

СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ И КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ЛЯМБЛИОЗЕ У ДЕТЕЙ

© Кильдиярова Р.Р., Милейко В.Е.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», г. Ижевск; ООО «Синтана СМ», г. Санкт-Петербург

Резюме. Лямблиоз способствует поддержанию деструктивно-язвенного процесса у детей с множественными эрозиями желудка и двенадцатиперстной кишки и язвенной болезнью, диагностика которого возможна после нагрузки карбамидом по методике UBT-NH₃ (вариант уреазных дыхательных тестов — *urease breht test*) по увеличению содержания аммиака в ротовой полости с помощью индикаторных трубок ИТ-NH₃ (индикационный эффект 6 мм и более). Противопаразитарная терапия снижает активность воспалительного процесса на слизистых оболочках, контролируемая UBT-NH₃, проводимого в процессе лечения и через 1,5 месяца после его окончания.

Ключевые слова: лямблиоз, *Helicobacter pylori*, методика UBT-NH₃, дети.

METHOD OF DIAGNOSTICS AND CONTROL OF EFFECTIVENESS OF TREATMENT FOR GIARDIASIS IN CHILDREN

© Kildiyarova RR, Mileiko V.E.

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk; «Sintana SM», St. Petersburg

Summary. Giardiasis promotes the maintenance-destructive ulcerative process in children with multiple gastric erosions and duodenum ulcer disease and diagnosis is possible after the loading urea procedure UBT-NH₃ (urea breath test option — *urease breht test*) to increase the ammonia content in the oral cavity using indicator tubes IT -NH₃ (indication effect is from 6 mm and more). Antiparasitic therapy decreases the activity of inflammation in the mucous membranes, controlled UBT-NH₃, conducted during treatment and 1,5 months after its finish.

Keywords: giardiasis, *Helicobacter pylori*, a technique UBT-NH₃, children

В формировании хронической гастроэнтерологической патологии у детей важнейшее значение отводится роли перенесенных инфекционных и паразитарных заболеваний желудочно-кишечного тракта, причем наибольшую информативную ценность имеет лямблиоз [1–3]. Особую актуальность приобретают вопросы активного выявления и санирования лямблионосителей. Почти полное отсутствие эпидемиологических мероприятий в отношении лямблиоза привело к высокой инвазированности лямблиями (*Giardia intestinalis*), особенно ослабленных детей. Уровень официальной заболеваемости лямблиозом населения России колеблется в пределах от 0,5 до 18%, реальная заболеваемость значительно выше. Признаки лямблиоза регистрируется у 27–80% инфицированных детей [2, 3].

Согласно рабочему протоколу диагностики и лечения лямблиоза у детей, принятому на Международном конгрессе детских гастроэнтерологов в 2012 г. [2], при заболевании любой формой и носительстве лямблий (*L*) проводят серологические, трехкратные копро-

гические исследования, обнаружение антигенов *L* в кале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), бактериологические исследования испражнений и рвотных масс, обнаружение *L* в биоптате двенадцатиперстной кишки гистологическим методом или методом ПЦР.

Недостаток «золотого стандарта» — обнаружение цист или вегетативных форм *L* в кале заключается в том, что требуется неоднократное исследование кала, поскольку цисты выделяются непостоянно. Рекомендуют исследовать кал 3–4 раза с промежутком 1–2 дня, причем анализ нативного кала редко дает положительный результат, поэтому применяются методы обогащения, при которых проводят физико-химическую обработку кала и выделение цист *L*. Такое же число исследований требуется для контроля антипротозойного лечения.

Серологический способ диагностики лямблиоза основан на обнаружении в крови антител, специфичных к антигенам *L*. Уровень таких антител, относящихся к различным классам иммуноглобулинов (*A*, *G*, *M*), зависит от

