

Новые подходы к эрадикации *Helicobacter pylori* с использованием Нифуроксазида



ВАСИЛЕВСКИЙ

Игорь Вениаминович,

доктор медицинских наук,

профессор кафедры поликлинической педиатрии

Белорусской медицинской академии последипломного образования

Впервые спиралевидный микроб в слизистой желудка собак был описан в 1893 г. Bizzozzero, а в 1906 г. при изучении слизистой желудка человека аналогичные результаты были получены Krienitz, хотя антигены *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*, *HP*) обнаружены в содержимом кишечника южноамериканских муьмий, возраст которых 1700 лет. Изучение, выделение и культивирование извитых микроорганизмов слизистой оболочки желудка антрального отдела показало, что эти бактерии по своим морфологическим и биохимическим характеристикам отличались от всех известных ранее микроорганизмов, в том числе кампилобактеров. Учитывая их сходство с *Campylobacter jejuni* и локализацию в слизистой оболочке пилорического отдела желудка, вначале они были названы *Campylobacter pylori*. Дальнейшее исследование жирнокислотного и нуклеотидного состава РНК не позволило отнести бактерию к кампилобактерам, и по предложению S. Goodwin (1989) *Campylobacter pylori* была переименована в *Helicobacter pylori* (*HP*). Последний термин отражает два морфологических признака: *in vivo* – микроорганизм спиралевидный (*helical*), *in vitro* – палочковидный (*bacter*). Полная последовательность ДНК генома была представлена в октябре 1996 г. на международном симпозиуме в Копенгагене американской исследовательской группой J.-F. Tomb [1, 11, 23].

Однако вплоть до 1982 г. микробиологи считали, что слизистая желудка стерильна и игнорировали ряд исследований, проведенных у животных и человека. Одним из достижений научной и практической гастроэнтерологии XX в. стала публикация В. Marshall и J. Warren в журнале «Lancet» о выделении из биоптата больного хроническим активным антральным гастритом бактерии спиралевидной формы, получившей впоследствии название *Helicobacter pylori* [42]. За поистине революционное открытие в гастроэнтерологии и всестороннее изучение биологической роли *HP* австралийским ученым В. Marshall и J. Warren в 2005 г. была присуждена Нобелевская премия в области медицины. Это событие перевернуло многие старые представления о причинах

возникновения гастродуоденальной патологии у человека и позволило по-новому осмыслить суть явлений, лежащих в основе формирования указанной патологии и дающих базу для эффективного лечения большой когорты пациентов.

Интенсивное изучение проблемы хеликобактериоза позволило с позиций доказательной медицины установить тот факт, что колонизация и контаминация слизистой желудка микробом *H. pylori* – причинный фактор развития хронического гастрита, основной фактор развития язвенных поражений слизистой желудка и 12-перстной кишки у взрослых и детей [1, 2, 4, 6]. Серьезную озабоченность вызывают научно обоснованные данные о том, что *H. pylori* рассматривается в качестве одного из основных канцерогенов у взрослых [11, 16, 19].

Helicobacter pylori – это S-образная спиралевидная грамотрицательная микроаэрофильная бактерия размером 0,5х3,0 мкм с 2–6 жгутиками на одном из полюсов, что делает ее относительно мобильной. Обнаруживается на поверхности покровного эпителия антрального отдела желудка (*HP* адаптирован к pH от 4,0 до 7,0–8,0), где располагается в области межклеточных соединений и шеек желез под слоем желудочной слизи. В настоящее время известно около 30 штаммов *HP*. Заселяя желудок человека, *HP* может персистировать годы, десятилетия и даже всю жизнь. Фактором, способствующим инвазии и высокой обсемененности *HP*, является дефицит IgA. Особым признаком *HP* является ее насыщенность энзимными системами. Уреаза, главный фермент *HP*, расщепляет мочевины (в т.ч. пищевых продуктов, из кровяного русла) до аммиака и углекислоты (бикарбоната), что в целом является положительным для микроорганизма. Образование в микроокружении «облачка» щелочных продуктов предохраняет возбудителя от воздействия кислой среды и способствует размножению *HP* (pH 6,0–8,0). Наличие *HP* на слизистой желудка приводит к активации секреторного аппарата – стимуляции гастрином, снижению секреции соматостатина и постоянной стимуляции соляной кислоты [4, 23, 40, 43].

Следует подчеркнуть, что длительное содержание в желудочном соке аммиака нарушает митохондриальное и клеточное дыхание, вызывая некротическое повреждение слизистой оболочки желудка, и это один из факторов развития антрального гастрита и гипергастринемии. НР выделяет муциназу, при этом слизь становится менее вязкой, теряет свои защитные свойства, нарушается целостность геля слизи, повышается ее проницаемость для ионов H. НР способен продуцировать и другие повреждающие ткань ферменты: каталазу, препятствующую фагоцитозу бактерий (в т.ч. самого НР), фосфолипазу, поражающую сурфактантоподобный фосфолипидный защитный слой слизистой оболочки, а также гемолизин, липазу, протеазу, оксидазу, многочисленные адгезины. Наконец, важнейшим фактором патогенности считают секретируемые НР цитотоксины белковой природы, ответственные за вакуолизацию, повреждение микроворсин, отек эпителиальных клеток вплоть до некроза и повышенную проницаемость. У части НР-штаммов выделяется цитотоксин с молекулярным весом 128 кДа (цитотоксин ассоциированного гена A – *cag A*), обладающий высокой вирулентностью относительно ульцерогенности и канцерогенности. Другой важной особенностью патогенности НР является его способность блокировать протонные помпы париетальных клеток, в результате чего преходящая гипохлоргидрия способствует другим инфекциям, например гелиминтозам. При неблагоприятных условиях *H. pylori* может трансформироваться в атипичную кокковую форму, менее уязвимую для антибиотиков, а затем вновь возвращаться в полноценную S-образную форму [24, 35, 43, 54].

