

Helicobacter pylori як етіологічний чинник гострого панкреатиту та маркер розвитку його гнійно-септичних ускладнень

І. В. Колосович, І. В. Ганоль, К. О. Лебедева

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Helicobacter pylori as etiological factor of acute pancreatitis and marker of its purulent-septic complications development

I. V. Kolosovych, I. V. Hanol, K. O. Lebedieva

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Реферат

Мета. Вивчення ролі Helicobacter pylori як етіологічного чинника гострого панкреатиту та маркера розвитку його гнійно-септичних ускладнень.

Матеріали і методи. Усім 124 хворим із гострим панкреатитом при госпіталізації проводили скринінгове дослідження Helicobacter pylori у фекаліях та серологічне дослідження крові. У 39 (31,5%) пацієнтів було проведено бактеріологічне дослідження біологічного матеріалу на Helicobacter pylori. Пацієнти були розподілені на дві групи: основну – 66 пацієнтів із тяжким та середньої тяжкості перебігом гострого панкреатиту та контрольну – 58 пацієнтів із легким перебігом гострого панкреатиту.

Результати. Позитивні результати фекального експрес-тесту були отримані у 105 (84,7%) пацієнтів. При серологічному дослідженні крові через 24 год від моменту госпіталізації в контрольній групі позитивний результат був отриманий у 8 (13,8%) хворих, в основній – у 23 (34,8%); через 7 днів – у 9 (15,5%) та 42 (63,6%) пацієнтів відповідно. Антибіотики, які застосовуються для терапії гнійно-септичних ускладнень гострого панкреатиту, забезпечують ефективність ерадикації Helicobacter pylori у 94,9% хворих.

Висновки. Збільшення кількості позитивних результатів серологічного дослідження крові на 28,8% ($p < 0,001$) у пацієнтів основної групи через 7 днів від моменту госпіталізації доводить, що Helicobacter pylori є не тільки одним із етіологічних чинників виникнення гострого панкреатиту, а й можливим маркером розвитку його гнійно-септичних ускладнень.

Ключові слова: Helicobacter pylori; гострий панкреатит; гнійно-септичні ускладнення.

Abstract

Objective. Studying of role of Helicobacter pylori as etiological factor of acute pancreatitis and marker of development of its purulent-septic complications.

Materials and methods. Screening investigation was performed in all 124 patients, suffering acute pancreatitis and admitted to hospital; then a screening investigation of Helicobacter pylori in feces and the blood serological investigation was conducted. In 39 (31.5%) patients bacteriological investigation of biological material for revealing of Helicobacter pylori was conducted. The patients were distributed into two groups: the main – 66 patients with severe and with a middle severity course of acute pancreatitis and a control one – 58 patients with light course of acute pancreatitis.

Results. Positive results of fecal express-test were obtained in 105 (84.7%) patients. In accordance to the blood serological investigations results in 24 h from the admittance to hospital moment in a control group a positive result was obtained in 8 (13.8%) patients, and in the main – in 23 (34.8%); while in 7 days – in 9 (15.5%) and 42 (63.6%) patients, accordingly. Antibiotics, which are applied for therapy in purulent-septic complications of acute pancreatitis, guarantee the efficacy of eradication of Helicobacter pylori in 94.9% patients.

Conclusion. The enhancement of quantity of the blood positive serological investigations by 28.8% ($p < 0.001$) in patients of the main group in 7 days from the admittance to the hospital date trusts, that Helicobacter pylori constitutes not the only one etiological factor in acute pancreatitis, but a possible marker of development of its purulent-septic complications as well.

Keywords: Helicobacter pylori; acute pancreatitis; purulent-septic complications.