особенностей иммунной системы хозяина, интенсивности инвазии, формы течения заболевания и ряда других факторов. Антитела к антигенам *L* появляются на 10–14 день после начала инвазии и присутствуют в крови и секретах человека практически на всех ее стадиях. Через 1–2 месяца после полной элиминации паразита концентрация специфичных *IgG* в крови человека резко снижается [2, 3]. Недостатком данного способа является то, что в детском возрасте иммуноферментный анализ часто дает ложноположительные или ложноотрицательные результаты, контроль проводимой терапии — сомнителен. Другие же методы обнаружения *L* применяются в педиатрии значительно реже ввиду инвазивности (проведение эндоскопических исследований с биопсией) или невозможности исследований ввиду высокой стоимости (ПЦР).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка новых методов неинвазивной диагностики и контроля проводимой терапии при лямблиозе у детей с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 244 ребенка в возрасте от 6 до 15 лет, из них 45 пациентов с язвенной болезнью и 149 — с множественными эрозиями желудка и двенадцатиперстной кишки в детской городской клинической больнице № 5 г. Ижевска, составившие основную группу. Контрольную группу составили 50 детей с хроническим поверхностным гастродуоденитом. У всех детей заболевания ассоциированы с *Helicobacter pylori* (НР). Диагноз верифицировали эзофагогастродуоденоскопией. НР диагностирован по приросту содержания аммиака, измеренного индикаторными трубками ИТ-NH₃ (ТУ 2291-50042073-001-2012, изготовитель ООО «Синтана СМ») в воздухе ротовой полости по методике UBT-NH₃ (вариант для индикаторных трубок ИТ-NH₃, изготовитель ООО «Синтана СМ») после воздействия раствора карбамида на слизистую желудка, результатам уреазного и морфологического исследования биоптатов. Лямблиоз диагностировали копрологическими и серологическими методами.

В основе теста по методике UBT-NH₃ [4, 5] для быстрого неинвазивного определения инфекции НР в одном из случаев лежит анализ воздуха на содержание аммиака, который осуществляется по изменению цвета адсорбента индикаторной трубки ИТ-NH₃ с светло-коричневого на темно-синий в результате количе-

ственной адсорбции и топахимической аналитической реакции. Аналитическая процедура [5, 6] в случае использования для диагностического исследования одноразовых индикаторных трубок ИТ-NH₃ ТУ 2291-50042073-001-2012 в качестве простейших газоаналитических приборов выполняется и анализируется следующим образом (табл. 1).

Результаты и их обсуждение. По данным детской городской клинической больницы № 5 г. Ижевска доля эрозивных гастродуоденитов составила 9,2%, язвенной болезни — 4,3%; наибольший процент составил хронический поверхностный гастродуоденит — 47,5%. Все пациенты основной группы имели впервые выявленные острые эрозии, хронических и рецидивирующих эрозий не было. Впервые установленный диагноз язвенной болезни двенадцатиперстной кишки отмечен у большинства детей (86,6%). В обеих группах наблюдения часто выявлялись сопутствующие заболевания органов пищеварения (табл. 2).

Таким образом, у исследуемых нами пациентов сопутствующий диагноз — лямблиоз кишечника выявлен у каждого третьего ребенка.

Предлагаемая неинвазивная методика UBT-NH₃ нами использована для диагностики лямблиоза кишечника. Учитывая, что НР — уреазопродуцент, понятна оценка содержания аммиака в воздухе ротовой полости и диагностика НР-инфекции. Уникальная способность НР синтезировать в огромных количествах высокоактивный фермент уреазу выделяет его из числа других бактерий продуцентов уреазы и даёт возможность построить на этой основе селективные и высокочувствительные методики медицинской диагностики [4–6]. Уровень инфицированности детского населения России НР достаточно высок (60–80%). Детям до 5 лет при НР-инфекции бесперспективно проводить санацию при постоянном контакте с зараженным взрослым населением, дающим прирост инфицированных детей — примерно 5–10% в год от их общего числа. Антихеликобактерная терапия с рекомендуемыми схемами эрадикации НР остается индивидуальной и требует тщательного обдумывания при назначении конкретному больному, тем более, если речь идет о ребенке. Контроль воздействия препаратов *in vivo* важен после окончания приема лекарственных препаратов, в ходе терапии для её оценки и коррекции. Неинвазивные тесты, построенные на оценке уреазной активности *in vivo* по продуктам гидролиза карбамида во выдыхаемом воздухе, наиболее пригодны для этой цели.

