

УДК: 616.33-002.44-085.33:615.015.8

Регіональна та індивідуальна резистентність штамів *Helicobacter pylori* (Hр) до антибіотиків у Львівській області: стан і перспективи

*В.І. Вдовиченко, Б.Б. Бодревич, А.Л. Демідова**Кафедра терапії №1 ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького***Ключові слова:** *Helicobacter pylori*, резистентність, антигелікобактерна терапія, ерадикація.

У лікуванні пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки впродовж останніх років використовуються різноманітні схеми антигелікобактерної (АГБТ) (потрійної і «квадро») терапії із застосуванням комбінацій антисекреторних препаратів, антибіотиків, препаратів вісмуту, що відповідає вимогам Європейських Консенсусів Маастрихт 2-2000, 3-2005 і знайшло відображення в рішеннях національних комітетів більшості країн світу. Проте, як показала практика, досягнення повної елімінації Hр стає дедалі складнішим. Основною причиною неефективності ерадикації є розвиток резистентності штамів Hр до антибіотиків [1, 3].

Резистентні штами важче піддаються ерадикації і знижують ефективність сучасних режимів лікування на 30-50%, що робить їх використання економічно не вигідним. На сьогодні описана резистентність Hр до наступних груп антибактеріальних препаратів: нітроїмідазолів, макролідів, фторхінолонів, похідних рифампіцину, напівсинтетичних пеніцилінів. Найбільш розповсюджені штами Hр, стійкі до похідних нітроїмідазолу (метронідазол, тинідазол). Поширення резистентності до цих препаратів значно коливається в різних регіонах світу [3, 4]. Міжнародне багатоцентрове дослідження MACH-2 у 1999 році виявило резистентність до метронідазолу в Європі в середньому у 20-30% пацієнтів. Найвищою вона виявилась у Польщі – 70%. Багатоцентрове дослідження, яке проводилося країнах Східної Європи з 1996 по 1998рр, довело, що рівень первинної резистентності до метронідазолу зріс з 30,5% до 36,4%, кларитроміцину -- з 8,9% до 10,6%; була відзначена поява резистентності до амоксициліну в південно-східному регіоні (до 0,9%) [5].

Як показали мікробіологічні дослідження, проведені у багатьох країнах світу, кількість кларитроміцин-резистентних штамів наростає в геометричній прогресії. Так у Бельгії, наприклад, частота резистентності виросла в п'ять разів – з 2,2% в 1990 р. до 11,1% в 1996 р., а за останніми даними сягає вже 17% [5]. Отже, при нинішніх показниках через два роки відсоток штамів Hр, резистентних до кларитроміцину, становитиме 30%, а через чотири роки більшість штамів може бути стійкою до цього антибіотика [6].

Резистентність до кларитроміцину в Європі коливається від 0 до 18,8% (в Англії 5%) і залежить від використання в минулому цієї групи антибіотиків для лікування інших інфекцій, в основному органів дихання. Існує градієнт «північ-південь»: у Скандинавських країнах, де макроліди використовували рідко, частота резистентності Hр до кларитроміцину залишається незначною (0-2%), наприклад, у Швеції – 3%, а у Південній Європі вона значно вища – 12-18,8%, так в Іспанії – 15% [1].

Актуальною є вторинна або набута резистентність, котра розвивається внаслідок безпосереднього застосування АГБТ. За даними закордонних досліджень, вторинна резистентність Hр до метронідазолу розвивається практично у 90-100%, до кларитроміцину – у 70% [2, 3]. Як видно з досліджень, проведених у Європі, число штамів, резистентних до кларитроміцину, має тенденцію збільшуватися в 4 рази кожних два роки. Причина бурхливого росту числа резистентних штамів до кларитроміцину полягає з однієї сторони, у швидкому розвитку незворотної резистентності у самого мікроба, а з іншої, – все більш широким засто-

суванням макролідів для лікування різноманітних захворювань (інфекції верхніх дихальних шляхів). Зафіксовано ріст числа штамів, стійких до похідних нітроїмідазолу [4].

За наявності резистентності до одного з препаратів, що входять до схеми АГБТ, частота ерадикації Нр знижується на 30-50%. У випадку резистентності бактерій до двох препаратів частота ерадикації може не перевищувати 10-15% [5, 6].

Враховуючи щорічний приріст числа антибіотикорезистентних штамів та невинне зниження ефективності ерадикаційної терапії, у рішенні Маастрихтського консенсусу 3-2005 запропоновано диференційований підхід щодо вибору лікувальної тактики у залежності від рівня резистентності до Нр в тому чи іншому регіоні:

- ✓ застосування схеми блокатор водневої помпи (БВП) + кларитроміцин/метронідазол + амоксицилін в АГБТ першої лінії можливе, якщо первинна резистентність до кларитроміцину у регіоні нижча 15 %;
- ✓ застосування схеми БВП + метронідазол + амоксицилін можливе, якщо резистентність до метронідазолу у регіоні нижча 40%.

