зменшує ефективність лікування до 30—40%, до двох — у 15% [1, 3, 4].

Отже, вивчення динаміки резистентності *H. pylori* до антибіотиків, котрі входять до схем антигелікобактерної терапії, актуальна, оскільки дає змогу прогнозувати негативні наслідки лікування і запобігати їм шляхом заміни антибіотика.

Однак штами *H. pylori*, резистентні до антибіотиків, протягом тривалого часу в окремих регіонах не досліджували, що стало підставою до виконання цього дослідження.

Мета роботи — на підставі вивчення резистентності штамів *H. pylori* до антибіотиків у різні роки встановити динаміку цього процесу для прогнозування ефективності лікування виразкової хвороби у мешканців Львівської області.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано 590 антибіотикограм до штамів *H. pylori* у хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки з архіву кафедри мікробіології Львівського національного медичного університету за 1996—2005 рр.

Використовували взяті під час ендоскопічного дослідження біоптати слизової оболонки (СО) антрального і фундального відділів шлунка. Їх занурювали в транспортне середовище фірми bioMerieux (Франція) і протягом 20 хв доставляли в бактеріологічну лабораторію кафедри мікробіології Львівського націо-

нального медичного університету. Матеріал разом із 1,0—1,5 мл стерильного ізотонічного розчину натрію хлориду подрібнювали на гомогенізаторі Universal Laboratory, Aid type MPW-309 (Польща). 0,02 мл гомогенату використовували для проведення швидкої уреазної реакції. У разі позитивного результату дослідження змінювалося забарвлення середовища на рожевий колір, причому зі швидкістю, що прямо корелювала з кількістю бактерій у гомогенаті. Гомогенат засівали в чашку зі спеціальним селективним середовищем, після чого поміщали в фірмовий бокс. Там мікроаерофільні умови створювалися газовими пакетами, що входять до складу наборів для виділення й ідентифікації бактерій (bioMerieux, Франція), і проводили інкубацію при 37 °С. Результати підраховували через 48—72 год. Для визначення уреазної активності суспензію колоній вміщали у тест-систему. З метою визначення інших біохімічних властивостей (наявність каталази, оксидази, продукції сірководню, утворення нітратів, індолу, розщеплення глюкози) використовували біохімічні тест-системи фірми bioMerieux (Api Campy test).

Чутливість до антибіотиків визначали на щільному середовищі фірми bioMerieux подвійної концентрації, в яке під час виготовлення не додавали антимікробний склад. Антибіотики розводили в пробірках на стерильному ізотонічному розчині натрію хлориду з таким розрахунком, щоб у кінцевих розведеннях була подвійна доза щодо титру, яка повинна міститися в середовищі. Дослідження проводили в 24-гніздових планшетах разового використання. У гнізда вносили по 1 мл розчину антибіотика відповідного розведення і 1 мл середовища подвійної концентрації. Одержували середовища з вмістом антибіотиків 0,1; 1; 10; 30 мкг/мл (еритроміцин, кларитроміцин, амоксицилін, тетрациклін) чи 1, 10, 20, 80 мкг/мл (фурадонін, метронідазол). У контрольне гніздо антибіотиків не додавали. Після застигання на поверхню середовища наносили мікропіпеткою 0,05 мл суспензії культури, яка містила 100 000 клітин у 1 мл (за стандартом каламутності). Планшети поміщали у фірмові пакети bioMerieux для досягнення сприятливого для росту культури мікроаерофільного середовища і культивували при 37 °С протягом 48 год. У разі росту в контрольному гнізді зауважували концентрації, за яких ріст *H. pylori* затримувався.

За загальноприйнятими критеріями оцінки чутливості, гальмування росту культури у всіх розведеннях

або відсутність гальмування лише в розведенні 0,1 мг/мл розцінювали як високу чутливість до антибіотика, гальмування у розведеннях 10—30 мг/мл — як помірну, у розведенні 30 мг/мл — як низьку чутливість. Наявність росту культури в усіх розведеннях розцінювали як повну (генетичну) резистентність до антибіотика.

Результати та їхнє обговорення

Як свідчать результати дослідження за 10 років, найчастіше виявляли штами *H. pylori*, резистентні до метронідазолу. Так, у 1996 р. рівень повної резистентності штамів *H. pylori* до метронідазолу становив 12%, низької чутливості — 20%. З часом резистентність до препарату неухильно зростала, і до 2005 р. 48,57% штамів *H. pylori* були повністю резистентні, а 54,29% мали низьку чутливість (рис. 1).

Таким чином, повна резистентність до препарату за 10 років зросла на 36,57%.

У 1997—1998 рр. майже 80% штамів *H. pylori* мали високу чутливість до кларитроміцину. При концентрації антибіотика 10 мг/мл гальмувався ріст до 98% штамів. Низьку чутливість і резистентність штамів *H. pylori* до препарату почали виявляти значно пізніше — у 2001 р. Вони становили 5,29 і 0,59% відповід-

но. Надалі спостерігалось зростання показників, і до 2005 р. частка резистентних штамів дорівнювала 8,57%, а для низькочутливих — 17,14%.

