

УДК: 616.317-002+576.8:616.211/232

Сравнительная оценка диагностической эффективности неинвазивного дыхательного C^{14} уреазного теста при Хеликобактер-ассоциированных заболеваниях органов пищеварения

Каримов М.М., Рустамова С.Т., Саатов З.З., Каримова Д.К.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
терапии и медицинской реабилитации

Резюме. Цель: определение диагностической эффективности дыхательного C^{14} теста для неинвазивной диагностики хеликобактерной инфекции

Материал и методы: У 40 больных с НР-ассоциированными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (хронические гастриты и язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки) определены НР-инфекции неинвазивным дыхательным C^{14} уреазным тестом. Для этого были использованы HUBT-20P (*Helicobacter pylori* detector) капсулы с C^{14} изотопом.

Результаты: Проведенные исследования показали высокую диагностическую эффективность дыхательного C^{14} теста для первичной диагностики и контроля эффективности эрадикационной терапии в отношении НР инфекции.

Вывод: использование данного теста для контроля эффективности эрадикационной терапии является одним из оптимальных методов неинвазивной диагностики НР-инфекции.

Ключевые слова: хеликобактерная инфекция, хронический гастрит, язвенная болезнь, неинвазивная диагностика.

Summary. Purpose: determination of the diagnostic efficacy of the C^{14} respiratory test for non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection

Material and methods: In 40 patients with HP-associated diseases of the gastrointestinal tract (chronic gastritis and peptic ulcer and duodenal ulcers), HP-infections were determined by non-invasive C^{14} respiratory urease test. For this, HUBT-20P (*Helicobacter pylori* detector) capsules with the C^{14} isotope were used.

Results: Studies have shown high diagnostic efficacy of the C^{14} respiratory test for the primary diagnosis and monitoring of the effectiveness of eradication therapy in relation to HP infection.

Conclusion: the use of this test to monitor the effectiveness of eradication therapy is one of the optimal methods for non-invasive diagnosis of HP infection.

Keywords: *Helicobacter pylori* infection, chronic gastritis, peptic ulcer, non-invasive diagnosis.

В настоящее время имеются однозначные научные доказательства связи *Helicobacter pylori* (НР)-инфекции с хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, злокачественными опухолями желудка - аденокарциномой и экстранодальной В-клеточной лимфомой, что ставит диагностику инфицирования НР и выбор оптимальных схем лечения этой инфекции в ряд важнейших задач современной медицины [1, 2, 3]. В Маастрихтском консенсусе V прямо указано: Утверждение 1: НР является наиболее важным фактором риска рака желудка. Эрадикация НР является наиболее перспективной стратегией снижения заболеваемости раком желудка [9]. Огромный интерес практических врачей к НР-инфекции стимулировал появление множества различных методов ее диагностики. К ним можно отнести как инвазивные методы определения НР-инфекции гистологическими, уреазными тестами, так и представлявшими большой перспективный интерес неинвазивные дыхательные тесты. Тот же консенсус в качестве «золотого стандарта» для контроля эрадикации рекомендует дыхательный уреазный тест с меченым C^{13} углеродом. При всей информативности данная методика обладает одним ограничением. Это высокая стоимость оборудования, которая серьезно

ограничивает ее использование в практическом здравоохранении. Альтернативой данной методике является дыхательный тест с меченым C^{14} углеродом. C^{14} представляет собой радиоактивный изотоп, который является источником низкоэнергетических бета-частиц. Его использование имело ряд ограничений и подчинялось строгому контролю, поэтому данный вариант был менее распространен. Основной проблемой использования C^{14} -дыхательного теста была сложная организация работ по хранению и транспортировке радиоактивных препаратов. В последние годы в связи с появлением новых технологий, были созданы оборудования, использующие малые дозы меченого C^{14} углерода и вышеуказанные санитарные нормы были отменены. Использование микрокапсул для упаковки мочевины, меченой радиоактивным изотопом, позволило свести к минимуму трудности, связанные с хранением, утилизацией и безопасностью этого изотопа. Например, в ряде стран, в том числе в Китае, Индии и в ряде стран Европы использование данной методики не требует радиоактивного контроля [8]. В США продажа микрокапсул с мочевиной, меченой изотопами углерода, разрешена FDA наравне с обычными лекарственными

препаратами через аптечную сеть. Кроме того, стоимость оборудования и расходных материалов является вполне допустимым для бюджета практического здравоохранения. В настоящее время, данное оборудование и препараты углерода C^{14} зарегистрированы в Фармакологическом комитете Республики Узбекистан.

