

# ВПЛИВ АНТИГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ АМОКСИЦИЛІНУ, КЛАРИТРОМІЦИНУ ТА ЛАНСОПРАЗОЛУ НА МІКРОФЛОРУ ТОВСТОГО КИШЕЧНИКУ В ХВОРИХ ІЗ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ

*І.Г. Палій, С.В. Заїка*

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, дисбактеріоз, антибіотикотерапія.

Питання мікроекології кишечника, її порушення (дисбактеріоз), незважаючи на тривалість вивчення цієї проблеми, постійно привертають увагу фахівців різних галузей медицини. Насамперед це зумовлено виявленням дедалі нових позитивних властивостей мікрофлори, тісно пов'язаної з організмом людини.

Дотепер широко використовується визначення дисбактеріозу як стану, що характеризується порушенням рівноваги кишкової мікрофлори, яка в нормі заселяє стерильні порожнини і шкірні покриви, виникненням якісних і кількісних змін у мікробному пейзажі кишечника [6].

Термін «дисбактеріоз» використовують тільки у російсько- та україномовній літературі. Аналіз літературних джерел, проведений В.В. Василенком [4], свідчить, що цей термін присутній у заголовках 257 наукових праць, опублікованих з 1966 до 2000 року, 250 з них — у російськомовних медичних журналах, ще 4 праці належать авторам з колишніх соціалістичних країн.

У зарубіжній літературі застосовується термін «Bacterial overgrowth syndrome» — синдром надмірного бактеріального росту, що включає зміну кількісного і видового складу мікроорганізмів, характерних для біотопу, і у деяких випадках включає феномени контамінації і транслокації [1, 3, 5, 9].

Основна відмінність поняття «синдром надмірного бактеріального росту» від терміна «дисбактеріоз кишечника» полягає не стільки в термінологічних нюансах, скільки в тому змісті, який в нього вкладається: при синдромі надмірного бактеріального росту мікроорганізмів йдеться не про зміну «мікробного пейзажу» товстої кишки, а про зміну складу мікрофлори тонкої кишки.

Як дисбактеріоз кишечника, так і синдром надмірного бактеріального росту є завжди вторинним станом. До причин їх виникнення можна віднести такі чинники: зниження шлункової секреції, порушення функції або резекція ілеоцекального клапану, порушення кишкового травлення і всмоктування, порушення імунітету, непрохідність кишечника, результат оперативних втручань (синдром привідної петлі, ентеро-ентеро-анастомози, структурні порушення стінки кишечника) [2].

Частою причиною розвитку уражень товстої кишки є прийом ліків. Дисбактеріоз формується насамперед внаслідок прийому антибактеріальних препаратів. Одні антибіотики (ампіцилін, карбеніцилін, аміноглікозиди, тетрациклін, левоміцетин, лінкоміцин) спричиняють значні порушення складу нормальної мікрофлори, тоді як інші (феноксиметилпеніцилін, макроліди, хіноліни) діють вибірково. При цьому антибіотики впливають на мікрофлору кишечника як при парентеральному (внутрішньом'язове, внутрішньовенне), так і при пероральному введенні. Проте введення антибактеріальних препаратів парентерально призводить до більш виражених змін складу мікрофлори порівняно з пероральним.

Окрім антибіотиків, до розвитку дисбактеріозу призводить і призначення низки інших лікарських препаратів, що порушують моторику шлунково-кишкового тракту, регенерацію епітелію або утворення слизу. До них належать наркотичні і місцевоанестезуючі засоби, блювотні, обволікальні, послаблюючі, відхаркувальні, жовчогінні препарати, адсорбенти, психотропні препарати (похідні фенотіазину), солі важких металів, антигістамінні і нестероїдні протизапальні засоби, цитостатики, гормональні контрацептиви.

У хворих, які одержують антибактеріальну терапію, іноді розвивається гостра діарея. При лікуванні кліндаміцином, лінкоміцином, ампіциліном і цефалоспорином частота діареї коливається в межах 2,6—26%. Причиною її є зниження кількості мікробів, чутливих до антибіотика, і поява резистентних штамів, відсутніх у людини в нормі. Найвідомішим представником таких мікроорганізмів є патогенний штам *Cl. difficile*. Проте причиною діареї, що асоціюється з антибіотиками, можуть бути й інші мікроби, здатні підсилювати секрецію йонів і води або ушкоджувати стінку кишки.

Комплекс патологічних змін у складі кишкової мікрофлори з відповідними клінічними проявами пов'язаний з дисбактеріозом, що розвинувся внаслідок застосування антибіотиків, у зарубіжній літературі часто визначають як антибіотик-асоційована діарея (antibiotic associated diarrhea). Згідно із загальноприйнятим визначенням антибіотик-асоційована діарея (AAD) — це три і більше епізоди неоформленого ви-

порожнення, що розвинулися на тлі застосування антибактеріальних препаратів аж до 4—8-го тижня після їх відміни, якщо не виявлена інша причина.

За одними даними літератури, ААД розвивається у 4,9% пацієнтів, які одержували антибіотикотерапію [7]. За іншими даними, антибіотик-асоційована діарея трапляється приблизно у 5—10% хворих, які приймали ампіцилін, у 10—25% — які приймали комбінацію амоксициліну з клавулановою кислотою, у 15—20% — які приймали цефіксим і у 25% — інші антибіотики [8].

Клінічно виділяють три варіанти захворювання [10]:

- псевдомембранозний коліт;

- сегментарний геморагічний коліт;

- так званий *mild illness* (помірне нездужання) — комплекс будь-яких симптомів діареї, які не підходять під класичне визначення ААД.

Мабуть, одним з найчастіших побічних ефектів застосування антибіотиків є саме помірне нездужання, тобто дисбактеріоз кишечника. Тому, на нашу думку, термін «антибіотик-асоційований дисбактеріоз кишечника» можна вважати більш патогенетично обґрунтованим.

У більшості випадків пригнічення антибіотиками облігатної мікрофлори кишечника супроводжується збільшенням кількості потенційно патогенних мікроорганізмів. Якісні зміни складу мікробного пейзажу в кишечнику при дисбактеріозі виражаються в зміні низки властивостей кишкової палички — основного симбіонта мікрофлори, аероба. Однією з характерних ознак є зниження її антагоністичних властивостей. Зменшується загальна кількість кишкової палички, часто втрачається її ферментативна активність і рухливість. Клінічно це виявляється розвитком симптомів гострого або хронічного коліту, ентериту і гастроентероколіту.

У схемі лікування виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки використання комбінації двох антибактеріальних препаратів обов'язкове. Цим досягають ерадикації *Helicobacter pylori* і запобігають розвитку рецидивів. З цієї метою використовують антибіотики, що справляють найбільш пошкоджуючу дію на кишкову мікрофлору і особливо на представників роду кишкова паличка.

Саме тому метою роботи було вивчення впливу антигелікобактерної фармакотерапії з використанням амоксициліну («Флемоксину Солютаб»), кларитроміцину та лансопрозолу на стан мікрофлори товстого кишечника в хворих з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.

#### Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 30 пацієнтів (13 чоловіків та 17 жінок), в яких було діагностовано гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ). Діагноз ГЕРХ ґрунтувався на даних клінічного обстеження хворих і результатах фіброєзофагогастродуоденоскопії (ФЕГДС). Інфікованість шлунка *Helicobacter pylori* визначали за допомогою швидкого уреазного тесту під час проведення ФЕГДС та дихального тесту з  $^{13}\text{C}$ -міченою сечовиною. Всі пацієнти отримували антигелікобактерну фармакотерапію: лансопрозол 0,03 двічі на добу, кларитроміцин 0,5 двічі на добу, «Флемоксин Солютаб» 1,0 двічі на добу. Тривалість антигелікобактерної фармакотерапії становила 7 днів.

Дослідження виконувалося в два етапи. На першому етапі ми проаналізували результати бактеріологічного дослідження калу у 15 хворих з ГЕРХ (6 чоловіків та 9 жінок) — I група, яким попередньо проводилась антигелікобактерна фармакотерапія. Середній вік пацієнтів становив  $(46,3 \pm 3,6)$  року. Виявлені нами зміни якісного та кількісного складу мікробного пейзажу товстого кишечника після ерадикації *Helicobacter pylori* спонукали нас до проведення подальшого дослідження.

На другому етапі у 15 хворих (7 чоловіків та 8 жінок) — II група — бактеріологічне дослідження калу виконувалося двічі (до і після проведення антигелікобактерної фармакотерапії). Середній вік пацієнтів цієї групи становив  $(39 \pm 3,8)$  року.

Для визначення ступеня важкості дисбактеріозу в хворих з ГЕРХ ми враховували результати клінічного обстеження пацієнтів і аналіз бактеріологічного дослідження калу згідно з класифікацією І.Б. Куваєвої та К.С. Ладодо [7].

Для оцінки кількісного показника бактеріального складу фекалій ми використовували визначення кількості колонієутворювальних одиниць бактерій в 1 г фекалій (КУО/г). Якісний склад мікрофлори товстого кишечника у хворих з ГЕРХ був проаналізований перед початком та після завершення антигелікобактерної фармакотерапії. Ми вивчали наявність патогенної мікрофлори, гемолізуючої, слабоферментативної та лактозонегативної *E. coli*, синьогнійної палички, стафілококу, клібсієли, протей, лакто- та біфідобактерій, кокової флори.

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

#### Результати та їхнє обговорення

Аналіз скарг з боку товстого кишечника у 15 пацієнтів I групи засвідчив, що після проведення ерадикації *Helicobacter pylori* діареї розлади спостерігались у 3 (20%) хворих, біль та здуття живота — у 7 (46,7%), закрепи — у 3 (20%), у 2 (13,3%) пацієнтів скарг не було.

Під час аналізу якісного і кількісного складу мікрофлори товстого кишечника у хворих I групи нормальний мікробний пейзаж спостерігався у 2 (13,3%) пацієнтів, у 11 (73,4%) діагностовано дисбактеріоз II ступеня і у 2 (13,3%) — дисбактеріоз III ступеня згідно з класифікацією І.Б. Куваєвої та К.С. Ладодо.

У цих пацієнтів нами виявлені такі порушення біоценозу кишечника: гемолізуюча *E. coli* траплялась у посівах 2 (13,3%) хворих, поєднання збільшення кількості гемолізуючої *E. coli* та слабоферментативної *E. coli* і зменшення кількості колоній лактобактерій ( $< 10^7$  КУО/г) — у 3 (20%), поєднання збільшення кількості гемолізуючої та слабоферментативної *E. coli* — у 5 (33,4%), надмірний бактеріальний ріст слабоферментативної *E. coli* — у 2 (13,3%), поєднання збільшення кількості слабоферментативної *E. coli* та зменшення кількості колоній біфідобактерій — у 1 (6,7%) пацієнта. Слід зазначити, що в цілому зменшення загальної кількості *E. coli* ( $< 10^7$  КУО/г) нами виявлено у 7 (46,7%) обстежених, тоді як її збільшення ( $> 10^8$  КУО/г) не спостерігалось в жодному з проведених бактеріологічних досліджень калу (рис. 1).

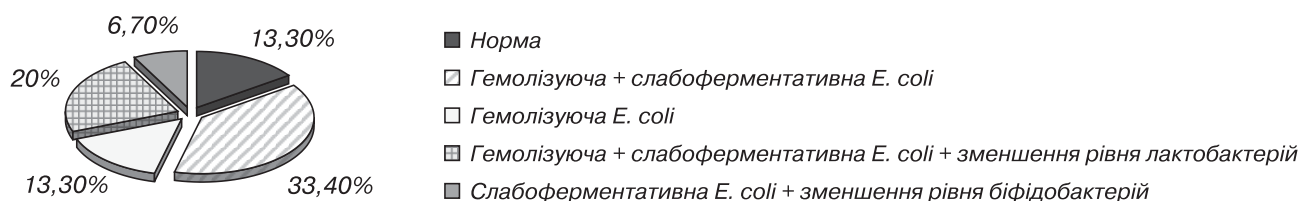


Рисунок. Порушення якісного і кількісного складу мікрофлори товстого кишечника у пацієнтів I групи

На другому етапі дослідження для вивчення безпосереднього впливу антигелікобактерних фармакопрепаратів нами проведено порівняльне дослідження мікробного пейзажу перед початком та після проведення ерадикації *Helicobacter pylori* у 15 хворих з GERX.

Перед початком антигелікобактерної фармакотерапії нормальний мікробний пейзаж спостерігався у 2 (13,3%) пацієнтів, в 11 (73,4%) діагностовано дисбактеріоз II ступеня і в 2 (13,3%) — дисбактеріоз III ступеня.

Після завершення антигелікобактерної фармакотерапії нормальний мікробний пейзаж зберігався у 2 (13,3%) обстежених, у 12 (80%) діагностовано дисбактеріоз II ступеня і в 1 (6,7%) пацієнта зберігся дисбактеріоз III ступеня. Різниця між мікробним пейзажем за ступенем дисбактеріозу згідно з класифікацією І.Б. Куваєвої та К.С. Ладодо до початку та після проведення антигелікобактерної фармакотерапії була невірогідною ( $P > 0,05$ ).

Порушення мікробіоценозу товстого кишечника, виявлені у пацієнтів II групи до початку та після проведення ерадикації *Helicobacter pylori*, наведено в табл. 1. Нами не встановлені вірогідні відмінності ( $P > 0,05$ ) щодо структури порушень мікробіоценозу товстого кишечника, що свідчить про відсутність впливу використаних нами антигелікобактерних фармакопрепаратів на якісний склад мікрофлори кишечника.

Під час аналізу кількісних показників результатів посівів калу на дисбактеріоз (табл. 2) ми встановили, що після ерадикації *Helicobacter pylori* загальна кількість *E. coli* вірогідно не відрізнялася ( $P > 0,05$ ) порівняно з показником до лікування і становила відповідно  $(8,6 \pm 6,2)$  проти  $(1,02 \pm 6,7) \times 10^7$  КУО/г.

Крім того, нами не виявлено вірогідних ( $P > 0,05$ ) відмінностей між показниками кількості лакто- та біфідобактерій до початку і після завершення антигелікобактерного лікування за схемою лансопразол, кларитроміцин, «Флемоксин Солютаб»: відповідно  $(4,27 \pm 1,3)$  та  $(4,83 \pm 1,3) \times 10^8$  КУО/г проти  $(4,8 \pm 1,3)$  і  $(5,49 \pm 1,3) \times 10^8$  КУО/г (див. табл. 2).

Щодо кількості КУО під впливом антигелікобактерної фармакотерапії (див. табл. 2) спостерігається невірогідне ( $P > 0,05$ ) збільшення кількості слабоферментативної і гемолізуючої *E. coli* порівняно з кількістю цих мікроорганізмів до початку лікування — відповідно  $(3,1 \pm 2,5)$  і  $(1,3 \pm 1,1) \times 10^7$  КУО/г проти  $(4,8 \pm 3,4)$  і  $(6,3 \pm 4,1) \times 10^6$  КУО/г.

Перед початком проведення ерадикації *Helicobacter pylori* зменшення загальної кількості *E. coli* ( $< 10^7$  КУО/г) нами виявлено у 4 (26,7%) обстежених пацієнтів, в 1 (6,7%) хворого діагностовано збільшення загальної кількості *E. coli* ( $> 10^8$  КУО/г), тоді як після лікування спостерігалось зменшення загальної кількості *E. coli* у 6 (40%) хворих і було відсутнє збільшення її кількості.

Таблиця 1. Порушення мікробіоценозу товстого кишечника у хворих із GERX до та після антигелікобактерної фармакотерапії

Порушення мікрофлори кишечника	До лікування		Після лікування		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Збільшення кількості гемолізуючої <i>E. coli</i>	1	6,7	2	13,3	$> 0,05$
Збільшення кількості слабоферментативної <i>E. coli</i>	3	20	4	26,7	$> 0,05$
Збільшення кількості гемолізуючої та слабоферментативної <i>E. coli</i>	3	20	0	0	—
Збільшення кількості гемолізуючої <i>E. coli</i> + дефіцит біфідобактерій	3	20	1	6,7	$> 0,05$
Збільшення кількості гемолізуючої <i>E. coli</i> + дефіцит лактобактерій	1	6,7	0	0	—
Збільшення кількості слабоферментативної <i>E. coli</i> + дефіцит лактобактерій	0	0	1	6,7	—
Збільшення кількості гемолізуючої і слабоферментативної <i>E. coli</i> + дефіцит лакто- і біфідобактерій	2	13,3	2	13,3	$> 0,05$
Збільшення кількості слабоферментативної <i>E. coli</i> + дефіцит лакто- і біфідобактерій	0		3		—

**Таблиця 2. Стан мікрофлори товстого кишечника хворих до та після антигелікобактеріальної фармакотерапії (n = 15), КУО/г**

<b>Мікрофлора</b>	<b>До лікування</b>	<b>Після лікування</b>	<b>P</b>
Загальна кількість <i>E. coli</i> , × 10 <sup>7</sup>	10,2 ± 6,7	8,6 ± 6,2	> 0,05
<i>E. coli</i> зі слабковираженими ферментативними властивостями, × 10 <sup>6</sup>	4,8 ± 3,4	31 ± 25	> 0,05
<i>E. coli</i> гемолізуюча, × 10 <sup>6</sup>	6,3 ± 4,1	13 ± 11	> 0,05
Лактобактерії, × 10 <sup>8</sup>	4,8 ± 1,3	4,27 ± 1,3	> 0,05
Біфідобактерії, × 10 <sup>8</sup>	5,49 ± 1,3	4,83 ± 1,3	> 0,05
Кокова флора, × 10 <sup>7</sup>	1,61 ± 1,2	1,5 ± 1,2	> 0,05

Таким чином, дослідження стану мікрофлори товстого кишечника свідчить про те, що у пацієнтів із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою існують як якісні, так і кількісні порушення мікробіоценозу кишечника. Антигелікобактерна фармакотерапія з використанням «Флемоксину Солютаб», кларитроміцину та інгібітора протонної помпи не спричиняє вірогідних змін мікробіоценозу товстого кишечника і ці фармакопрепарати не відіграють ролі провокуючого чинника клінічної маніфестації кишкових розладів, пов'язаних із антигелікобактерною фармакотерапією.

Отримані нами результати можуть бути пояснені тим фактом, що при виборі торгових препаратів амоксициліну ми врахували додаткові можливості, що забезпечуються пероральними лікарськими формами, приготованими за технологією солютаб («Флемоксин Солютаб»). Біодоступність амоксициліну в таблетках солютаб становить 93—94%, що значно вище, ніж у ампіциліну (50%) і амоксициліну в капсулах (70%) і не залежить від способу прийому препарату (проковтування цілком, розжовування або розчинення у воді перед вживанням).

Висока біодоступність «Флемоксину Солютаб» дає змогу створювати в крові концентрації амоксициліну, близькі до таких при парентеральному введенні, що, з одного боку, забезпечує високу і прогнозовану концентрацію препарату в вогнищі інфекції, а з іншого —

сприяє значному зниженню частоти і ступеня вираженості кишкового дисбактеріозу. Крім того, «Флемоксин Солютаб» призначений для дворазового прийому на добу (а не триразового, як інші препарати амоксициліну), що робить його зручнішим для пацієнтів і дає змогу поліпшити режим дотримання терапії. Цьому сприяють і органолептичні властивості препарату.

#### **Висновки**

1. Для хворих з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою характерними є як якісні, так і кількісні порушення складу мікрофлори товстого кишечника.

2. Ерадикація *Helicobacter pylori* з використанням амоксициліну («Флемоксину Солютаб»), кларитроміцину та інгібітора протонної помпи не впливає на якісний і кількісний склад мікрофлори товстого кишечника в хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу.

3. Запропонована схема може бути рекомендована як схема вибору для проведення ерадикаційної терапії у пацієнтів, хворих на ГЕРХ.

4. Потребує подальшого вивчення можливість поєднаного призначення комбінації амоксициліну («Флемоксину Солютаб»), кларитроміцину та інгібітору протонної помпи з препаратами-пробіотиками з метою корекції мікробіоценозу товстого кишечника під час проведення антигелікобактерної фармакотерапії.

#### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения // Тер. арх.— 2001.— № 2.— С. 67—72.
2. Бабин В.Н., Минушкин О.Н., Дубинин А.В. и др. Молекулярные аспекты симбиоза в системе хозяин-микробиота // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1998.— № 6.— С. 76—82.
3. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериозы кишечника у взрослых.— М.: КМК, 2003.— 224 с.
4. Василенко В.В. Дисбактериоз — синдром раздраженного кишечника: эссе-анализ проблемы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2000.— № 6.— С. 10—13.

5. Звягинцева Т.Д. Дисбактериоз тонкой кишки: синдром чрезвычайного бактериального роста // Сучасна гастроентерол. і гепатол.— 2000.— № 1.— С. 40—41.

6. Красноголовец В.Н. Дисбактериоз кишечника.— М.: Медицина.— 1989.— 206 с.

7. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микробиологические и иммунные нарушения у детей.— М.: Медицина.— 1991.— 240 с.

8. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea // N. Engl. J. Med.— 2002.— Vol. 346.— P. 334—339.

9. Parks R.W., Clements W.D., Pope C. et al. Bacterial translocation and gut microflora in obstructive jaundice // J. Anat.— 1996.— Vol. 189.— P. 561—565.

10. Wistrom J., Norrby S.R., Myhr E.B. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study // J. Antimicrobial Chemotherapy.— 2001.— Vol. 47.— P. 43—50.

**ВЛИЯНИЕ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ  
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АМОКСИЦИЛЛИНА, КЛАРИТРОМИЦИНА И ЛАНСОПРАЗОЛА  
НА МИКРОФЛОРУ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ  
С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

**И.Г. Палий, С.В. Заика**

Исследования, проведенные на 30 больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью показали, что эрадикация *Helicobacter pylori* с использованием амоксициллина («Флемоксин Солютаб»), кларитромицина и ингибитора протонного насоса не влияет на качественный и количественный состав микрофлоры толстого кишечника. Предложенная схема может рекомендоваться как схема выбора у таких больных.

**ANTIHILICOBACTER PHARMACOTHERAPY EFFECTS WITH THE USE OF AMOXICILLIN,  
KLARITHROMYCIN AND LANSOPRASOLE ON THE LARGE INTESTINE MICROFLORA  
IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE**

**I.G. Paliy, S.V. Zaika**

The study, carried out on 30 GERD patients, showed that *Helicobacter pylori* eradication with the use of Amoxicillin (Flemoxin Solutab), Klarithromycin and proton pump inhibitor does not affect the quantitative and qualitative composition of the large intestine microflora. The proposed treatment scheme could be recommended as the therapy of choice in these patients.