Передача НР происходит при поцелуях, облизывании детских сосок, пользовании общими столовыми приборами. Возможно перекрестное инфицирование или наличие общего источника инфекции у НР-положительных больных с язвенной болезнью 12-перстной кишки и членов их семей. Факторы передачи – вода, где НР сохраняется в течение нескольких суток, и пища. Возможна передача через грязные руки, предметы личной гигиены. Фекально-оральный путь передачи имеет ограниченное значение. Доказана вероятность переноса НР от одного человека к другому через плохо обработанные инструменты при различных зондовых процедурах, ЭФГДС. Имеют значение высокая генетическая предрасположенность к инфекции и напряженность иммунитета к НР [40, 54].

Выдающимся достижением гастроэнтерологии последних лет стало осознание роли *H. pylori* в этиологии и патогенезе заболеваний желудка и 12-перстной кишки. С 1990 г. *H. pylori*-инфекция официально включена в Международную классификацию как хеликобактерная гастропатология. В настоящее время ведущая роль *H. pylori* в развитии патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (гастритов, язвенных процессов и т.д.) не вызывает сомнений [6, 12, 15, 42]. Хеликобактериоз является причиной гастритов в 50–96%, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки – в 70–100%, карциномы желудка и В-клеточной лимфомы желудка – в 70–80% случаев [16, 46, 49, 51].

Первичное инфицирование человека *H. pylori* чаще всего происходит в раннем детстве. С возрастом частота встречаемости *H. pylori* увеличивается, достигая уровня взрослых к 12–14 годам, а в развивающихся странах – к 8–10 годам. Распространенность *H. pylori*-инфекции в России составляет 60–70%, что значительно превышает таковую в странах с высоким уровнем жизни (США, Бельгия, Италия) [12].

За время интенсивного изучения биологической роли этого микроорганизма установлено, что *H. pylori* может не только выступать в качестве этиологического фактора гастроудоденальной патологии, но и способствовать развитию внегастральных патологических состояний (поражение поджелудочной железы, атеросклеротические изменения, аутоиммунные заболевания, крапивница, анемии, тромбоцитопеническая пурпура и др.) и провоцировать онкологические заболевания органов желудочно-кишечного тракта. Поэтому полная эрадикация (применение лечебного режима, направленного на уничтожение НР) необходима во всех случаях, когда результаты анализа показывают наличие хеликобактериоза, вне зависимости от возраста пациента. Причем терапию желательнее проводить у всех членов семьи одновременно, чтобы избежать повторного заражения [11, 24, 33, 43, 51].

В Республике Беларусь в рамках исследований по детской гастроэнтерологии К.Ю. Мараховским [19] выполнена оригинальная научная работа, целью которой было уточнение степени неблагоприятного влияния колонизации и контаминации слизистой желудка микробом *H. pylori* на развитие гастроудоденальной патологии детского возраста и определение прогностического значения популяционной колонизации детского возраста для формирования эрозивно-язвенных поражений слизистой у взрослых. Автором доказано, что урбанизированная популяция детей с симптомокомплексом желудочной диспепсии, проживающая на территории крупного города (г. Минск), отличается высоким уровнем колонизации (52,24%; 95% ДИ 49,95–54,52) слизистой желудка микробом НР с ежегодным приростом по возрастным категориям от 2 до 6%. Определяющими популяционную характеристику контаминации слизистой у взрослых являются преимущественно возрастной период 6–12 лет и обнаруженная спонтанная эрадикация *H. pylori*, особенно значимая в возрастной категории 5–9 лет (до 4,7%). Согласно данным К.Ю. Мараховского, критическими для проведения соответствующих мероприятий по профилактике заражения детей *Helicobacter pylori* являются возрастные периоды 4–5 лет, 9–10 лет и 13–14 лет, когда ежегодный прирост выходит за пределы максимально возможных колебаний и достигает 10% [19].

Контингентами риска НР-инфицированности являются [1, 22, 24]:

1. Находившиеся в контакте с больными раком желудка, лимфомой желудка, язвенной болезнью и гастритом, вызванными НР. Имеют значение продолжительность и массивность контакта.
2. Медицинский персонал гастроэнтерологических клиник (хирурги, эндоскописты, обслуживающий персонал). Например, частота язвенной болезни у врачей-эндоскопистов в 6–8 раз выше, чем в других группах населения.
3. Контингенты закрытых учреждений – специнтернатов, психиатрических стационаров, детских домов.
4. Дети, проживающие в благоприятных гигиенических условиях: низкий социально-экономический статус, перенаселенность квартир, скученность, общие кровати у детей или матери с ребенком, отсутствие достаточного количества горячей воды (у живущих в домах без горячей воды частота НР-инфицированности выше в 3 раза), употребление некипяченой водопроводной воды, низкий уровень образования, прежде всего матери, искусственное вскармливание, неполная семья, отсутствие индивидуальных средств личной гигиены и индивидуальных столовых приборов (или некачественная обработка посуды), дефицит в питании прежде всего витамина С (как мощного

антиканцерогена), а также витаминов А и Е, овощей, фруктов, пищевых волокон, полиненасыщенных жирных кислот, которые уменьшают адгезию и рост НР и, наоборот, избыток соли, нарушение моторики и дисбиоз кишечника, перенесенные ОКИ (дизентерия, сальмонеллез, эшерихиоз). Раннее детство — критический период по НР-инфицированию. С возрастом вероятность НР-инфицирования снижается [23, 43, 48].

