

ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗА

Милейко В.Е., ООО «Синтана СМ»

В Санкт-Петербурге 28 мая 2012 года состоялась Объединенная научная Сессия Научного общества гастроэнтерологов России, Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова и Центрального НИИ гастроэнтерологии. Сессия называлась «ПИОНЕРЫ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗА» и была посвящена современной оценке проблем связанных с терапией хеликобактериоза и других гастродуоденальных патологий. Она явилась важным событием в отечественной гастроэнтерологии, так как позволила взглянуть на состояние вопроса глазами первопроходцев данного научного направления. Сопредседателями сессии были Барри Джеймс Маршал – лауреат Нобелевской премии в области медицины и физиологии, профессор клинической микробиологии Университета Западной Австралии; Отари Гивиевич Хурцилава – ректор СЗГМУ им. И.И. Мечникова; Леонид Борисович Лазебник – президент Научного общества гастроэнтерологов России, директор ЦНИИ гастроэнтерологии, профессор; Владимир Евгеньевич Жолобов – первый заместитель председателя Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга; Александр Михайлович Лиля – проректор по лечебной работе СЗГМУ им. И.И. Мечникова, профессор; Вадим Иванович Мазуров – проректор по клинической работе СЗГМУ им. И.И. Мечникова, профессор; Алексей Викторович Силин – проректор по науке и международному сотрудничеству СЗГМУ им. И.И. Мечникова и Евгений Иванович Ткаченко – вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России, главный гастроэнтеролог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, профессор.

В заглавном докладе сессии «*Helicobacters Pioneers*» австралийский профессор В. Marshall (Рис.1) рассказал о своём трудном пути к Нобелевской премии через тернии консерватизма. В качестве свидетельства он привел текст письма с отказом в публикации его открытия в 1993 году (при этом он забыл напомнить, что вторая его статья на эту тему довольно долго валялась в журнале *Lancet* без движения). В своём докладе он справедливо заметил, что развитие науки состоит главным образом в разрушении общепризнанных научных и лженаучных иллюзий. Примеры он приводить не стал, а сосредоточился на пояснении современного понимания этиопатагенной роли *Helicobacter pylori* (HP). Вопросы по докладу показали, что окончательная победа над консерватизмом не наступила.

Так на прозвучавший из зала вопрос вопросов: «Нужно ли во всех случаях проводить эрадикацию HP, если его присутствие диагностически подтверждено?»



Рис. 1. Лауреат Нобелевской премии в области медицины и физиологии, профессор клинической микробиологии Университета Западной Австралии **Барри Джеймс Маршал** делает доклад в Санкт-Петербурге. Автор фото Георгий Крылов.

Нобелевский лауреат тонко заметил: «Зачем проводить диагностику, если не собираетесь лечить?».

В следующем докладе американский профессор David Peura, тем не менее, осветил некоторые возможные проблемы связанные с применением ингибиторов протонной помпы. В другом своём докладе D. Peura отметил, что его на сегодня больше заботят проблемы диспепсии, нежели хеликобактериоза, так как в его родном городе в штате Вирджиния, только у 10% пациентов, обратившихся в клинику, обнаруживается HP.

В противоположность этому заявлению в докладе «Особенности инфекции *Helicobacter pylori* в России на современном этапе» профессор А.Б. Жебрун (НИИЭиМ им. Пастера, Санкт-Петербург) отметил, что в России всё обстоит по-другому. Так в прошлом десятилетии контингент обследованных детей в Санкт-Петербурге, как следует из материала его доклада, был инфицирован к подростковому возрасту на 70-80%, а инфицирование взрослых в тоже самое время составляло 40-60%. На сегодня эти дети выросли и остались инфицированными в том же проценте. Следует отметить, что на сегодняшний день с повышением уровня жизни процент инфицированности детей понизился. Однако, в массе инфицированных тотальной терапии не проводилось, и сегодняшние половозрелые и активные члены общества в возрасте от 20 до 40 лет на настоя-

щий момент являются резервуаром инфекции НР. Подобное пренебрежительное отношение к своему здоровью, на мой взгляд, связано с тотальным непониманием проблемы обществом в целом. Отсутствие терапии хеликобактериоза у данной группы лиц, как в детском возрасте, так и в дальнейшем приведет к известным последствиям уже в ближайшие 10 лет: онкологические заболевания и тяжелые формы язвенной болезни – вот, что их ждет.

Из этого и других российских докладов предельно ясно, что предлагаемая терапия всех уровней уже в

20% случаев фактически не эффективна, при этом резистентность к антибиотикам и вирулентность штаммов НР только растёт, а желание лечиться у пациентов только падает.

Вышеизложенные обстоятельства стимулировали меня повторно опубликовать научную статью по ранее выполненным результатам исследований, так как её содержание возможно поможет лучше осознать проблему хеликобактериоза широкому кругу лиц и, следовательно, организовать эффективную диагностику и своевременную терапию.

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА СХЕМ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ Н.Р.-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПО ОЦЕНКЕ ИНГИБИРОВАНИЯ МИКРОБНОЙ УРЕАЗЫ *IN VIVO*

И.Ю. Мельникова, В.Е. Милейко,
СЗГМУ им. И.И. Мечникова, ООО «Синтана СМ», Санкт-Петербург

С появлением доказательств патогенности *Helicobacter pylori* (НР) при гастродуоденальных заболеваниях, ассоциированных с НР встал вопрос о применении антибактериальных препаратов с целью уничтожения этого возбудителя. Многочисленные данные, полученные во многих странах, свидетельствуют о том, что эрадикация НР снижает частоту рецидивов язвенной болезни до 8-10% в год. Если же рецидивы болезни возникают то, как правило, вследствие реинфекции НР, а среди больных не получавших антихеликобактерной терапии, рецидивы язвенной болезни составляют 70% [1]. Именно эти наблюдения способствовали тому, что в 1994 году Американский Колледж Гастроэнтерологов официально рекомендовал использовать антихеликобактерную терапию для лечения язвенной болезни. Однако исследования, проведенные в США и Канаде L.Laine и соавт [2], и выполненные с использованием двойного слепого рандомизированного метода выявили, что в течение первых 6 мес после эрадикационной терапии рецидивы наблюдались у 20% больных. В последнее время ряд ученых [3, 4, 5, 6] высказывают мнение, что НР колонизирует слизистую оболочку желудка человека на протяжении миллионов лет и успел приспособиться к кислой среде этого органа. Не случайно в некоторых случаях НР-инфекция протекает бессимптомно и не приводит к развитию язвенной болезни и рака желудка [4, 5, 7]. Большинство инфицированных НР людей (примерно 70%) остаются практически здоровыми (бактерионосители) в течение многих лет, десятилетий и даже на протяжении всей жизни, хотя и могут являться источником распространения инфекции для окружающих [6]. В педиатрической практике значительно чаще, чем у взрослых, отмечено бессимптомное течение

НР-инфекции. Так, по нашим данным, катamnестическое наблюдение в течение 7 лет за 24 детьми, у которых в периоде новорожденности были выявлены антитела к НР [8] показало, что инфицировалось 19 человек (79%), а клиническую симптоматику из них имели 12 человек (63%), у 7 детей (37%) отмечено бессимптомное носительство НР с нормальной эндоскопической картиной слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. В настоящее время разработаны схемы эрадикации НР-инфекции, некоторые из них являются общепризнанными и рекомендуются на национальном и общеевропейском уровнях [1]. Тем не менее, антихеликобактерная терапия остается, в известной мере, индивидуальной и требует тщательного обдумывания при назначении каждому конкретному больному, особенно, если речь идет о ребенке. Одной из наиболее значимых причин неудач при эрадикации НР является первичная резистентность микроорганизмов к одному или нескольким компонентам терапевтических схем.

Устойчивость инфекции к воздействию медицинских препаратов определяют *in vivo* в культуре бактерий после посева их на питательную среду. Как известно, НР не устойчив на воздухе. Для его культивирования используются сложные питательные среды и нормированная по содержанию кислорода и углекислого газа газовая среда. Жизнеспособность НР *in vivo* и *in vitro* отличается существенно. Терапия осуществляется при совместном использовании антисекреторных и антибактериальных препаратов, а также иммуномодуляторов. Только 80% пациентов излечиваются от НР после курса оправданно жесткой терапии. При этом стоимость лечения всегда оказывается высокой, а результаты не всегда эффективны. В такой ситуации кон-

троль за действием препаратов *in vivo*, важен не только после окончания приема лекарств, но и в ходе проводимой терапии с целью ее оценки и своевременно обоснованной коррекции.

Следует признать, что серологические тесты более пригодны для первичной диагностики инфицированности организма, чем для контроля терапии. Эндоскопическое обследование и анализ биоптатов слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки на уреазную активность экспресс-тестами пригоден как для первичной диагностики, так и для контроля терапии, но сама процедура травматична и не может быть выполнена без особой необходимости, тем более ребенку. Поэтому неинвазивные тесты, основанные на оценке уреазной активности *in vivo* по продуктам гидролиза карбамида в выдыхаемом воздухе [9] наиболее пригодны для этой цели, за исключением методик с радиоактивными изотопными маркерами.

Методика оценки уреазной активности по содержанию аммиака в воздухе ротовой полости (выдыхаемом воздухе) - UBT-NH₃ не требует применения изотопных маркеров [10]. Она позволяет оценить по содержанию аммиака присутствие НР в желудке (пероральный прием карбамида) или оценить его присутствие в ротовой полости (ополаскивание рта раствором карбамида). Следует отметить, что прием карбамида в капсулах, растворимых в желудке, для UBT-NH₃ не приемлем. Повышение содержания аммиака после воздействия раствора карбамида на слизистую оболочку рта, пищевода или желудка, приводит к увеличению содержания аммиака в воздухе ротовой полости. Изменение содержания аммиака во времени после воздействия карбамидом $C = Cf(t)$ описывается статистическим распределением вида $y = (e^{-ax^2})x^2$. Прирост содержания аммиака зависит от дозы принятой мочевины и места осуществления ферментативной реакции, что требует соблюдения разных дозировок мочевины при проведении исследования. Максимальный прирост наблюдается при высокой инфицированности ротовой полости НР и при воздействии на слизистую раствора карбамида высокой концентрации. Персистенция НР в ротовой полости у некурящих можно также оценить по уреазной активности слюны тест-билетами на основе нетканного материала, содержащего карбамид и кислотно-основной индикатор. Для оценки содержания аммиака в газовой среде предпочтительно использовать индикаторные трубки на основе кислых кремниевых адсорбентов (кварц, силикагель) или полисорба [11].

В результате лечения назначенными препаратами в большинстве случаев достигается снижение уровня аммиака, измеренного при воздействии раствора карбамида на слизистую желудка. Аналогичное снижение его концентрации в ротовой полости легко достигается антисептическим воздействием на её слизистую слабого раствора перекиси водорода, например, при ополаскивании полости рта. У небольшой группы пациентов снижение уровня аммиака наступало уже в начале приема лекарств (гр. А). У большинства пациен-

тов такой эффект наступает лишь к концу терапии (гр В), но у некоторых из них (гр С), уреазная активность через несколько недель после завершения терапии вновь восстановилась, что свидетельствовало о неудачном результате лечения. Все, у кого уреазная активность слизистой желудка не фиксировалась ни UBT-NH₃ методикой, ни традиционными методами анализа биоптата, но при этом отмечалась уреазная активность в ротовой полости, связанная с НР, оказались в этой небольшой гр С.

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 способен подавить активность других продуцентов уреазы, но при этом не влияет на уреазную активность НР. В этом можно убедиться, измерив уреазную активность ротовой полости по методике UBT-NH₃ 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 подавляется Бисептолом или его аналогами. Дальнейшее 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, продуцирующими уреазу, например Лямблиями.

Материалы и методы: Обследовано 94 ребенка в возрасте от 4 до 18 лет, из них 29 с язвенной болезнью и 25 с множественными эрозиями желудка и дуоденум. Контрольную группу (КГ) составили 40 человек с хроническим гастродуоденитом ассоциированным с НР. Диагнозы заболеваний верифицировали на основании ФГДС и гистоморфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. *Гастродуоденальные эрозии – это поверхностные дефекты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, не выходящие за пределы ее собственной мышечной пластинки, которые образуются в очагах поверхностного некроза и заживают без рубца* [12], в большинстве случаев их распознают эндоскопически или гистологически, причем эндоскопическое понятие эрозии не всегда со-

падает с гистологическим, поскольку значительная часть эрозий представляет собой микроскопические повреждения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, которые не всегда можно идентифицировать при фиброгастродуоденоскопии без применения специальных методов обследования: увеличения или окрашивания [13-15]. НР диагностирован по приросту содержания аммиака, измеренного индикаторными трубками ИТМ-12Эо (ООО «Синтана СМ») в воздухе ротовой полости после воздействия раствора карбамида на слизистую желудка, и по результатам уреазного и морфологического исследования биоптатов. Лямблии (L) диагностировали ИФА и методом формалиново-эфирного обогащения с последующей бактериоскопией

Результаты содержания аммиака (более 0,4 мг/м³) до воздействия карбамида (С₁) наблюдалось у пациентов с эрозивно-язвенными повреждениями слизистой в активной фазе воспалительного процесса. Высокое содержание аммиака (выше 1,2 мг/ м³) после воздействия карбамида (С₂) 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 методике 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 противоямблиозной терапии с использованием 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 (нифурател) детям с 2-х 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. Курс лечения 2 дня.

После эрадикационной терапии по отношению к НР и L в контрольной группе наблюдалось снижение показателей С₁ и С₂, (до 0 и +0,3 мг/ м³), а у пациентов с активным эрозивно-язвенным воспалительным процессом - только снижение С₂, без существенного снижения С₁.

Выводы: Высокие значения С₂ свидетельствуют о совместном инфицировании организма *Helicobacter pylori* и Лямблий, а так же персистенции НР в ротовой полости. Проведение эрадикационной терапии по отношению к НР и L не влияет на С₁, следовательно С₁ характеризует деструктивно воспалительные процессы другой природы.

Литература:

1. Ивашкин В.Т « *Helicobacter pylori*: биологические характеристики, патогенез, перспективы эрадикации». Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол., 1997, т.7, №1, с 21-23.
2. Laine L., Hopkins R., Garardi L. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated?-A meta-analysis of rigorously designed trials. Am. J.Gastroenterol.1998;93 (9): 1409-1415.
3. Blaser M.J. *Helicobacter pylori*: and gastric disease. Br.Med. J/ 1998;316; 1507-1510.
4. Blaser M.J. *Helicobacter pylori*: and gastric disease: Balance and imbalance.Eur.J. Gastroenterol.Hepatol.1998;10 (suppl. 1):15-18
5. Blaser M.J. *Helicobacter pylori* are indigenous to the human stomach: Duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era. Ibid.1998; 43:721-727.
6. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь и проблема *Helicobacter pylori*-инфекции: новые факты, размышления, предложения.
7. Graham D.Y., Malaty H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Gastroenterology 1991; 100: 1495-1501.
8. Paikov V.L., Melnicova I.U., Bykova O.I., Safonova N.V. *Helicobacter pylori* infection among early-age children of Saint-Petersburg. Am.J. Gastroenterology, 1994, v 89, n 8, 1353.
9. Корниенко Е.А., Милейко В.Е. Новый метод неинвазивной диагностики хеликобактериоза.- В сборнике: «Диагностика и лечение», Архангельск, 1996, II(12), с 31-33.
10. Иванов А.В., Милейко В.Е. Новые подходы в неинвазивной диагностике *Helicobacter pylori*. - с. 63// в сб. под редакцией проф. Горбенко П.П. «Материалы научного форума V национального конгресса по профилактической медицине и валеологии 16-20 июня 1999 г», Санкт-Петербург, 1999,-с 152.
11. Корниенко Е.А., Милейко В.Е., М.А., Самокиш В.А. - Комплекс биохимических методов диагностики *Helicobacter pylori*. - «Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии», 1998, №5(VIII), приложение №5, с.280-228.
12. Аруин Л.И., Ильченко А.А. Хронические эрозии желудка (клинико-морфологическое исследование). Арх.пат.-1985.-№ 12.-С.10-11.
13. Моржатка З. Терминология, определение терминов и диагностические критерии в эндоскопии пищеварительного тракта.-3-е изд.-Международ. мед. изд-во, 1996.
14. Никифоров Н.А., Анохина Л.Н., Богданов А.Н., Ромашкина Т.С. Эндоскопия в оценке динамики развития эффективности терапии эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Рос. Журнал гастроэнтерологии и гепатологии -1997.-№6., С.71-73.
15. Циммерман Я.С. Ведерников В.Е. Гастродуоденальные эрозии: этиология. патогенез, диагностика. клиника. классификация. лечение. Клиническая медицина, 3, 1999, с.9-15.