

4. Гундаров Н.А., Пушкарь Ю.Т., Константинов Е.Н. // Тер.архив. – 1983, № 4. – С.26-28.
5. Гогин Е.Е., Шмырев В.И. // Тер.архив. – 1997, №4. – С.5-10
6. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы / Под. ред Т.С. Виноградовой. – М., 1986. – С. 281-298.
7. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы. Справочник / Под ред. Т.С.Виноградовой. – М., 1986. – 416 с.
8. Косарев В.В., Лотков В.С. // Казан. мед. журнал. – 1987. – № 5. – С.338-341.
9. Кушаковский М.С. // Кардиология. – 1997, № 7. – С.78-81.
10. Любченко П.Н., Ковалева Л.И., Горенков Р.В., Алексеева Г.А., Яньшина Е.Н. // Мед. труда и пром. экология. – 1996, № 12. – С.11-14.
11. Милков Л.Е., Суворов Г.А., Ермоленко А.Е., Комлева Л.Н. // Гигиена труда и проф. забол. – 1986, №6. – С.21-23.
12. Монаenkova А.М. // Профессиональные заболевания (Руководство). – М., 1996. – Т.2. – С.404-425.
13. Муратов В.В. / Современные проблемы и методологические подходы к изучению влияния факторов производственной и окружающей среды на здоровье человека: Тез. докл. респ. конф., Ангарск, 1993. – С.82-83.
14. Мухарлямов Н.М., Беликов Ю.Н., Атьков О.Ю., Соболев Ю.С. // Клиническая ультразвуковая диагностика. – М., 1987. – Т.1. – С.7-179.
15. Оганов Р.Г. // Тер. арх. – 1997, № 8. – С. 66-69.
16. Парфенов В.А., Маркова З.С. // Журн. невропатол. и психиатр. – 1994. – №4. – С.57-59.
17. Парфенов В.А., Горбачева Ф.Е. // Журн. невропатол. и психиатр. – 1992. – №1. – С.24-27.
18. Пенкнович А.А., Калягинов П.И., Ермакова Г.А. // Гиг. труда и проф. забол. – 1980. – №8. – С.15-18.
19. Сухаревская Т.М. Патогенез, клинические варианты и профилактика поражений сердца при вибрационной болезни от локальной вибрации: Автореф. докт. дисс. – Новосибирск, 1990. – 47 с.
20. Сухаревская Т.М., Лосева М.И., Никитин А.Ю., Рябиков А.Н. // Гиг. труда и проф. забол. – 1990. – № 9. – С.11-15.
21. Шхвацабая И.К., Гундаров И.А., Константинов Е.Н., Пушкарь Ю.Т. // Кардиология. – 1982. – № 9. – С.13-16.
22. Яковлев Г.М., В.А. Карлов // Физиология человека. – 1992. – № 6. – С.86-108.
23. Standgaard S., Olsen J., Paulson O. Handbook of hypertension / A. Zanchetti, R.C. Tarazi. – Amsterdam, 1986. – P.253-279.
24. Whelton P.K. // Lancet. – 1994. – V. 344. – P.101-106.

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

*А.В. Кильдюшевский, А.К. Голенков, Т.Д. Луцкая,
Г.А. Дудина, Е.В. Трифонова, Е.В. Катаева, К.В. Седов,
Т.А. Митина, Л.Л.Высоцкая, Т.М. Иваненко, О.А. Гусева*
МОНИКИ

Множественная миелома (ММ) – диссеминированное злокачественное развитие плазматических клеток, производящих моноклональный иммуноглобулин (Ig): IgG, IgA, IgD, или IgE. Быстрое увеличение опухолевых клеток обычно заканчивается обширным скелетным разрушением с остеолитическими прорежениями, гиперкальциемией, анемией, и иногда инфильтрацией плазматических клеток в различные органы. Чрезмерное производство моно-

клонального белка может вести к почечной недостаточности и/или к синдрому гипервязкости.

