Использование нитрофурановых препаратов при хеликобактериозе и микст-инфекциях желудочно-кишечного тракта

П. Л. Щербаков

Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

Цель обзора: анализ современного состояния проблемы эрадикации *Helicobacter pylori*, лечения сопутствующего дисбактериоза кишечника, а также терапии микст-инфекций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Основные положения. Частое использование антибиотиков при различных инфекционных заболеваниях ЖКТ приводит к формированию штаммов микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам. Преодоление резистентности неотделимо от необходимости воздействия на поражения различных отделов ЖКТ. В статье показана возможность использования нитрофурановых препаратов при различных сочетаниях инфекционных заболеваний ЖКТ, в том числе на основании собственных исследований автора. Приводится обоснование использования данных препаратов в эрадикационных схемах лечения хеликобактериоза, в терапии лямблиоза, нарушений микробиоценоза, в том числе после проведенной ранее антибиотикотерапии, а также микст-инфекций.

Заключение. Включение нифуратела в схемы эрадикационной терапии позволяет с успехом преодолевать резистентность штаммов *H. pylori* к антибиотикам и добиваться высокого уровня эрадикации, эффективно проводить лечение лямблиоза, корректировать нарушения микробиоты, вызванные различными факторами, в том числе проведенной ранее антибиотикотерапией.

Ключевые слова: Helicobacter pylori, хеликобактериоз, микст-инфекции, нифурател.

Using Nitrofurans for *Helicobacter Pylori* Infection and Mixed Gastrointestinal Infections

P. L. Shcherbakov

Moscow Clinical Scientific and Practical Center at the Moscow Department of Healthcare

Objective of the Review: To analyze the state-of-the art for eradicating *H. pylori*, approaches to treating concomitant imbalance in intestinal flora, and therapies for mixed gastrointestinal (GI) infections.

Key Points: Frequent antibiotic use for various GI infections leads to the emergence of antibiotic-resistant strains of microorganisms. Dealing with this resistance problem goes hand in hand with the necessity to treat disorders affecting different parts of the GI tract. This paper demonstrates the possibility of using nitrofurans to treat different combinations of GI infections. It also describes the author's own experience. The author provides the rationale for including these agents in eradication regimens for *H. pylori* infection and treatment plans for *Giardia* infection, imbalance in the composition of the intestinal microbiota — including cases where it was caused by antibacterial agents — and mixed infections.

Conclusion: Adding Nifuratel to eradication regimens is helpful in successfully overcoming antibiotic resistance of *H. pylori* strains and in achieving high eradication rates. This also allows for effective treatment of *Giardia* infection and imbalances in intestinal microbiota caused by various problems, including previous antibacterial therapy.

Keywords: Helicobacter pylori, Helicobacter pylori infection, mixed infections, Nifuratel.

Прошло уже более 30 лет с тех пор как B. Marshall и J. Warren опубликовали свое первое письмо в журнале Lancet, в котором описывали обнаруженный ими микроорганизм, обитающий на поверхности слизистой оболочки желудка и являющийся причиной развития воспалительного процесса, а именно гастрита и язвенной болезни [27]. Данный микроорганизм впоследствии назвали *Helicobacter pylori* [11]. До этого знаменательного открытия, за которое в 2005 г. ученые удостоились Нобелевской премии, считалось, что агрессивная среда желудка, содержащая пепсин, соляную кислоту, является идеальным барьером, через который ни один микроорганизм, попадающий через рот в желудок, не может проникнуть в кишечник.