Диагностика *H. pylori* включает гистологические, бактериологические, биохимические, иммунологические и иммуногистохимические методы [12, 48, 54]. В последние годы одними из наиболее информативных методов диагностики признаны полимеразная цепная реакция (ПЦР) и иммуноблоттинг. Различные модификации ПЦР пригодны для идентификации НР в различных видах биологического материала (желудочном соке, биоптатах слизистой оболочки, дентальных бляшках), кале. Эффективным признан метод диагностики *H. pylori* в кале (HpSA). При отсутствии других возможностей врачи вынуждены прибегать к экспресс-диагностике с помощью менее чувствительных тестов на основе ИФА, широко известных под общим названием «офисных тестов» [4, 17, 20, 35].

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). Следует напомнить, что под эрадикацией понимают полное уничтожение бактерий НР (как вегетативной, так и кокковидной формы) в желудке и 12-перстной кишке человека [26, 46, 52].

Таким образом, НР индуцирует воспалительный процесс за счет ряда механизмов: способности бактерий внедряться в слизистую оболочку желудка (избегая уничтожения цитотоксического действия своих ферментов и медиаторов воспаления и возможности стимулировать образование антител, которые вступают в перекрестную реакцию с человеческими антигенами антрального отдела желудка) гипергастринемии и воздействия на незащищенную муциновым слоем слизистой оболочки в результате действия энзимов микроба. НР способствует также мобилизации воспалительных клеток с высвобождением значительного количества цитокинов и продукцией токсических радикалов кислорода. Одновременно снижаются компенсаторные возможности антиоксидантной системы. В ответ на внедрение НР резко повышается инфильтрация слизистой оболочки антрального отдела желудка лимфоцитами, снабженными рецепторами для специфических соединений — нейротрансмиттеров, усиливающих моторную функцию желудка. Это, в свою очередь, ведет к чрезмерному выбросу кислого желудочного содержимого в 12-перстную кишку и к перестройке (метаплазии) ее слизистой оболочки по желудочному типу [1, 6, 11].

Международное агентство по изучению рака (IARC) отнесло НР к канцерогенам первой группы (определенный канцероген). НР — не единственный этиологический фактор рака желудка, но он играет причинную роль в цепи событий, ведущих к его развитию. Механизм опухолевой трансформации клеток окончательно не изучен. Однако считают, что НР-инфицирование способствует развитию атрофического гастрита и кишечной метаплазии; кроме того, НР повышает адгезию канцерогенов, сам может проявлять свойства митогена, так как ускоряет пролиферацию и делает эпителий

менее зрелым. НР, стимулируя макрофаги, способствует высвобождению токсигенных цитокинов и различных радикалов O₂. При колонизации НР уменьшается поступление витамина С из циркуляторного русла в желудочный сок (соответственно снижается потребление клетками слизистой желудка этого антиоксиданта), что способствует пролиферации эпителия желудка. НР — «медленная» инфекция: в течение ряда лет под ее влиянием развивается антральный гастрит с повышенным риском язвенной болезни 12-перстной кишки, атрофический гастрит с повышенным риском появления рака или лимфомы желудка. У НР-инфицированных больных риск рака желудка увеличивается в 3–6 раз [4, 37, 40, 49, 54].

Фармакотерапия хеликобактериоза на сегодняшний день является одной 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 [20, 38]. На практике необходимо постоянно учитывать данное обстоятельство, разрабатывая принципиально новые антибактериальные средства, а также внедряя новые схемы эрадикации *Helicobacter pylori* [25, 32].

Доказано, что эффективность эрадикационного курса снижается, если гастроудоденальную слизистую оболочку (СО) колонизируют метронидазолрезистентные штаммы НР [7, 18, 44, 53], либо если с помощью антисекреторных препаратов не обеспечивается достижение интрагастрального pH в пределах 6–7 ед., либо из-за побочных эффектов или других причин (материальных) не в полном объеме принимаются лекарственные препараты, включенные в рекомендованную эрадикационную схему. Вследствие этого закономерно снижается частота эрадикации НР, а без уничтожения этой бактерии невозможно наступление ремиссии язвенной болезни, ассоциированной с НР [13, 45, 47].

Представляет практический интерес сообщение П.Я. Григорьева с соавт. [4], которые констатируют тот факт, что при оценке результатов эрадикационной терапии у взрослых пациентов высокоспецифичными и информативными методами (множественная биопсия из антрума и тела желудка, гистология, уреазный тканевой тест) по окончании лечения НР не выявлялся почти в 100% случаев, через месяц этот показатель составлял 80–90%, через 6 месяцев — 50%, а через год — 35–50%. Авторы делают вывод о том, что инфицированность гастроудоденальной слизистой оболочки со временем может нарастать и это, видимо, связано с реинфицированием в основном теми же штаммами НР.

