

Загорский С.Э., Зенова Н.Г., Загорский В.С., Назаренко О.Н.

Белорусский государственный медицинский университет
Гродненская областная клиническая больница

Оценка эффективности антихеликобактерной терапии, включающей нифуроксазид, у детей

Болезни органов пищеварения – одно из самых распространенных хронических неинфекционных заболеваний у детей в странах СНГ [2]. Наиболее часто встречается патология желудка и 12-перстной кишки (ДПК): гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь. Это многофакторное и гетерогенное заболевание, обусловленное дисбалансом между местными факторами агрессии и защиты, нарушением нейроэндокринных и иммунных взаимодействий [6, 8, 12]. Ведущая роль в развитии гастродуоденальной патологии принадлежит алиментарным и неврогенным факторам, наследственной предрасположенности, психотравмирующим ситуациям дома и в детских коллективах, длительному приему некоторых лекарств, аллергии, паразитарным инвазиям, ряду экологических воздействий (включая эффект недостатка эссенциальных элементов и чрезмерную нагрузку токсическими веществами).

Открытие В. Marshall и J. Warren в 1983 г. бактерии *Helicobacter pylori* (HP) привело к коренному пересмот-

ру установившихся представлений о причинах возникновения гастродуоденальных заболеваний у человека и позволило по-новому осмыслить суть явлений, лежащих в основе их формирования и создающих основу для эффективного лечения большой когорты пациентов [1, 4–6, 8, 17].

Широкомасштабные эпидемиологические исследования, проведенные во многих странах мира, свидетельствуют о четкой причинной связи между заселением слизистой желудка микробом *Helicobacter pylori* и развитием хронического гастрита, язвенных поражений слизистой желудка и ДПК у взрослых и детей [1, 3, 6, 14, 20, 28]. Инфицированием HP обусловлено 50–96% случаев возникновения гастрита, 70–100% язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, 30–90% – неязвенной диспепсии. Международное агентство по изучению рака (IARC) в 1994 г. отнесло HP к канцерогенам первой группы (определенный канцероген). У HP-инфицированных больных риск рака желудка увеличивается в 3–6 раз.

Хеликобактерная инфекция является одной из самых распространенных инфекций человека. Первичное инфицирование НР чаще всего происходит в раннем детстве. С возрастом частота встречаемости *H. pylori* увеличивается, достигая уровня взрослых в среднем к 12–14 годам, а в развивающихся странах – к 8–10 годам. Распространенность *H. pylori* инфекции в России составляет 60–70%, что значительно выше, чем в странах с высоким уровнем жизни (США, Бельгия, Италия) [5, 6, 8, 14, 20, 21, 28].

Диагностика НР включает гистологические, бактериологические, биохимические, иммунологические и иммуногистохимические методы [6, 8, 13, 14, 17, 20, 21, 28]. В последние годы одними из наиболее информативных методов диагностики признаны полимеразная цепная реакция (ПЦР) и иммуноблотинг. Различные модификации ПЦР пригодны для идентификации НР в различных видах биологического материала (желудочном соке, биоптатах слизистой оболочки, дентальных бляшках, кале).

Принципиальное значение для практики имеет разделение методики диагностики НР до лечения (первичная диагностика – обнаружение инфекции, обоснование назначенного лечения) и по окончании эрадикационной терапии (диагностика эрадикации – контроль результативности

комбинированной медикаментозной схемы).

Под эрадикацией понимают полное уничтожение бактерий НР (как вегетативной, так и кокковидной формы) в желудке и 12-перстной кишке человека [6, 13, 16, 21]. При успешном проведении эрадикационной терапии НР происходит регрессия воспалительно-дистрофических изменений слизистой оболочки желудка и ДПК и заживление эрозивно-язвенных дефектов; значительно снижаются частота рецидивов язвенной болезни и риск развития дуоденальных кровотечений [6, 17].