Крім того, за неефективності терапії першої лінії, запропоновані наступні варіанти так званої «терапії порятунку»:

- ✓ БВП + амоксицилін у високих дозах (3 г/доб) впродовж 10-14 діб;
- ✓ БВП + амоксицилін + рифабутин (або левофлоксацин) впродовж 7-10 діб;
- ✓ БВП + колоїдний вісмут + тетрациклін + фуразолідон впродовж 7-10 діб.

Отже, як бачимо, «терапія порятунку» полягає у збільшенні тривалості лікування з 7-10 до 10-14 діб, підвищенні терапевтичних доз медикаментів (зокрема амоксициліну з 2 до 3 грамів на добу) та запровадженні інших антибіотиків (рифабутин, левофлоксацин). Така стратегія, безперечно, дозволить поліпшити ефективність ерадикації Нр, проте, на думку багатьох експертів, приведе до погіршення фармако-економічних параметрів лікування, зростання числа побічних ефектів, а з часом – і резистентності до антибактерійних препаратів.

В Україні масштабних багаторічних досліджень вивчення резистентності Нр до антибіотиків до останнього часу не проводилось. Поодинокі публікації (Турбулідзе Н.Т., 2005; Агибалов А.Н. 2006), звичайно ж не дають уявлення про поширення резистентності як явища в Україні.

Мета роботи

Вивчити поширеність штамів Нр, резистентних до антибіотиків у різні роки, співставити отримані результати та встановити динаміку цього процесу з метою прогнозування ефективності лікування пептичної виразки у мешканців Львівської області.

Матеріал та методи

Проаналізовано 606 антибіотикограм штамів Нр у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки з архіву кафедри мікробіології Львівського національного медичного університету за 1996-2005 рр.

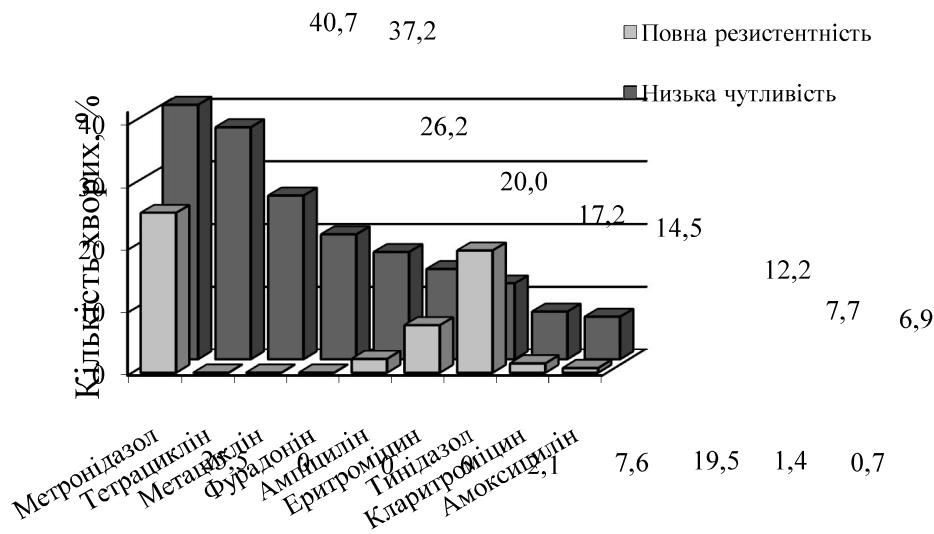
Використовували отримані при ендоскопічному обстеженні біоптати слизової оболонки антрального і фундального відділів шлунка, які після гомогенізації висівали у чашки із спеціальним живильним середовищем та інкубували в мікроаерофільних умовах при температурі 37°C. Чутливість до антибіотиків визначали на щільному середовищі фірми bioMerieux подвійної концентрації, в яке під час виготовлення не додавали антимікробний склад. Антибіотики розводили в пробірках на стерильному фізіологічному розчині з таким розрахунком, щоб у кінцевих розведеннях була подвійна доза щодо тієї, яка повинна міститися в середовищі. Дослідження велися в 24-гніздових планшетах разового використання. У гнізда вносили по 1 мл розчину антибіотика відповідного розведення і 1 мл середовища подвійної концентрації. 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 мутності). Планшети поміщали у фірмові пакети bioMerieux для досягнення сприятливого для росту культури мікроаерофільного середовища і культивували при 37°C протягом 48 год. За наявності росту в контрольному гнізді відмічали концентрації, при яких ріст Нр затримувався.

