

ЭРАДИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ *HELICOBACTER PYLORI*

Щербаков П. Л.¹, Белоусова Н. Л.¹, Щербакова М. Ю.², Кашников В. С.³

¹ ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

² Российский государственный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

³ Ставропольская государственная медицинская академия

Щербаков Петр Леонидович

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

E-mail: petersh@su24.ru

РЕЗЮМЕ

Лечение воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, в последнее время значительно осложняется из-за наличия значительного количества резистентных штаммов этого микроорганизма к традиционно используемым для эрадикационной терапии препаратам. Так, в среднем резистентность к метронидазолу и кларитромицину в России составляет около 30% и 25% соответственно. В статье приводится опыт лечения больных с резистентными к метронидазолу штаммами *H. pylori* с помощью тройной терапии, в составе которой использовался нитрофурановый препарат — нифуроксазид в суспензии, наряду с ингибиторами протонной помпы и кларитромицином.

Ключевые слова: *H. pylori*; эрадикация; нитрофурановые препараты; нифуроксазид; резистентность.

SUMMARY

Treatment of inflammatory diseases of the upper digestive tract, associated with *Helicobacter pylori* has recently greatly complicated by the presence of significant number of resistant strains of this microorganism to traditionally used drugs for eradication therapy. average resistance to metronidazole and clarithromycin in Russia is about 30 and 25% respectively. The article presents the experience of treating patients with metronidazole resistant strains of *H. pylori* with using triple therapy, which included a drug used nitrofurans — nifuroxazide in suspension, proton pump inhibitors and clarithromycin.

Keywords: *H. pylori*; eradication; nitrofuran drugs; nifuroxazide; resistance.

Со времени открытия *Helicobacter pylori* — микроорганизмов, обитающих на поверхности слизистой оболочки желудка, — прошло более 27 лет. За это время в корне изменилось отношение к этиопатогенетическим аспектам развития воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, в первую очередь язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и гастрита. Инфекционная природа язвенной болезни в настоящее время уже не вызывает сомнения и является основной причиной ее развития наряду с другими факторами, сохраняющими свою актуальность, — алиментарным, аллергическим, иммунологическим, наследственным.

Основной целью при лечении заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, является эрадикация (полное уничтожение) микроорганизма с поверхности слизистой оболочки. При исчезновении *H. pylori* с поверхности

желудка происходит репарация язвенного дефекта и восстановление структуры слизистой оболочки.

Однако для эффективного лечения гастроэнтерологических заболеваний, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией, необходимо применение специфических антибактериальных препаратов, применение которых позволяет добиться эрадикации *H. pylori*. Учитывая ту экологическую нишу, которую занимают *H. pylori*, проводимая антибактериальная терапия должна отвечать некоторым требованиям, а именно: 1) используемые препараты должны эффективно воздействовать на микроорганизм; 2) быть устойчивыми к действию агрессивной кислой среды желудка; 3) способными проникать под слой желудочной слизи; 4) иметь локальное действие в области слизистой оболочки; 5) быстро выводиться из организма, не накапливаясь в других тканях и органах.

Необходимость установления единого подхода к диагностике и терапии *Нр*-инфекции, основанного на опыте лучших европейских исследователей, привела к созыву в г. Маастрихт (Нидерланды) в феврале 1996 года конференции, организованной Европейской группой по изучению *Нр*. На конференции был обсужден и принят документ под названием «Current european concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — The Maastricht Consensus Report» (Маастрихт-1).

H. pylori, являясь микроаэрофилами, способны нормально функционировать и размножаться только находясь в привычной среде обитания — на поверхности слизистой оболочки под слоем слизи. Вне организма они крайне чувствительны практически к любому агрессивному воздействию (алкоголь, атмосферный воздух, антибактериальные препараты, действующие на грамотрицательную флору).

На заре «эпохи хеликобактериоза», в конце 80-х годов, считалось, что для эффективного лечения хронических воспалительных заболеваний ВОПТ было достаточно использования одного препарата (монотерапия) или двойной терапии. Для этих целей обычно использовался метронидазол (трихопол) в сочетании с Де-нолом® или полусинтетическими антибиотиками пенициллинового ряда (амоксциллин) в возрастных дозировках. Лечение составляло в среднем 14–28 дней и приводило к эрадикации у 70–80%. Однако длительный курс лечения, широкое и не всегда оправданное назначение трихопола и антибиотиков при гастродуоденитах и язвенной болезни у детей и взрослых привело к тому, что уже к 1991 году использование одного или двух препаратов не вызывало эрадикацию. В 1992–1994 гг. наиболее эффективной являлась тройная схема лечения, включающая Де-нол, метронидазол (трихопол), амоксициллин в течение 10–14 дней и позволявшая достигнуть эрадикации у 78,3%. Однако уже с середины 1994 года степень эрадикации от проводимой терапии снизилась, а реинфицирование у вылеченных ранее больных наступало через 1–4 месяца.