Фармакотерапия хеликобактериоза на сегодняшний день – одна из динамично развивающихся областей медицины, поскольку указанный патоген, как это подтверждено в многочисленных научных исследованиях, сравнительно быстро вырабатывает устойчивость к препаратам, применяющимся в современной клинической практике с целью эрадикации [7, 9, 13–18, 22, 23, 25].

Современные эрадикационные схемы – это результат более чем 20-летнего обсуждения существующей проблемы ведущими учеными мира, подписавшими уже три международных консенсуса (Маастрихт-1 (1996), -2 (2000) и -3 (2005)) [25].

Основные требования, предъявляемые к антихеликобактерной терапии [6, 13–21, 25, 26]:

– высокая эффективность с частотой излечения не менее 80%;

– хорошая переносимость с частотой побочных эффектов менее 5%;

– небольшая длительность лечения (до 2 недель);

– препараты должны быть устойчивы к действию агрессивной желудочной среды;

– они должны оказывать локальное действие и обладать способностью проникать под слой желудочной слизи;

– минимальная вероятность возникновения первичной и вторичной резистентности;

– невысокая стоимость препаратов.

Как правило, в качестве антихеликобактерных средств используют препараты, относящиеся к определенным группам:

- антибиотики (полусинтетические пенициллины и макролиды): амоксициллин, кларитромицин. В основе их антибактериального действия лежит подавление биосинтеза белка микробной клетки;

- производные нитроимидазолов: метронидазол (клион, метрогил, трихопол и др.), тинидазол;

- коллоидные соли висмута: субцитрат висмута (де-нол), трикалия цитрат висмута (вентрисол), субсалицилат висмута (ятрокс, пептобисмол, десмол), висмута субнитрат + висмута субгаллат (бисмофальк);

- ингибиторы протонной помпы

(ИПП) благодаря снижению активности уреазы НР, подавлению бактериальной аденозинтрифосфатазы, повышению активности антибиотиков вследствие сдвига рН среды из кислой в щелочную сторону и уменьшения объема секреции также обладают антихеликобактерным действием [6, 11].

Ни одно из сочетаний препаратов не приводит к 100%-ной эрадикации *H. pylori*. Эффективность эрадикационной терапии постоянно снижается (главным образом, за счет формирования резистентности НР к определенным ее компонентам).

По данным Л.В. Кудрявцевой [9], первичная резистентность к метронидазолу была обнаружена более чем у 55% изученных штаммов НР, резистентность к макролидам составляет около 14% и имеет четкую тенденцию к росту. Формирование устойчивости НР к этим группам препаратов объясняется точечными мутациями различных генов [7].

Необходимо постоянно учитывать данное обстоятельство: разрабатывая принципиально новые антибактериальные средства, используя новые лекарственные формы, а также внедряя новые схемы эрадикации *Helicobacter pylori* [7, 8, 13, 14, 16].

Эффективность терапии можно повысить, включив в схему антихеликобактерные препараты с достаточным бактерицидным действием и исключив

препараты, к которым выявлена резистентность бактерий.

Использование современных нитрофурановых препаратов рассматривается в качестве перспективной альтернативы при низкой эффективности предшествующих схем терапии [8, 13, 15, 18, 19].

Накоплен определенный опыт терапевтических режимов с применением фуразолидона и нифурателя в России и других странах с высоким уровнем инфицирования населения НР [15, 18, 23].

Однако в педиатрической практике, в том числе в схемах антихеликобактерной терапии, фуразолидон не очень популярен из-за его мутагенного эффекта и значительной токсичности. Полезным может оказаться изучение эффективности применения нифуроксазида в эрадикационной трехкомпонентной схеме у детей с НР-ассоциированными заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта [4, 15, 18, 19]. Этот антибактериальный химиопрепарат оказывает местное действие, которое в зависимости от дозировки является либо бактериостатическим, либо бактерицидным. При этом нифуроксазид увеличивает поглотительную способность ретикулоэндотелиальной системы и усиливает фагоцитоз, т.е. обладает и иммуномодулирующим действием. В ряде проведенных в России ис-

следований были показаны преимущества и экономические выгоды, отмечены высокая эффективность и безопасность данного препарата, сделан акцент на успешном клиническом опыте его применения для эрадикационной терапии [15, 18, 19].

