



Новые подходы к эрадикации *Helicobacter pylori* с использованием орнидазола

В современных условиях течение гастроэнтерологических заболеваний претерпевает определенные изменения:

- постепенное и незаметное начало;
- «омоложение» заболевания;
- упорное хроническое рецидивирующее течение;
- утрата сезонности обострений;
- появление тяжелых осложнений.

Для настоящего времени характерны высокая частота сочетанной, полиорганной патологии, нарастание заболеваемости аллергией, синдромом хронической интоксикации, следствием чего является резистентность к традиционным методам лечения и трудность выбора препарата.

Среди хронических заболеваний органов пищеварения наиболее распространены патология желудка и двенадцатиперстной кишки (гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь). Ведущими факторами развития хронических воспалительных заболеваний гастродуоденальной области являются: алиментарный, неврогенный, наследственный, иммунологический, аллергический. В последние 25 лет большинство отечественных и зарубежных гастроэнтерологов в развитии гастрита и язвенной болезни придают большое значение пилорическому хеликобактериозу.

В результате воздействия *Helicobacter pylori* нарушается местный иммунитет, разрушается микробиологическая структура желудка и кишечника, замыкается порочный круг воспалительного процесса слизистой оболочки органов пищеварения. Эпидемиологические исследования, проведенные в различных странах и представленные в литературе, свидетельствуют, что 75-100% случаев возникновения хронических гастритов, 70-80% случаев язвенной болезни желудка, 80-100% — язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, 30-90% — неязвенной диспепсии обусловлены инфицированием *H. pylori*. Уровень инфицированности хеликобактерной инфекцией среди детей 7-11 лет с заболеваниями верхних отделов ЖКТ, по данным П.Л. Щербакова с соавторами превышает 50% и

составляет почти 80% у детей старшего школьного возраста. Н.И. Урсова отмечает, что заражение *H. pylori* начинается в раннем детском возрасте, достигает 33,3% к 10 годам и 56,3% к 17 летнему возрасту.

Y. Hori, Y. Takeyama, M. Shinkai et al. (1999) показали, что *H. pylori* выделяет вакуолизирующий токсин, обладающий свойством ингибитора выработки ферментов поджелудочной железы. *H. pylori* снижает секрецию бикарбонатов, необходимых для нейтрализации кислого желудочного содержимого, слизистой оболочкой проксимального отдела двенадцатиперстной кишки. В результате чрезмерно закисленная среда в просвете кишечника инактивирует панкреатические энзимы с последующим развитием вторичной панкреатической недостаточности. Нарушенное просветное кислотно-щелочное состояние усиливает также пептическое повреждение слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и распространенность желудочной метаплазии.

H. pylori стимулирует как процессы кислотообразования, так и моторную активность желудка; способен вызывать гиперсекрецию HCl. Секреция нормализуется после адекватной эрадикационной терапии. Одним из механизмов, приводящих к гиперсекреции HCl, является опосредованная воспалением гиперплазия G-клеток с последующей гипергастринемией и уменьшением плотности D-клеток. Важным патогенетическим моментом является увеличение плотности энтерохромаффинных клеток, возможно, вызванное длительной гипергастринемией. При этом увеличивается продукция гистамина, что ведет к стойкой гиперхлоридрии. Эрадикационная терапия инфекции *H. pylori*, особенно с включением макролидов, способна снижать перистальтическую активность и тем самым создавать условия для рефлюкса кислого содержимого желудка в пищевод и развития воспалительных изменений слизистой оболочки.

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что инфекция *H. pylori*, как и любая другая, не ограничивается только местным воздействием на слизистую обо-



лочку желудка, но способна проявить и системные эффекты (воспалительные, аутоиммунные, аллергические и др.), вызывая соответствующие реакции со стороны некоторых органов и систем. *H. pylori* может иметь отношение к развитию внегастральных патологических состояний: сосудистых заболеваний (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, синдром Рейно); аутоиммунных заболеваний и синдромов (аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, синдром Шегрена), заболеваний крови (железодефицитная анемия, тромбоцитопеническая пурпура), различные кожные заболевания (атопический дерматит, красный плоский лишай, розовые угри, псориаз, эритродермия).

Предполагаемый механизм, лежащий в основе внегастральной патологии, ассоциированной с *H. pylori*, включает непосредственное воздействие бактерий: активируется воспалительный процесс с высвобождением цитокинов и медиаторов воспаления и последующими системными эффектами; в конечном итоге это приводит к мимикрии между антигенами бактерии и хозяина. *H. pylori* запускает каскад иммунных реакций с увеличением количества интерлейкинов, лизосомальных энзимов, факторов некроза опухолей. Благодаря выработке ряда ферментов *H. pylori* способен оказывать иммуносупрессивное воздействие, влиять на дифференцировку Т-лимфоцитов и ингибировать фагоцитарную активность. Так, наличие общих свойств *H. pylori* с компонентами слизистой оболочки желудка позволяет идентифицировать данный микроб еще и как *индуктор аутоиммунных реакций*. Предполагается три возможных механизма, приводящих к заболеваниям, связанным с иммунными нарушениями:

- *H. pylori* взаимодействуют с тучными клетками, инициируя высвобождение медиаторов;
- *H. pylori*, выступая в качестве полноценных антигенов, вызывают аллергические реакции в организме хозяина;
- *H. pylori* снижают барьерную функцию кишечника, обуславливая поступление аллергенов в кровь (неполный гидролиз нутриентов).

