

ПРІОРИТЕТИ ПРИЗНАЧЕННЯ НІТРОФУРАНОВИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГАСТРОДУОДЕНІТУ У ДТЕЙ

В.І. Боброва

НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Показано роль інфікування Helicobacter pylori та умовно-патогенної мікрофлори у розвитку хронічного гастродуоденіту у дітей. Наголошується на необхідності раціонального вибору засобів ерадикаційної терапії. Застосування нітрофуранових препаратів («Макміор») у схемах антигелікобактерної терапії дозволяє значно підвищити ефективність лікування гелікобактеріозу і суттєво знизити його токсичність.

Ключові слова: хронічний гастродуоденіт, Helicobacter pylori, умовно-патогенна мікрофлора, антигелікобактерна терапія, нітрофуранові препарати.

За даними Державного комітету статистики України, станом на 1.01.2012 р. в Україні серед дітей 0–17 років поширеність захворювань органів травлення становила 146,73 на 1000 дітей, що на другому місці після захворювань органів дихання. У структурі гастроентерологічної патології у дітей переважає хронічний гастродуоденіт (ХГД), поширеність його становить 31,09% в Україні і 42,43 % в м. Києві. Незважаючи на велику увагу дослідників до вивчення етіології і патогенезу, розвитку хронічного запального процесу слизової оболонки шлунка (СОШ) та слизової оболонки дванадцятипалої кишки (СО ДПК), удосконалення діагностики і лікувальних схем, на сьогодні відсутня тенденція до зниження поширеності ХГД серед дітей [2,3,14].

Однією із центральних проблем дитячої гастроентерології є вивчення механізмів хронізації патологічного процесу, а також факторів, що впливають на рецидивний характер ХГД. Серед ушкоджуючих факторів головна роль надавалася кислотно-пептичній дії шлункового соку та інвазії *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Однак клініко-епідеміологічні дослідження останніх років і результати власних досліджень показали, що патогенетична значущість *H. pylori* не є однозначною [4,6]. Нами було проведено гістологічне і бактеріологічне дослідження 228 біоптатів СОШ у дітей при ХГД. Гістологічним методом інфекція *H. pylori* була діагностована у 32,1% дітей. При бактеріологічному дослідженні біоптату СО антрального відділу шлунка у більшості дітей було виявлено заселення СОШ умовно-патогенною мікрофлорою (УПМ). Отримані дані свідчили про різноманітність УМП, що складає мікробіоценоз шлунка у дітей при ХГД: гриби роду Кандида, стафілококи, стрептококи, ентеробактерії, клебсієли, кишкова паличка. Результати дослідження вказують на те, що шлунок не є стерильним, а високий відсоток мікробного заселення СОШ необхідно розглядати як один з факторів розвитку запального процесу, і лікування повинно бути спрямоване не тільки на ерадикацію *H. pylori*, але й на корекцію дисбіотичних порушень шлунка.

В основі рекомендацій Маастрихтського консенсусу (МК) по ерадикації *H. pylori* лежать відомий постулат D. Graham: «гарний *H. pylori* — мертвий *H. pylori*» і цільова настанова «виявляти й знищувати» (test and treat strategy). Тактика, реалізована укладачами МК протягом останніх років, полягає у безперервній ескалації кількості антибактеріальних препаратів, збільшенні їх дози, кратності прийому й тривалості курсу лікування [8,21,22,25,29]. Виникає парадокс: найчастіше набагато важчі і навіть життєво небезпечні стани лікують меншою кількістю антибактеріальних препа-

ратів, ніж *H. pylori*. Сьогодні навіть гострі кишкові інфекції легкого, а іноді й середнього ступеня тяжкості інфекційно-сти пропонують лікувати без антибіотиків [7,17].

В останньому перегляді рекомендацій МК дозволяється починати ерадикацію *H. pylori* відразу із квадротерапії й продовжувати курс до 10–14 днів. На наш погляд та з огляду на сучасні наукові дані, невиправдане розширення показань до ерадикаційної терапії, низький рівень ефективної ерадикації, сприяють селекції та поширенню резистентних до антибактеріальної терапії цитотоксичних штамів *H. pylori* [10,13,15,30].