Как оказалось, это не совсем так. *H. pylori*, или хеликобактерии, заселяют слизистую оболочку желудка преимущественно в детстве, в возрасте от 4 до 10 лет, когда у организма еще не сформировалась собственная иммунная защита, а антитела, полученные от матери, уже исчезли. В указанный период хеликобактерии, попадая в желудок, благодаря выделяемому ими ферменту уреазе разлагают мочевину пищевых продуктов на углекислый газ и аммиак. Окружая себя облачком из аммиака, эти микроорганизмы проникают под слой кислоты и слизи, покрывающий поверхность желудка, и прикрепляются к его эпителию [32]. Вызывая в течение своего персистирования на поверхности желудка атрофические изменения слизистой оболочки, хеликобактерии способствуют снижению кислотопродуцирующей функции желудка, уменьшая тем самым защитные свойства желудочного барьера и открывая ворота для разнообразных представителей микромира, большинство из которых являются патогенами и лишь небольшая часть — симбионтной или условно-патогенной микрофлорой.

С другой стороны, некоторые исследователи отмечают, что при развитии воспалительных заболеваний, ассоциированных с хеликобактериозом, в составе микрофлоры кишечника неизменно преобладают микроорганизмы рода *Clostridium*, причем степень выраженности клостридиоза находится в прямой зависимости от степени обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* [5].

Вызываемые хеликобактериями изменения слизистой оболочки желудка проходят ряд последовательных стадий. Эти стадии впервые были описаны P. Correa, а сама последо-

***Щербаков Петр Леонидович** — д. м. н., профессор, заведующий отделом эндоскопии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 117628, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: p.sherbakov@mknc.ru*

вательность изменений была названа в его честь каскадом Корреа. Согласно теории P. Correa и его последователей, изменения в слизистой оболочке желудка, происходящие под воздействием хеликобактерий, могут быть обратимыми или необратимыми. Так, при активном хроническом гастрите и начальных стадиях атрофии эпителия вовремя назначенное адекватное лечение способно полностью восстановить слизистую оболочку [13, 25]. Если же изменения слизистой оболочки достигли уровня метаплазии с появлением участков дифференцированной кишечной метаплазии или дисплазии, то можно остановить дальнейшее прогрессирование, чтобы не допустить появления злокачественной опухоли, но восстановить слизистую оболочку до исходного состояния уже не получится [12, 14–16, 21, 23, 24].

Начиная с 1997 г. эксперты из разных стран стали собираться сначала в г. Маастрихт (Нидерланды), а затем во Флоренции, для того чтобы обобщать полученные данные и принимать общие меры по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с хеликобактериозом [19, 20]. За время изучения хеликобактериоза использовались и исследовались различные схемы лечения. В основу всех схем вошли кислотоподавляющие препараты и антибиотики [19, 20, 26]. Из кислотоподавляющих препаратов применяются ИПП, под воздействием которых повышается pH в желудке. В нейтральной или щелочной среде хеликобактерии под воздействием ими же образованного аммиака погибают. Антибиотики уничтожают сохранившиеся бактерии.

В разные периоды исследования хеликобактериоза применялись двойные или тройные схемы сочетания ИПП с одним или двумя антибиотиками [29]. Однако ИПП полностью не блокируют образование кислоты, а к антибиотикам со временем развивается резистентность. Так, например, к метронидазолу, который использовался в первых схемах эрадикационной терапии, еще в 1998 г. резистентность составляла 33,3%, а уже к 2008–2009 гг. у взрослых она выросла до 34,9%, а у детей составила 25,7%. К кларитромицину, являющемуся своеобразным «золотым стандартом» для схем эрадикации, резистентность за 10 лет выросла с 9,9% до 17,5%, а у детей — до 31,1% [17]. К левофлоксацину, который считался антибиотиком резерва и к которому к концу 90-х годов вообще не было резистентных штаммов, к 2009 г. резистентность составила более 14%. Только к амоксициллину она не превышает 0,8% [17, 28]. Однако при использовании этого антибиотика зачастую появляются аллергические реакции, что значительно ограничивает его применение.

Способом преодоления растущей резистентности к антибиотикам стало добавление к схемам лечения препаратов висмута (висмута трикалия дицитрата). Квадротерапия, включающая ИПП, два антибиотика и препараты висмута, позволяет увеличивать эффективность эрадикационной терапии на 15–20% и добиваться хороших показателей даже при наличии штаммов, резистентных к антибиотикам [24, 31].