Современные эрадикационные схемы являются результатом более чем 20-летнего обсуждения существующей проблемы ведущими учеными мира, подписавшими уже три Маастрихтских консенсуса [10, 20, 41]. Основными требованиями, предъявляемыми в настоящее время к антихеликобактерной терапии, являются [5, 25, 52]:

- высокая эффективность с частотой излечения не менее 80%;
- хорошая переносимость с частотой побочных эффектов менее 5%;
- небольшая длительность лечения (до 2 недель);
- 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, фуразолидон;

- 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 *H. pylori*, подавлению бактериальной аденозинтрифосфатазы, повышению активности антибиотиков вследствие сдвига pH среды из кислой в щелочную сторону и уменьшения объема секреции также обладают антихеликобактерным действием [34, 35, 37].

Если при проведении лечения возникают осложнения от приема препаратов (тошнота, неприятный вкус и жжение во рту, диарея, почернение стула), терапию можно ограничить 1 неделей. Метронидазол и кларитромицин не должны использоваться при повторном курсе лечения. Если схема лечения не приводит к наступлению эрадикации, повторять ее не следует. Прежде чем начинать терапию, необходимо подтвердить диагноз НР-инфекции [16, 21–23].

Л.Н. Цветкова детально анализирует 14-летний опыт использования различных антихеликобактерных препаратов у детей и подростков и разработанных в разное время наиболее эффективных схем их применения [28]. В 80-е годы считалось, что для лечения НР-инфекции достаточно включения в схему терапии одного или двух препаратов антихеликобактерной направленности. С этой целью чаще всего применялся коллоидный субцитрат висмута в сочетании с метронидазолом (трихополом) или полусинтетическими антибиотиками пенициллинового ряда в возрастных дозировках курсом лечения 14–28 дней. Подобная схема приводила к эрадикации *Helicobacter pylori* у 70–80% больных. Коллоидный субцитрат висмута и на сегодняшний день является основным препаратом для лечения НР-инфекции. Он имеет сродство к пристеночной слизи, что позволяет ему лучше смешиваться с ней, более равномерно распределяться на поверхности. Соли висмута, накапливаясь в *H. pylori*, инактивируют его ферментные системы, делают микроб нежизнеспособным и чувствительным к защитным иммунологическим реакциям макроорганизма.

Трихопол повреждает ДНК бактерии, ингибируя их репликацию. Примечателен тот факт, что на его активность не влияет pH среды желудка. Л.Н. Цветковой показана эффективность применения трихопола в сочетании с коллоидным субцитратом висмута, препятствующим образованию штаммов, устойчивых к трихополу, что подтверждалось и данными других исследований. Однако уже к 1991 г. эффективность эрадикации при использовании моно- и двойной терапии снизилась, чему способствовало бесконтрольное и далеко не всегда оправданное назначение трихопола при лечении гастродуоденальной патологии как у детей, так и у взрослых [28].

В связи с этим в лечении НР-инфекции стали применять тройную терапию с включением антибиотика. Следует отме-

тить, что коллоидный субцитрат висмута замедляет процессы всасывания некоторых антибиотиков (тетрациклина, амоксициллина), способствуя повышению их концентрации в желудочном содержимом — месте приложения при лечении хеликобактериоза. В 1992–1994 гг. наиболее эффективной схемой лечения НР-инфекции считалась 10–14-дневная тройная терапия с трехкратным приемом коллоидного субцитрата висмута — 120 мг, метронидазола — 20 мг/кг и флемоксина — 30 мг/кг, которая приводила к эрадикации НР у 78,3% детей. Однако и данная схема лечения к концу 1994 г. перестала удовлетворять, так как степень эрадикации от ее применения постепенно снижалась и составила всего 46,4%. С середины 90-х годов в клиническую практику стали широко внедряться высокоэффективные препараты — антибиотики из группы макролидов и ингибиторы протонной помпы, которые успешно зарекомендовали себя в новых схемах лечения инфекции *H. pylori*. В 1996 г. наиболее эффективной схемой на основе омепразола, применявшейся у взрослых, была признана тройная терапия с трихополом и кларитромицином. Было установлено, что сочетание метронидазола и кларитромицина (500 мг/сут) исходно обладает довольно высокой эрадикационной стойкостью, а добавление в схему лечения омепразола повышает ее на 20%. Это дало основание Маастрихтскому консенсусу-2 (2000 г.) ввести данную схему в терапию первой линии при лечении НР-инфекции [10, 28]. К сожалению, ни одно из сочетаний указанных препаратов не приводит к 100%-ной эрадикации *H. pylori*; эффективность эрадикационной терапии постоянно снижается. В настоящее время идет поиск новых, более эффективных в отношении *H. pylori* лекарственных средств, их сочетаний, а также форм применения лекарственных средств [7, 17, 20, 32, 36].

В чем же причина постоянного снижения эффективности антихеликобактерной терапии? Общеизвестной причиной неудачи антихеликобактерного лечения является резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам [13, 14, 29, 38]. Многочисленные исследования *in vitro* показали, что у *H. pylori* имеется природная резистентность к ряду препаратов, которые с успехом применяются для создания транспортных сред (триметоприм, ванкомицин, полимиксин В, налидиксовая кислота, сульфаниламиды) [18]. Помимо природной резистентности у *H. pylori* описаны случаи приобретенной резистентности. Она может быть первичной, появляющейся в результате приспособительных реакций этого возбудителя к неблагоприятным воздействиям внешней среды и возникающей в случае приема антибактериальных препаратов, не связанных с инфекцией *H. pylori*. Вторичная резистентность развивается непосредственно в процессе лечения НР-инфекции. Среди причин, приводящих к возникновению у *H. pylori* приобретенной резистентности, необходимо отметить увеличение количества пациентов, у которых применяется антихеликобактерная терапия, неадекватность ее проведения (низкие дозы, короткие курсы терапии) и бесконтрольное использование антибактериальных препаратов в популяции. *H. pylori* резистентна к метронидазолу, кларитромицину, амоксициллину и тетрациклину [28, 29, 34, 45]. По данным Л. В. Кудрявцевой [18], первичная резистентность к метронидазолу была обнаружена более чем у 55% изученных штаммов *H. pylori*; резистентность к макролидам составляет около 14% и имеет четкую тенденцию к росту.