Амоксицилін — антибактеріальний препарат, який поряд із кларитроміцином найчастіше застосовують у схемах антигелікобактерної терапії. Досі вважали, що резистентність до нього практично не розвивається [5]. За нашими даними, у 2000 р. зафіксовано перші випадки розвитку повної резистентності до препарату (1%). За 5 років ці показники значно зросли і в 2005 р. досягли 17,14% і 20% для резистентних і низькочутливих штамів відповідно.

Тетрациклін — єдиний антибіотик, до якого не виявлено повної резистентності за всі 10 років спостереження. Однак у 2005 р. рівень низької чутливості *H. pylori* до препарату становив 25,71%.

Резистентність штамів *H. pylori* до фурадоніну невелика, але спостерігається тенденція до росту. За останніх 4 роки вона збільшилася з 3,39 до 8,57%. Частка штамів з низькою чутливістю дорівнювала 11,43%.

Штами, резистентні до еритроміцину, виявляють з 1997 р. (3,85%). Однак значного росту стійкості до препарату не зафіксовано, і у 2005 р. вона сягнула 14,29%.

Треба зазначити, що спостерігався різкий ріст частки резистентних штамів у популяції за період з 2001 до 2005 р. для всіх антибіотиків, за винятком тетрацикліну і еритроміцину (рис. 2). Це можна пояснити, з одного боку, широким застосуванням препаратів для лікування виразкової хвороби, рекомендованих Маастрихтським консенсусом 2-2000, а з другого — недотриманням режимів лікування стосовно доз, тривалості терапії, якості медикаментів (переважне використання не оригінальних препаратів, а генериків).

Як відомо, наявність резистентності до одного з антибіотиків у схемі АХБТ зменшує ефективність запропонованого лікувального режиму до 30%. За нашими даними, більше чверті обстежених хворих на виразкову хворобу мали резистентність до кларитроміцину амоксициліну, крім того, у 11,5% хворих були виявлені штами *H. pylori*, резистентні відразу до обох препаратів — амоксициліну та кларитроміцину. Відповідно, у 25,71% випадків лікування виразкової хвороби ефективність схеми БВП + кларитроміцин +

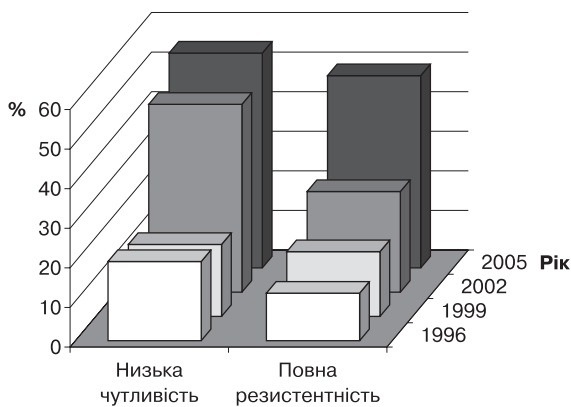


Рис. 1. Динаміка резистентності до метронідазолу протягом 10 років

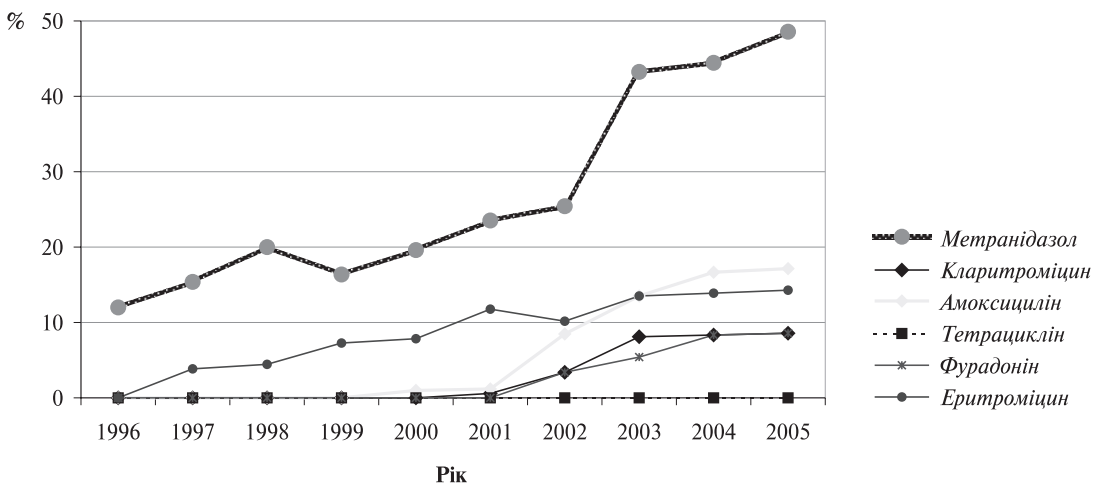


Рис. 2. Динаміка повної резистентності до різних антибіотиків протягом 10 років

амоксацилін складатиме 30%, а у 11,5% хворих ефективність лікування знизиться до 15%.