Однако даже такие схемы квадротерапии не полностью отвечают требованиям, предъявляемым в настоящее время к эрадикационному лечению. По современному протоколу проведение эрадикации характеризуют как отличное, если эффективность составляет 95% или больше, как хорошее — при 90–95%-й эффективности и как приемлемое — при 85–89%-й. Если же результаты эрадикации менее 85%, схемы считаются неприемлемыми [18, 20].

В то же время в начале 2000-х годов появились новые работы, включившие в качестве одного из компонентов эрадикационной терапии нитрофурановые средства, в частности фуразолидон [22]. Эти схемы показали высокую эффективность при лечении хеликобактериоза при наличии резистентных штаммов к антибиотикам — она составляла 85–90%. Результаты такого лечения были даже лучше, чем при квадротерапии. Однако фуразолидон обладает рядом недостатков: у него очень неприятные органолептические свойства, а период его полувыведения короче, чем у других компонентов эрадикационной терапии, что заставляет назначать большие дозы фуразолидона не 2 раза в день, как назначаются все остальные составляющие эрадикационных схем, а 4 раза в день. Это значительно снижает комплаентность при использовании схем лечения с фуразолидоном и, соответственно, их эффективность в широкой медицинской практике. Кроме того, во многих странах (более 30) фуразолидон запрещен или его применение резко ограничено из-за мутагенных свойств [30]. В России он разрешен к использованию при инфекционных заболеваниях, но только короткими курсами, которые не укладываются в рекомендуемые схемы эрадикации (14 дней), в настоящее время считающиеся оптимальными.

Помимо хеликобактериоза, следует вспомнить и о лямблиозе. ВОЗ еще в 1983 г. определила лямблиоз как паразитарную болезнь, борьба с которой имеет наибольшее значение для общественного здравоохранения [10]. Лямблии впервые были описаны русским ученым Д. Ф. Лямблем в 1859 г. Эти простейшие, относящиеся к классу жгутиковых, встречаются у человека в двух формах — вегетативной (активной) и цист (неактивной). Лямблии распространены во всех частях света. Уровень заболеваемости среди взрослых в экономически развитых странах составляет 0,5–5%, в развивающихся странах — до 18%, среди детей во всем мире — 27–50%. Широко распространен лямблиоз среди крыс, мышей, кроликов, собак, кошек и др.

Цисты лямблий выделяются с калом больных и могут сохранять жизнеспособность во влажной среде до 66–70 дней, в увлажненном кале — до 3 недель, в водопроводной воде — до 3 месяцев. Обычно используемые для очистки воды концентрации хлора не оказывают губительного воздействия на цисты лямблий. Во влажной среде они устойчивы к действию ультрафиолетовых лучей.

Воротами инфекции являются верхние отделы ЖКТ. Инфицирующая доза — более 100 цист лямблий. Заражение происходит легче при пониженной кислотности желудка. У большинства зараженных никаких симптомов не выявляется. Вегетативная форма лямблий может существовать только на поверхности слизистой оболочки верхнего отдела тонкой кишки. Лямблии не могут существовать в желчных путях (желчь их убивает).

Лямблии способны вызывать изменения слизистой оболочки в месте прикрепления и оказывать рефлекторные воздействия. Длительность периода инкубации — 5–25 дней, и уже через 9 дней после инфицирования лямблии начинают выделяться в окружающую среду. После этого быстро размножающиеся паразиты поражают слизистую оболочку верхних отделов тонкой кишки, что проявляется нарушением кишечного всасывания с развитием дуоденита и энтерита. Острая стадия длится 5–7 дней, далее заболевание переходит в хроническую стадию (повторяющиеся рецидивы). Заболевание длится несколько месяцев.

Для лечения лямблиоза применяются в основном антипротозойные препараты, такие как метронидазол, орнидазол, фуразолидон и нифурател. Однако практически у всех этих

лекарственных средств имеются определенные противопоказания или возможны побочные эффекты [1, 2, 4].