В 2004 г. в Москве был достигнут пик устойчивости бактерий к метронидазолу (39%) и резко увеличилась лекарственная устойчивость к кларитромицину (28–29%). В результате Союз педиатров и Российская исследовательская группа обратились к медицинской общественности с просьбой приостановить использование этих препаратов для лечения хеликобактериоза в Москве и центральных регионах России. Одновременно увеличивается частота полирезистентности *H. pylori* к метронидазолу и кларитромицину во многих странах Европы. В результате снижается эффективность терапии, растет количество больных с первично-резистентными штаммами микроорганизма, увеличиваются финансовые затраты на обследование и лечение таких пациентов [8].

Если врач, используя классическую медикаментозную комбинацию в полном объеме, добивается эрадикации НР в 80% случаев, то этот результат, согласно международным оценкам, может быть признан отличным. Эффективность терапии можно повысить, включив в схему антихеликобактерные препараты, обладающие более выраженным бактерицидным действием, и исключив препараты, к которым выявлена резистентность бактерий [25, 32, 48]. Лекарственные средства в различных комбинациях, используемые для достижения эрадикации, могут вызывать ряд побочных эффектов (тошноту, горечь во рту, металлический привкус во рту, урчание в животе и др.), но по окончании лечения все симптомы быстро купируются. Для устранения побочных явлений можно применять симптоматические средства, однако, как правило, они проходят самостоятельно [26, 44].

На сегодняшний день самый безопасный и достаточно эффективный способ эрадикации НР-инфекции — применение нифуроксазида. В октябре 2007 г. в рамках Тринадцатой гастроэнтерологической недели в Москве состоялся симпозиум, посвященный применению эрадикационных схем на основе нитрофурановых препаратов в различных регионах России. Использование современных нитрофурановых препаратов, например нифуратела, вследствие низкой токсичности по сравнению с производными нитроимидазолов обуславливает их широкое применение в педиатрической практике [5, 22]. В этом смысле полезным может оказаться изучение эффективности применения нифуроксазида в эрадикационной трехкомпонентной схеме у детей с НР-ассоциированными заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта [3, 8, 9]. Этот антибактериальный химиопрепарат оказывает местное антибактериальное 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 2007 г. в нескольких ведущих клиниках России были проведены клинические исследования применения нифуроксазида в качестве составной части эрадикации *H. pylori*. Детям рекомендовали тройную терапию с включением ИПП (лансопразол) и двух антибактериальных препаратов — кларитромицина и нифуроксазида. Во второй группе вместо нифуроксазида дети получали метронидазол. Все препараты принимали в стандартных дозах в течение 7 дней. Результаты исследования показали положительную динамику в купировании симптомов заболевания и эрадикации НР. Так, у детей, получавших комплекс антихеликобактерной терапии с нифуроксазидом, через две недели

от начала приема препаратов боли в животе регистрировались в 14 раз реже, чем у детей контрольной группы (эрадикационная терапия с метронидазолом). Реже отмечалась тошнота (в 8 раз — при схеме с нифуроксазидом и в 4 раза — при схеме с метронидазолом). Жидкий стул при использовании лечения с нифуроксазидом был у 6,6% пациентов (в 4 раза реже, чем у получавших метронидазол). Использование схемы лансопразол + нифуроксазид + кларитромицин в течение 7 дней позволило добиться эрадикации *H. pylori* в 93,3% случаев, что полностью соответствует международным требованиям эффективности, тогда как при включении в состав эрадикационной терапии метронидазола желаемый результат наблюдался лишь у 80% больных [8].

25–27 июня 2008 г. в Уфе проходил очередной пленум Научного общества гастроэнтерологов России. П. Л. Щербаков выступил с докладом о применении нифуроксазида в схеме эрадикации хеликобактера. Нифуроксазид позиционировался как препарат выбора в схеме эрадикации *Helicobacter pylori*. Были озвучены преимущества и экономические выгоды, отмечены высокая эффективность и безопасность данного препарата, сделан акцент на большом и успешном клиническом опыте его применения для эрадикационной терапии [29, 31].

Нифуроксазид — производное 5-нитрофурана — противомикробный препарат широкого спектра действия для лечения инфекций желудочно-кишечного тракта. Выпускается в виде капсул и суспензии. Режим дозирования: взрослым и детям старше 7 лет — по 200 мг 4 раза в сутки, детям от 2 до 7 лет — по 200 мг 3 раза в сутки (суточная доза — 600 мг). Детям младше 2 лет препарат назначают только в форме суспензии. Для детей в возрасте от 7 месяцев до 2 лет рекомендуемая доза составляет 100 мг (2, 5 мл, или 1/2 мерной ложки) 4 раза в сутки, детям в возрасте от 1 до 6 месяцев — 100 мг (2, 5 мл, или 1/2 мерной ложки) 2–3 раза в сутки. Следует подчеркнуть важнейшее свойство препарата: отсутствие негативного влияния на сапрофитную флору, что не нарушает равновесия нормального кишечного биоценоза. Нифуроксазид разрешен к применению даже у беременных и кормящих женщин. Продолжительность терапии не должна превышать 7 дней. 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.