Это обуславливалось в первую очередь появлением новых штаммов микроорганизмов, устойчивых к используемым препаратам. Как показали микробиологические исследования, проведенные в России, количество резистентных штаммов нарастает в геометрической прогрессии. Так, количество штаммов, резистентных к метронидазолу, у взрослого населения России превысило 40%, что значительно выше среднеевропейского уровня.

Проведение микробиологических исследований позволило выявить первично резистентные *H. pylori* к метронидазолу штаммы. Так, в 1996 году они определялись в 21,7% из всех выделенных штаммов этого микроорганизма, а в 1997-м — уже в 24,1%. К 2006 году количество резистентных к метронидазолу штаммов в Центральном федеральном округе России превышает 25–27%. После проведенного лечения, не приведшего к эрадикации *H. pylori*,

резистентность к метронидазолу становится равной 90–100%.

Для эффективной борьбы с *H. pylori*, в том числе с резистентными штаммами, необходимо назначать адекватную терапию, к которой хеликобактерии были бы чувствительны. Если в анамнезе больного имеется факт приема метронидазола или антибиотиков, использующихся в схемах эрадикационной терапии, то высок риск встречи с резистентными к этим препаратам штаммами. В этом случае перед назначением лечения следует провести микробиологическое исследование на чувствительность штаммов к различным препаратам. Другим вариантом ведения этих больных является назначение им таких схем, которые исключали бы применяемые ранее препараты, или назначение четырехкомпонентных схем (квадротерапии), позволяющих в 80–90% добиваться эрадикации, несмотря на наличие резистентных штаммов.

С целью преодоления растущей резистентности *H. pylori* к метронидазолу и решения фармакоэкономических вопросов была разработана и опробована схема эрадикационной терапии, включающая ингибитор протонной помпы омепразол, антибактериальный препарат кларитромицин. В качестве третьего компонента эрадикационной терапии был предложен Энтерофурил нифуроксазид. Энтерофурил включен в схему эрадикации в связи с имеющимися литературными данными по эффективному использованию нитрофурановых препаратов в эрадикационных схемах. Использовали два вида лекарственной формы — в виде суспензии и капсул, в возрастной дозировке. Схема лечения продолжалась 7 дней. Все препараты эрадикационной схемы назначались в возрастных дозировках дважды в день. Впервые данную схему использовали у детей.

Проводимое исследование полностью соответствовало принципам Хельсинкской декларации и было одобрено этическим комитетом.

После первого этапа лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* у детей, был проведен второй этап в виде мультицентрового исследования по проведению эрадикационной терапии в пяти регионах России — Москва, Санкт-Петербург, Казань, Пермь, Ставрополь с использованием в схемах лечения Энтерофурила в суспензии совместно с двумя другими препаратами — кларитромицином (фрอมилд) и лансопразолом. Эффективность такой схемы, даже при наличии 30–35%-ной резистентности к метронидазолу, составила не менее 76%. В схемах лечения использовалась суспензия Энтерофурила, так как ранее было показано, что только такая лекарственная форма эффективна при проведении эрадикационной терапии. Использование капсулированной формы препаратов эффекта не приносило. После получения положительного результата эрадикационной терапии у 150 детей в возрасте от 8 до 15 лет мы использовали данную схему для лечения воспалительных заболеваний

верхних отделов пищеварительного тракта, ассоциированных с *H. pylori* у взрослых.

Под нашим наблюдением находились 32 больных в возрасте от 18 до 56 лет (средний возраст $43,3 \pm 1,45$ года), мужчин было 21, женщин — 11. При предварительном обследовании у всех больных были выявлены ХВЗВОПТ, ассоциированные с инфекцией *H. pylori*: ЯБ двенадцатиперстной кишки в стадии обострения — у 6 человек, обострение хронического гастрита — у 21, в том числе с эрозивными изменениями слизистой оболочки — у 11. Заболевания верхних отделов пищеварительного тракта часто сочетались друг с другом, и в среднем каждый больной имел порядка 1,8 диагноза.

Критериями включения в исследование и назначения тройной схемы эрадикационной терапии явились: клинически выраженное обострение заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта; наличие выраженных изменений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта при ЭГДС (эрозии, язвы); положительные результаты не менее чем 2 лабораторных тестов на инфекцию *Helicobacter pylori* (уреазный тест с биоптатом слизистой оболочки антрального отдела желудка, ПЦР на наличие *H. pylori* с определением резистентности штаммов к метронидазолу (диагностикумы «Литех», Москва), дыхательный уреазный тест с меченым углеродом C^{13}); наличие резистентности хеликобактерий к метронидазолу; отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, требующих применения гормональной и цитостатической терапии.

Критерии исключения больных из исследования: предшествующая терапия хеликобактериоза с применением препаратов, входящих в исследуемую схему, в течение последних 6 месяцев; прием ингибиторов протонной помпы менее чем за 2 недели до начала проведения исследования; антибактериальная терапия менее чем за месяц до начала исследования; несоблюдение схемы приема препаратов.

