

DOI: 10.26693/jmbs05.01.167

УДК 616.33–022.7:579.83/.84]–085.281

Немченко О. О.<sup>1</sup>, Шикула Р. Г.<sup>1</sup>, Панас М. І.<sup>2</sup>,  
Тимчук І. В.<sup>1</sup>, Панас М. А.<sup>1</sup>

## ПРОТИМІКРОБНА ТЕРАПІЯ ЗА УМОВ *Helicobacter pylori* –ІНФЕКЦІЇ

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна<sup>2</sup>КНП ЛОР “Львівський обласний клінічний діагностичний центр”, Україна

olegnem67@gmail.com

*Helicobacter pylori* - інфекція є одним з основних факторів, що призводить до розвитку хронічних захворювань верхніх відділів шлунково–кишкового тракту.

В статті розглянуто проблеми протимікробної терапії у пацієнтів з хронічними захворюваннями шлунково–кишкового тракту. Всього до дослідження залучено 98 пацієнтів, інфікованих *H. pylori*. Інфікованість визначали уреазним тестом та методом імунохроматографії для виявлення антигенів збудника у фекаліях. Діагноз пацієнтам встановлено на основі збору анамнезу та застосування ендоскопічного і гістологічного методів.

Хворим призначали три варіанти схем лікування: I група - потрійна терапія з пантопразолом 20мг двічі на добу, кларитроміцином 1г на добу, амоксициліном 2г на добу, II група – квадротерапія (КВТ1) з пантопразолом 20мг двічі на добу, кларитроміцином 1г на добу, амоксициліном 2г на добу, метронідазолом 1500г один раз на добу, і додатково *Saccharomyces boulardii* 500мг двічі на добу. III група - квадротерапія (КВТ2) з пантопразолом 20мг двічі на добу, кларитроміцином 1г на добу, амоксициліном 2г на добу, Де-Нол 240мг двічі на добу, і пробіотиком із *Saccharomyces boulardii* (Ентерол) 500мг двічі на добу. Тривалість антибактерійної терапії становила 14 днів. Загальна тривалість лікування інгібіторами протонної помпи у дозі 20мг двічі на добу 4 тижні. Найбільш ефективною, щодо ерадикації *H. pylori* була схема КВТ2 - 97%, дещо слабшою КВТ1 - 93,7%. Найнижчу ефективність показала схема ПТ - 81,8%.

Всі три запропоновані схеми виявились ефективними за ендоскопічними та лабораторними показниками, проте найбільш ефективною виявилась схема КВТ2. Причину високої ефективності двох останніх схем ми пов'язуємо з наявністю у їхньому складі пробіотика та метронідазолу (КВТ1), та пробіотика з препаратом вісмуту (КВТ2).

**Ключові слова:** *Helicobacter pylori*, потрійна терапія, квадротерапія, ерадикація.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота проведена у рамках НДР «Обґрунтування моніторингу діагностики, стратегія профілактики та стандартизація методів лікування кровотеч в шлунково–кишковому тракті», № державної реєстрації 0115U000042, шифр: ІН.21.00.001.15.

**Вступ.** *Helicobacter pylori* - інфекція в даний час є одним з основних факторів, що призводить до розвитку хронічних захворювань верхніх відділів шлунково–кишкового тракту (ШКТ) [1–3]. В різних країнах світу інфікованість гелікобактеріозом дорослого населення сягає 62–90%. На даний час з'ясовано ряд соціально–економічних чинників, які впливають на інфікування *H. pylori*. До них зокрема відносять низьке соціально–економічне становище, малий дохід сім'ї, низький рівень освіти, проживання у сільській місцевості, у перенаселених будинках, а також незадовільна якість питної води в регіоні проживання [1, 2].

Головним принципом лікування патології, асоційованої з *H. pylori* – інфекцією, є принцип ерадикації збудника. У відповідності до міжнародного Маастрихтського консенсусу (2015) регламентовано стандарти протимікробної терапії [3]. Однак в останні роки ефективність класичних схем першої лінії дещо знизилась. Це пов'язано з рядом проблем, передусім з формуванням резистентності збудника до метронідазолу та кларитроміцину [4–6]. З метою підвищення ефективності протимікробної терапії міжнародні товариства гастроентерологів рекомендують подовжити терміни лікування до 14 днів з включенням до схем препаратів вісмуту та пробіотиків [7].