Если рассматривать проблемы поражения более глубоких отделов ЖКТ, то результаты наших собственных исследований показали, что при хеликобактериозе значительно изменяется микрофлора кишечника: превалируют представители *C. difficile* (более 30%), на втором месте — грибы рода *Candida*, условно-патогенные кишечные палочки, в меньшей степени выявляются остальные представители кишечной микрофлоры. Кроме того, при проведении эрадикационной терапии с использованием высокоактивных и агрессивных по отношению к кишечной микрофлоре антибиотиков дисбаланс между симбионтной и патогенной (условно-патогенной) микрофлорой в еще большей степени усугубляется, что проявляется выраженными расстройствами пищеварения, сопровождающимися диареей, метеоризмом, а также самым серьезным осложнением — псевдомембранозным колитом [8].

Результаты исследований В. П. Новиковой и соавт. свидетельствуют, что при хеликобактериозе нередко встречаются так называемые микст-инфекции, когда у больных, как взрослых, так и детей, одновременно имеются воспалительные заболевания верхних отделов ЖКТ, например хеликобактериоз, лямблиоз и значительные нарушения в микробиоте кишечника с преобладанием патогенной и условно-патогенной флоры [7].

Лечение каждого из этих состояний связано с приемом агрессивных лекарственных препаратов, в частности антибиотиков, которые, с одной стороны, помогают справиться с инфекцией *H. pylori*, с другой — усугубляют дисбаланс кишечной микрофлоры.

Поиск наиболее эффективных схем эрадикации с использованием альтернативных препаратов, к которым не развивается резистентность хеликобактерий, при этом воздействующих на лямблии при микст-инфекции и восстанавливающих нормальное соотношение компонентов кишечной микробиоты, заставил обратить внимание на Макмирор из класса нитрофурановых препаратов. Это лекарственное средство после перорального приема всасывается в ЖКТ, выводится из организма с почками и через ЖКТ при обратной ресорбции.

Макмирор подавляет размножение большинства представителей патогенной кишечной микрофлоры в том числе *C. difficile*, не оказывает негативного влияния на нормальную микрофлору кишечника, не вызывает возникновения устойчивых микробных форм, а также развития перекрестной устойчивости бактерий к другим антибактериальным препаратам. Макмирор подавляет рост грибов рода *Candida*. Лечебный эффект достигается с первых часов лечения. Препарат не проявляет системных побочных эффектов [30].

Использование нифуратела (Макмирора) в схемах эрадикации в сочетании с ИПП, препаратами трикалия субцитрата висмута и амоксициллином позволило добиться эрадикации при 14-дневном курсе, по нашим собственным данным, более чем у 90% больных [6]. При лечении хеликобактерной инфекции у пациентов, страдающих язвенной болезнью, обнаружилось, что различные штаммы *H. pylori*, в том числе резистентные к метронидазолу и кларитромицину, имеются не только у самих больных, но и у их родственников, проживающих на одной жилой площади с ними. Более того, обследование матерей детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в 40% случаев выявило так называемые немые язвы, протекающие без клинической симптоматики.

Назначение таким больным схем терапии, в состав которых входили ИПП, висмута трикалия дицитрат, амоксициллин и нифурател (Макмирор), позволило достичь высокого уровня эрадикации и быстрого купирования симптомов заболевания. Подобные схемы оказались наиболее приемлемыми и с позиции фармакоэкономики [31, 32].

При наличии микст-инфекции В. П. Новикова и соавт. показали высокую эффективность вышеуказанных эрадикационных схем и при сочетании хеликобактериоза и лямблиоза [7]. При этом схемы лечения с использованием нифуратела отличались от схем с применением других антипротозойных препаратов полным отсутствием побочных эффектов.