Поява резистентних штамів у дітей може бути обумовлена декількома причинами. Насамперед це сімейний фактор. Враховуючи, що основним шляхом інфікування гелікобактерною інфекцією є орально-оральний, діти можуть отримати штами, вже резистентні до антибіотиків, від батьків. Другою причиною появи резистентних штамів є порушення режиму лікування. Сучасні схеми лікування нетривалі, і лікарські препарати призначаються, як правило, двічі на день. Тому при порушенні режиму прийому ліків ефективність лікування знижується, як мінімум, на 14,3%, і з'являються передумови для утворення нових штамів-мутантів, резистентних до терапії. С іншого боку, подовження строків лікування може також сприяти появі резистентних штамів. Одним з основних факторів появи резистентних штамів є необґрунтоване призначення антибіотиків при лікуванні інших захворювань у дітей. Тривожним фактом є те, що лікування захворювань органів гастродуоденальної зони у дітей не відрізняється від терапії дорослих. А саме в педіатричній гастроентерології необхідно враховувати анатомо-фізіологічні особливості секреторної, ферментативної та імунної функції шлунка і ДПК [5,11,24].

За даними літератури, розвиток резистентності *H. pylori* до антибіотиків пов'язаний з мутаціями різних генів [9,23]. Так, резистентність до кларитроміцину пов'язана зі зміною конфігурації рибосом внаслідок мутації в домені V 23S rРНК [18,28]. Низька чутливість до амоксициліну можлива внаслідок мутацій *rbr1*-гена, що визначає здатність білків *H. pylori* зв'язувати пеніциліни [13,16]. На щастя, остання спостерігається вкрай рідко, тому мікроб зберігає майже 100% чутливість до амоксициліну.

У 1999–2002 рр. у Європі було проведено проспективне мультицентрове дослідження, що включало 16 педіатричних центрів в 14 країнах [28,31]. Досліджувалася як первинна (до лікування), так і вторинна (при невдалому лікуванні) резистентність. Первинна резистентність до кларитроміцину була виявлена у 20% дітей, вторинна — у 42%. Первинна резистентність до кларитроміцину була вірогідно вищою у дітей

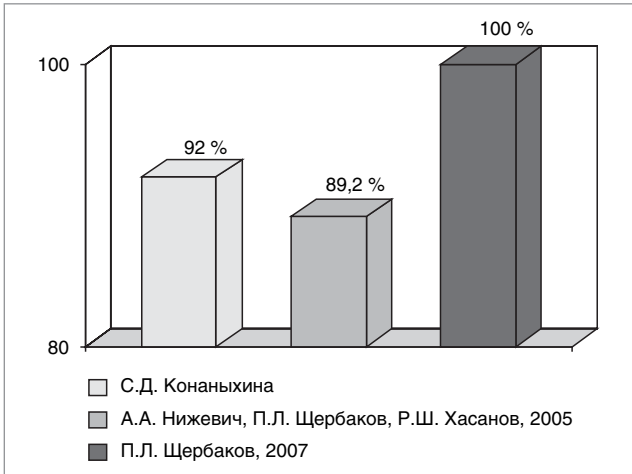


Рис.1. Ефективність препарату «Макмірор» в різних ерадикаційних схемах

до 6 років, ніж у підлітків, старших 12 років. Ці розходження пояснюються більш частим призначенням макролідів для лікування позашлункових (переважно респіраторних) захворювань у дітей раннього віку. У Росії первинна резистентність *H. pylori* до кларитроміцину становить 28% [26]. В Україні, за даними Л.Б. Бардах (2008), первинна резистентність *H. pylori* до кларитроміцину становить 22,6% [1].

Причина резистентності до метронідазолу дотепер остаточно не встановлена. Очевидно, найбільш важлива альтерація *gdxA*-гена, але може бути залучення *fxhA*-гена. Резистентність *H. pylori* до метронідазолу варіює від 20% до 80% [27]. Резистентність до метронідазолу в країнах СНД, у тому числі в Україні, перевищує 40%, що робить дуже проблематичним його використання у схемах ерадикації. Саме тому останнім часом метронідазол виключається зі схем лікування, а замість нього все ширше застосовується ніфуратель [19,20].

З огляду на зростання резистентності гелікобактерної інфекції до препаратів у схемах антигелікобактерної терапії, останніми роками відмічається підвищений інтерес до препарату «Макмірор» (ніфуратель) при проведенні ерадикаційної терапії і для зменшення контамінації СОШ УПМ у дітей з ХГД. У жовтні 2007 р. в межах Тринадцятого гастроентерологічного тижня у Москві відбувся симпозиум, присвячений вивченню застосування ерадикаційних схем на основі нітрофуранових препаратів у різних регіонах Росії. У провідних лікарнях Росії були проведені клінічні дослідження застосування препарату «Макмірор» при ерадикації *H. pylori* [12,20,27]. Ефективність застосування нітрофуранів при *H. pylori*-інфекції: С.Ю. Конаныхина (2005) «Де-нол»+Макмірор+амоксацилін — 92%; А.А. Нижегород, П.Л. Щербаков, Р.Ш. Хасанов (2005)

«Де-нол», омепразол, амоксицилін, Макмірор — 89,2%; П.Л. Щербаков (2007) «Де-нол», рабепразол, амоксицилін, Макмірор — 100%, що повністю відповідає міжнародним вимогам ефективності (рис.1).

