

УДК 616.366-002:616.33-002-085.28

МИКРОБНЫЙ СОСТАВ ЖЕЛЧИ И ПЕРСПЕКТИВЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ С СОПУТСТВУЮЩИМ ХЕЛИКОБАКТЕР-АССОЦИИРОВАННЫМ ГАСТРИТОМ

К.М. Перфилова, Т.А. Денисенко, Н.В. Неумоина, Т.А. Трошина,
И.В. Шутова, М.В. Неумоина, Е.И. Ефимова, А.А. Бокарев, ФГУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора»

Перфилова Ксения Михайловна – раб. тел.: (831) 433-74-66.

Воспалительные заболевания билиарной системы в 97,6% случаев сочетаются с хроническим гастритом, бульбитом (дуоденитом). У 78,5% больных с хроническим холециститом обнаружено инфицирование слизистой оболочки желудка *H. pylori*. По результатам микробиологического исследования желчи в этиологически значимых количествах наиболее часто обнаружены энтерококки и кишечная палочка типичная и с измененными биохимическими свойствами, реже клебсиеллы, энтеробактер, стрептококки. К амоксициллину часто были чувствительны выделенные штаммы энтерококков, кишечной палочки и стрептококков. К кларитромицину и тетрациклину чувствительны стрептококки и стафилококки. К нитрофуранам и фторхинолонам часто чувствительны энтеробактер и клебсиелла, несколько реже – другие микроорганизмы.

У больных бактериальным холециститом и сопутствующим хеликобактер-ассоциированным гастритом в ряде случаев возможно использование стандартных схем эрадикации *H. pylori* для санации желчевыводящих путей.

Ключевые слова: воспалительные заболевания билиарной системы, этиология, *H. pylori*, эрадикация *H. pylori*, чувствительность к антибиотикам.

Inflammatory diseases of biliary system in 97,6% cases is accompanied by chronic gastritis, bulbitis (duodenitis). Contamination of mucous coat of stomach by *H. pylori* was found at 78,5% patients with chronic cholecystitis. Following the results of microbiological study of bilis in etiologically significant quality enterococcus and colon bacillus with normal and abnormal biochemical properties were found more often; klebsiella, enterobacteria, streptococcus were found more rarely. The chosen strains of enterococcus, colon bacillus and streptococcus were often sensitive to amoxicillin. Streptococcus and staphylococcus were sensitive to clarythromycin and tetracycline. Enterobacteria, klebsiella and more seldom the other microbes were sensitive to nitrofurans and fluoroquinolones. For patients with bacterial cholecystitis and concomitant helicobacter-associated gastritis in some cases it is possible to use eradication schemes of *H. pylori* for sanitation of bile passages.

Key words: inflammatory diseases of biliary system, etiology, *H. pylori*, eradication of *H. pylori*, antibiotic sensitivity.

Введение

Воспалительные заболевания билиарной системы являются одной из актуальных проблем современного здравоохранения в связи с их широкой распространенностью и неуклонным ростом. Одновременно отмечается высокая частота патологии желудка и 12-перстной кишки при заболеваниях желчного пузыря. Высокая инфицированность пилорическим хеликобактером у лиц с хроническими заболеваниями гастродуоденальной и билиарной системы заставляет искать оптимальные пути антибактериального лечения этих пациентов.

Цель исследования

Изучение микробного пейзажа желчи у больных с обострением хронического холецистита и сопутствующего хеликобактер-ассоциированного гастрита и исследование перспектив применения схем эрадикации *H. pylori* для санации билиарного тракта.

Материалы и методы

Обследовано 246 больных с обострением хронического холецистита. Диагноз установлен с учетом клинической кар-

тины болезни: сильные и умеренной интенсивности боли (56,1% и 43,9% больных соответственно) в правом подреберье, продолжительностью от 30 минут до 3 часов у большинства пациентов (58,1%), с типичной иррадиацией, связанной с приемом пищи; выраженный диспепсический синдром (горечь и сухость во рту у 87,8% и 81,7% больных соответственно, отрыжка у 53,6%, тошнота и рвота у 30,9% больных, тяжесть в животе у 61,6%). Диагноз подтвержден данными УЗИ органов брюшной полости (утолщение и уплотнение стенки желчного пузыря у 72,3% и 36,2% больных, изменение размеров желчного пузыря у 23,2%, наличие застойной желчи, сладжа у 67,1%, изменения желчных протоков у 13,0% больных). Кроме того, у всех больных проведена ЭГДС с взятием биоптата антрального отдела слизистой оболочки желудка (СОЖ) для определения *H. pylori* (экспресс-метод и ПЦР для выявления ДНК) и выполнено хронометрированное дуоденальное зондирование с изучением микроскопического, биохимического, микробиологического состава желчи. Посев фракций желчи проводился общепринятыми количественными методами на среды

Эндо, 5% кровяной агар, Сабуро и среду для выделения энтерококков. Идентификацию микроорганизмов осуществляли с помощью жидких и плотных дифференциально-диагностических сред.

Результаты обработаны стандартным статистическим методом с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования

У всех пациентов, госпитализированных с обострением хронического холецистита, обнаружены сопутствующие заболевания органов пищеварения, в том числе в стадии обострения. Это утяжеляло картину основного заболевания и требовало дополнительного обследования и лечения (таблица 1).

ТАБЛИЦА 1.

Сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта у обследованных больных

Вид патологии	Количество больных	
	абс.	%
Хронический гастрит, бульбит, дуоденит	240	97,6±0,9
Язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки вне обострения	28	11,4±2,0
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь 1-2 ст.	75	30,5±2,9
Хронический панкреатит	187	76,0±2,7
Стеатогепатоз (гепатит)	52	21,1±2,6

Наиболее часто обострение хронического холецистита протекало на фоне обострения хронического гастрита или хронического гастродуоденита (97,6% больных), хронического панкреатита (76,0% больных), гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 0-2-ой степени по классификации Savary-Miller (30,5% больных). У 28 пациентов (11,4%) диагностирована язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки вне обострения, т. е. рубцовые изменения антрума, привратника, луковицы 12-перстной кишки.

По данным ЭГДС у подавляющего большинства пациентов (96,7%) выявлена картина диффузного антрального гастрита с распространением на тело желудка, несколько реже – эндоскопические признаки бульбита, дуоденита. У 18% выявлены признаки папиллита.

Исследование биоптатов СОЖ позволило установить частое инфицирование *H. pylori* – 78,5% (193 человека). У 65 больных (в соответствии с рекомендациями консенсуса Маастрихт-3 и Российской гастроэнтерологической ассоциации) имелись строгие показания к проведению курса эрадикации *H. pylori*: признаки атрофии СОЖ, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки вне обострения, первая степень родства пациента с больным раком желудка, желание больного. У 14 больных с язвенной болезнью вне обострения ранее был проведен эрадикационный курс 1-ой линии (амоксациллин, кларитромицин, омепразол) без последующего контроля эрадикации. В то же время у всех 65 человек в период госпитализации

имело место обострение хронического холецистита, требующее по действующему стандарту терапии применения антибиотиков.

У всех 246 больных выполнено дуоденальное зондирование с целью изучения микроскопического и биохимического состава желчи, а также её микробного пейзажа. Анализ микроскопического и биохимического состава желчи п. В и С выявил признаки воспаления и литогенности в группах больных с наличием и отсутствием *H. pylori* в биоптатах СОЖ ($p>0,05$). Проведение хронометража желчеотделения позволило выявить у большинства пациентов дискинезию сфинктеров Одди, Люткенса и Мирризи по спастическому типу, гипотонию желчного пузыря также независимо от инфицированности СОЖ *H. pylori* ($p>0,05$).

По результатам микробиологического исследования желчи у 32,1% пациентов (79 человек) выделены микроорганизмы в этиологически значимых количествах ($\geq 10^4$ КОЕ/г) (таблица 2).

ТАБЛИЦА 2.

Микробный пейзаж желчи у обследованных больных

Микроорганизмы		Количество больных	
		абс.	%
Грамотрицательные микроорганизмы	<i>E. coli</i>	21	26,6±4,9
	<i>Klebsiella</i> spp	10	12,7±3,7
	<i>Enterobacter</i> spp	11	13,9±3,9
Грамположительные микроорганизмы	<i>Enterococcus</i> spp	27	34,2±5,3
	<i>Streptococcus</i> spp	8	10,1±3,3
	<i>Staphylococcus</i> spp	2	2,5±1,7

Микробный пейзаж желчи представлен грамотрицательными микроорганизмами кишечной группы семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli* типичная и с измененными биохимическими свойствами, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*), а также микроорганизмами родов *Enterococcus*, *Streptococcus*. Наиболее часто обнаружены энтерококки разных видов (34,2%) и кишечная палочка (26,6%).

Для подбора оптимальной этиотропной терапии существенное значение имеет определение чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам. С учетом частого сочетания бактериального холецистита с хеликобактер-ассоциированным гастритом проведен анализ чувствительности выделенной микрофлоры к наиболее часто применяемым компонентам схем эрадикации *H. pylori* (таблица 3).

Как следует из представленных данных, у микроорганизмов рода *Streptococcus* и *Enterococcus*, а также у *E. coli* отмечена высокая чувствительность к амоксициллину. Стрептококки и стафилококки были высоко чувствительны к кларитромицину и тетрациклину. Микроорганизмы родов *Enterobacter*; *Klebsiella* природно устойчивы к амоксициллину и кларитромицину. Эти микроорганизмы относительно

часто были чувствительны к нитрофуранам и фторхинолонам, а клебсиеллы также и к тетрациклину.

ТАБЛИЦА 3.