Цель исследования: Сравнительная оценка чувствительности и специфичности дыхательного C^{14} уреазного теста у больных с НР-ассоциированными заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь и хронический гастрит В) по сравнению с быстрым уреазным тестом (БУТ), фекальным НР тестом и серологическим тестом на НР.

Материалы и методы. Исследования проводились у 40 больных (22 мужчин и 18 женщин, средний возраст $45,5 \pm 3,6$ лет) с НР-ассоциированными заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (28 пациентов с НР-ассоциированным хроническим гастритом типа В и 12 - с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки). Верификацию диагноза проводили эзофагогастродуоденоскопией (ЭФГДС) с прицельной биопсией с последующими морфологическими исследованиями.

Диагностику НР проводили сочетанием инвазивных и неинвазивных тестов. Из инвазивных тестов мы использовали быстрый уреазный тест в биоптатах, полученных из антрального отдела желудка в процессе эндоскопического исследования (ASAN Helicobacter Test, Республика Корея). Из неинвазивных методов диагностики мы применяли определение антигена НР в сыворотке крови ИФА методом, определение антигена НР фекальным ИФА методом. Также больным выполняли определение НР инфекции неинвазивным дыхательным C^{14} уреазным тестом. Для регистрации C^{14} в выдыхаемом воздухе использовали сцинтилляционный счетчик (HUBT-20 P Helicobacter pylori detector). Больным была проведена стандартная эрадикационная терапия согласно рекомендациям V Маастрихтского консенсуса, включающая ин-

гибитор протонной помпы, амоксицилин, кларитромицин и висмута трикалия дицитрат в течение 14 дней. Контрольных исследования были проведены через 4 недели после завершения эрадикационной терапии, в течении которого пациенты воздерживались от приема антисекреторных и антибактериальных препаратов. Контрольное исследование включало определение НР вышеуказанными методами. Цифровой материал обработан методом вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение: Исследования, проведенные по оценке обсемененности слизистой оболочки желудка больных с НР-ассоциированными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки, показали, что ни один из использованных методик не обладал 100% диагностической информативностью (Табл. 1). НР при проведении БУТ в биоптатах из слизистой оболочки желудка был обнаружен у 97, 5% больных. При серологическом ИФА методе диагностики в сыворотке крови НР обнаруживался у 95% больных, а при фекальном ИФА методе - у 87, 5% больных. При проведении дыхательного C^{14} уреазного теста НР был выявлен у 97, 5% больных.

Другой, не менее важной задачей исследования была сравнительная оценка эффективности эрадикационной терапии у больных с НР ассоциированными заболеваниями. Исследования показали, что по результатам БУТ, успешная эрадикация была достигнута у 90% больных, и только у 10% больных была обнаружена продолжающаяся персистенция НР. Результаты серологического исследования показали, что данная методика не обладала никакой диагностической информативностью, и антиген к НР продолжал оставаться на исходных показателях (95%). Показатели фекального НР теста были более информативными. По его результатам выявилось, что показатель эрадикации НР составил 85%, и НР был обнаружен у 15% больных. Результаты дыхательного C^{14} уреазного теста совпадали с результатами БУТ. Показатель эрадикации НР у больных по этому тесту составил 90%, и НР было обнаружен у 10% больных.

Таблица 1. Показатели инфицированности слизистой оболочки желудка НР у больных различными методами диагностики

Метод диагностики НР	До лечения, (НР+)		После лечения (НР+)	
	Кол-во	%	Кол-во	%
Быстрый уреазный тест	39	97,5%	4	10%
Серологический метод	38	95%	38	95%
Фекальный НР тест	35	87,5%	6	15%
Дыхательный C^{14} тест	39	97,5%	4	10%

Таблица 2. Чувствительность и специфичность различных методов диагностики НР

Метод диагностики НР	Чувствительность	Специфичность
Быстрый уреазный тест	95%	95%
Серологический метод	90%	85%
Фекальный НР	85%	80%
Дыхательный C^{14} тест	95%	95%

Сравнительная оценка использованных диагностических тестов позволил определить чувствительность и специфичность к НР инфекции при первичном обследовании больных (Табл. 2). Как видно из

представленных данных при использовании БУТ, чувствительность методики составляет 95%, при такой же специфичности. При использовании сероло-

гического метода чувствительность и специфичность методики составляла 90% и 85% соответственно. Фекальный метод определения НР обладал чувствительностью 85%, при специфичности 80%. Методика дыхательного C^{14} уреазного теста показал уровень чувствительности и специфичности по 95%.

Обсуждение:

По результатам проведенного исследования можно заключить, что для первичной диагностики НР инфекции у больных с язвенной болезнью и хроническими гастритами могут быть использованы все вышеуказанные методы. Однако, при контроле эффективности эрадикационной терапии будет необходимо выбирать самые оптимальные методы диагностики.