Нифуроксазид избирательно подавляет жизнедеятельность патогенных микроорганизмов, способствуя нарушению клеточного дыхания микробной клетки, что приводит к торможению роста и размножения бактерий. Под действием этого препарата происходит ингибирование синтеза ДНК в клетках бактерий и активности некоторых бактериальных ферментов. В процессе трансформации нифуроксазида также образуются прометаболиты, оказывающие повреждающее действие на клетки бактерий. При назначении препарата погибает подавляющее большинство представителей патогенной флоры, и через несколько дней желудочно-кишечный тракт уже готов к заселению нормальной микрофлорой. При приеме внутрь нифуроксазид практически не адсорбируется. Важным фактом является то, что случаев резис-

стентности к нифуроксазиду не зафиксировано, хотя препарат уже в течение ряда лет используется в клинической практике.

Эффективность нифуроксазида не зависит ни от исходной чувствительности микроорганизмов к другим антибактериальным препаратам, ни от pH содержимого кишечника. Лечение нифуроксазидом не требует соблюдения специальной диеты. Суспензия для детей имеет приятный банановый запах и сладкий вкус. Нифуроксазид является высококачественным препаратом: его производство полностью соответствует мировым стандартам GPM.

Е.А. Корниенко и др. [13, 14] подчеркивают, что последний терапевтический протокол, официально рекомендованный для лечения хеликобактериоза — Маастрихт-3, предполагает в качестве наиболее эффективной схемы применять сочетание ИПП с антибиотиками (кларитромицином и метронидазолом), с заменой антибиотиков в случае лекарственной устойчивости. Все чаще встречающаяся неэффективность общепринятых терапевтических схем может быть обусловлена высокой резистентностью микроорганизмов к антибиотикам, которая широко распространена у детей. Нельзя забывать и о лекарственной аллергии, в частности к группе пенициллинов и макролидов, не позволяющей воспользоваться указанными препаратами с целью эрадикации *Helicobacter pylori*. В этих условиях применение нифуроксазида представляется выходом из тупика.

Е.А. Корниенко и др. [13, 14] провели исследования по сравнительной эффективности стандартного протокола Маастрихт-3 с использованием ИПП, кларитромицина и метронидазола и схемы с применением нифуроксазида (основная группа): нифуроксазид (доза 300 мг 2 раза), кларитромицин (250 мг 2 раза) и лансопразол (30 мг 2 раза). До лечения у пациентов регистрировались характерные для хеликобактериоза жалобы: тяжесть в животе, отрыжка, изжога. Для наблюдения за ходом терапии применяли одновременно несколько разных методов: уреазный тест, гастроскопия, гистологическое исследование биоптатов и др. Выяснилось, что переносимость схемы с применением нифуроксазида у детей значительно лучше, чем схемы Маастрихт-3, а побочные эффекты менее выражены. Динамика выздоровления оказалась более быстрой у детей из основной группы: эффект проявлялся уже на 3–4-й день. После окончания лечения в обеих группах пациентов не выявлено эрозивно-язвенных изменений в слизистой желудка, уменьшилось число нодулярных изменений. Показатели эрадикации в обеих группах оказались недостаточно велики: 27,2% в группе Маастрихт-3 и 44,5% в группе с применением нифуроксазида. Исследователи считают, что низкая эффективность схем связана с распространением устойчивости *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Северо-Западном регионе России [13, 14].

В проведенном Д.В. Пасечниковым исследовании анализировалась эффективность нифуроксазида и метронидазола. В группе метронидазола показатель эрадикации достиг 16%, в группе нифуроксазида — 80% [8].

Р.А. Файзуллина приводит результаты эрадикации НР у детей, которые ранее не подвергались какой-либо терапии. В этом исследовании нифуроксазид применялся в дозировке 400 мг/сут. Его активность сравнивалась с метронидазолом, дозировка которого подбиралась с учетом возраста больного. Кроме того, пациенты принимали лансопразол (60 мг/сут), кларитромицин (от 500 до 1000 мг/сут в зависимости от возраста). Схема с нифуроксазидом оказалась более эффективной в снятии болевых

симптомов: жалобы на боли в животе в основной группе уменьшились в 14 раз (в группе метронидазола — в 7 раз). Процент эрадикации в группе нифуроксазида составил 93%, в группе метронидазола — 80%. Возможно, такая высокая эффективность связана с тем, что большинство детей, участвующих в исследовании, ранее не получали вышеуказанных препаратов, потому оказались особенно чувствительными к терапии [27].

П.Л. Щербаков и др. [29, 30] указывают на трудности лечения гастроэнтерологических заболеваний, ассоциированных с НР-инфекцией, в связи с появлением новых штаммов микроорганизмов, устойчивых к применяемым лекарственным средствам. На основании данных, полученных при обследовании 30 детей, показана высокая эффективность схемы тройной эрадикационной терапии хеликобактериоза, включающей наряду с омепразолом и кларитромицином суспензию нифуроксазида. Обоснована рекомендация целесообразности продления (с целью повышения эффективности эрадикации) лечения до 10–14 дней. Применение тройной эрадикационной терапии, включавшей наряду с омепразолом и кларитромицином нифуроксазид, позволило добиться эрадикации *Helicobacter pylori* у всех детей, получавших нифуроксазид в виде суспензии [29].