Факторами повышенного риска заболевания могут быть: радиоактивное облучение, асбестовые или бензоловые выделения, индустриальные или сельскохозяйственные токсины, генетические аномалии, а также некоторые вирусы.

ММ составляет приблизительно 1% всех типов злокачественных заболеваний и немногим больше 10% от гематологических злокачественных новообразований. Частота вновь возникших случаев заболевания составляет приблизительно 4 на 100 000 в год [10,11]. Заболеваемость среди мужчин выше, чем у женщин. Медиана возраста при диагностике этого заболевания составляет приблизительно 65 лет. Менее 3% пациентов моложе 40 лет [10,11]. ММ имеет прогрессивный характер течения и при отсутствии лечения медиана выживания составляет около шести месяцев. Болезненность и смертность связаны с гематологическими, скелетными и почечными осложнениями заболевания. Несмотря на некоторые достижения, полученные в результате применения различных протоколов химиотерапии, медиана выживания больных составляет приблизительно 30 месяцев. Даже высокодозная химиотерапия с аллогенной пересадкой костного мозга не обеспечивает стабильной продолжительной ремиссии. В итоге почти все пациенты дают рецидив заболевания с последующим развитием множественной лекарственной устойчивости (Multidrug resistance (MDR)) [12,13].

Разработка методов и путей преодоления устойчивости к химиотерапевтическим средствам – важная и актуальная область исследования в лечении данного заболевания. Использование верапамила или хинина для изменения устойчивости доксорубина (адриамицина) было неутешительным. PSC 833, аналог циклоsporина, исследуется с целью снижения лекарственной устойчивости к винкаалкалоидам и атрациклинам. Как считают некоторые авторы, это намного более эффективный ингибитор MDR, чем циклоsporин А [11]. Таксол не оправдал возлагаемых на него надежд, приводя к положительной реакции только 25% больных, при этом вызывая значительную нейтропению. Топотекан также оказал некоторое положительное, но недостаточное действие. Использование моноклональных антител к интерлейкину-6 (ИЛ-6), являющемуся мощным фактором роста для плазматических клеток, произвело некоторую реакцию у больных с запущенной миеломной болезнью, но это не является практическим решением проблемы на сегодняшний день [9]. В связи с этим возникает необходимость в разработке новых нетрадиционных методов лечения для преодоления лекарственной устойчивости, увеличения продолжительности ремиссии и улучшения качества жизни больных ММ.

С этой целью в качестве адъювантной терапии и альтернативной существующим методам преодоления лекарственной устойчивости мы предложили экстракорпоральную обработку выделенных периферических лимфоцитов крови ультрафиолетовым светом с

последующей реинфузией. Основанием для этого послужила концепция фотомодификации мембраны лимфоцитов и моноцитов под действием электромагнитной энергии, в результате чего изменяется их антигенная структура и уменьшается цитокинетическая продукция [5].

Обследовано 9 больных (6 мужчин и 3 женщины) MM III стадией заболевания (по Durie B.G.M. и Salmon S.E.) в фазе рецидива. Рецидив характеризовался нарастающей вторичной резистентностью к химиотерапевтическим программам M-2 и CSVP. Возраст варьировал от 50 до 70 лет, медиана заболевания составляла 2 года. Оценка клинического статуса больных осуществлялась по шкале Karnofsky D.A. и составляла в среднем 45 баллов.

Диагноз MM был верифицирован по данным стеральной пункции (10-86% плазматических клеток), трепанобиопсии (миеломноклеточные разрастания), рентгенографии плоских костей (множественные очаги деструкции костной ткани) и моноклонального компонента (парапротеина – P_{Ig}) в сыворотке крови и/или моче.