Гострий панкреатит (ГП) – це одна з найбільш актуальних проблем сучасної медицини, що пов'язано з труднощами діагностики та вибору тактики лікування цього захворювання. Особливістю перебігу ГП є високий ризик розвитку ускладнень, смертність від яких становить 5,5%, а при ГП тяжкого ступеня сягає 40 – 70% [1]. Варто зазначити, що структура смертності таких хворих в останні роки дещо змінилася. Якщо раніше пацієнти частіше по-

мирали в першу фазу розвитку панкреонекрозу (у фазу ферментної токсемії), то тепер, коли в клінічну практику впроваджено сучасні принципи інтенсивної терапії та методи екстракорпоральної детоксикації, наслідком чого стало зниження оперативної активності на ранніх етапах захворювання, велика частина хворих помирає у фазу гнійно-септичних ускладнень внаслідок приєднання інфекції і розвитку сепсису та поліорганної недостатно-

сті. Загально визнаним є призначення антибактеріальних препаратів у разі виникнення гнійно-септичних ускладнень ГП з урахуванням результатів оцінки чутливості виділених мікроорганізмів (МО) та особливостей формування терапевтичної концентрації антибактеріальних засобів у тканинах підшлункової залози (ПЗ) або її секреті [2]. Тому дослідження характеру мікрофлори, яка найбільш часто зустрічається при виникненні гнійно-септичних ускладнень ГП, залишається актуальним. Так, дослідження виду збудників, проведені у Європі, показали, що у 68% пацієнтів із гострим інфікованим деструктивним панкреатитом визначалася змішана флора [3]. Найбільш частим збудником був *Pseudomonas aeruginosa* (59%), асоційований із *Candida albicans* або *Candida glabrata*. Із 594 штамів, виділених китайськими дослідниками у хворих із гострим деструктивним панкреатитом, 418 (70,4%) були представлені грамнегативними бактеріями, 142 (23,9%) – грампозитивними і 34 (5,7%) – грибами. При цьому найбільш часто виявляли *Escherichia coli* (19,8%), а також *Pseudomonas aeruginosa* (13%) та *Acinetobacter baumannii* (11,8%). У структурі грампозитивної флори превалювали *Enterococcus faecium* (10,1%), коагулазонегативні стафілококи (5,4%) і *Enterococcus faecalis* (2,9%) [4]. У той же час суперечливою є думка про місце та роль *Helicobacter pylori* (НР) в патогенезі ГП, зокрема при виникненні та розвитку гнійно-септичних ускладнень даного захворювання. Згідно з даними Є. В. Домрачової і співавторів кількість антитіл до НР при виникненні гнійно-септичних ускладнень у хворих із гострим деструктивним панкреатитом відвищується [5], однак інші дослідники вважають, що даний МО істотно не впливає на перебіг ГП [6].

Мета дослідження: вивчення ролі НР як етіологічного чинника ГП та маркера розвитку його гнійно-септичних ускладнень.

Матеріали і методи дослідження

Нами проаналізовано результати лікування 124 хворих із ГП, які були госпіталізовані у порядку швидкої допомоги в клініку кафедри хірургії №2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця у період з 2015 по 2020 р. Чоловіків було 71 (57,3%), жінок – 53 (42,7%). У молодому віці (до 44 років) було 19 (15,3%) пацієнтів, середньому (від 44 до 60 років) – 87 (70,2%), похилому (старше 60 років) – 18 (14,5%). У дослідженні використовувалися класифікація Міжнародної асоціації панкреатологів (International Association of Pancreatology, Кочін, Індія, 2011) і класифікація ГП міжнародної групи (Acute Pancreatitis Classification Working Group, 2012). ГП легкого ступеня був діагностований у 58 (46,8%) пацієнтів, середньої тяжкості – у 27 (21,8%), тяжкий – у 39 (31,5%) пацієнтів. Синдром системної запальної відповіді визначали за наявністю двох або більше з таких чотирьох критеріїв: тахікардія більше 90 за 1 хв; температура тіла менше 36,0 °С або більше 38,0 °С; кількість лейкоцитів менше 4×10^9 /л або більше 12×10^9 /л, частота дихання більше 20 за 1 хв або парціальний тиск вуглекислого газу PCO_2 менше

32 мм рт. ст. Повторну оцінку тяжкості стану проводили через 24, 48 год і 7 діб від моменту госпіталізації.

За етіологічним чинником ГП біліарної етіології відмічено у 51 (41,1%) пацієнта, алкогольної етіології – у 73 (58,9%) пацієнтів. У 56 (45,2%) пацієнтів було застосоване оперативне лікування, 68 (54,8%) пацієнтів отримували тільки консервативну терапію. Показаннями до оперативних втручань у ранній фазі захворювання був ГП біліарної етіології. У 23 (18,5%) пацієнтів були виконані ендоскопічні операції з метою внутрішньої декомпресії протокової системи і відновлення пасажу жовчі та панкреатичного соку в дванадцятипалу кишку (ДПК). Так, у разі рубцевого стенозуючого папіліту, холангіту і холедохолітіазу виконувалась ендоскопічна папілосфінктеротомія з ревізією протокової системи та екстракцією конкрементів. Дана методика застосована у 6 (4,8%) пацієнтів. При функціональному м'язовому спазмі та відсутності грубих рубцевих деформацій стінок жовчовивідних шляхів проводились канюляція – у 5 (4,0%) пацієнтів, механічна (балонна) – у 3 (2,4%), фармакологічна (міогенними спазмолітиками) дилатація дистального відділу проток і великого сосочка ДПК – у 9 (7,3%).

У пізній фазі захворювання операції виконувались у разі розвитку гнійно-септичних ускладнень: інфікування некрозу з формуванням абсцесів (секвестрів) ПЗ та виникнення флегмони заочеревинної клітковини. У 7 (5,6%) пацієнтів було виконано лапаротомію, некрсеквестректомію, абдомінізацію ПЗ, дренажування черевної порожнини та заочеревинного простору, у 3 (2,4%) – лапароскопічне розкриття сальникової сумки, некрсеквестректомію, дренажування черевної порожнини. В цілому перевагу надавали мініінвазивним втручанням та пункційним методам лікування під контролем ультразвукового дослідження (УЗД) з різних доступів, що були виконані у 23 (18,5%) пацієнтів. Термін виконання оперативного втручання в пізній фазі захворювання становив ($22 \pm 3,8$) доби від початку захворювання.

У випадку прогресування захворювання та неефективності дренажування під контролем УЗД у 3 (2,4%) пацієнтів було застосовано ретроперитонеоскопічну асистовану некрсеквестректомію, у 3 (2,4%) – комбіновану лапароскопічну та ретроперитонеоскопічну асистовану некрсеквестректомію, у 2 (1,6%) – відкриту лапаротомію, некрсеквестректомію, дренажування черевної порожнини та заочеревинного простору.

У всіх пацієнтів при госпіталізації проводили скринінгове дослідження НР у фекаліях за допомогою «Cito test H.pylori Ag» («Фармаско», Україна). Також усім хворим було проведено серологічне обстеження з метою виявлення антитіл, а саме імуноглобуліну М до НР (встановлення фази захворювання – гостра чи хронічна). Дане обстеження проводилось дворазово, а саме через 24 год і 7 діб від моменту госпіталізації, оскільки згідно з літературними даними найбільша кількість імуноглобуліну М до НР визначається через 7 – 14 діб від моменту початку захворювання [7]. У 42 (33,9%) пацієнтів із легким перебігом захворювання обстеження через 7 діб проводилось амбула-

торно. У 39 (31,5%) пацієнтів, яким було виконано оперативне втручання, проведено бактеріологічне дослідження біологічного матеріалу, отриманого під час операції, з визначенням чутливості МО до антибіотиків та бактеріологічне дослідження біопсійного матеріалу слизової оболонки антрального відділу шлунка. Матеріал отримувалася під час виконання фіброгастроудоденоскопії (ФГДС). Повторні бактеріологічні дослідження проводились за необхідності кожні 7 діб шляхом забору матеріалу, що виділявся по дренажах.

Антибіотики для комплексного консервативного лікування гострого деструктивного панкреатиту з урахуванням інфікованості хворих НР підбирали за допомогою запропонованої нами методики діагностики НР та визначення його чутливості до антибіотиків, яка поєднує якості бактеріологічного та біохімічного методів (Пат. України № 67341 U). *Суть способу:* Біопсійний матеріал слизової оболонки антрального відділу шлунка емульгували у пробірці з досліджуваними антибіотиками, у лунку–індикатор наявності НР інокулювали бактеріальну суспензію, а в лунку контролю – сироватковий бульйон з індикатором та ванкоміцином. Після чого стрип інкубували в термостаті при температурі 37°C протягом 24 – 72 год. Наявність НР визначали за зміною кольору вмісту лунки–індикатора наявності НР на синій у процесі інкубації. Якщо колір на синій не змінювався або змінювався на будь-який інший, результат дослідження на НР вважали негативним. Чутливість методу становила 96%, специфічність – 92%.

Статистичний аналіз проводили із застосуванням програм Statistica 10 та MEDCALC® (інтернет–ресурс з відкритим доступом, <https://www.medcalc.org/calc/>).

Результати

Із 124 хворих, госпіталізованих з приводу ГП, результати експрес–тесту були позитивними у 105 (84,7%): 67 (63,8%) чоловіків і 38 (36,2%) жінок. У молодому віці (до 44 років) було 19 (17,1%) пацієнтів, середньому (від 44 до 60 років) – 87 (64,8%), похилому (старше 60 років) – 19 (18,1%). Тяжкий перебіг захворювання спостерігався у 39 (37,1%) пацієнтів, середньої тяжкості – у 27 (25,7%), легкий – у 39 (37,1%) пацієнтів.

У подальшому для порівняння отриманих результатів серологічного обстеження з метою виявлення антитіл (імуноглобуліну М) до НР пацієнти були розподілені на дві групи: основну – 66 пацієнтів із середньої тяжкості та тяжким перебігом ГП і контрольну – 58 пацієнтів із легким перебігом ГП, з яких 39 (67,2%) мали позитивний результат експрес–тесту. При проведенні серологічного обстеження через 24 год від моменту госпіталізації в контрольній групі позитивний результат був отриманий у 8 (13,8%) пацієнтів (у всіх попередньо був позитивний експрес–тест) – 5 (62,5%) чоловіків і 3 (37,5%) жінок. У молодому віці було 6 (75%) пацієнтів, середньому – 2 (25%) пацієнти. В основній групі позитивний результат відмічено у 23 (34,8%) пацієнтів (у всіх попередньо був позитивний експрес–тест) – 16 (69,6%) чоловіків і 7 (30,4%) жі-

нок. У молодому віці було 3 (13,0%) пацієнти, середньому – 8 (34,8%) пацієнтів, похилому – 12 (52,2%) пацієнтів. Через 7 діб від моменту госпіталізації позитивний результат у контрольній групі був виявлений у 9 (15,5%) пацієнтів, із них у 1 (11,1%) пацієнта при попередньому обстеженні через 24 год з моменту госпіталізації були відмічені негативні результати експрес–тесту та серологічного дослідження, інші 8 (88,9%) хворих мали позитивний результат. Серед 9 пацієнтів із позитивним результатом чоловіків було 6 (66,7%), жінок – 3 (33,3%). У молодому віці було 6 (66,7%) пацієнтів, середньому – 3 (33,3%). В основній групі позитивний результат було зафіксовано у 42 (63,6%) пацієнтів. Із них у 23 (54,8%) пацієнтів попередньо був позитивний результат експрес–тесту та серологічного обстеження, у 19 (45,2%) пацієнтів експрес–тест був позитивний, а серологічний тест, що проводився через 24 год із моменту госпіталізації (виявлення імуноглобуліну М), – негативний. Серед 42 пацієнтів із позитивним серологічним результатом чоловіків було 29 (69%), жінок – 13 (31%). У молодому віці було 9 (21,4%), середньому – 20 (47,6%), похилому 13 (31,0%) пацієнтів.

Як було зазначено вище, у хворих, яким виконувалось оперативне втручання, проводилось бактеріологічне дослідження матеріалу, отриманого під час операції, з визначенням чутливості МО до антибіотиків та бактеріологічне дослідження біопсійного матеріалу слизової оболонки антрального відділу шлунка (матеріал отримувалася додатково під час виконання ФГДС). Таке обстеження було проведено у 39 (59,1%) пацієнтів основної групи в терміни від 24 год до 3 тижнів від моменту госпіталізації. Згідно з аналізом отриманих даних *Escherichia coli* визначалась у 12 (30,8%) пацієнтів, стафілококи (*Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis*) – у 8 (20,5%), *Klebsiella pneumoniae* – у 6 (15,4%), *Streptococcus pyogenes* – у 5 (12,8%), змішана флора – у 4 (10,3%), *Proteus mirabilis* – у 2 (5,1%), *Enterococcus faecalis* та *Enterococcus faecium* – у 1 (2,6%), *Candida albicans* – у 1 (2,6%) пацієнта. За даними повторного бактеріологічного дослідження у 4 (10,3%) пацієнтів було виявлено *Staphylococcus aureus*, у 2 (5,1%) – *Candida albicans*, у 2 (5,1%) – *Pseudomonas aeruginosa*.

При визначенні чутливості МО до антибіотиків були отримані такі результати. *Escherichia coli* у 91,7% хворих була чутлива до імпенему/циластатину, у 83,3% – до меропенему, у 41,7% – до левофлоксацину, у 25% – до амікацину. *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis* найбільшу чутливість виявили до ванкоміцину – 87,5% хворих та імпенему/циластатину – 75% хворих. *Klebsiella pneumoniae* була чутлива у 87,5% хворих до тикарциліну/клавуланової кислоти, у 75% – до цефепіму, левофлоксацину, у 62,5% – до амікацину. *Streptococcus pyogenes* виявив високу чутливість (80%) до цефалоспоринової та цефепіму. *Proteus mirabilis* у 100% хворих був чутливий до ципрофлоксацину та левофлоксацину. *Enterococcus faecalis* та *Enterococcus faecium* у 100% хворих були чутливі до цефепіму та ванкоміцину. Вивчення чутливості синьогнійної палички у пацієнтів із гнійно–септичними ускладненнями ГП показало, що 50%

Чутливість НР до антибіотиків in vitro

Антибіотик	Чутливість НР					
	чутливий		помірно чутливий		стійкий	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Цефтриаксон	35	89,7	2	5,1	2	5,1
Цефтазидим	36	92,3	2	5,1	1	2,6
Цефоперазон	34	87,2	3	7,7	2	5,1
Цефотаксим	36	92,3	2	5,1	1	2,6
Цефепім	37	94,9	1	2,6	1	2,6
Амоксицилін/клавуланат	33	84,6	3	7,7	3	7,7
Імпіпенем/цилостатин	37	94,9	1	2,6	1	2,6
Меронем	37	94,9	1	2,6	1	2,6
Амікацин	33	84,6	3	7,7	3	7,7
Ванкоміцин	34	87,2	3	7,7	2	5,1
Тикацилін/клавуланова кислота	36	92,3	2	5,1	1	2,6
Піперацилін/тазобактам	37	94,9	2	5,1	-	-
Ципрофлоксацин	33	84,6	3	7,7	3	7,7
Левовфлоксацин	34	87,2	3	7,7	2	5,1

виділених штамів були резистентні до цефтазидиму та цефепіму. Чутливими до меропенему були 50% штамів, до імipенему/цилостатину та амікацину – 100%. Резистентними до ципрофлоксацину, левофлоксацину були 100% виділених штамів *Pseudomonas aeruginosa*.

За результатами дослідження було встановлено чутливість висіяних штамів НР до антибіотиків, які використовуються в стандартній терапії лікування гнійно-септичних ускладнень ГП (див. таблицю).

Обговорення

Наведені дані бактеріологічного дослідження зумовлюють необхідність постійного проведення моніторингу мікробіологічного спектру в асоціації з оцінкою його чутливості до антибіотиків в ранні терміни виникнення гнійно-септичних ускладнень при ГП. Аналіз отриманих даних показав, що НР чутливий до більшості антибіотиків, які використовуються для лікування гнійно-септичних ускладнень ГП. Окрім антибіотикотерапії, даним пацієнтам також призначали блокатори протонної помпи.