Использование нифуратела не только в качестве компонента эрадикационной терапии, но и для коррекции развивающегося синдрома избыточного бактериального роста позволило в ходе эрадикационного лечения (14 дней) нормализовать показатели микрофлоры. При этом отмечалось значительное подавление роста патогенной и условно-патогенной флоры (кишечной палочки, патогенных энтеробактерий, *Proteus, Klebsiella, Pseudomonas*) на фоне увеличения роста бифидо- и лактобактерий [3, 9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение нифуратела в схемы эрадикационной терапии позволяет с успехом преодолевать резистентность штаммов *Helicobacter pylori* к антибиотикам и добиваться высокого уровня эрадикации, эффективно проводить лечение лямблиоза, корректировать нарушения микробиоты, вызванные различными факторами, в том числе проведенной ранее антибиотикотерапией. Применение нифуратела в схемах лечения микст-инфекций значительно снижает нагрузку на организм от использования многочисленных и разнородных лекарственных препаратов, при этом достигаются хорошие результаты с минимальными побочными эффектами.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бандурина Т. Ю., Кнорринг Г. Ю. Лямблиоз у детей // Лечащий врач. 2004. № 4. С. 60–62.*
2. *Конаныхина С. Ю., Сердюк О. А. Эффективность и перспективы применения нифуратела в терапии лямблиоза у детей // Вопр. соврем. педиатрии. 2005. Т. 4. № 5. С. 2–4.*
3. *Конаныхина С. Ю., Сердюк О. А. Эффективность применения нифуратела при лечении дисбактериоза у детей // Вопр. практ. педиатрии. 2006. Т. 1. № 4. С. 130–133.*
4. *Корниенко Е. А., Дроздова С. Н., Калинина Н. М., Чиненова Л. В. Современное течение лямблиоза // Вопр. дет. диетологии. 2008. Т. 8. № 2. С. 6–11.*
5. *Корсунский А. А., Щербаков П. Л., Исаков В. А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей. М.: Медпрактика, 2002. 168 с.*
6. *Нижевич А. А., Щербаков П. Л., Сатаев В. У. Эрадикация Helicobacter pylori у детей после неудачной попытки первичной терапии: преимущества использования нифурателя перед фуразолидоном в четырехкомпонентной схеме // Междунар. журн. терапии в гастроэнтерологии и гепатологии. 2005. Т. 22. № 9. С. 881–887.*
7. *Новикова В. П., Осмаловская Е. А., Калинина Е. Ю. Хеликобактериоз и лямблиоз при хроническом гастродуодените у детей // Рус. мед. журн. 2014. Т. 22. № 9. С. 4–9.*
8. *Самсонов А. А., Плотникова Е. Ю. Антибиотики: друзья или враги, как найти консенсус? Взгляд гастроэнтеролога на антибиотик-ассоциированную диарею // Трудный пациент. 2012. № 6. С. 16–24.*
9. *Щербаков П. Л., Потапов А. С., Дублина Е. С. и др. Схемы эрадикации штаммов Helicobacter pylori, резистентных к метронидазолу, у детей // Вопр. соврем. педиатрии. 2007. Т. 5. № 6. С. 100–104.*
10. *Bertram M. A., Meyer E. A., Lile J. D., Morse S. A. A comparison of isozymes of five axenic Giardia isolates // J. Parasitol. 1983. Vol. 69. N 5. P. 793–801.*
11. *Blaser M. J. Who are we? Indigenous microbes and the ecology of human diseases // EMBO. 2006. Reports 7 (10). P. 956–960.*
12. *Capelle L. G., Haringsma J., de Vries A. C., Steyerberg E. W. et al. Narrow-band imaging with magnifying endoscopy // Dig. Dis. Sci. 2010. Vol. 55. N 12. P. 3442–3448.*
13. *Correa P., Piazuelo M. B. Gastric cancer: overview // Colomb. Med. (Cali). 2013. Vol. 44. N 3. P. 192–201.*
14. *Dinis-Ribeiro M., Areia M., de Vries A. C., Marcos-Pinto R. et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), Euro pean Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) // Endoscopy. 2012. Vol. 44. N 1. P. 74–94.*