За загальноприйнятими критеріями оцінки чутливості гальмування росту культури в усіх розведеннях або відсутність гальмування лише у розведенні 0,1мкг/мл розцінювали як високу чутливість до антибіотика, гальмування у розведеннях 10-30 мкг/мл - помірну чутливість, лише у розведенні 30 мкг/мл - низьку чутливість. Наявність росту культури в усіх розведеннях розцінювали як повну (генетичну) резистентність до антибіотика.

Отримані результати обробляли на персональному комп'ютері за допомогою програми Microsoft Office Excel 2007.

Отримані результати та їх обговорення

Як показали дослідження впродовж 10 років, найбільш часто зустрічались штами Нр, резистентні до метронідазолу. Так, вже у 1996 році рівень повної резистентності штамів Нр до метронідазолу складав 12 %, низької чутливості – 20 %. З часом резистентність до препарату зростає і в 2002 році 25,5% штамів Нр були повністю резистентні, а 40,7% низько чутливі до метронідазолу (малюнок 1).

**Мал. 1.**

Поширення резистентних і низькочутливих до антибіотиків штамів Нр у хворих на пептичну виразку – мешканців Львівської області в 2002 році в %.

В наступні роки резистентність до препарату продовжувала зростати і до 2005 року вже 48,6% штамів Нр були повністю резистентними, а 54,3% низько чутливими (малюнок 2).

Таким чином, повна резистентність до метронідазолу виявилася вражаюче високою і темпи її зростання були найбільшими – 36,6% впродовж 10 років.

У 1997-1998рр близько 80% штамів Нр мали високу чутливість до кларитроміцину. При концентрації антибіотика 10 мг/мл гальмувався ріст до 98% штамів. Низька чутливість і резистентність штамів Нр до препарату почали виявлятися значно пізніше – у 2001р, і склали 5,29% і 0,59% відповідно. Надалі спостерігалось зростання показників: в 2002р – 7,7% низько чутливих штамів, 1,4% – повністю резистентних (малюнок 1); в 2005р частка низько чутливих – 17,14%, резистентних штамів – 8,57%.

Амоксицилін - антибактеріальний препарат, який поряд із кларитроміцином найбільш часто застосовується у схемах антигелікобактерної терапії. До останнього часу вважалося, що резистентність до нього практично не розвивається [5]. За нашими даними, у 2000 році зафіксовані перші випадки розвитку повної резистентності до препарату, що склали 1%. За 5 років ці показники значно виросли і у 2005 р досягли рівня 17,14% і 20% для резистентних і низько чутливих штамів відповідно.

Тетрациклін - єдиний антибіотик, до якого не було встановлено повної резистентності за усі 10 років спостереження. Однак у 2005 році рівень низької чутливості Нр до препарату становив 25,71%.

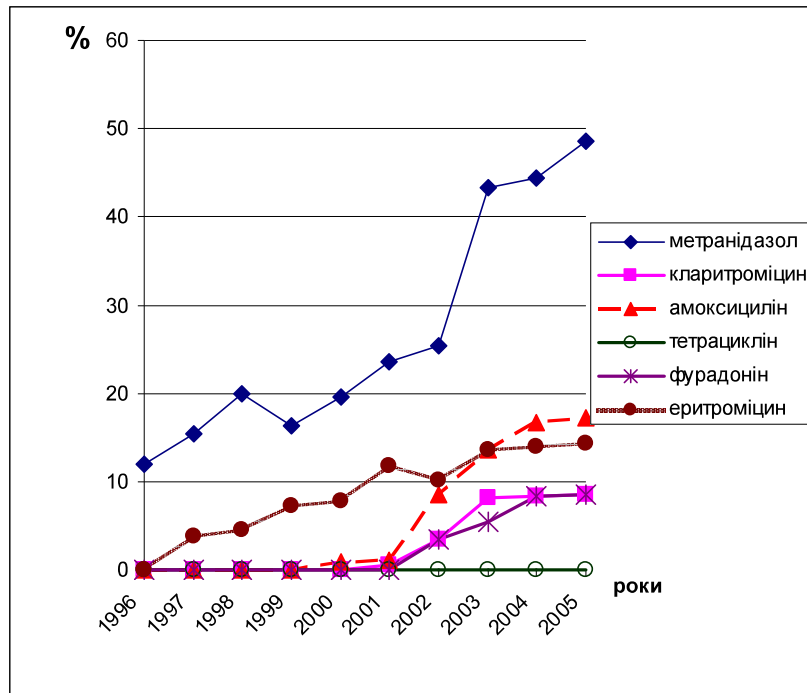
Резистентність штамів Нр до фурадоніну не велика, але відзначається тенденція до росту. За останні 4 роки вона збільшилася з 3,39% до 8,57%. Частка штамів з низькою чутливістю складала 11,43%.