Для хворих з хронічними гастродуоденальними захворюваннями питання ерадикації *H. pylori* залишається актуальними. В науковій періодиці є багато робіт з вивчення ефективності різних схем антигелікобактерної терапії, однак існують деякі протиріччя та не вирішені проблеми [3–6, 8].

**Мета дослідження** – вивчення ефективності різних схем ерадикації *Helicobacter pylori* у хворих з хронічними захворюваннями ШКТ.

**Матеріал та методи дослідження.** В дослідження було залучено 98 пацієнтів, що хворіли різними формами хронічних захворювань ШКТ та були інфіковані *H. pylori*. Хронічні захворювання ШКТ були діагностовано із застосуванням езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС) із біопсією слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки з гістологічним дослідженням. Інфікованість *H. pylori* визначали уреазним тестом (біопсія з тіла та антральної частини шлунку), та методом імунохроматографії для виявлення антигенів збудника у фекаліях. Контроль ерадикації збудника здійснювали цим же методом через один місяць після закінчення лікування.

Відповідно до мети досліджень, були відібрані пацієнти з наступними захворюваннями: хронічний неерозивний гастрит/гастродуоденіт; хронічний ерозивний гастрит/гастродуоденіт; виразкова хвороба шлунку; виразкова хвороба дванадцятипалої кишки.

Всі пацієнти були розділені на три групи в залежності від схем антибактеріальної терапії: в першій групі були хворі, що одержували потрійну терапію (ПТ) терміном 14 днів – пантопразол 20мг двічі на добу, кларитроміцин 1г на добу, амоксицилін 2г на добу. Друга група пацієнтів одержувала квадротерапію, підсилену пробіотиком (КВТ 1): пантопразол 20мг двічі на добу, кларитроміцин 1г на добу, амоксицилін 2г на добу, метронідазол 1500 г один раз на добу, і пробіотик із *Saccharomyces boulardii* (Ентерол) 500мг двічі на добу. В третій схемі метронідазол було замінено на вісмут субцитрат колоїдний (Де-Нол). Таким чином, третя група пацієнтів також одержувала квадротерапію, підсилену пробіотиком (КВТ2): пантопразол 20мг двічі на добу, кларитроміцин 1г на добу, амоксицилін 2г на добу, Де-Нол 240мг двічі на добу, і пробіотик із *Saccharomyces boulardii* (Ентерол) 500мг двічі на добу. Окрім зазначеної терапії, усі хворі одержували антациди (Альмагель або фосфалюгель) та спазмолітики. Тривалість антибактеріальної терапії за всіма схемами склала 14 днів. Інгібітори протонної помпи (Пантопразол), що входили до складу зазначених схем, у дозі 20мг двічі на добу, продовжували приймати протягом 2 тижнів після завершення антибактеріальної терапії. Загальна тривалість курсу лікування становила 4 тижні.

Всі три групи пацієнтів були в основному

зрівноважені за соціально-демографічними, клінічними та іншими параметрами, і відрізнялись за схемами лікування.

Наступним завданням було підтвердження ендоскопічної та лабораторної ефективності лікування із застосуванням зазначених схем. Ендоскопічна ефективність визначалась за зникненням ендоскопічних та гістологічних ознак загострення захворювання за даними ЕГДС. Лабораторна ефективність протимікробних схем лікування підтверджувалась негативними результатами імунохроматографії щодо антигенів *H. pylori* у фекаліях через 1 місяць після завершення лікування.

Дослідження проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Результати досліджень були опрацьовані за допомогою пакету прикладних програм «Statistic 10», «Excel 2014». Абсолютні величини порівнювали з розрахунком середніх значень, похибки середніх значень, з використанням критерію Стьюдента. Для відносних величин застосовували критерій Фішера. Відмінності вважались статистично достовірними при значенні  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Порівняльні дані ендоскопічних та лабораторних показників наведено в таблиці 1.

У результаті проведених досліджень встановлено, що всі три апробовані схеми протимікробної терапії спричиняли ремісію за ендоскопічним показником. Найменший позитивний результат за цим показником мала 1 схема – потрійна терапія (ПТ) - 78,8%. Дещо вищий відсоток ремісії за цим показником давала друга схема – квадротерапія із застосуванням метронідазолу (КВТ1) - 90,6%.