Для иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови использовали отечественные моноклональные антитела серии ИКО, выпускаемые институтом клинической онкологии, а также серии ОКТ фирмы "Ortho" (США). Определяли уровень Т- и В-лимфоцитов по экспрессии антигенов CD₃ (МКА ИКО-90), CD₁₉, (МКА ИКО-12), CD₃₈ (МКА ИКО-20); Т-хелперы/индукторы по антигену CD₄ (МКА ИКО-86) и Т-супрессорные/цитотоксические клетки по антигену CD₈ (МКА ИКО-31). С помощью моноклональных антител ИПО-4 и АРО-1 исследовали экспрессию антигена CD₉₅, опосредующего запрограммированную гибель опухолевых клеток. Вычисляли иммунорегуляторный индекс (ИРИ). Поверхностные антигены дифференцировки лимфоцитов крови исследовали методом непрямой поверхностной иммунофлюоресценции.

Метод ультрафиолетового облучения мобилизованных иммунокомпетентных клеток периферической крови мы назвали методом экстракорпоральной фотодинамической иммуномодуляции (ЭФИ). При проведении ЭФИ использовали аппарат для экстракорпорального ультрафиолетового облучения крови "ПРИЗ-2", рефрижераторную центрифугу "BESKMAN J-6B" (Австрия), одноразовые полимерные контейнеры для крови типа "BAXTER 500/300/300".

Методика проведения ЭФИ заключалась в следующем: методом цитафереза у больного извлекали лимфоциты из 500 мл крови, ресуспензировали в 200 мл 0,9% раствора NaCl и подвергали их ультрафиолетовому воздействию на аппарате "ПРИЗ-2" в течение 20 мин. Спектральный диапазон излучения – 280-330 нм, мощность УФ-излучателя – 16 Вт, плотность мощности излучения – 15 мВт/см².

Затем лейкозвесь реинфузировали больному. Курс ЭФИ включал 2 сеанса с интервалом двое суток.

После проведения курса ЭФИ у всех больных в той или иной степени был достигнут клинический эффект: улучшилось общее состояние, нормализовались сон и аппетит, значительно умень-

III. ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

шился болевой синдром. Все больные удовлетворительно перенесли процедуру. Реакций и осложнений отмечено не было.

Таблица 1

Динамика клинических и биохимических показателей крови у больных множественной миеломой до и после проведения экстракорпоральной фотодинамической иммуномодуляции (M+m)

№№ п/п	Этап обследования больных ММ	Клинические показатели		Биохимические показатели (г/л)		
		интенсивность боли *	клинический статус **	общий белок	Pig	Hb
1	До ЭФИ (n=9)	7,5±1,2	44,4±12,1	112±7	54±4	98±11
2	После ЭФИ (n=9)	5,1±0,8	73±16,4	108±8	51±4	96±12
3	После ЭФИ + ПХТ (n=5)	3,8±0,7	82±8,1	79±11	36±6	92±12
Достоверность различий указанных показателей между этапами обследования						
	P (1 и 2)	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P (1 и 3)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Примечание: * Оценка интенсивности болевого синдрома проведена по визуально-аналоговой шкале в условных единицах.

** Клинический статус больных оценивался по шкале Karnofsky D.A. в баллах.

Для объективизации выраженности костных болей их оценивали по визуально-аналоговой шкале. При этом снижение интенсивности костных болей в большинстве случаев происходило уже после первой процедуры, а после курса лечения составляло в среднем 32% (с 7,5±1,2 до 5,1±0,8 усл.ед.). Повысилась социальная адаптация больных по шкале Karnofsky D.A. с 44,4±12,1 до 73±16,4, P<0,05 (табл. 1).