Штами, резистентні до еритромицину, виявляються з 1997 року (3,85%). Однак значного росту стійкості до препарату не зафіксовано, і у 2005 року вона склали 14,29%.

Необхідно відзначити, що спостерігався різкий ріст частки резистентних штамів у популяції за період з 2001 по 2005 рік для всіх досліджених антибіотиків, за винятком тетрацикліну і еритромицину (малюнок 2). Це можна пояснити, по-перше, ширшим впровадженням антигелікобактерної терапії в регіоні, по-друге, недотримання режимів лікування (зменшення доз, тривалості лікування, застосування подвійної терапії, тощо).

Враховуючи отримані дані, в подальші роки можна прогнозувати ріст резистентності Нр до антибіотиків, в тому числі і до альтернативних («терапія порятунку»). Слід зазначити, що на сьогодні досі не знайдено шляхів подолання росту резистентності до антибіотиків. Для вирішення цього питання можна рекомендувати продовжити пошук нових схем антигелікобактерної терапії (послідовна терапія), синте-

зувати і впроваджувати препарати, до яких не так швидко розвивається резистентність. У випадку не ефективності повторних курсів АГБТ ми впродовж багатьох років застосовуємо метод індивідуального підбору антибіотиків (за результатами антибіотикограми) і вважаємо його ефективним. Ми повинні врахувати досвід індустріально розвинутих країн і налагодити вивчення динаміки резистентності хоча б в декількох регіонах України та враховувати ці показники при виборі антигелікобактерних режимів. Для цього слід розвинути мережу бактеріологічних лабораторій в спеціалізованих наукових центрах. На жаль, доводиться констатувати, що подолання явища резистентності *Hp* до антибіотиків можливе лише після впровадження вакцинації населення у майбутньому.



Мал. 2.
Динаміка повної резистентності *Hp* до антибіотиків впродовж 1996-2005 років.

Висновки

1. У період з 1996 по 2005рр у мешканців Львівщини, хворих на пептичну виразку спостерігався ріст числа повністю резистентних до антибіотиків штамів *Hp*: для метранідазолу з 12% до 48,57%; з'явилась до кларитроміцину у 8,57%, до амоксициліну - у 17,14%, до фурадоніну - у 8,57%, до еритроміцину - у 14,29%.

2. Слід вважати, що недоцільно застосовувати метранідазол, тинідазол та тетрациклін у схемах антигелікобактерної терапії в Україні у зв'язку із значним поширенням резистентності до цих препаратів.

3. Альтернативою до застосування кларитроміцинівмісних схем у терапії першої лінії можуть бути схеми із застосуванням левофлораксину, орнідазолу, а також азитроміцину, в другій лінії лікування – рекомендована Консенсусом 3-2005 «терапія порятунку».

Література:

1. Бодревич Б.Б. Регіональні та індивідуальні особливості вибору антигелікобактерної терапії хворих на виразку хворобу дванадцятипалої кишки: Автореферат дис. кандид. мед. наук: 14.01.02. / Ів. Франк. ДМА.- Ів. -Франківськ, 2003. Збірник рефератів НДР та ДКР 76.09.04.0490.
2. Вдовиченко В.І., Бондаренко О.О., Вдовиченко А.В., та співавт. Пептична виразка: незроз'язані питання у 2000 році // Гастроентерологія.- 2000.- Випуск 30.- С.94-99.
3. Калинин А.В. Резистентность *H. pylori* к антибиотикам и пути её преодоления. Место де-нола в современных схемах эрадикационной терапии // Терапевтический архив.- 2001.- Т.73, №8.- С. 73-75
4. Кудрявцева А.В., Псаков В.А., Пиванков П.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* // European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.- 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, №3.- P. 421-427.

Региональная и индивидуальная резистентность штаммов *Helicobacter pylori* (Hр) к антибиотикам во Львовській області: состояние и перспективы

В.И. Вдовиченко, Б.Б. Бодревич, А.Л. Демидова

В статье авторы раскрыли проблему резистентности *Helicobacter pylori* к антибиотикам, как причину неуспешности эрадикационной терапии. Исследовано распространённость чувствительности штаммов *Helicobacter pylori* к антибиотикам, которые получены у 606 больных пептической язвой.

Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics in Lviv region: status and perspectives

V.I. Vdovichenko, B.B. Bodrevich, A.L. Demidova

In clause by the authors is opened a problem of a resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics, as basic reason unsuccessful of eradication therapy. It was investigated prevalence of sensitivity of *Helicobacter pylori* strains to antibiotics received from 606 patients with peptical ulcer.