**Таблиця 1** – Результати лікування різними схемами протимікробної терапії

Показник	1 група(n=33) ПТ		2 група(n=32) КВТ1		3 група(n=33) КВТ2	
	До лікування n(%)	Після лікування n(%)	До лікування n(%)	Після лікування n(%)	До лікування n(%)	Після лікування n(%)
Ремісія за даними ЕГДС	–	26(78,8)	–	29(90,6)	–	31(94)●
Носійство <i>H. pylori</i>	33(100)	6(18,2) *	32(100)	2(6,3) *●	33(100)	1(3) *●
Вільні від носійства	–	27(81,8)	–	30(93,7)	–	32(97)

**Примітки:** \* - достовірність відмінностей з початковим показником в кожній групі ( $p < 0,05$ ); ● – достовірність відмінностей між 2,3 і 1 групою ( $p < 0,05$ ).

Найбільшу ефективність за цим показником показала третя схема - квадротерапія із застосуванням Де-Нол (КВТ2) - 94%. Цей показник статистично достовірно більший, ніж при застосуванні першої схеми (ПТ).

Наступним етапом була оцінка носійства *H. pylori* за різних схем антигелікобактерної терапії [9]. Всі три запропоновані схеми спричинили виражений протимікробний ефект. Після проведеного курсу лікування зареєстровано статистично достовірне зниження кількості бактеріоносіїв у всіх трьох групах. Після застосування першої схеми (ПТ) відсоток носійства склав 18,2%, другої схеми (КВТ1) - 6,3%, третьої (КВТ2) - 3%. Таким чином, за лабораторним показником найбільш ефективними виявились друга та третя схеми лікування.

Слід зазначити, що згідно публікацій, які присвячені проблемам *H. pylori* – інфекції, задовільним вважаться результат, коли досягнуто більше 75 % відсотків ерадикації, оптимальним 85–90%, а високим більше 90–95 % [1, 4]. Високі показники ерадикації *H. pylori* досягаються при застосуванні препаратів вісмуту субцитрату 93,3 % [10], а ефективність лікування із застосуванням кларитроміцину може бути дещо знижена через розвиток резистентності [11], що підтверджують і дані дослідження.

Застосування пробіотиків *Saccharomyces boulardii* дозволяє пришвидшити ерадикацію *H. Pylori*, знизити частоту дисбіотичних ускладнень та рецидивів [12, 13, 14].

Проведені дані дослідження є актуальними в контексті вибору схем лікування пацієнтів з хронічними захворюваннями ШКТ.

**Висновки.** Результати даного дослідження дозволили порівняти ефективність різних схем протимікробної терапії у пацієнтів з хронічними захворюваннями ШКТ. Як показали дані дослідження, в першій групі пацієнтів, які отримували потрібну терапію (ПТ), відсоток ерадикації був відносно низьким – 81,8 %. Проте застосування двох наступних схем квадротерапії КВТ1 і КВТ2 дозволили досягнути вагомого результату. Відсоток звільнення від *H. pylori* понад 90%. Найбільш ефективною виявилась третя схема - КВТ2. Причину високої ефективності двох останніх схем ми пов'язуємо з наявністю у їхньому складі пробіотика та метронідазола (КВТ1), та пробіотика з препаратом вісмуту (КВТ2).

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження спрямовані на оптимізацію тривалості та комбінації препаратів для ерадикації *H. pylori*.