Після завершення курсу антибактеріальної терапії пацієнтам згідно з міжнародними рекомендаціями проводили дослідження наявності НР мікробіологічним методом. Згідно з вимогами Маастрихтських консенсусів ерадикаційну схему вважають ефективною, якщо ерадикації досягнуто більше ніж у 80% пацієнтів [8]. У нашому дослідженні ерадикація НР була досягнута у 37 (94,9%) пацієнтів.

Таким чином, НР проявляє високий ступінь чутливості до антибіотиків, які застосовуються для терапії гнійно-септичних ускладнень ГП, що забезпечує ерадикацію НР у 94,9% пацієнтів.

Висновки

1. Результати скринінгового дослідження НР у хворих із ГП дозволяють розглядати цей МО як один із чинників патогенезу даного захворювання (84,7% хворих).

2. Збільшення кількості позитивних результатів серологічного обстеження на НР (імуноглобулін М) на 28,5% ($p < 0,001$) у пацієнтів основної групи через 7 діб від моменту госпіталізації доводить, що НР є можливим маркером виникнення гнійно-септичних ускладнень ГП та погіршення перебігу захворювання.

3. Використання загальноприйнятих схем антибактеріальної терапії в комбінації з інгібіторами протонної помпи для лікування гнійно-септичних ускладнень ГП з урахуванням чутливості до них НР не поступається за ерадикаційним ефектом (ерадикація була досягнута у 94,9% пацієнтів) стандартному антихелікобактерному лікуванню.

Підтвердження

Фінансування. Це дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургії №2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Розробка та впровадження методів діагностики та лікування хірургічної патології органів черевної порожнини та кровообігу», номер державної реєстрації 0118U100439 (2019 – 2021). Додаткової фінансової підтримки автори не отримували.

Участь авторів. Усі автори зробили однаковий внесок у цю роботу. Всі автори прочитали та схвалили остаточний варіант рукопису.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що вони не мають конфлікту інтересів.

Згода на публікацію. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

References

- Rasslan R, Novo FDCF, Bitran A, Utiyama EM, Rasslan S. Management of infected pancreatic necrosis: state of the art. Rev Col Bras Cir. 2017 Sep–Oct;44(5):521–529. English, Portuguese. doi: 10.1590/0100-69912017005015. PMID: 29019583.
- Holleman RA, Bollen TL, van Brunschot S, Bakker OJ, Ahmed Ali U, van Goor H, et al. Predicting Success of Catheter Drainage in Infect-

- ed Necrotizing Pancreatitis. *Ann Surg.* 2016 Apr;263(4):787–92. doi: 10.1097/SLA.0000000000001203. PMID: 25775071.
3. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17;375(20):1972–1981. doi: 10.1056/NEJMra1505202. PMID: 27959604.
 4. Wolbrink DRJ, Kolwijck E, Ten Oever J, Horvath KD, Bouwense SAW, Schouten JA. Management of infected pancreatic necrosis in the intensive care unit: a narrative review. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Jan;26(1):18–25. doi: 10.1016/j.cmi.2019.06.017. Epub 2019 Jun 22. PMID: 31238118.
 5. Sarsenbaeva AS, Domracheva EV, Rustamov MN. Clinical relevance helicobacter pylori genotypes in patients with chronic pancreatitis and concomitant infections helicobacter pylori. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2016;(5):22–27. [In Russian].
 6. Rabelo-Gonzalves EM, Roesler BM, Zeitune JM. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection: Possible role of bacterium in liver and pancreas diseases. *World J Hepatol.* 2015 Dec 28;7(30):2968–79. doi: 10.4254/wjh.v7.i30.2968. PMID: 26730276; PMCID: PMC4691700.
 7. Tongtawee T, Kaewpitoon S, Kaewpitoon N, Dechsukhum C, Leeansaksiri W, Loyd RA, et al. Diagnosis of Helicobacter pylori Infection. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(4):1631–5. doi: 10.7314/apjcp.2016.17.4.1631. PMID: 27221831.
 8. Malfertheiner P. Diagnostic methods for H. pylori infection: Choices, opportunities and pitfalls. *United European Gastroenterol J.* 2015 Oct;3(5):429–31. doi: 10.1177/2050640615600968. PMID: 26535120; PMCID: PMC4625752.

Надійшла 20.04.20