15. *Fukase K., Kato M., Kikuchi S., Inoue K. et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial // Lancet. 2008. Vol. 372. N 9636. P. 392–397.*
16. *Fukuta N., Ida K., Kato T., Uedo N. et al. Endoscopic diagnosis of gastric intestinal metaplasia: a prospective multicenter study // Dig. Endosc. 2013. Vol. 25. N 5. P. 526–534.*
17. *Glupczynski Y., Mégraud F., López-Brea M., Andersen L. P. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in Helicobacter pylori // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2001. Vol. 20. N 11. P. 820–823.*
18. *Graham D. Y., Lee Y. C., Wu M. S. Rational Helicobacter pylori therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 12. N 2. P. 177–186.e3.*
19. *Guidelines for clinical trials in Helicobacter pylori infection. Working Party of the European Helicobacter pylori Study Group // Gut. 1997. Vol. 41. Suppl. 2. P. S1–9.*
20. *Helicobacter pylori: molecular genetics and cellular biology / Ed. by Y. Yamaoka. Norfolk: Caister Academic Press, 2008. 262 p.*
21. *Ichiro O., Suzuki H., Yoshinaga Sh. Macroscopic estimation of submucosal invasion — stomach // Techn. Gastrointest. Endosc. 2011. Vol. 13. N 1. P. 14–23.*
22. *Isakov V., Domareva I., Koudryavtseva L., Maev I. et al. Furazolidone-based triple 'rescue therapy' vs. quadruple 'rescue therapy' for the eradication of Helicobacter pylori resistant to metronidazole // Aliment. Pharmacol. Ther. 2000. Vol. 16. N 7. P. 1277–1282.*
23. *Kamada T., Haruma K., Hata J., Kusunoki H. et al. The long-term effect of Helicobacter pylori eradication therapy on symptoms in dyspeptic patients with fundicatrophic gastritis // Aliment. Pharmacol. Ther. 2003. Vol. 18. N 2. P. 245–252.*
24. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A., Atherton J. et al. Treatment of Helicobacter pylori infection — the Maastricht IV/ Florence Consensus Report // Gut. 2012. Vol. 61. N 5. P. 646–664.*
25. *Malfertheiner P., Nocon M., Vieth M., Stolte M. et al. Evolution of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years under routine medical care — the ProGERD study // Aliment. Pharmacol. Ther. 2012. Vol. 35. N 1. P. 154–164.*
26. *Malfertheiner P., Selgrad M. Helicobacter pylori infection and current clinical areas of contention // Curr. Opin. Gastroenterol. 2010. Vol. 26. N 6. P. 618–623.*
27. *Marshall B. J., Warren J. R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration // Lancet. 1984. Vol. 323. N 8390. P. 1311–1315.*
28. *Megraud F., Coenen S., Versporten A., Kist M. et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption // Gut. 2013. Vol. 62. N 1. P. 34–42.*
29. *Selgrad M., Bornschein J., Malfertheiner P. Guidelines for Treatment of Helicobacter pylori in the East and West Disclosures // Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. 2011. Vol. 9. N 8. P. 581–588.*
30. *Spry L. A., Zenser T. V., Cohen S. M., Davis B. B. Role of renal metabolism and excretion in 5-nitrofuran-induced uroepithelial cancer in the rat // J. Clin. Invest. 1985. Vol. 76. N 3. P. 1025–1031.*
31. *Sun Q., Liang X., Zheng Q., Liu W. et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial Helicobacter pylorieradication // Helicobacter. 2010. Vol. 15. N 3. P. 233–238.*
32. *Zagaria R. M., Romanob M., Ojettic V., Stockbrugger R. et al. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015 // Dig. Liver Dis. 2015. Vol. 47. N 11. P. 903–912.* ■

Библиографическая ссылка:
Щербаков П. Л. Использование нитрофурановых препаратов при хеликобактериозе и микст-инфекциях желудочно-кишечного тракта // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2016. № 1 (118). С. 43–46.