П.Л. Щербаков и др. [31] приводят также результаты использования нифуроксазида в терапии НР-ассоциированных заболеваний у 125 детей, подчеркивая при этом, что применение новых нитрофуранов значительно расширяет возможности эрадикационной терапии, так как позволяет частично обойти резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам. Детям проводилась эрадикационная терапия лансопразолом, кларитромицином и нифуроксазидом (в суспензии). 43 ребенка получали лансопразол, метронидазол и кларитромицин. В эту группу отбирались пациенты, штаммы *Helicobacter pylori* которых были чувствительны к метронидазолу. Эрадикация составила 72% в группе детей, получавших нифуроксазид, и 86% — метронидазол. Сравнительный фармакоэкономический анализ показал большую экономическую эффективность схемы с нифуроксазидом. Включение нифуроксазида в виде суспензии в схемы эрадикационной терапии позволяет добиться быстрого улучшения основных клинических и эндоскопических показателей, обеспечивает достаточный уровень эрадикации, хорошо переносится детьми, не сопровождается серьезными побочными эффектами, является экономически эффективной технологией.

А.И. Аминова обращает внимание на тот факт, что в ходе исследования достигнут показатель эрадикации 87,5% в основной группе, которая получала лансопразол, кларитромицин и нифуроксазид в дозе 800 мг/сут. Применение нифуроксазида в такой дозировке позволило повысить шансы на выздоровление в 4,2 раза по сравнению с другими группами, которые получали данный препарат в половинной дозе (200 мг 2 раза в сутки) или метронидазол [8].

Н.В. Зайцева и др. [5] провели исследование, целью которого был анализ эффективности и безопасности использования нифуроксазида в схеме терапии детей с хроническими гастродуоденальными заболеваниями, ассоциированными с НР, по сравнению с традиционным лечением, включавшим метронидазол. Биохимический маркер воспалительных изменений слизистой желудка в виде высокого уровня малонового диальдегида (МДА) в тощачовом желудочном соке снизился после эрадикации

только у детей из первой исследуемой группы. У них же отмечено достоверное снижение концентрации недоокисленных продуктов обмена в интрагастральном секрете после лечения ($p < 0,05$). В то же время в группах сравнения невысокая терапевтическая эффективность эрадикационных схем приводила к прогрессированию воспалительных процессов в желудке с повышением уровня МДА в тощаковом интрагастральном содержимом. Наилучший результат по достижению клинико-лабораторной ремиссии получен в первой группе пациентов, получавших тройную эрадикационную схему с включением лансопризола, кларитромицина и нифуроксазида в рекомендованной суточной дозе 800 мг. В этой группе гастроинтестинальный синдром купирован у 69%, во второй (доза препарата составляла 400 мг) и третьей группах (доза препарата составляла 200 мг) — соответственно у 23,5 и 25% пациентов. Только в первой группе больных был достигнут процент эрадикации (87,5%), соответствующий международным требованиям, предъявляемым к эрадикационным схемам ($> 80\%$) [5].

Анализ обзорной информации, приоритетно представленной в основном российскими исследователями и отсутствующей в самых последних обзорах зарубежных специалистов по рациональной оптимизации существующих протоколов эрадикационной терапии *H. pylori* при гастродуоденальной патологии [39, 41, 47, 50], дает основание для активного включения нового нитрофуранового препарата — нифуроксазида не только в схемы рациональной фармакотерапии острых кишечных инфекций, но и в схемы эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции, которая на сегодняшний день, как уже подчеркивалось, является одной из главных причин возникновения воспалительных заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, таких как хронический гастрит (гастродуоденит), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, а также злокачественных новообразований.