Таблица 1

**Последовательность операций в методике выполнения измерений $UBT-NH_3$
и диагностическая оценка результатов теста**

Методика	Анализ
1. Подготовить карбамид в количестве 0,5 г, питьевую воду — 40–60 мл; растворить карбамид в 10–15 мл воды. Достать из упаковки индикаторную трубку ИТ-NH_3 и присоединить к стандартному медицинскому шприцу на 20 мл с полимерным шлангом вместо иглы с присоединенной к нему индикаторной трубкой. 2. Приоткрыть рот и поместить свободный конец индикаторной трубки, присоединенной к шприцу за верхние зубы, не прижимая к нёбу. 3. Через индикаторную трубку набрать в шприц 20 мл воздуха из ротовой полости. 4. Затем трубку вынуть изо рта и отсоединить её от шланга 5. При изменении цвета индикатора измерить длину тёмно-синего участка. 6. Привести поршень шприца в исходное положение; присоединить трубку к шлангу другим концом 7. Выпить раствор карбамида и начать отсчёт времени; ополоснуть рот водой. 8. Через 3 мин приоткрыть рот и поместить свободный конец индикаторной трубки, присоединенной к шприцу, за верхние зубы, не прижимая к нёбу. 9. Через индикаторную трубку набрать в шприц 20 мл воздуха из ротовой полости. 10. Затем трубку вынуть изо рта и отсоединить её от шланга. 11. При изменении цвета индикатора измерить длину тёмно-синего участка.	1. Изменение цвета трубки при первом измерении более чем на 3 мм говорит об инфицировании патогенными НР и наличии гастродуоденита в активной фазе эрозивного состояния. 2. Если изменение цвета трубки после приема карбамида на 2 мм и более превышает изменение цвета при первом измерении, то это свидетельствует об инфицировании НР. 3. Если изменение цвета трубки после приема карбамида на 6 мм и больше превышает изменение цвета при первом измерении, то это говорит о совместном присутствии НР и L. 4. Полученное число будет означать нагрузочную концентрацию аммиака в ротовой полости (C_2). 5. При вычитании из C_2 C_1, получаем число ΔC в мм — прирост нагрузочной концентрации аммиака в воздухе ротовой полости.

Таблица 2

**Структура сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного
тракта у детей (на 100 обследованных)**

Сопутствующее заболевание	Эрозивный гастродуоденит	Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	Поверхностный гастродуоденит
Гастроэзофагеальный рефлюкс	52,3	35,5	56,0
Дуоденогастральный рефлюкс	67,1	48,1	60,0
Дискинезия желчного пузыря по гипокINETическому типу	20,1	17,7	14,0
Дискинезия желчного пузыря по гиперкинетическому типу	16,7	15,5	30,0
Синдром раздраженной кишки	12,1	15,5	16,0
Лямблиоз	33,5	33,3	30,0
Энтеробиоз	16,7	13,3	14,0

Проведение антипаразитарной терапии у детей при обнаружении L — обязательно. Оно включало назначение на втором этапе лечения у каждого третьего ребенка с эрозивно-язвенными и поверхностными процессами в желудке и двенадцатиперстной кишке, согласно рабочему протоколу диагностики и лечения лямблиоза у детей [2, 3], препарата нифуратель в дозе 15 мг/кг массы тела ребенка дважды в день в течение 7 дней.

Согласно нашим представлениям L «протаскивают» НР за слизистую оболочку желудка, что в последующем может привести к хроническому воспалительному и эрозивно-язвенному процессам, а именно гастриту, гастродуодениту, эрозиям желудка и двенад-

цатиперстной кишки, язвенной болезни, что имелось в исследуемых основной и контрольной группах больных.

Методика $UBT-NH_3$ обладает высокой чувствительностью и специфичностью (95–96%). Она уникально проста в исполнении и надежна. Единственным условием для получения достоверного результата является неукоснительное следование инструкции при выполнении диагностической аналитической процедуры. Её проведение не требует более пяти минут. Она на сегодня является самым простым и эффективным тестом для диагностики инфекции НР и может широко использоваться для скрининга лямблиоза, контроля эффективности проводимого не только антихелико-

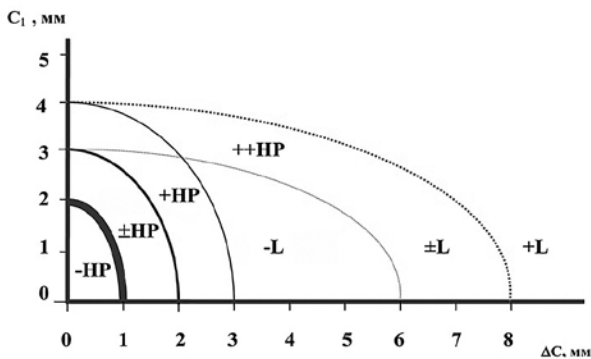


Рис. 1. Номограмма оценки результатов, где $-НР$ — негативные, $+НР$ — позитивные, $+L$ — позитивные (совместное присутствие $НР$ и L); C_1 — базальная концентрация, ΔC — прирост концентрации аммиака в воздухе ротовой полости пациента, равный C_1 за вычетом C_2 (нагрузочной концентрации аммиака)