Весьма значимой положительной характеристикой является тот факт, что нифуроксазид, как и остальные нитрофураны, не оказывает существенного негативного иммуносупрессивного воздействия на макроорганизм, в отличие от многих антибиотиков. Нифуроксазид подавляет размножение большинства представителей патогенной кишечной микрофлоры, создает высокую концентрацию в кишечнике и почти не вызывает системных побочных эффектов, поскольку после перорального приема практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте. Важно, что не зафиксировано случаев резистентности к нифуроксазиду, хотя препарат уже в течение многих лет (с 1964 г.) используется в клинической практике. Для лечения заболеваний желудка и ДПК следует применять суспензию, что значительно облегчает дозирование и обеспечивает действие препарата непосредственно в желудке [19].

Цель настоящего исследования – оценить эффективность одной из схем антихеликобактерной терапии с включением нифуроксазида у де-

тей с НР-ассоциированной гастродуоденальной патологией.

Под нашим наблюдением находилось 23 ребенка с хроническими заболеваниями желудка и 12-перстной кишки, ассоциированными с хеликобактерной инфекцией, в возрасте от 8 до 17 лет (средний возраст – $14,09 \pm 0,54$ года), из них мальчиков – 13 (56,5%), девочек – 10 (43,5%). Отбор больных осуществлялся сплошным случайным методом после выявления у них микроорганизма *Helicobacter pylori*. В исследование были включены только дети, ранее не подвергавшиеся антихеликобактерной терапии. Пациенты, лечившиеся в течение последних трех месяцев антибактериальными препаратами по поводу других заболеваний, не включались в исследуемую группу.

Верификация диагноза (в том числе диагностика хронического гастрита) проводилась эндоскопическим методом с морфологическим подтверждением (при изучении биопсийного материала из слизистой оболочки антрального отдела желудка). Для исследования использовались фиброэндоскопы “Olympus” GIF PQ 20 и XQ10, а также биопсийные щипцы “Olympus” FB19 и FB21. Морфологическое исследование биоптатов проводилось по общепринятой методике в отделении патологии детского возраста городского патологоанатомического бюро. Наличие *Helicobacter pylori* оценивалось

двумя методами: гистологическим и быстрым уреазным тестом (ООО «Сэмпер»).

Всем детям в условиях гастроэнтерологического отделения 3-й городской детской клинической больницы г. Минска назначался семидневный курс терапии, включающий ингибиторы протонной помпы (омепразол 1 мг/кг (но не более 40 мг/сут), амоксициллин 25 мг/кг/сут и нифуроксазид в форме суспензии 200 мг 4 раза в сутки).

Амоксициллин был выбран в качестве компонента назначенной терапии, поскольку к нему практически не формируется резистентность штаммов *Helicobacter pylori*.

Оценка состояния больных проводилась во время динамического наблюдения при повторных визитах к гастроэнтерологу через 2–6 мес. (всего для повторных осмотров явился 21 больной). Контроль эффективности антихеликобактерной терапии осуществлялся двумя вышеуказанными методами при контрольных гастроскопических исследованиях через 2–6 мес. после ее окончания (всего 16 детей).

Статистическая обработка материалов выполнялась с использованием пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Для сравнения групп рассчитывали среднюю арифметическую (M), стандартную ошибку средней (m) с определением критерия Стьюдента t. За уровень статистической достоверности принимали $p < 0,05$.