## References

1. Tkach SM, Levchenko AR, Chychula YuV, et al. Globalna epidemiologiya infektsiyi Helicobacter pylori na suchasnomu etapi [The global epidemiology of Helicobacter pylori infection at the present stage]. *Suchasna gastroenterol.* 2015; 3(83): 92–6. [Ukrainian]
2. Korniychuk OP, Shykula RG, Nemchenko OO, et al. Do pytanya Helicobacter pylori – asotsiyovanykh zakhvoryuvan travnogo traktu [The global epidemiology of Helicobacter pylori infection at the present stage]. *Biomedical and Biosocial Anthropology.* 2016; 26: 169–72. [Ukrainian]
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V. Florence Consensus Report. *Gut.* 2017; 66(1): 6–30. PMID: 27707777. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
4. Fadyeyenko GD, Kolesnikova OV. Eradykatsiya Helicobacter pylori: yak dosyagty pidvyshchennya efektyvnosti terapiyi? [Helicobacter pylori eradication: how to improve the effectiveness of therapy?]. *Suchasna gastroenterol.* 2015; 2(82): 66–72. [Ukrainian]
5. Fadyeyenko GD, Prosolenko KO. Shlyakhy podolannya rezystentnosti Helicobacter pylori do antybiotykyv. Porivnyannya klasychnoyi potriynoyi ta poslidovnoyi terapiyi z vykorystanniam "De-Nolu" pry peptychnykh vyrzakhakh [Ways to overcome Helicobacter pylori resistance to antibiotics. Comparison of classic triple and sequential therapy using De-Nol in peptic ulcers]. *Suchasna gastroenterol.* 2009; 35(49): 64–9. [Ukrainian]
6. Georgopolos SD, Papastergiou V, Karatapanis S. Helicobacter pylori eradication therapies in the era of increasing antibiotic resistance: A paradigm shift to improved efficacy. *Gastroenterol Res Pract.* 2012; 2012: 757926. PMID: 22778723. PMCID: PMC3388348. DOI: 10.1155/2012/757926
7. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *American Journal of Gastroenterology.* 2017; 112(2): 212–39. PMID: 28071659. DOI: 10.1038/ajg.2016.563
8. Kim YS, Kim SJ, Yoon JH, Suk KT, JB Kim, Kim DJ, et al. Randomised clinical trial: the efficacy of a 10-day sequential therapy for Helicobacter pylori in Korea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 9: 1098–105. PMID: 21923713. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04843.x
9. Novytskyy AO. *Optyimizatsiya mikrobiologichnogo vyavlennya Helicobacter pylori* [Optimization of microbiological detection of Helicobacter pylori]. Abstr. PhD. (Med.). Vinnytsya; 2015. 15 p. [Ukrainian]
10. Paliy GI, Zayika SV. Suchasni pidkhody do efektyvnoyi eradykatsiyanoi terapiyi: mistse preparativ vismutu [Current approaches to effective eradication therapy: the place of bismuth preparations]. *Suchasna gastroenterologiya.* 2014; 1(75): 69–74. [Ukrainian]

11. Chumak YuV, Loban GA, Faustova MO, et al. Mikrobiologichni aspekty formuvannya rezystentnosti *H. Pylori*. Do antimikrobnnykh preparativ [Microbiological aspects of *H. pylori* resistance formation. To antimicrobials]. *Aktualni problemy suchasnoyi medytsyny*. 2019; 2(66): 251–7. DOI 10.31718/2077–1096.19.2.251 [Ukrainian]
12. *Nakaz MOZ Ukrayiny № 613 vid 03.09.2014*. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnyyi (spetsializovanoi) medychnoi dopomogy: Peptychna vyrazka shlunka ta dvanadtsyatypaloyi kyshky u doroslykh [Unified Clinical Protocol for Primary, Secondary (Specialized) Care: Peptic ulcer of the stomach and duodenum in adults]. 2014. [Ukrainian]
13. Ustinov OV. Algoritm diyi likarya pry nadanni medychnoi dopomogy doroslym khvorym na peptychnu vyrazku shlunka ta dvanadtsyatypaloyi kyshky [The algorithm of the doctor's action in providing medical care to adult patients with peptic ulcer of the stomach and duodenum]. *Ukrayinskyy medychnyy chasopys*. Available from: <https://www.umj.com.ua/article/87313> [Ukrainian]
14. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Nov; 32(9): 1069–79. PMID: 21039671. doi: 10.1111/j.1365–2036.2010.04457.x

УДК 616.33–022.7:579.83/.84]–085.281

### ПРОТИВОМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ УСЛОВИЯХ *Helicobacter pylori* – ИНФЕКЦИИ

**Немченко О. А., Шукла Р. Г., Панас М. И., Тимчук И. В., Панас М. А.**

**Резюме.** *Helicobacter pylori* - инфекция является одним из основных факторов, приводящих к развитию хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В статье рассмотрены проблемы противомикробной терапии у пациентов с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

В исследовании приняли участие 98 пациентов, инфицированных *H. pylori*. Инфицированность определяли уреазным тестом и методом иммунохроматографии для выявления антигенов возбудителя в фекалиях. Диагноз пациентам установлен на основании анамнеза, эндоскопического и гистологического исследования.