У клінічних дослідженнях була відмічена висока ефективність і відсутність побічної дії препарату «Макмірор», зроблений акцент на масштабності та успішному клінічному досвіді його застосування при ерадикації гелікобактерної інфекції. Аналіз огляду літератури, пріоритетно представлений російськими вченими по раціональній оптимізації чинних протоколів ерадикаційної терапії *H. pylori* при гастроуденальній патології, свідчить про можливість включення нового нітрофуранового препарату «Макмірор» (ніфуратель) не тільки в схеми раціональної фармакотерапії амебіази та лямбліозу, але і в схеми ерадикації *H. pylori*-інфекції, для санації УПМ при дисбіотичних порушеннях шлунка та кишечника.

Серед сучасних нітрофуранових препаратів «Макмірор» (ніфуратель), внаслідок низької токсичності порівняно з іншими похідними нітроїмідазолів, може широко застосовуватися у педіатричній практиці. Цей антимікробний препарат має місцеву антибактеріальну дію, яка, залежно від дози препарату, є або бактеріостатичною, або бактеріцидною. За даними літератури, ніфуратель збільшує поглинальну спроможність ретикулоендотеліальної системи і посилює фагоцитоз, тобто має й імуномодулюючу дію. Механізм порушення життєдіяльності мікроорганізмів під дією препарату «Макмірор» пов'язаний з порушенням клітинного дихання мікробною клітиною, що призводить до пригнічення росту і розмноження бактерій. Під дією цього препарату відбувається зниження синтезу ДНК у клітинах бактерій і активності деяких бактеріальних ферментів. У процесі трансформації препарату утворюються прометаболіти, які порушують клітини бактерій. При пероральному призначенні препарат практично не абсорбується з ШКТ, тому його антибактеріальні властивості проявляються виключно в ШКТ.

Таким чином, введення в практику нових антимікробних препаратів — єдиний шлях підвищення ефективності терапії і подолання проблеми резистентності патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. Широке впровадження препарату «Макмірор» у клінічну практику дозволить модернізувати існуючі терапевтичні схеми лікування гелікобактеріозу, значно підвищити ефективність і суттєво знизити їх токсичність. На користь призначення препарату «Макмірор» (ніфуратель) свідчить і той факт, що він включений до протоколу лікування гелікобактерасоційованого ХГД у дітей, який був затверджений наказом МОЗ України №438 від 26.05.2010. Даний препарат повністю відповідає оптимальному рішенню проблеми доцільності в рамках клінічної фармакології (ціна-ефект) і є новою медичною технологією в сучасній гастроентерології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бардах Л. Б. Хронічний гастрит з ерозіями: особливості перебігу та лікування : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.10 / Л. Б. Бардах. — К., 2008. — 19 с.
2. Белоусов Ю. В. Функціональні та органічні захворювання шлунка та кишечника у дітей: механізми формування, критерії діагностики та принципи корекції / Ю. В. Белоусов // Матеріали наук.—практ. конф. з міжнар. уч. [«Педіатрична гастроентерологія і нутріціологія»], (Харків, 20—21 трав. 2010 р.). — Х., 2010. — С. 3—8.
3. Бельмер С. В. Гастроентерология детского возраста / С. В. Бельмер, А. И. Хавкин, П. Л. Щербаков. — М.: ИД «Мед-практика», 2010. — 476 с.
4. Боброва В. І. Клінічні і морфо-функціональні особливості формування рецидивуючого перебігу хронічної гастроуденальної патології у дітей та її патогенетичне лікування : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.10 / В. І. Боброва. — К., 2012 р. — 40 с.
5. Гайтон А. К. Медицинская физиология / А. К. Гайтон; пер. с англ. В. И. Кобрин. — М.: Логосфера, 2008. — 1296 с.
6. Гончар Н. В. Взгляд на проблему хронического гастроуденита у детей спустя 30 лет / Н. В. Гончар, М. И. Соколова // Матеріали наук.—практ. конф. з міжнар. уч. [«Педіатрична гастроентерологія і нутріціологія»], (Харків, 20—21 трав. 2010 р.). — Х., 2010. — С. 126—127.