При аллергических заболеваниях (в частности, атопическом дерматите) в результате сенсибилизации организма *H. pylori* происходит образование аномально высокого уровня IgE. При взаимодействии аллергена с IgE происходит активация тучных клеток с высвобождением медиаторов аллергии (триптазы, гистамина, фактора активации тромбоцитов, метаболитов арахидоновой кислоты), что приводит к повышению сосудистой проницаемости, отеку, гиперсекреции слизистых желез, стимуляции миграции эозинофилов и Th-2 клеток в кожу и слизистые оболочки. Доказана прямая корреляция между степенью инфицированности *H. pylori* и тяжестью дерматита. При высокой степени обсемененности *H. pylori* рецидивирующее течение атопического дерматита становится непрерывным, при отсутствии бактерий после проведенной эрадикации *H. pylori* тяжесть дерматита минимальна и больные с непрерывным течением заболевания не обнаруживаются.

H. pylori относится к вирулентным агентам, которым для поддержания своего существования и активности необходимо значительное количество железа. Так же,

как и другие грамотрицательные бактерии, *H. pylori* вступает в сложные конкурентные взаимоотношения за железо. Для этого используется синтезируемый им сидерофор фенолятного или гидроксаматного типа, который в дальнейшем соединяется с ферратом сидерофилов с последующей экстракцией железа с поверхности клеток. Возможен непосредственный лизис клеток под воздействием продуцируемых *H. pylori* уреазы и муциназы с извлечением железа макроорганизма (человека), перевариванием гемоглобина и усвоением (ассимилированием) гема с образованием сидерофора, позволяющего извлекать железо макроорганизма.

Таким образом, современный этап изучения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний диктует необходимость обязательной эрадикационной терапии, так как применение только симптоматической терапии с помощью антацидов, цитопротекторов, прокинетиков приводит к санации от *H. pylori* лишь в 37%. Полная эрадикация этой инфекции ведет к излечению *H. pylori*-ассоциированных гастритов.

Согласно Маастрихтскому соглашению-2, предлагается терапия первой линии (first-line therapy), а в случае неудачного лечения хеликобактерной инфекции – терапия второй линии (second-line therapy).

Такая рекомендация присутствует и в Маастрихте-3. Сохраняются и рекомендации относительно состава лекарственных схем с некоторыми дополнительными пояснениями.

Для *терапии первой линии* – трехкомпонентная схема, включающая ингибитор протонной помпы, кларитромицин и амоксициллин (или метронидазол). Включение антибиотика из группы макролидов в схемы эрадикации связано с действием кларитромицина на блокаду синтеза белка на рибосомальном уровне в бактериальных клетках. Он относится к кислотоустойчивым антибиотикам с максимальным дозозависимым бактерицидным эффектом в отношении *H. pylori*. Эффективность схемы «ингибитор протонной помпы – кларитромицин – амоксициллин» составляла 81-91%, замена амоксициллина на метронидазол или фуразолидон обеспечивала санацию от *H. pylori* в 85 и 82% случаев соответственно.

Для *терапии второй линии* предлагается четырехкомпонентная схема, включающая препарат солей висмута, ингибитор протонной помпы, тетрациклин и метронидазол. Данная схема может быть использована в качестве альтернативы схеме первой линии. Если по какой-либо причине невозможно применение висмутсодержащей схемы, то в качестве альтернативной терапии второй линии может быть использована комбинация, включающая ингибитор протонной помпы, амоксициллин или тетрациклин и метронидазол. Эти схемы терапии являются наиболее распространенными в мире. Однако в середине 90-х годов такая схема эрадикации вновь снижала свою эффективность с рецидивами хеликобактериоза в течение нескольких месяцев после ее завершения. Рост неудач при проведении антихеликобактерной терапии объясняли формированием антибиотикорезистентности *H. pylori* в результате точечных мутаций различных генов. Так, резистентность к кларитромицину связана с изменением конфигурации рибосом вследствие точечной мутации в домене V 23S рПНК. Низкая чувствитель-



Таблица. Дозы и схемы назначения препаратов

Препарат, инфекция	Доза (г), кратность введения в сутки, длительность лечения
Метронидазол	
Анаэробная инфекция (тяжелые формы)	0,5 внутривенно через 8-12 ч с переходом на прием внутрь, 7-10 дней
Трихомониаз	1) 2,0 однократно 2) 0,4-0,5 через 12 ч, 5 дней 3) 0,25 через 8-12 ч, 10 дней
Амебиоз (кишечная форма)	0,6-0,8 через 8 ч, 8-10 дней
Лямблиоз	1) 0,4 через 8 ч, 5 дней 2) 0,25 через 12 ч, 10 дней
Орнидазол	
Анаэробная инфекция	Начальная доза 0,5-1,0 внутривенно; 0,5 внутривенно или внутрь (ступенчатая терапия), 5-10 дней
Трихомониаз	1) 0,5 внутрь однократно или 1,0 внутрь однократно + 0,5 интравагинально; 2) 0,5 внутрь через 12 ч, 5 дней; 3) схема 2 + 0,5 интравагинально 5 дней
Амебиоз, кишечная форма	1,5 внутрь в сутки (1 прием), 3 дня;
Все формы амебиоза	0,5 внутрь через 12 ч, 5-10 дней;
Амебный абсцесс	0,5-1,0 внутривенно начальная доза, затем 0,5 внутривенно, через 12 ч, 3-6-10 дней
Лямблиоз	1,5 внутрь в 1 прием, 1-2 дня

ность к амоксициллину возможна вследствие мутаций гена *rbp1*, определяющего способность белков *H. pylori* связывать пенициллины.

Причины резистентности к метронидазолу (в 61% случаев):

- широкое распространение метронидазол-устойчивых штаммов;
- реинфицирование пациентов;
- доступность для метронидазола не всех микроочагов инфекции в организме больного;
- фоновые заболевания.

Обоснованной альтернативой метронидазолу в схеме лечения может стать орнидазол.

Сравнительная характеристика доз и схем назначений для метронидазола и орнидазола приведена в таблице.

Одним из наиболее популярных на рынке Украины орнидазол-содержащих препаратов является Орнигил®, который обладает следующими преимуществами:

- выраженная антимикробная, антипротозойная активность благодаря химическому составу (наличие активного атома хлора обеспечивает активный и пассивный транспорт вещества в клетку);
- отсутствие резистентности микроорганизмов (чувствительность более 96%);
- возможность применения у пациентов с поражением печени и почек благодаря низкой токсичности;
- хорошее проникновение во все органы и ткани, включая ткань головного мозга;
- длительное эффективное антимикробное действие благодаря низкому (менее 13%) проценту связывания с белками плазмы и длительному (12-14 ч) периоду полувыведения;

- высокая биодоступность (более 90%), которая не зависит от сопутствующей терапии и приема пищи;
- при внутривенном введении достигается 100% биодоступность.

Анализ приведенной информации относительно эрадикационной терапии *H. pylori* при гастродуоденальной патологии дает основание для включения нового антимикробного препарата – орнидазола – не только в схемы рациональной фармакотерапии трихомониаза, бактериального вагиноза, но и в схемы эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*, 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 двенадцатиперстной кишки.

Вывод

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 препарата Орнигил в клиническую практику позволит модернизировать существующие терапевтические схемы лечения хеликобактериоза, значительно повысив эффективность и существенно снизив их токсичность. В пользу применения препарата Орнигил 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.

Список литературы

1. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori* – отчет согласительной конференции Маастрихт IV. – Флоренция // Вестник практического врача. Спецвыпуск 1. – 2012. – С. 6-22.
2. Логинов А.Ф. «Маастрихт-3» современная тактика диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* [Электронный ресурс] / А.Ф. Логинов // Фарматека. – 2006. – № 12. – Режим доступа: pharmateca.ru/ru/archive/article/6608
3. *Helicobacter pylori* – инфекция и новые возможности ее эрадикации. Медицинская практика. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://mfvt.ru/helicobacter-pylori-infekciya-i-novye-vozmozhnosti-ee-eradikacii/>
4. Бобрицька Л.О. Проблеми та перспективи антимікробної терапії. Застосування препаратів орнідазолу для лікування анаеробних і протозойних інфекцій / Л.О. Бобрицька // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2014. – № 5 (49). – С. 32-36.
5. Урсова Н.И. Хеликобактерная инфекция у детей: Проблема, анализ обобщенных данных. – М., 2009. – 78 с.
6. Схемы эрадикации штаммов *Helicobacter pylori*, резистентных к метронидазолу у детей / П.Л. Щербаков, А.С. Потапов, Е.С. Дублина и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – № 6. – С. 100-104.
7. Козлов Р.С. Анаэробные инфекции: современные возможности фармакотерапии / Р.С.Козлов, А.А.Фокин // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 14 (291).
8. Падейская Е.Н. 5-Нитроимидазолы – антимикробные препараты для лечения бактериальных и протозойных инфекций [Электронный ресурс] / Е.Н. Падейская // Consilium–Medicum. – 2004. – Т.6, №1. – Режим доступа: <http://trichomoniasis.ru>