На нашу думку, використання метронідазолу в схемах потрійної антихелікобактерної терапії у мешканців Львівської області слід вважати недоцільним, тому що у переважній більшості пацієнтів (66%) ефективність даного режиму не перевищуватиме 30%.

Для підвищення ефективності лікування виразкової хвороби слід встановити наявність та ступінь поширення полірезистентності до кількох антибіотиків одночасно в популяції, дослідити ефективність лікувальних режимів, рекомендованих Маастрихтським консенсусом 3-2005.

Висновки

1. За 10 років спостереження повна резистентність штамів *H. pylori* до антибіотиків поступово збільшувалася та зросла для метронідазолу з 12 до 48,57%, з'явилася до кларитроміцину у 8,57%, до

амоксациліну — у 17,14%, до фурадоніну — у 8,57% випадків, до еритромицину — у 14,29%.

2. Низька чутливість штамів *H. pylori* за увесь час спостереження зросла для метронідазолу з 20 до 54,29%, фурадоніну — з 4 до 11,43%, еритромицину — з 12 до 17,14%; з'явилася до кларитроміцину у 17,14% випадків, до амоксициліну — у 20%.

3. Виявлення резистентних і малочутливих штамів *H. pylori* до антибіотиків у мешканців Львівської області дає підстави прогнозувати зниження ефективності ерадикації до 30% у разі застосування потрійної схеми з використанням кларитроміцину та амоксициліну у 25,71% випадків при виразковій хворобі. У 11,54% хворих, які мають резистентність до обох препаратів, ефективність лікування може знизитися до 15%.

4. Використання метронідазолу в схемах потрійної антихелікобактерної терапії у мешканців Львівської області слід вважати недоцільним.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Бодревич Б.Б.* Регіональні та індивідуальні особливості вибору антихелікобактерної терапії хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Івано-Франківськ, 2004.

2. *Вдовиченко В.І., Бондаренко О.О., Вдовиченко А.В. та ін.* Пептична виразка: нерозв'язані питання у 2000 році // Гастроентерологія.— 2000.— Вип. 30.— С. 94—99.

3. *Калинин А.В.* Резистентність *H. pylori* к антибиотикам и пути ее преодоления. Место де-нола в современных схемах эрадикационной терапии // Тер. арх.— 2001.— Т. 73, № 8.— С. 73—75.

4. *Кудрявцева Л.В., Исаков В.А., Иваников И.О. и др.* Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам: диагностика и значение для клинической практики // Кремлевская медицина. Клинический вестник.— 2000.— № 1.— С. 23—26.

5. *Glupczynski Y., Megraud F., Lopez-Brea M., Andersen L.* European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.— 2001.— Vol. 20.— P. 820—823.

6. *Wong W.M., Gu Q., Chu K.M. et al.* Lansoprazole, levofloxacin and amoxicillin triple therapy vs. quadruple therapy as second-line treatment of resistant *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol Ther.— 2006.— Vol. 23, N 3.— P. 421—427.

ДИНАМІКА РЕЗИСТЕНТНОСТІ ШТАММОВ *HELICOBACTER PYLORI* К АНТИБІОТИКАМ У ЖИТЕЛЕЙ ЛЬВОВСЬКОЇ ОБЛАСТІ, СТРАДАЮЩИХ ЯЗВЕННОЮ БОЛЕЗНЮ

В.І. Вдовиченко, А.Л. Демидова, Б.Б. Бодревич, Й.М. Федечко

В статті приведені результати вивчення динаміки резистентності штамів *Helicobacter pylori* к антибіотикам у жителів Львівської області, страдаючих язвеною болістю. Установлено, що на протязі 10 років спостереження резистентність *H. pylori* к антибіотикам поступово підвищувалася і збільшилася для метронідазолу з 12 до 48,57%; з'явилася к кларитроміцину в 8,57% випадків, к амоксициліну — в 17,14%, к фурадоніну — в 8,57%, к еритромицину — в 14,29%. Застосування метронідазолу в схемах трійної терапії у жителів Львівської області слід вважати нецелесообразним. Наявність резистентних і слабочувствительних к антибіотикам штамів *H. pylori* дозволяє прогнозувати зниження ефективності ерадикації.

THE DYNAMICS OF *HELICOBACTER PYLORI* STRAINS RESISTANCE TO ANTIBIOTICS AT THE INHABITANTS OF THE LVIV REGION SUFFERING FROM PEPTIC ULCER

V.I. Vdovychenko, A.L. Demidova, B.B. Bodrevich, J.M. Fedechko

The article presents the results of study of the dynamics of *Helicobacter pylori* strains resistance to antibiotics in the inhabitants of the Lviv region with peptic ulcer. It has been established, that during 10 years of observations *H. pylori* resistance to antibiotics gradually raised and has increased for metronidazole from 12% up to 48.57%. Claritromycin resistance appeared to in 8.57% of cases, amoxicillin resistance in 17.14%, furadonin resistance in 8.57%, erythromycin resistance was newly developed in 14.29% of cases. The use of triple therapy with metronidazole could be considered as not rational for the patients of Lviv region. The presence of *Helicobacter pylori* strains resistance to antibiotics allows predicting the reduction of the eradications efficiency.