Больным назначали три варианта схем лечения: I группа - тройная терапия с пантопразолом 20 мг дважды в сутки, кларитромицином 1 г в сутки, амоксицилином 2 г в сутки. II группа - квадротерапия (КВТ1) с пантопразолом 20 мг дважды в сутки, кларитромицином 1 г в сутки, амоксицилином 2 г в сутки, метронидазолом 1500 мг один раз в сутки, и дополнительно *Saccharomyces boulardii* 500 мг дважды в сутки. III группа - квадротерапия (КВТ2) с пантопразолом 20 мг дважды в сутки, кларитромицином 1 г в сутки, амоксицилином 2 г в сутки, Де-Нол 240 мг дважды в сутки, и пробиотиком с *Saccharomyces boulardii* (Энтерол) 500 мг дважды в сутки. Продолжительность антибактериальной терапии составила 14 дней. Длительность лечения ингибиторами протонной помпы в дозе 20 мг дважды в сутки, на протяжении 4х недель. Наиболее эффективной по эрадикации *H. pylori* была схема КВТ2 - 97%, несколько слабее КВТ1 - 93,7%. Самую низкую эффективность показала схема ПТ - 81,8%.

Все три предложенные схемы оказались эффективными по эндоскопическим и лабораторным показателям, однако наиболее эффективной оказалась схема КВТ2. Причину высокой эффективности двух последних схем мы связываем с наличием в их составе пробиотика и метронидазола (КВТ1), и пробиотика с препаратом висмута (КВТ2).

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, тройная терапия, квадротерапия, эрадикация.

UDC 616.33–022.7:579.83/.84]–085.281

### Antimicrobial Therapy in Conditions of *Helicobacter Pylori*-Infection

**Nemchenko O. O., Shykula R. G., Panas M. I., Tymchuk I. V., Panas M. A.**

**Abstract.** *Helicobacter pylori*-infection is one of the main factors that leads to the development of chronic diseases of the upper gastrointestinal tract. The article considers the problems of antimicrobial therapy in patients with chronic diseases of the gastrointestinal tract.

**Material and methods.** In total, 98 patients infected with *H. pylori* were involved in the study. Infection was determined by urease test and immunochromatography method for the detection of antigens of the pathogen in the faeces. Diagnosis of patients was established on the basis of medical history and the endoscopic and histological methods. When *H. pylori* infection is diagnosed and we do not know its sensitivity to antibiotics therefore, it is recommended to administer various antibiotics at high doses for two weeks.

**Results and discussion.** The patients were given three treatment regimens: group I had triple therapy with pantoprazole 20 mg twice a day, clarithromycin 1 g per day, amoxicilina 2 g / day; group II had quadruple therapy (QT1) with pantoprazole 20 mg twice a day, clarithromycin 1 g per day, amoxicilina 2 g / day, metronidazole

1500 g once a day and additionally with *Saccharomyces boulardii* 500 mg twice a day; and group III had quadruple therapy (QT2) with pantoprazole 20 mg twice a day, clarithromycin 1 g per day, amoxicilina 2 g per day, De Nole 240 mg twice a day and probiotic with *Saccharomyces boulardii* (Enterol) 500 mg twice a day. The duration of antibacterial therapy was 14 days. The total duration of treatment with proton pump inhibitors at a dose of 20 mg twice a day for 4 weeks. The laboratory efficacy of antimicrobial treatment regimens was confirmed by negative immunochromatography results for *H. pylori* antigens in the faeces 1 month after the end of treatment. Endoscopic efficacy was determined by the disappearance of endoscopic and histological signs of exacerbation of the disease.

*Conclusion.* The most effective eradicate *H. pylori* was the scheme QT2 – 97 %, slightly weaker than QT1 – 93.7 %. The lowest efficiency was found by the scheme triple therapy – 81.8 %. All three proposed scheme were effective on endoscopic and laboratory parameters, however, the most effective was the scheme QT2. We associate the reason of high efficiency of the last two schemes with the presence in their composition of probiotic and metronidazole (QT1) and probiotics with the drug bismuth (QT2).

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, triple therapy, quadrotherapy, eradication.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 29.07.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування