

А.В. Иванов*, В.Е. Милейко**

*ООО «Доктор Иванов», г. Санкт-Петербург

**ООО «Синтана СМ», г. Санкт-Петербург

UBT-NH₃ методика для контроля терапии хеликобактериоза

Helicobacter pylori (**HP**) – микроорганизм, который является причиной хронического гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, он может вызывать рак желудка, MALT-ому желудка, некоторые заболевания кожи, нарушение всасывания микроэлементов и многое другое. Инфекция **HP** передается через пищеварительный тракт (поступление микроба в пищевод через рот или через вдыхаемый воздух). Микроб селится в зубодесневых карманах и заселяет слизистую оболочку желудка. Основным источником инфекции – инфицированные члены семьи. Постоянный контакт с зараженным взрослым дает прирост инфицированных детей – примерно 5-10% в год от их общего числа, то есть в 16 лет почти все уже заражены. Неинфицированные взрослые, естественно, уже не так сильно восприимчивы к **HP**. Поэтому бывает и так, что один супруг инфицирован, а другой – нет. Лечить детей от **HP**, если родители инфицированы, бесперспективно. Целесообразно лечить всех инфицированных членов семьи одновременно.

Для лечения инфекции **HP** для базисной и этиотропной терапии применяют от 2 до 4 лекарственных препаратов. Международные рекомендации предлагают: для этиотропной терапии как минимум 2 антибиотика, чаще макролиды (кларитромицин, азитромицин) или амоксициллин (флемоксин солютаб и т.д.). Кларитромицин не должен использоваться, если резистентность к нему в популяции выше 15-20%. Кроме того, для базисной терапии применяются препараты, предотвращающие выделение соляной кислоты: блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (Циметидин, Ранитидин, Фамотидин), более эффективные блокаторы протонной помпы (Омепразол, Ланцепразол и т.д.); применяют препараты висмута (Де-Нол, Бисмофальк); препараты нитроимидазола (Трихопол, Метронидазол, Тинидазол и т.д.). Метронидазол можно использовать при уровне резистентности в популяции ниже 40%. В других слу-

чаях Метронидазол лучше заменить на нитрофураны (Нифуратель, Макмирор 15 мг/кг в сутки).

Стандартная схема для взрослых: В первую очередь Амоксициллин (лучше Флемоксин солютаб) по 1000 мг 2 раза в день утром и вечером через час после приема пищи. Вместо Амоксицилина или одновременно с ним может быть назначен и Клатритромицин. Клатритромицин следует принимать по 500 мг 2 раза в день через час после еды (или Клацид СР 500 мг 1 раз в день), одновременно Омепразол (Гастрозол, Ультоп, Лосек, Хелол) или Эзомепразол (Нексимум) 20 мг утром и вечером за 15 минут до еды. Принимать препараты нужно одновременно в течение 10-14 дней: соответственно при приеме в течение 14 дней эффективность составляет около 98%, в течение 10 дней – 85-90%.

Схемы с применением содержащего соли висмута препарата «Де-Нол» всегда были достаточно эффективны, например: Де-Нол по 120 мг 4 раза в день, Флемоксин-солютаб по 1 г 2 раза в день, Нексимум по 40 мг 2 раза в день (Нексимум можно заменить на Хелол или Париет, по 20 мг 2 раза в день), и обладают хорошей переносимостью. Их хорошо применять в регионах с высокой резистентностью популяции к кларитромицину и метронидазолу. Следует отметить, что существует более десятка альтернативных схем лечения с разной вероятностью эффективности и развития побочных эффектов. При этом непременным условием схем эрадикации является поддержание pH-среды желудка выше 4, что хорошо обеспечивает только Нексимум при приеме по 40 мг 2 раза в день. После окончания такого курса лечения рекомендуется восстановить микрофлору кишечника, например, приемом капсул «Бифиформ» или «Примадофилус».

Контроль лечения, проведенного по вышеуказанной схеме, можно осуществить не раньше чем через 21 день после окончания курса терапии, причем по присутствию антител

в крови контролировать лечение нельзя. Результат терапии можно оценить с помощью уреазных тестов (helpil.net, helpil.com, helpil.name) с образцами ткани желудка, но это связано с эзофагогастроуденоскопией.

Для оценки результатов лечения и/или корректировки схемы приема лекарственных препаратов желательнее использовать неинвазивные методики определения инфекции **HP**. Такой метод анализа с использованием одноразовых индикаторных трубок в качестве простейших газоаналитических приборов, разработанный почти 20 лет назад (патент РФ 2091796) для диагностики хеликобактериоза по аммиаку в выдыхаемом воздухе (воздухе ротовой полости), вполне пригоден вышеуказанной цели. Этот метод оценки уреазной активности **HP in vivo** усовершенствован до весьма удобной диагностической методики. Выполнение измерений проводится без прямого контакта с бактерией, что тоже немало важно для реальной медицинской практики.

Современная комплексная методика UBT-NH₃ (**UBT-NH₃**) диагностики (ubt-nh3.ru) включает в себя обобщенный вариант различных диагностических подходов, эффективно использовавшихся в разные годы для диагностики гастродуоденальной патологии, ассоциированной с **HP** по патенту РФ 2100010: методики «АЭРОТЕСТ» (аэротест.рф), методики ХЕЛИК-тест (хелик.net). В варианте GASTRO-тест (gastrotest.ru) или ГАСТРО-тест (sintana.ru/img/gastrotest) **UBT-NH₃** пригодна и для самодиагностики. Тестирование основано на оценке содержания аммиака в воздухе ротовой полости. Оценка осуществляется по изменению цвета индикаторной трубки. Этапы тестирования: анализ содержания аммиака в воздухе ротовой полости и оценка состояния обследуемого (метод «АЭРОТЕСТ»); анализ содержания аммиака в воздухе ротовой полости после приема карбамида и оценка состояния обследуемого по отличию первого и второго показателя теста (метод ХЕЛИК-тест). Тестирование проводится натощак. Прием алкоголя, антибиотиков,

противовоспалительных, обезболивающих, антацидных и антисекреторных препаратов накануне тестирования исключается. Кроме того, следует отметить, что прием карбамида в капсулах, растворимых в желудке, как в случае других методик УВТ, для **УВТ-NH₃** неприемлем.

Оборудование и материалы: индикаторная трубка; соединительный шланг, шприц; карбамид на одно обследование в емкости на 50 мл; одноразовый стаканчик, инструкция. Дополнительно потребуются: средство измерения времени (часы), линейка, питьевая вода.

Подготовка к тестированию: Достать из тубуса шприц с присоединенной к нему индикаторной трубкой, стаканчик, емкость с карбамидом в гранулах. Подготовить питьевую воду в количестве 40-60 мл. Открыть емкость с карбамидом и заполнить ее на одну треть водой. Закрыть емкость крышкой и, взбалтывая воду, растворить карбамид до исчезновения гранул.

Проведение тестирования: При тестировании нельзя закрывать рот или дуть в трубку. Слюна не должна попадать в трубку. Дышать следует ровно и спокойно. Язык к небу не прижимать.

Первое измерение: «АЭРОТЕСТ», базовый уровень по методике ХЕЛИК-тест. Приоткрыть рот и поместить свободный конец индикаторной трубки, присоединенной к шприцу за верхние зубы, не прижимая к небу. Через индикаторную трубку набрать в шприц 20 мл воздуха изо рта. Затем трубку вынуть изо рта и отсоединить ее от шланга. Если цвет индикатора изменился, измерить длину темно-синего участка.

Второе измерение – методика ХЕЛИК-тест (нагрузочный уровень): Привести поршень шприца в исходное положение. Присоединить трубку к шлангу другим концом. Выпить раствор карбамида и начать отсчет времени. Ополоснуть рот водой (15-25 мл). Ровно через 3 минуты приоткрыть рот и поместить свободный конец индикаторной трубки, присоединенной к шприцу за верхние зубы, не прижимая к небу. Через индикаторную трубку набрать в шприц 20 мл воздуха изо рта. Затем трубку вынуть изо рта и отсоединить ее от шланга. Если цвет индикатора изменился, измерить длину темно-синего участка.

Оценка результатов: Изменение цвета трубки при первом измерении (C_1 – базальное содержание аммиака) больше чем на 3

мм говорит об инфицировании патогенными **НР** и наличии гастродуоденита в активной фазе эрозивного состояния. Если изменение цвета трубки после приема карбамида (второе измерение: C_2 – содержание аммиака после нагрузки) на 2 мм и больше превышает изменение цвета при первом измерении (C_1), это свидетельствует об инфицировании **НР**. Если изменение цвета трубки после приема карбамида (C_2) на 6 мм и более превышает изменение цвета при первом измерении (C_1), это говорит о совместном присутствии **НР** и *Lambliа (Gadinella intestinalis)*.

УВТ-NH₃ обладает высокой чувствительностью и специфичностью (95-96%, ama.org.pf/helic_test_page.html) и проста в исполнении: ее проведение не требует более пяти минут (sintana.ru/pricelist/19). **УВТ-NH₃** на сегодня является простым, надежным и эффективным тестом диагностики инфекции **НР** и может широко использоваться как для скрининга, так и для коррекции терапии. Для контроля терапии тестирование желательнее провести непосредственно сразу после прохождения назначенной терапии и еще одно – через 45 дней. Метод позволяет по содержанию аммиака оценить присутствие **НР** не только в желудке, но и благодаря применению аналогичной методики (только с ополаскиванием рта раствором карбамида) зафиксировать его присутствие в ротовой полости и оценить характер терапевтического воздействия на него, как после окончания лечения, так и в ходе терапии. Последнее, как оказалось, весьма существенно для повышения эффективности лечения хеликобактериоза.

Проблемы терапии этой инфекции обусловлены в первую очередь тем, что **НР** колонизирует слизистую оболочку желудка человека на протяжении миллионов лет и успел не только приспособиться к кислой среде, но и привык к применению антибиотиков и других антибактериальных препаратов. Это способствовало возникновению группы мультирезистентных штаммов **НР** (мутирующие гены *16S PНК*, *23S PНК*, *rdxA*, *frxA*, *rdxA*, *ppb-1A*, *proB*). Кроме того, хеликобактериоз как хроническая инфекция прогрессирует медленно и воспринимается пациентом как общее ухудшение состояния здоровья, связанное с физическими нагрузками или возрастными изменениями. В некоторых случаях он протекает бессимптомно и не приводит к развитию язвенной болезни или рака желудка. Большинство инфицированных **НР** людей остаются «практически здоровыми» в течение многих лет и являются источником распространения инфекции

для окружающих. В педиатрической практике чаще, чем у взрослых, отмечено бессимптомное течение этого заболевания с нормальной эндоскопической картиной слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Хотя разработаны эффективные схемы эрадикации **НР**-инфекции, когда терапия осуществляется при совместном использовании весьма эффективных антисекреторных и антибактериальных препаратов, а также иммуномодуляторов, она остается в известной мере индивидуальной и требует тщательного обдумывания при назначении препаратов каждому конкретному больному, особенно если речь идет о ребенке или подростке. При этом стоимость лечения всегда оказывается высокой, а результаты не всегда эффективны. Только 80% пациентов излечиваются от **НР** после курса оправданно жесткой терапии. Одной из наиболее значимых причин неудач при эрадикации **НР** является резистентность микроорганизмов к одному или нескольким компонентам терапевтической схемы.

Жизнеспособность **НР** *in vivo* и *in vitro* существенно отличается. Как известно, **НР** является микроаэрофилом и гибнет при посеве в питательную среду на воздухе. Для культивирования **НР** используются сложные питательные среды и нормированная по содержанию кислорода и углекислого газа газовая среда. Несмотря на это, изучение устойчивости **НР** к воздействию медицинских препаратов *in vitro* в культуре бактерий после посева их на питательную среду, по аналогии с другими инфекциями, остается основным методом для изучения их устойчивости *in vivo*. В то же время контроль оценки эффективности воздействия препаратов на **НР** желательнее проводить не только *in vitro*, но и *in vivo*. Причем важен контроль не только после окончания приема лекарств, но и в ходе проводимой терапии с целью оценки ее эффективности и своевременно обоснованной коррекции.

В результате лечения назначенными препаратами в большинстве случаев достигается снижение уровня аммиака, измеренного по **УВТ-NH₃** при воздействии раствора карбамида на слизистую желудка. У небольшой группы пациентов снижение уровня аммиака наступало уже в начале приема лекарств. У большинства пациентов такой эффект наступает лишь к концу терапии. Причем у некоторых из них уреазная активность через несколько недель после завершения терапии вновь восстановилась, что свидетельствовало о неудачном результате лечения. Следует отметить, что именно у этих пациентов непо-

средственно по завершении терапии уреазная активность слизистой желудка не выявлялась, ни **UBT-NH₃** ни другими методами анализа, но при этом отмечалась уреазная активность в ротовой полости, связанная с **НР**. Отсюда можно сделать вывод, что терапию следует проводить как минимум до полного подавления уреазной активности в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. При отсутствии эффекта от назначенных препаратов схему терапии следует откорректировать в сторону ее усиления еще до завершения курса лечения.

Некоторые лекарства являются эффективными ингибиторами уреазы **НР**. Например, Омепразол не только блокирует выделение соляной кислоты, но и обладает способностью подавлять уреазную активность **НР in vivo** за несколько минут. Напротив, Бисептол подавляет активность других продуцентов уреазы, но при этом не влияет на уреазную активность **НР**. В этом можно убедиться, измерив уреазную активность ротовой полости до и после разжевывания Омепразола или Бисептола в течение 5-10 минут. Впрочем, свойства Бисептола на этот счет общеизвестны из технологии культивирования **НР in vitro**.

Таким образом, быстрое подавление уреазной активности **НР** в ротовой полости Омепразолом и другими «блокаторами протонной помпы» свидетельствует о том, что она связана с персистенцией **НР** в ротовой полости. Дополнительным доказательством наличия **НР** в ротовой полости является то, что эта уреазная активность не подавляет-

ся Бисептолом или его аналогами. Полное устранение этой уреазной активности особенно важно для повышения эффективности терапии язвенной болезни в целом. Настоящий подход с небольшими изменениями может быть применен и при лечении других заболеваний, которые вызваны микроорганизмами или простейшими, например, *Gadinella intestinales (L)*.

Так, например, содержание аммиака (более 0,4 мг/м³) до воздействия карбамида (C₁) наблюдалось по **UBT-NH₃** у пациентов с эрозивно-язвенными повреждениями слизистой в активной фазе воспалительного процесса; высокое содержание аммиака (выше 1,2 мг/ м³) после воздействия карбамида (C₂) отмечено во всех случаях, связанных с совместной инвазией **L** и **НР** или персистенцией **НР** в ротовой полости. В таких случаях с целью дифференциального диагноза целесообразно измерение уреазной активности ротовой полости по **UBT-NH₃** до и после разжевывания таблеток Омепразола или Бисептола в течение 5-10 минут. В случае положительного теста с Омепразолом или отрицательного с Бисептолом целесообразно усилить антихеликобактерную терапию еще одним антибиотиком, а детям старше 12 лет Омепразолом. При наличии положительного теста с Бисептолом или отрицательного с Омепразолом в антихеликобактерную схему необходимо включить препараты имидазольного ряда (Трихопол, Тинидазол). По окончании курса эрадикационной терапии

через 10-14 дней целесообразно повторить курс противоязвенной терапии с использованием одного из следующих препаратов: 1) Тинидазол (Фазижин) из расчета 50-60 мг/кг массы тела в сутки однократно, но не более 2 г/сутки, через 1 час после завтрака; 2) Макмирор (Нифуратель) детям с 2-месячного возраста по 10-15 мг/кг массы тела 3 раза в день, курс лечения 7 дней; 3) Наксожин (Ниморазол) – по 15мг/кг массы тела на прием 2 раза через 12 часов, в течение двух дней.

После эрадикационной терапии по отношению к **НР** и **L** в контрольной группе наблюдалось снижение показателей C₁ и C₂, (до 0 и 0,3 мг/м³ соответственно,) а у пациентов с активным эрозивно-язвенным воспалительным процессом – только снижение C₂, без существенного снижения C₁. Высокие значения C₁ и C₂ свидетельствуют о совместном инфицировании организма **НР** и **L** или персистенции **НР** в ротовой полости. Проведение эрадикационной терапии по отношению к **НР** и **L** не влияет на C₁, следовательно, C₁ характеризует деструктивно-воспалительные процессы другой природы.

Таким образом, методика **UBT-NH₃** может оказаться полезной при выборе и оценке эффективности применяемых схем эрадикации, так как позволяет *in vivo* оценить изменения уреазной активности микроорганизма под воздействием антибактериальных препаратов, как до и после, так и в ходе лечения, без ущерба для пациента.