Нозологическая структура хеликобактер-ассоциированных заболеваний желудка и ДПК у обследованных детей была представлена такими болезнями, как:

- хронический гастродуоденит – 65,3%;
- гастрит – 17,4%;
- эрозивные поражения желудка и ДПК – 13%;
- язвенная болезнь ДПК – 4,3%.

Средняя длительность заболевания у детей с хеликобактерной инфекцией составила $29,3 \pm 7,7$ мес., т.е. около 2,5 лет.

При анализе анамнестических данных обследованных детей указания на заболевания желудочно-кишечного тракта у ближайших родственников (родители и сибсы) были выявлены в 39,1% случаев, из них у

одного из родственников – в 34,8%, у двух – в 4,3% случаев.

Частота клинических симптомов, выявленных у обследованных детей с хеликобактер-ассоциированными воспалительными заболеваниями желудка и 12-перстной кишки, представлена на рис. 1.

В основном пациенты жаловались на боли в животе (91,3%), диспепсические проявления (отрыжка, изжога, тошнота) встречались достоверно реже ($p < 0,001$).

При оценке показателей общего анализа крови у детей с хеликобактер-ассоциированными заболеваниями гастродуоденальной области достоверно чаще отмечался лимфоцитоз (56,5%). Другие изменения гематологических показателей: лейкоцитоз – 17,4%,

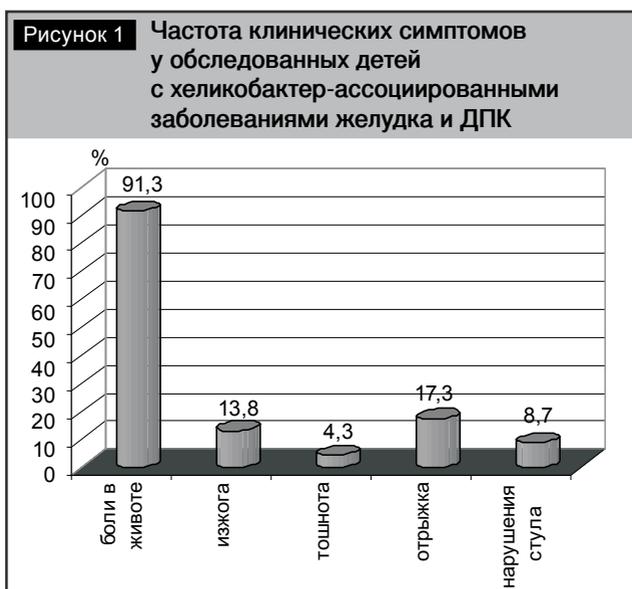


Рисунок 2 Изменения гематологических данных у детей с хроническими заболеваниями гастродуоденальной области, ассоциированными с *H. pylori*