Таблица 2

Динамика иммунологических показателей у больных множественной миеломой до и после проведения экстракорпоральной фотодинамической иммуномодуляции (M+m)

Этап обследования больных ММ	Иммунофенотип			
	CD19, % (P<0,05)	CD4, % (P>0,05)	CD8, % (P>0,05)	CD95, % (P<0,001)
До ЭФИ (n=9)	18,1±4,2	21,3±4,1	26,5±5,2	6,7±3,5
После ЭФИ (n=9)	11,6±3,3	28,6±4,7	20,0±5,6	22,4±6,2

При иммунофенотипическом мониторинге было установлено, что в процессе лечения количество CD₁₉⁺ клеток снизилось с 18,1±4,2% до 11,6±3,3% (P<0,05). Увеличилась экспрессия CD₉₅ антигена, ассоциированного с апоптозом (с 6,7±3,5% до 22,4±6,2%, P<0,001), что свидетельствовало об активации процессов естественной гибели лейкозных клеток (табл. 2). Отсутствие существен-

ного снижения уровня общего белка и концентрации PIg в ближайшем периоде после проведения ЭФИ обусловлено закономерностью спонтанных катаболических процессов сывороточных белков, период полураспада которых составляет в среднем 20 дней.

После проведения ЭФИ происходила нормализация иммунорегуляторного индекса за счет увеличения хелперной активности (с $21,3 \pm 4,1\%$ до $28,6 \pm 4,7\%$) и снижения супрессорной функции Т-лимфоцитов с $26,5 \pm 5,2\%$ до $20,0 \pm 5,6\%$ (табл.2). Хотя эти данные статистически не достоверны, тем не менее они отражают определенную тенденцию к индукции структурно-функциональных изменений со стороны мембранных антигенных маркеров лимфоцитов во всем объеме циркулирующей крови, носящих регулирующий (нормализующий) характер.

При оценке состояния клеточного иммунитета была отмечена динамика этих показателей, которая зависела от исходного уровня экспрессии изучаемых маркеров. Однако малое число наблюдений не дает нам оснований для обсуждения этих данных.

В дальнейшем, через 3-5 дней после ЭФИ, пяти больным был проведен очередной курс стандартной программы полихимиотерапии по схеме М-2 или ЦСВП. В результате было отмечено, что у ранее рефрактерных больных удалось практически полностью купировать болевой синдром и максимально повысить социальную адаптацию по шкале Karnofsky D.A. (табл.1). Клиническое улучшение коррелировало со значительным снижением концентрации общего белка в (среднем со 112 ± 7 г/л до 79 ± 11 г/л, $P < 0,05$), которое происходило преимущественно за счет PIg (с 54 ± 4 г/л, до 36 ± 6 г/л). Такая положительная динамика ранее отмечалась у некоторых больных только после первых двух-трех курсов полихимиотерапии, с последующим нарастанием рефрактерности к фармакопрепаратам, следствием чего являлось увеличение количества общего белка и PIg .

В качестве примера на рис. 1 приводим динамику изменения содержания общего белка в крови у больного множественной миеломой под действием различных протоколов полихимиотерапии и в сочетании с ЭФИ. Как следует из приведенного рисунка, только в результате применения ЭФИ удалось повысить чувствительность опухолевых клеток к цитостатическому действию химиопрепаратов, о чем наглядно свидетельствует снижение общего белка почти в два раза.

Прежде чем обсудить возможные механизмы действия ЭФИ, следует напомнить, что фармакологическая устойчивость лейкозных клеток возникает из-за высокой экспрессии белков, модифицирующих клеточное движение лекарственных веществ, в связи с чем происходит уменьшение их внутриклеточного накопления [7,14,15]. В этом заключается главная причина неэффективности химиотерапевтического лечения рака или гематологических злокачественных заболеваний [16,13]. В последнем десятилетии было предложено достаточно много механизмов, объясняющих устойчивость опухолевых клеток к лекарственным препаратам. Классиче-

III. ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

ская форма множественной лекарственной устойчивости связана с экспрессией MDR1 гена, который кодирует гликопротеид Р (Р-рр) 170kD, функционирующий как трансмембранный насос прохождения лекарственного вещества [5,6,8]. Физиологические функции Р-рр в иммунных клетках остаются неясными, но по некоторым данным предполагается, что они играют ключевую роль в транспорте интерлейкинов и в защите от комплемент-зависимой цитотоксичности [17,18]. Химиотерапевтическая устойчивость также связана с высокой экспрессией семейства bcl-генов, контролирующих порог восприимчивости клеток к апоптозу, который является общим механизмом смерти злокачественных клеток с применением противоопухолевых препаратов.

Программа химиотерапии

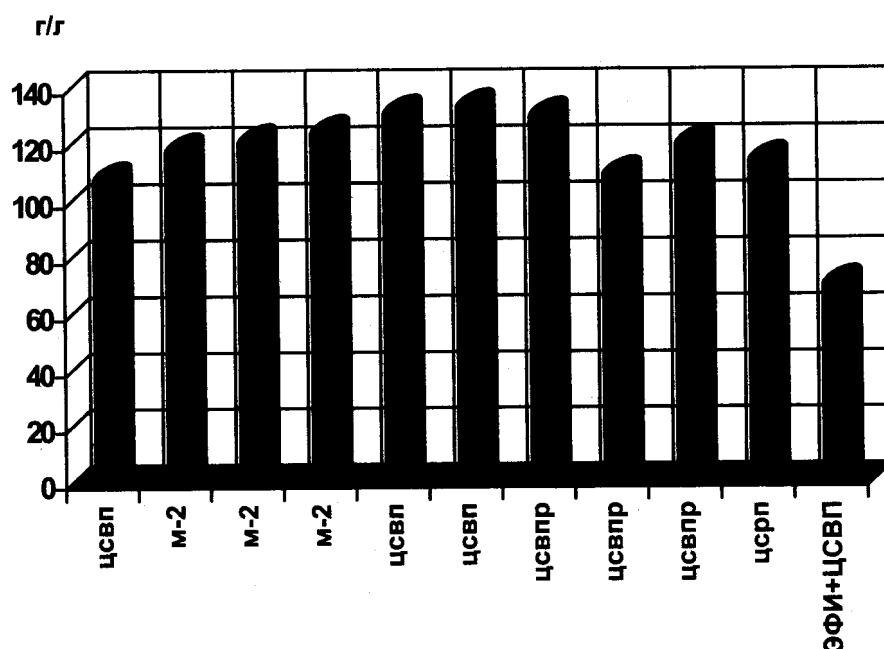


Рис. 1. Динамика изменения общего белка у больного множественной миеломой под действием различных программ химиотерапии и в комплексе с ЭФИ.

Все указанные белки относятся к мембранным белкам (мембраны клетки, митохондрий, эндоплазматического ретикулума и ядра), их неадекватный уровень экспрессии возможен только в трансформированных клетках. На возможность модифицировать структурно-функциональное состояние мембраны клеток крови и изменить активность антигенной структуры под действием электромагнитного излучения с длиной волны от 290 до 320 нм (ультрафиолет Б), указывают многочисленные работы [3,4]. Ультрафиолетовое облучение (УФО) приводит к снижению вязкости крови и возрастанию лиганд-связывающей способности мембранных рецепторов. Эти изменения проявляются в улучшении микроциркуляторного обмена, транспортной, газообменной и детоксикационной функции крови. Кроме того, возрастает скорость трансмембранного

транспорта калия, содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [5].

Полученные данные в большинстве своем основаны на экстракорпоральном УФ-облучении крови в целом. Однако такой метод имеет существенные недостатки, которые обусловлены перекрытием спектральных полос поглощения: практически все УФ-излучение поглощается белками крови и лишь незначительная его часть оказывает фотодинамическое действие на мембранные структуры клеток крови. При поглощении света аминокислотами плазмы происходит фотоинаktivация и изменение структуры си-вороточных белков, что при многократном использовании может повлечь за собой аутоагрессию. Увеличение интенсивности УФО только расширяет спектр побочных реакций и увеличивает вероятность их возникновения [3]. В связи с этим УФО цельной крови любых интенсивностей неперспективно для фотомодификации мембранных и внутриклеточных структур.

Учитывая, что основной лечебный эффект УФО крови обусловлен клеточно-опосредованным механизмом, для исключения белкового и аминокислотного экранирования квантов УФ-излучения, а также с целью предотвращения негативных последствий, связанных с аутосенсибилизацией, мы предложили принцип изолированного физического воздействия на компонентный состав периферической крови. В данном случае таким компонентным составом являются периферические мононуклеарные клетки крови.

Основываясь на полученных данных, можно предположить, что ЭФИ индуцирует как непосредственное, так и опосредованное лечебное действие. Непосредственное действие связано с уменьшением болевого синдрома и симптомов интоксикации. Известно, что костно-болевой синдром при ММ обусловлен прогрессирующим остеолитическим процессом, пусковую роль в котором играют цитокины, продуцируемые мононуклеарами крови и костного мозга: ИЛ-1 и ИЛ-6 [2,10]. Очевидно, что под воздействием УФ-облучения мононуклеаров периферической крови последние прекращают или снижают продукцию интерлейкинов. Реализация его непосредственного детоксикационного действия может быть обусловлена воздействием на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), стабилизации и восстановления функции клеточных мембран путем ранней адекватной стимуляции эндогенной системы антиоксидантной защиты. Наши положения соответствуют и данным литературы [4]. Уменьшение выраженности симптомов интоксикации происходит, очевидно, еще и за счет повышения активности макрофагальной функции лейкоцитов, улучшения реологических свойств крови, благодаря изменению мембранного потенциала и снижению агрегационных свойств клеток. Непосредственное действие ЭФИ начинается практически немедленно после облучения, но сохраняется недолго, в течение 2-3 недель, с последующим возвратом всех симптомов заболевания.

Опосредованный эффект ЭФИ обусловлен фотомодификацией мембраны лимфоцитов и моноцитов под действием биофотонов, в

результате чего изменяется антигенная структура клеточной мембраны, что способствует изменению скорости трансмембранного транспорта фармакологических препаратов. Тенденция к повышению хелперной активности Т-лимфоцитов возможно обусловлена снижением супрессорного потенциала на продукцию нормальных иммуноглобулинов, как со стороны Т-супрессоров (о чем указывает уменьшение количества CD₈⁺ клеток), так и со стороны опухолевого клона (уменьшение количества CD₁₉⁺ клеток почти в два раза). Возможен и третий механизм – непосредственная активация антигенопродуцирующей функции Т-лимфоцитов. В свою очередь, повышение активности Т-клеточной функции модулирует консервативную область переноса сигнала гибели, входящую в состав мембранного белкового комплекса F_{as}/APO-1, что приводит к индукции естественных механизмов клеточной гибели – апоптоза. Нами было установлено, что практически у всех больных резистентной ММ было снижено количество CD₉₅ позитивных клеток, а уже сразу после курса ЭФИ их количество возрастало в 3-4 раза. Принимая во внимание, что апоптоз направлен на элиминацию клоновой экспансии, можно предположить, что таким образом реализуется механизм противоопухолевого действия ЭФИ, усиливающийся под действием апоптогенных химиопрепаратов. Отсутствие корреляционной зависимости между повышением экспрессии CD₉₅ и снижением общего белка и Plg обусловлено физиологической инертностью катаболизма сывороточных белков.

Таким образом, опосредованное действие ЭФИ является основным и в большей степени реализуется в результате проведения химиотерапевтического лечения. В этой связи ЭФИ вряд ли имеет самостоятельное значение в лечении больных ММ и тем более не может являться альтернативным химиотерапевтическому методу лечения. Его следует рассматривать как метод адъювантной терапии, способный в некоторых случаях преодолеть резистентность опухолевых клеток к цитостатическому действию противоопухолевых препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голенков А.К. // Гематология и трансфузиология. – 1997, №4. – С. 25-39.
2. Голенков А.К., Луцкая Т.Д., Ключенкова и соавт. // Тер. архив. – 1996. – №7. – С. 58-61.
3. Пасечник В.И. // Гематология и трансфузиология. – 1992, №4. – С.30-32.
4. Яковлев В.А., Вытрищак В.В., Харитонов М.А. // Тер. архив. – 1994. – №8. – С. 39-42.
5. Chen, C.J., Chin, J.E., Veda, K. et al. // Cell. – 1986. – V.47. – P.381-389.
6. Endicot, J.A., Ling, V. // Ann. Rev. of Biochemistr. – 1989. – V.58. – P.137-171.
7. Fojo, A.T., Akiyana, S.I., Gottesman, M.M., Pastan, L. // Cancer Res. – 1985. – №45. – P.3002-3007.
8. Goldstein, L.J., Galski, H., Fojo, A. et al. // J. of the Nat. Cancer Institute. – 1989. – №81. – P.116-124.
9. Hamdii I., Sati A., Apperley J.F., Greaves M. et al. // Brit. J. Haematol. – 1998. – №101. – P.287-295.
10. Kyle R.A., Beard C.M., O'Fallon W.M., Kurland L.T. // J. Clin. Oncol. – 1994. – №12. – P.1577.
11. Kyle R.A., Greipp P.R. // CRC Crit. Rev. Oncol. Haematol. – 1988. – №8. – P.93.

12. Lamy T., Bernar D., Fardel O., Amiot L., Grulois I., et al. // Brit. J. Haematol. – 1998. – №100. – P.509- 515.
13. McKenna S.L., Padua R.A. // Brit. J. Haematol. – 1997. – №96. – P.659-674.
14. Nbrgaard J. M., Bukh A., Langkjer S. T. et al. // Brit. J. Haematol. – 1998. – №100. – P.534-540.
15. Pallis M., Rvssell N. H. // Brit. J. Haematol. – 1998. – №100. – P.194-197.
16. Pastan L., Gottesman M.M. // New Engl. J. Medic. – 1987. – №316. – P.1388-1393.
17. Raghu G., Park S.W., Roninson I.B., Metcheter E.B. // Experimental Hematology. – 1996. – №24. – P.1258-1264.
18. Weisburg J.H., Curcio M., Caron P.C. et al. // J. Experiment. Medic. – 1996. – №183. – P.2699-2704.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ В ЖЕЛУДКЕ

И.А. Морозов
МОНИКИ

В первые годы после установления патогенетической роли бактерий рода *Helicobacter* в развитии хронического гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки морфологические методы изучения биопсийного материала использовались преимущественно с диагностической целью и быстро утвердились в качестве «золотого стандарта» обнаружения инфекта. Однако в последние годы они начинают терять свои позиции в связи с разработкой и внедрением неинвазивных методов диагностики.

В настоящее время существует большой набор диагностических методов, с высокой степенью надежности выявляющих наличие бактерий рода *Helicobacter* в желудке человека. Однако, за исключением морфологического и микробиологического методов, все другие способы верификации инфекции являются непрямыми. Они основаны на обнаружении продуктов метаболизма бактерий, их генетических характеристиках, либо на выявлении результатов взаимодействия бактерий с иммунной системой организма. Наиболее широко распространенным методом является уреазный тест биоптатов слизистой оболочки желудка, фиксирующий с помощью изменения окраски инкубационного раствора появление аммиака после расщепления мочевины бактериальной уреазой. На этом же свойстве бактерий основан дыхательный тест с использованием стабильных изотопов углерода, фиксирующий их наличие в выдыхаемом воздухе. Выявление генетических характеристик *Helicobacter pylori* (HP) осуществляется с помощью полимеразной цепной реакции (PCR). Иммунологические методы верификации HP-инфекции основаны на обнаружении в сыворотке крови больных антигенных особенностей бактерий с помощью специфических или моноклональных антител. Все вышеперечисленные методы имеют достаточно высокую специфичность и надежность. Но каждый из них имеет не только свойственные им положительные черты, но и ряд существенных ограничений. Самым главным ограничением является сложность и высокая стоимость специальной ап-