МАКМИРОР

нифуратель, таб. 200 мг

Защита от инфекции без развития дисбиоза
и нагрузки на печень¹



- лямблиоз, амебиаз²
- эрадикация *Helicobacter pylori*^{*2}
- инфекции мочевыводящих путей^{**2}



P.c.: UA/5045/01/01

Рекомендован приказом Министерства здравоохранения Украины
у детей с 6 лет^{1,2}

¹Конанькина С. Ю., Сердюк О. А. Эффективность применения нифуратела при лечении дисбактериоза у детей. Вопросы практической педиатрии, 2006 г, Том 1, №4

²Инструкция для медицинского применения препарата Макмирор, таблетки 200 мг

P.c № UA/5045/01/01, утверждено приказом Министерства здравоохранения Украины № 126 от 23.02.12

³Протокол лечения хронического гастрита у детей, утвержден приказом Министерства здравоохранения Украины № 438 от 26.05.2010

^{*}в составе комплексной терапии

^{**}цистит, уретрит, пиелонефрит, пиелит



Производитель лекарственного средства:
Доппель Фармацеутици С.р.л. Виа Волтурно,
48 – Квинто Де Стампи – 20089 Роццано (МИ) – Италия.
Информация о лекарственном средстве,
Информация для врачей (и фармацевтов) для использования
в профессиональной деятельности.

Dileo
FARMA

04115, г. Киев, ул. Мельникова, 83-Д, оф. 304
Тел.: (044) 534-0124, факс: (044) 534-0127