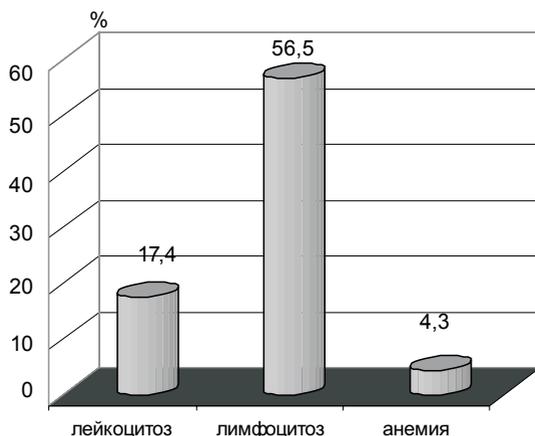
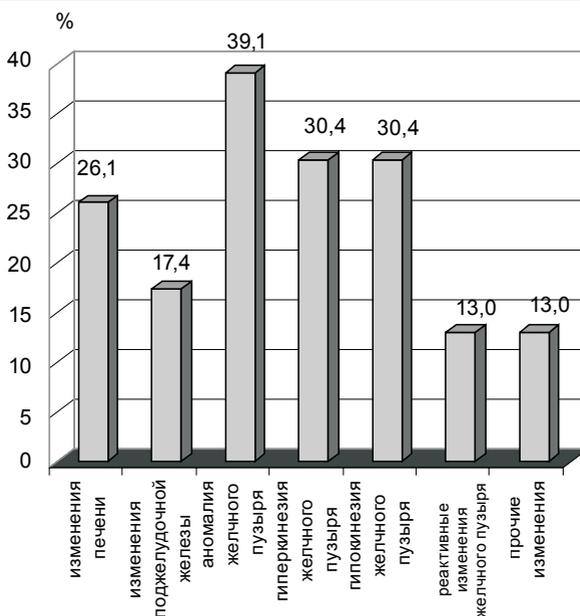
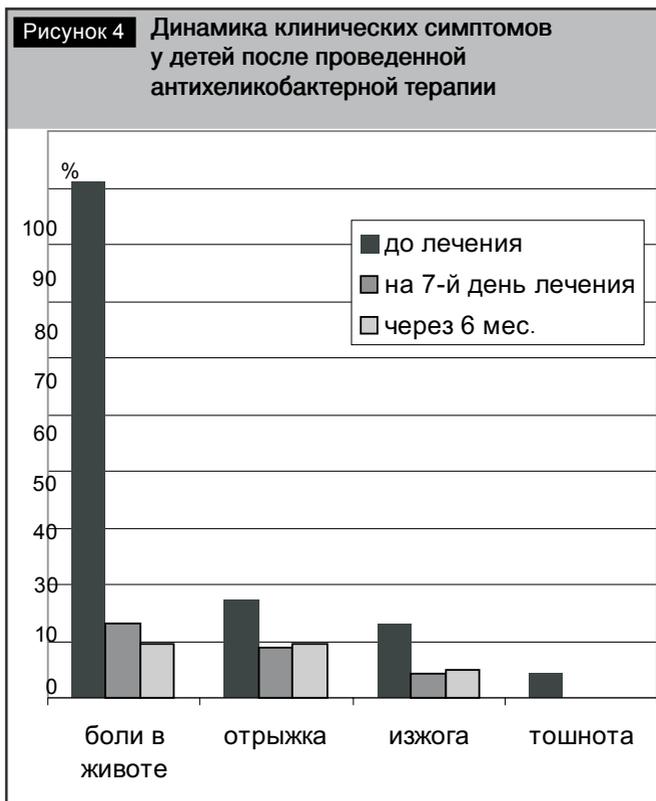


Рисунок 3 Эхоскопические изменения органов брюшной полости у детей с гастродуоденальными заболеваниями в сочетании с хеликобактерной инфекцией





($p < 0,01$), анемия – 4,3% ($p < 0,001$) (рис. 2).

Отклонения от нормы, выявленные при проведении ультразвукового исследования брюшной полости у наблюдаемых больных, представлены на рис. 3.

У обследованных пациентов с равной частотой отмечались нарушения моторики желчного пузыря по гипо- и гиперкинетическому типу (по 30,4% случаев), и только у 39,2% детей сократительная функция желчного пузыря не была нарушена. Нередко отмечались аномалии желчного пузыря

(изгибы и перетяжки) – у 39,1% больных, структурные изменения печени и поджелудочной железы – в 26,1% и 17,4% случаев соответственно, реактивные изменения со стороны желчного пузыря – у 13% детей.

Динамика клинических проявлений: боли в животе на седьмой день антихеликобактерной терапии сохранялись только у 3 (13,0%) из 23 пациентов, отрыжка – у 2 (8,7%) и изжога – у 1 (4,3%). При динамическом наблюдении в течение шести месяцев рецидивы болезни (боли в животе, изжога, отрыжка) были заре-

Таблица. Динамика морфологических изменений у детей с хеликобактер-ассоциированными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки

Морфологические признаки	Характеристики хронического гастрита, баллов*							
	до лечения (n=23)				после лечения (n=16)			
	0	1	2	3	0	1	2	3
Выраженность	—	5	14	4	1	6	7	2
Активность	5	15	1	2	9	5	2	-
<i>H. pylori</i>	—	9	7	7	12	2	1	1

* П р и м е ч а н и е : Оценка в баллах предусматривает следующую градацию: 0 – отсутствие признака; 1 – слабая степень тяжести; 2 – умеренная; 3 – высокая.