Таким образом, введение в практику новых антибактериальных препаратов — единственный путь повышения эффективности терапии и преодоления проблемы устойчивости патогенных и условно-патогенных микроорганизмов к лекарственным средствам. Широкое внедрение нифуроксазида в клиническую практику позволит модернизировать существующие терапевтические схемы лечения хеликобактериоза, значительно повысив эффективность и существенно снизив их токсичность [5, 9, 17, 27, 31]. В пользу применения нифуроксазида свидетельствует и тот факт, что в схемах с его использованием регистрируется наименьшая общая стоимость терапии. Указанный препарат полностью соответствует оптимальному решению проблемы целесообразности в рамках клинической фармакологии (цена—эффект) и является новой медицинской технологией в современной гастроэнтерологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. — Амстердам, 1993.
2. Баранов А.А., Щербаков П.Л. // Вопросы соврем. педиатрии. — 2002. — № 1. — С. 12–16.
3. Горелов А.В., Усенко Д.В. // Фарматека. — 2007. — № 5. — С. 75–80.
4. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., Иванов А.Н. и др. // Лечащий врач. — 2002. — № 6.
5. Зайцева Н.В., Аминова А.И., Щербаков П.Л. и др. // Фарматека. — 2008. — № 5. — С. 86–90.
6. Зокиров Н.З. // Педиатрия. — 1998. — № 1. — С. 76–82.
7. Иваников И.О. // Материалы VIII тематической сессии Российской группы по изучению *H. pylori*. — Уфа, 1999. — С. 13–16.
8. Иванова Е. // Мед. вестник. — 2007. — № 42.
9. Иванова Е. // Мед. вестник. — 2008. — № 19. — С. 14.
10. Ивашкин В.Т., Исаков В.А. // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2001. — № 3. — С. 77–85.
11. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. — М.: ИД Медпрактика, 2003.
12. Корниенко Е.А. Клиника, диагностика и лечение гастродуоденальной патологии, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori* у детей: автореф. дис.... д-ра мед. наук. — СПб., 1999.
13. Корниенко Е.А., Паролова Н.И. // Вопросы соврем. педиатрии. — 2006. — № 5. — С. 46–50.
14. Корниенко Е.А., Паролова Н.И., Нажиганов О.Н. и др. // Вопросы детской диетологии. — 2006. — № 1. — С. 25 — 28.
15. Корсунский А.А. Особенности хронических болезней желудка и 12-перстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori* у детей: дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2000.
16. Корсунский А.А., Щербаков П.Л., Исаков В.А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей. — М., 2002.
17. Корсунский А.А., Выхристюк О.Ф. // 3-й Рос. конгр. «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии»: м-лы. — М., 2004. — С. 50 — 55.
18. Кудрявцева Л.В. // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2000. — № 2. — С. 39–41.
19. Мараховский К.Ю. Характеристика и вариантность повреждений слизистой желудка, сопряженных с колонизацией и контаминацией микробом *Helicobacter pylori* в детской популяции. автореф. дис.... канд. мед. наук. — Минск, 2005.
20. Мараховский Ю.Х., Силивончик Н.Н., Пиманов С.И., Мараховский К.Ю. Комментарий к временным протоколам (стандартам) обследования и лечения больных с патологией органов пищеварения в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях / Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 24 от 15 февраля 2002 г. — Минск, 2002.
21. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Руководство для практикующих врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. — М., 2003.
22. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии / под ред. А.А. Баранова. — М.: ГЭОТАР 2006.
23. Смирнова Г.П. Хеликобактериоз и гастродуоденальная патология у детей. <http://www.gastroscan.ru>
24. Татаринов П.А., Грацианская А.Н. // Педиатрия. — 1998. — № 2. — С. 92–97.
25. Татаринов П.А., Грацианская А.Н., Щербаков П.Л., Семин С.Г. // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2001. — № 2. — С. 94–96.
26. Урсова Н.И., Щербаков П.Л., Кудрявцева Л.В. Современные технологии в диагностике и эрадикации хеликобактерной инфекции у детей: учебное пособие. — М., 2004.
27. Файзуллина Р.А. // Мед. вестник. — 2008. — № 17–18.
28. Цветкова Л.Н. // Лечащий врач. — 2001. — № 10.
29. Щербаков П.Л., Потапов А.С., Дубина Е.С. и др. // Фарматека. — 2007. — № 6. — С. 73–77.
30. Щербаков П.Л. // Фарматека. — 2007. — № 6.
31. Щербаков П.Л., Корниенко Е.А., Логвинова А.И. и др. // Инфекционные болезни. — 2008. — № 3. — С. 98–101.
32. Ales A.Z., Simon I., Melton E.R. // Amer. Family Physician. — 2007. — Vol. 75, N 3. — P. 351–358.
33. Chen Y., Blaser M.J. // J. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 198. — P. 553–560.
34. Collins J., Ali-Ibrahim A., Smoot D.T. // Med. Clin. North Amer. — 2006. — Vol. 90. — P. 1125–1140.
35. Drumm B., Koletzko S., Oderda G. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2000. — Vol. 30. — P. 207–213.
36. Gisbert J.P. // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14. — P. 5385–5402.
37. Gold B.D., Colletti R.B., Abbott M. et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2000. — Vol. 31. — P. 490–497.
38. Graham D.Y., Shiotani A. // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 5. — P. 321–331.
39. Kuipers E.J. // Eur. Gastroenterol. and Hepatol. Review. — 2009. — Vol. 4. — Iss. 1.
40. Kusters J.G., van Vliet A.N., Kuipers E.J. // Clin. Microbiol. Rev. — 2006. — Vol. 19. — P. 449–490.
41. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 772–781.
42. Marshall B.J., Warren J.R. // Lancet. — 1984. — Vol. 1. — P. 1311.
43. Marshall B.J. // Amer. J. Gastroenterol. — 1994. — Vol. 89. — P. 116–128.
44. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. — 2006: CD002096.
45. Safaralizadeh R., Siavoshi F., Malekzadeh R. et al. // East Mediterr Health J. — 2006. — Vol. 12. — P. 286–293.
46. Schubert M.L., Peura D.A. // Gastroenterol. — 2008. — Vol. 134. — P. 1842–1860.
47. Selgrad M., Malfertheiner P. // Curr. Opin. Pharmacol. — 2008. — Vol. 10. — P. 1016.
48. Stenstrom B., Mendis A., Marshall B. // Austr. Fam. Physician. — 2008. — Vol. 37. — P. 608–612.
49. Tytgat G.N.J., Axon A.T.R., Dixon M.F. et al. // *Helicobacter pylori* causal agent in peptic ulcer disease? Working Party Report of the World Congress in Gastroenterology. — Sydney: Blackwell, 1995. — P. 36–45.
50. Vaira D., Zullo A., Vakil N. et al. // Ann. Intern. Med. — 2007. — Vol. 146. — P. 556–563.
51. Vander Hulst R.W.M., Tytgat G.N.J. // Scand. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 31. — P. 1018.
52. de Vries A.C., Haringsma J., Kuipers E.J. // Helicobacter. — 2007. — Vol. 12. — P. 1–15.
53. Walt R.P. // Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 489–490.
54. Yamaoka Y. *Helicobacter pylori*: Molecular Genetics and Cellular Biology. — Caister Academic Press., 2008.