7. Горелов А. В. Терапия ОКИ в современных условиях / А. В. Горелов // Вопр. совр. педиатрии. — 2004. — № 3 (4). — С. 72—78.
8. Гюлюмян О. Н. Схемы лечения семейной хеликобактерной инфекции в амбулаторных условиях / О. Н. Гюлюмян, С. Г. Семин, А. Б. Сафонов // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 5. — С. 32—36.
9. Думова Н. Б. Новые возможности терапии хеликобактерной инфекции у детей / Н. Б. Думова, М. К. Кручина //: Материалы XVII Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ [«Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»], (Москва. 10—12 марта 2010 г.). — М., 2010. — С. 113—116.
10. Исаков В. А. Маастрихт-3, 2005.: Флорентийская мозаика противоречий и компромиссов / В. А. Исаков // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2006. — № 1. — С. 78—83.
11. Климов П. К. Физиология желудка: механизмы регуляции / П. К. Климов, Г. М. Барашкова. — Ленинград : Наука, 1991. — 215 с.
12. Конаныхина С. Ю. Эффективность и перспективы применения нифуратела в терапии лямблиоза у детей / С. Ю. Конаныхина, О. А. Сердюк // Вопр. совр. педиатрии. — 2005. — № 4 (5). — С. 30—34.
13. Корниенко Е. А. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии / Е. А. Корниенко, Н. И. Паролова // Вопр. совр. тер. — 2006. — Т. 5, № 5. — С. 46—50.
14. Корсунский А. А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей / А. А. Корсунский, П. Л. Щербаков, В. А. Исаков. — М. : Медпрактика, 2002. — 168 с.
15. Кудрявцева Л. В. *Helicobacter pylori*-инфекция: Современные аспекты диагностики и терапии / Л. В. Кудрявцева, П. Л. Щербаков, И. О. Иваников. — М., 2004. — 57 с.
16. Лазебник Л. Б. Проблемы и перспективы инфекции *Helicobacter pylori* / Л. Б. Лазебник, И. А. Морозов, А. А. Ильченко // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2006. — № 1. — С. 4—14.
17. Милютин Л. Н. К вопросу об этиотропной терапии сальмонеллеза у детей / Л. Н. Милютин, И. О. Цешковский, О. В. Гурьева // Материалы науч.-практ. конф. [«Терапия инфекционных заболеваний у детей: современные представления и нерешенные вопросы»] (Санкт-Петербург, 13—15 мая, 2005 г.). — СПб., 2005. — С. 83.
18. Мишкина Т. И. Полимеразная цепная реакция в диагностике хеликобактерной инфекции у детей / Т. И. Мишкина, В. В. Александрова, А. А. Суворов // Врач. — 2007. — № 1. — С. 75—76.
19. Нижевич А. А. Эрадикация *Helicobacter pylori* у детей после неудачной попытки первичной терапии: преимущества использования нифуратела перед фуразолидоном в четырехкомпонентной схеме / А. А. Нижевич, П. Л. Щербаков, В. У. Сатаев // Междунар. журн. терапии в гастроэнтерологии и гепатологии 2005. — № 22. — С. 881—887.
20. Нижевич А. А. Тройная нифурател-содержащая антихеликобактерная терапия 1-й линии у детей / А. А. Нижевич, В. У. Сатаев, Е. Н. Ахмадеева, А. Г. Арзамасцев // *Helicobacter*. — 2007. — № 12. — С. 132—135.
21. Потапов А. С. Оценка эффективности и безопасности тройной эрадикационной терапии хеликобактериоза препаратами Хелол, Де-нол и Флемоксин Соллютаб у детей / А. С. Потапов, Н. Л. Пахомовская, Е. С. Дублина // Альм. клин. медицины. — 2006. — № 11. — С. 7—9.
22. Старостин Б. Д. Новый антихеликобактерный режим при заболеваниях, ассоциированных с *Helicobacter pylori* / Б. Д. Старостин, Г. А. Старостина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2008. — № 5. — С. 39.
23. Талалаев А. Г. Экспрессия антигена LewisX (CD 15) в слизистой оболочке желудка при HP-ассоциированных хронических гастродуоденитах у детей / А. Г. Талалаев, А. С. Тертычный, Д. М. Коновалов // Материалы XIV Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ [«Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»], (Москва, 13—15 марта 2007 г.). — М., 2007. — С. 122—123.
24. Успенский Ю. Н. Секреторная функция желудка в онтогенезе и ее изменение / Ю. Н. Успенский. — М. : Медицина, 1966. — 187 с.
25. Хомерики Н. М. Маастрихт-2 и Маастрихт-3: что нужно знать практическому врачу / Н. М. Хомерики // Фарматека. — 2007. — № 6. — С. 35—38.
26. Щербаков П. Л. Рациональные схемы лечения *Helicobacter pylori* — ассоциированных заболеваний у детей / П. Л. Щербаков, Е. Е. Вартапетова, В. С. Салмова // Эксперимент. клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 1. — С. 188—201.
27. Схемы эрадикации штаммов *Helicobacter pylori*, резистентных к метронидазолу у детей / П. Л. Щербаков, А. С. Потапов, Е. С. Дублина // Вопр. совр. педиатрии. — 2007. — № 6. — С. 100—104.
28. Bahremand S. Evaluation of triple and quadruple *Helicobacter pylori* eradication therapies in Iranian children: a randomized clinical trial / S. Bahremand, L. R. Nematollahi, H. Fourutan // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 18. — P. 511—514.
29. Koletzko S. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe: results of prospective multicenter study from 1999—2002 / S. Koletzko, D. Antos, F. Richey / *J. Red. Gastroenterol. Nutr.* — 2004. — Vol. 39, Suppl. 1. — P. 252.
30. Malfertheiner P. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain // *Gut*. — 2007. — Vol. 56 (6). — P. 772—781.
31. Moayyedi P. A. Sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication / P. A. Moayyedi // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370. — P. 1010—1012.

ПРИОРИТЕТЫ НАЗНАЧЕНИЯ НИТРОФУРАНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ

В.И. Боброва

НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Показана роль инфицирования *Helicobacter pylori* и условно-патогенной микрофлоры в развитии хронического гастродуоденита у детей. Акцентируется необходимость рационального выбора средств эрадикационной терапии. Применение нитрофурановых препаратов («Макмирор») в схемах антихеликобактерной терапии позволяет значительно повысить эффективность лечения хеликобактериоза и существенно снизить его токсичность.

Ключевые слова: хронический гастродуоденит, *Helicobacter pylori*, условно-патогенная микрофлора, антихеликобактерная терапия, нитрофурановые препараты.

PRIORITIES OF NITROFURAN PREPARATIONS MANAGEMENT DURING THE TREATMENT OF CHRONIC GASTRODUODENITIS IN CHILDREN

V.I. Bobrova

A.A. Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

The role of *Helicobacter pylori* infection and opportunistic pathogenic microflora in the development of chronic gastroduodenitis in children are shown. The need of rational choice of means in the eradication therapy is emphasizes. The use of nitrofurantoin preparations («Makmiror») in the schemes of antihelicobacter therapy can significantly improve the effectiveness of the treatment of helicobacteriosis and significantly reduce its toxicity.

Key words: chronic gastroduodenitis, *Helicobacter pylori*, opportunistic pathogenic microflora, antihelicobacter therapy, nitrofurantoin preparations.