гистрированы только у 2 из 21 детей, явившихся для контрольного осмотра к гастроэнтерологу, что составило 9,5% случаев (рис. 4).

На фоне проведенной антихеликобактерной терапии у одного ребенка отмечалась кратковременная тошнота в течение первых двух дней лечения, которая купировалась самостоятельно.

Характер изменений слизистой оболочки желудка и динамика морфологических изменений представлены в таблице.

Как видно из таблицы, эрадикация *Helicobacter pylori* достигнута у 12 (75%) больных, прошедших контрольное обследование; выраженность хронического гастрита уменьшилась у 5 (31,3%), активность воспалительного процесса – у 7 (43,8%) детей. Неактивный гастрит при контрольном исследовании наблюдался достоверно чаще (56,3±12,4% случаев) по сравнению с морфологическими

признаками отсутствия активности воспаления до лечения (21,7±9,6% больных) ($p < 0,02$).

Таким образом, схема тройной семидневной антихеликобактерной терапии в составе омепразола, амоксициллина и нифуроксазида хорошо переносится пациентами, сопровождается отчетливой положительной динамикой клинических проявлений, снижением активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка и обладает удовлетворительной эффективностью по эрадикации хеликобактерной инфекции у детей. Представленные в литературе последних лет данные о снижении эффективности ряда других схем антихеликобактерной терапии [7, 10, 15, 18, 19, 22–24, 27, 28] диктуют необходимость поиска новых препаратов в комплексе антибактериального лечения, а также изучения возможности повышения их результативности путем увеличения

длительности проводимого лечения до 10–14 дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин, Л.И. Хронический гастрит / Л.И. Аруин, П.Я. Григорьев, В.А. Исаков, Э.П. Яковенко. – Амстердам, 1993. – 362с.
2. Баранов, А.А. Детская гастроэнтерология: проблемы и задачи на современном этапе / А.А. Баранов, П.Л. Щербаков // Вопр. совр. педиатрии. – 2007. – Т.6, №5. – С. 5–14.
3. Вавилов, А.М. Распространенность *Helicobacter pylori*-инфекции у подростков и возможности повышения эффективности ее лечения / А.М. Вавилов, В.П. Вавилова, Н.А. Ильина и др. // Вопр. совр. педиатрии. – 2007. – Т.6, №5. – С. 53–56.
4. Василевский, И.В. Новые подходы к эрадикации *Helicobacter pylori* с использованием Нифуроксазида / И.В. Василевский // Мед. новости. – 2009. – №8. – С. 10–16.
5. Герман, С.В. Пилорическая хеликобактерная инфекция и гастродуоденальная патология / С.В. Герман // Рос. мед. журнал. – 2008. – №5. – С.42–44.
6. Исаков, В.А. Хеликобактериоз / В.А. Исаков, И.В. Доморадский – М., 2003. – 412с.
7. Корниенко, Е.А. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии / Е.А. Корниенко, Н.И. Паролова // Вопр. совр. педиатрии. – 2006. – №5. – С.46–50.
8. Корсунский, А.А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей / А.А. Корсунский, П.Л. Щербаков, В.А. Исаков. – М., 2002. – 168с.
9. Кудрявцева, Л.В. Резистентность *H. pylori* к метронидазолу, кларитромицину и амоксициллину в Москве, Санкт-Петербурге и Абакане в 2001 г. / Л.В. Кудрявцева [и др.] // Педиатрия. – 2002. – №2 (приложение). – С.61–63.
10. Пиманов, С.И. Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* при использовании тройной терапии первого выбора / С.И. Пиманов [и др.] // Мед. панорама. – 2008. – №5. – С.46–48.
11. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: рук. для практ. врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. – М., 2003.
12. Сичинава, И.В. Клинико-морфологические аспекты хронических гастродуоденитов у детей / И.В. Сичинава // Вопр. детской диетологии. – 2010. – Т.8, №1. – С.31–40.
13. Урсова, Н.И., Щербаков П.Л., Кудрявцева Л.В. Современные технологии в диагностике и эрадикации хеликобактерной инфекции у детей: учеб. пособие / Н.И. Урсова, П.Л. Щербаков, Л.В. Кудрявцева. – М., 2004. – 48с.
14. Урсова, Н.И. Хеликобактерная инфекция у детей: проблема, анализ обобщенных данных / Н.И.