бактерного, но противопротозойного лечения. Для контроля лечения повторное тестирование желательно провести непосредственно сразу после прохождения назначенной терапии и еще одно — через 1,5 месяца. Данное тестирование покажет эффективность как проводимого эрадикационного лечения, которое назначается всем детям с эрозиями и язвенной болезнью, ассоциированных с $НР$, и противопаразитарного лечения сопутствующего лямблиоза.

Высокое содержание аммиака (более 2 мм) до воздействия карбамида (C_1) наблюдалось у всех пациентов основной и контрольной групп в активной фазе воспалительного процесса. Повышение содержания аммиака после воздействия карбамида (C_2) более 6 мм отмечено во всех случаях совместной инвазии L и $НР$ (рис. 1). После эрадикационной терапии по отношению к $НР$ и L у детей контрольной группы наблюдалось снижение показателей C_1 и C_2 , до нормальных значений (менее 1 мм), а у пациентов с эрозивно-язвенным процессом — только снижение C_2 , без существенного снижения C_1 . По нашему мнению, высокие значения C_1 свидетельствуют об активном деструктивно-воспалительном процессе в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, активно поддерживаемом сопутствующим лямблиозом кишечника. Высокие значения C_2 , увеличение прироста концентрации аммиака в воздухе ротовой полости свидетель-

ствуют о сочетанном инфицировании L и $НР$. Назначение противопаразитарного лечения способствовало снижению активной фазы деструктивно-язвенного процесса и снижению C_1 , C_2 и ΔC .

ВЫВОДЫ

С помощью методики $UBT-NH_3$ возможна диагностика не только $НР$ -инфекции, но и сопутствующего лямблиоза кишечника путем исследования биоматериала (воздуха ротовой полости) по увеличению уровня нагрузочной концентрации аммиака более 6 мм (вариант для индикаторных трубок ИТ- NH_3 , изготовитель ООО «Синтана СМ») и его прироста в воздухе ротовой полости. В ходе противопаразитарной терапии пациентов с множественными эрозиями желудка, двенадцатиперстной кишки и язвенной болезнью наблюдалось снижение базальной и нагрузочной концентрации аммиака. Требуется контроль с помощью ИТ- NH_3 по методике $UBT-NH_3$, оценка результатов теста и коррекция назначенной терапии в процессе лечения и через 1,5 месяца после его окончания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кильдиярова Р.Р., Денисов М.Ю., Макарова В.И., Лобанов Ю.Ф., Щербак В.А., Файзуллина Р.М., Балькова Л.А., Меньшикова Л.И. Детские болезни. Учебник / Под ред. Р.Р. Кильдияровой. М., 2015: 832 с
2. Рабочий протокол диагностики и лечения лямблиоза у детей / Александрова В.А., Бехтерева М.К., Луппова Н.Е., Корниенко Е.А. и др. Материалы XIX Международного конгресса детских гастроэнтерологов. М., 2012: 370–480
3. Рабочий протокол диагностики и лечения лямблиоза у детей. Бехтерева М.К., Луппова Н.Е., Корниенко Е.А., Минина С.Н., Новикова В.П., Осмаловская Е.А., Приворотский В.Ф., Староверов Ю.И., Ткаченко М.А., Шабалов Н.П., Гончар Н.В., Панфилова В.Н., Ямолдинов Р.Н., Бельмер С.В., Хавкин А.И., Нижевич А.А. Вопросы детской диетологии. 2013. 11(6): 72–77.
4. Корниенко Е.А. Диагностика инфекции *Helicobacter pylori* у детей. Методические рекомендации. СПб: НИИХ СПбГУ, 1999: 44с.
5. Корниенко Е.А., Милейко В.Е. Гелик-тест — неинвазивный метод диагностики хеликобактериоза. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии; 1998. 6: 34–38.
6. Корниенко Е.А., Милейко В.Е. Способ неинвазивной диагностики хеликобактериоза *in vivo* / Патент на изобретение РФ № 2100010 от 27.12.97 (приоритет от 20.02.1996).