Длительность терапии составляла 7 дней. Контроль за клинической динамикой осуществлялся на 14-й и 50-й день после лечения, контроль эрадикации — на 50-й день после проведенной эрадикационной терапии.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРОЙНОЙ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

При оценке клинической динамики на фоне эрадикационной терапии отмечено уменьшение жалоб

на боли в животе с 1-го дня терапии с полным исчезновением их к 7-му дню терапии. К 50-му дню от начала терапии боли в животе возобновились у 2 больных, однако интенсивность и частота их была значительно ниже исходной, боли носили исключительно дневной характер.

Частота диспепсических жалоб также стремительно снизилась. При проведении исследования у наблюдаемых больных отмечались некоторые побочные явления, а именно: у 1 — рвота тошнота (исследование было прекращено) и у 2 мужчин — кратковременная тошнота (тошнота и рвота напрямую не были связаны с применением Энтерофурила).

При оценке эндоскопических изменений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта до и после проведения эрадикационной терапии (50-й день) отмечена существенная положительная динамика в виде эпителизации дуоденальных язв у 3 больных, эрозий в пищеводе, желудке, 12-перстной кишке, уменьшения гиперемии, отека слизистой оболочки, косвенных признаков гиперсекреции желудка в виде обилия мутного секрета в его полости.

При проведении исследования на хеликобактериоз через 6 недель после лечения (50-й день) *H. pylori* не обнаруживались у 23 человек (71,88%) ($p < 0,05$).

Таким образом, в результате проведенного исследования было показано, что тройная схема терапии хеликобактериоза, включающая Энтерофурил в виде суспензии, является достаточно эффективной эрадикационной схемой. При применении данной схемы быстро купируются основные клинические проявления заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, наблюдается значительная положительная динамика эндоскопических изменений слизистой оболочки. Данная схема терапии нетоксична, хорошо переносится больными, в проводимом исследовании не сопровождалась побочными явлениями. В качестве компонента эрадикационной терапии следует использовать Энтерофурил в виде суспензии. Возможно, для увеличения эффективности эрадикации следует увеличить сроки проведения эрадикационной терапии до 10–14 дней. Данная схема экономически выгодна, стоимость ее существенно дешевле большинства эрадикационных схем.

СХЕМА ТЕРАПИИ			
Препарат	Пантопразол	Кларитромицин	Энтерофурил
Разовая доза	20 мг	500 мг	5 мл суспензии
Кратность приема	2 раза/сутки		

ЛИТЕРАТУРА

1. Лыкова Е. А., Сидоренко С. В., Бондаренко В. М. и др. Антибактериальная терапия и коррекция микроэкологических нарушений при хеликобактериозе у детей // Диагностика и лечение. — 1996. — № 12. — С. 75–77.
2. Мазурин А. В. Болезни органов пищеварения. — М.: Медицина, 1984. — С. 254–333.
3. Аруин Л. И., Григорьев П. Я., Исаков В. А. и др. Хронический гастрит. — Амстердам, 1993. — 362 с.
4. Atherton J. C., Hudson N., Kirk G. E. et al. Amoxycillin capsules with omeprazole for the eradication of *Helicobacter pylori*. Assessment of the importance of antibiotic dose timing in relation to meals // Aliment Pharmacol Ther. — 1994. — № 5. — P. 495–498.
5. Sobhani I., Chastang C., De Korwin J. D. et al. Antibiotic versus maintenance therapy in the prevention of duodenal ulcer recurrence. Results of a multicentric double-blind randomized trial // Gastroenterol Clin Biol. — 1995. — № 3. — P. 252–258.
6. Zala G., Wirth H. P., Bauer S. et al. Eradication of metronidazole-resistant *Helicobacter pylori*: is omeprazole/amoxicillin a therapeutic alternative? // Schweiz Med. Wochenschr. — 1994. — Vol. 124, № 31–32. — P. 1385–1389.
7. Sieber C. C., Frei R., Beglinger C. et al. *Helicobacter pylori* resistance against metronidazole in Switzerland: implications for eradication therapy? // Schweiz Med Wochenschr. — 1994. — Vol. 124, № 31–32. — P. 1381–1384.
8. Marshall B. J., Warren J. R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patient with gastritis and peptic ulceration // Lancet. — 1984. — Vol. 1. — P. 1311.
9. O'Connor H. J. Eradication of *Helicobacter pylori* // AADE Ed J. — 1994. — Suppl. 1P. — S. 113–119.
10. Hudson N., Brydon W. G., Eastwood M. A. et al. Successful *Helicobacter pylori* eradication incorporating a one-week antibiotic regimen // Aliment Pharmacol Ther. — 1995. — Vol. 9, № 1. — P. 47.
11. Holton J., Vaira D., Menegatti M. The susceptibility of *Helicobacter pylori* to the rifamycin, rifaximin // Antimicrob Chemother. — 1995. — № 4. — P. 545–549.
12. Щербakov П. Л., Логвинова А. И., Эрдес С. И. и др. Применение нитрофурановых препаратов в схемах эрадикационной терапии *H. pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктोल. — 2007, приложение № 30. — Т. XVII, № 5. — С. 10.