- Урсова // Леч. врач. – 2009. – №6. – С.14–17.
15. Файзуллина, Р.А. Использование нитрофурановых препаратов в эрадикационных схемах терапии хеликобактерной инфекции у детей / Р.А. Файзуллина, А.А. Ильманов // Фарматека. – 2008. – №13. – С.73–79.
16. Цветкова, Л.Н. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori* у детей / Л.Н. Цветкова // Леч. врач. – 2001. – №10. – С.25–28.
17. Цыркунов, А.В. Хеликобактерная инфекция (хеликобактериоз): учеб.-метод. пособие / А.В. Цыркунов [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2007. – 52с.
18. Щербаков, П.Л. Использование нитрофурановых препаратов при эрадикации хеликобактериоза у детей / П.Л. Щербаков [и др.] // Фарматека. – 2008. – №10. – С.59–64.
19. Щербаков, П.Л. Оценка эффективности препарата нифуроксазид (Энтерофурил) в схеме антихеликобактерной терапии при заболеваниях, ассоциированных с *Helicobacter pylori* / П.Л. Щербаков // Фарматека. – 2007. – №6. – С.73–77.
20. Щербаков, П.Л. Пилорический хеликобактер // Гастроэнтерология детского возраста / Под ред. С.В.Бельмера, А.И.Хавкина. – М., 2003. – С.124–147.
21. Czinn, S.J. *Helicobacter pylori* infection: detection, investigation, and management / S.J. Czinn // J. Pediatr. – 2005. – Vol.146 (Suppl 3). – S21–26.
22. Fischbach, L.A. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies / L.A. Fischbach, S.V. van Zanten, J. Dickason // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol.20. – P.1071–1082.
23. Koletzko, S. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe; results of a prospective multicenter study from 1999–2002 / S. Koletzko [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. – Nutr. – 2004. – Vol.39. – S1. P.252.
24. Machado, R.S. Furasolidone, tetracycline and omeprazole: a low-cost alternative for *Helicobacter pylori* eradication in children / R.S. Machado, M.R. da Silva, A. Viriato // J. Pediatr. (Rio J.). – 2008. – Vol. 84(2). – P.160–165.
25. Malfertheiner, P. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht III Consensus Report / P. Malfertheiner [et al.] // Gut. – 2006. – Vol. 56. – P.772–781.
26. Oderda, G. European Pediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. Results from the pediatric European register for treatment of *Helicobacter pylori* (PERTH) / G. Oderda [et al.] // Helicobacter. – 2007. – Vol. 12(2). – P.150–156.
27. Qasim, A. Review article: treatment of *Helicobacter pylori* infection and factors influencing eradication / A. Qasim, C.A. O'Morain // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16, suppl.1. – P.24–30.
28. Raymond, J. *Helicobacter pylori* in children / J. Raymond, M. Bergeret, N. Kalach // Presse Med. – 2008. – Vol.37 (3Pt2). – P. 513–518.