Чувствительность выявленных штаммов микроорганизмов к антибиотикам, применяемым в схемах эрадикации *H. pylori*

	Кол-во выделенных штаммов	В т. ч. количество штаммов, чувствительных к антибактериальным препаратам				
		амоксциллин	кларитромицин	тетрацилин	фуразолидон	офлоксацин ципрофлоксацин
<i>E. coli</i>	21	10	-	11	8	12
<i>Klebsiella</i>	10	-	-	2	4	7
<i>Enterobacter</i>	11	1	-		5	8
<i>Enterococcus</i>	27	25	2	16	15	11
<i>Streptococcus</i>	8	8	8	3	0	4
<i>Staphylococcus</i>	2	0	2	2	1	1
Всего:	79	42	11	25	23	43

Обсуждение

Необходимость эрадикации *H. pylori* у больных хроническим бактериальным холециститом, протекающим на фоне сопутствующего хеликобактер-ассоциированного гастродуоденита, связана с высоким риском развития эрозивно-язвенной патологии, рака желудка, патологии многих других органов и систем при длительной инфекции *H. pylori*. В соответствии с рекомендациями международного консенсуса Маастрихт – 3 (2005 г.) и Российской гастроэнтерологической ассоциации для лечения Нр-инфекции в первую очередь назначается тройная терапия (амоксциллин + кларитромицин + ингибитор протонной помпы). При неэффективности этой схемы эрадикации или невозможности её применения назначается квадротерапия (тетрацилин + метронидазол + препарат висмута + ингибитор протонной помпы) [1,2]. Многолетние многоцентровые исследования чувствительности *H. pylori* к антибиотикам повсеместно выявили резкое возрастание резистентности к метронидазолу, в связи с чем этот препарат исключен из первой линии эрадикации. В последние годы увеличивается частота резистентности Нр к кларитромицину. Исследования резистентности штаммов *H. pylori* в России, проведенные Л.В. Кудрявцевой с соавторами [3] (таблица 4) и Е.И. Ткаченко с соавторами [4], обнаружили ту же тенденцию. При одновременном назначении компоненты стандартной терапии усиливают эффект друг друга, что позволяет в ряде случаев преодолеть резистентность *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу. В качестве резервной терапии возможна замена в первой схеме кларитромицина на левофлоксацин или рифабутин, а во второй схеме – метронидазола на фуразолидон [3].

Антибиотики, входящие в стандартные схемы эрадикации *H. pylori*, хорошо проникают в желчь и используются в тера-

пии бактериального холецистита и холангита [5,6]. Полученные нами данные о чувствительности микрофлоры желчи к компонентам эрадикации *H. pylori* свидетельствуют о возможности дифференцированного подхода к лечению бактериального холецистита в сочетании с *H. pylori*-инфекцией.

ТАБЛИЦА 4.

Частота антибиотикорезистентности *H. pylori* в России [2]

Выявлена антибиотикорезистентность штаммов <i>H. pylori</i>	Резистентные штаммы (%)					
	1996	1997	1998	1999	2000	2001
К метронидазолу	36,1	42	56,5	54,2	56,6	55,5
К кларитромицину	0	8	14,4	17,1	16,6	13,6
К амоксициллину	0	0	0	0	0	0
полирезистентность	5,5	6,0	6	8,5	10	11,1

Выводы

1. *H. pylori*-инфекция с высокой частотой сопутствует хроническому бактериальному холециститу.
2. В микробном пейзаже желчи при хроническом холецистите преобладают микроорганизмы рода *Escherichia* и рода *Enterococcus*, высокочувствительные к амоксициллину, тетрациклину, а также рода *Enterobacter* и рода *Klebsiella*, чувствительные к фуразолидону, фторхинолонам.
3. У больных с бактериальным холециститом и *H. pylori*-инфекцией возможно применение стандартной трехкомпонентной эрадикационной терапии *H. pylori* для санации желчевыводящих путей при инфицировании желчи микроорганизмами рода *Enterococcus* и/или *Escherichia*. При инфицировании желчи микроорганизмами рода *Enterobacter* и рода *Klebsiella* для санации желчевыводящих путей более целесообразно использование схем с включением нитрофуранов или фторхинолонов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* infection Summary of the Maastricht-3 2005 Consensus Report. Business Briefing: European Gastroenterology Review, 2005. С. 59-60.
2. Маев И.В., Самсонов А.А. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. Гастроэнтерология, 2006. № 1. С. 3-7.
3. Лапина Т.Л. Амоксициллин в гастроэнтерологической практике: компонент стандартной эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. Consilium medicum, 2006. №№ 7, 8. С. 26-29.
4. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Оценка резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки в Санкт-Петербурге. Материалы IX съезда НОГР, 2009. 103 с.
5. Шульпекова Ю.О. Антибактериальная терапия холангитов. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2001. № 4. С. 14-19.
6. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Прянишникова А.С., Иванов А.И. Синдром избыточного бактериального роста в кишечнике – клиническое значение и вопросы терапии. Consilium medicum, 2006. Экстравыпуск. С. 3-8.