В современной литературе нередко используется термин «золотой стандарт», в частности при оценке диагностической ценности того или иного метода диагностики НР инфекции. Однако, анализ результатов этих методов показывает, что каждому методу присуще как свои уникальные ценности, так и недостатки. Методы, используемые в этом исследовании, основаны на различных принципах обнаружения НР. Это содержание фермента «уреаза» НР, наличие бактерий НР на эпителии желудка (гистопатологическое исследование) и присутствии фрагментов ДНК бактерии НР на образцах биопсии). Исходя из предположения, что ни один тест не должен считаться золотым стандартом для диагностики инфекции НР, мы проверили сравнительную чувствительность и специфичность трех тестов, определяемому, как позитивность любых двух из трех тестов. Хорошо известно, что в повседневной практике рекомендуется комбинировать тесты, и поэтому одновременная положительность, по крайней мере, двух различных тестов может считаться диагностической для наличия НР и, следовательно, золотым стандартом для выявления инфекции НР.

В качестве метода первичной диагностики у лиц, у которых имеются показания к проведению ЭФГДС, согласно Маастрихтским протоколам, рекомендовано использование быстрого уреазного теста с получением биоптата из антрального отдела и тела желудка (**уровень доказательности: 4 и класс рекомендаций: С**) [10]. Действительно, в наших исследованиях методика БУТ показал высокую чувствительность -95% и специфичность также на уровне 95%. Методика также оправдала себя при контроле эффективности эрадикационной терапии, где уровень эрадикации НР на уровне 90% является оптимальным показателем.

По мнению многих исследователей, в частности Ferwana M. и соавторов (2015) БУТ прост в исполнении, не требует особой квалификации медицинского персонала, относительно недорогой, позволяет быстро получить ответ [6]. Несмотря на простоту и доступность биохимического метода обнаружения НР в биоптатах из слизистой оболочки желудка он имеет ряд существенных недостатков. Уреазные тесты дают представление о наличии НР только в одном участке слизистой оболочки желудка, биоптаты не годятся для последующего гистологического исследования. К существенным недостаткам, по мнению Moon S.W. (2012), следует отнести возможность

получения ложноположительных результатов. Показано, что у больных с патологией желудочно-кишечного тракта его верхние отделы заселяются грамотрицательными бактериями, из которых многие виды способны продуцировать уреазу, а наиболее часто встречающиеся у человека *Proteus vulgaris* и *Proteus mirabilis* способны расщеплять мочевины в те же сроки, что и НР [11]. Кроме того, методика является инвазивной и в ключевых положениях V Маастрихтского консенсуса указано: **подходящая стратегия лечения – test and strategy – применение неинвазивных методов диагностики и последующего лечения в случае положительных результатов** [10].

В отношении серологического определения в мировой практике существуют различные мнения. Это, прежде всего, связано с основными недостатками методики. Во-первых, методика не позволяет отличить острую текущую НР инфекцию от ранее перенесенной инфекции. Другим, основным недостатком методики является невозможность контроля проведенной эрадикационной терапии. Проведенные нами исследования действительно показали правомочность данного положения. По результатам исследования было видно, что чувствительность серологического метода при первичной диагностике составила 90%, а специфичность 85%. Для первичной диагностики НР это совсем неплохие результаты, хотя и уступали БУТ и дыхательному тесту. Однако, при контроле показателя эрадикации НР они показали нулевую чувствительность, что и было прогнозируемым. Отчет V Маастрихтского консенсуса рекомендует серологическое тестирование в качестве диагностического теста в тех случаях, когда другие тесты могут быть ложноотрицательными из-за низкой плотности бактерий, как у пациентов с кровоточащими язвами, атрофии желудка и лимфомы MALT, а также у пациентов с недавними или текущими заболеваниями [10]. Определение НР методом фекального ИФА несколько уступал по чувствительности в пределах 85% и специфичности в пределах 80% другим методам диагностики. Основные недостатки метода были связаны со сбором фекального материала для исследования и относительно высокая стоимость исследования. Также, по мнению Маева И.В. и Самсонова А.А. (2016) на результаты исследования могут повлиять низкий титр антигена к НР при слабой обсемененности желудка НР инфекцией.

В отношении дыхательных уреазных тестов, согласно Маастрихтским и Киотским протоколам преимущество отдается дыхательному C^{13} тесту [9]. Однако в последних консенсусных отчетах не исключается использование C^{14} дыхательного теста [10]. Действительно, проведенные нами исследования показали, что C^{14} тест выявлял НР инфекцию в 97,5% случаев. По чувствительности (95%) и специфичности (95%) он был сопоставим с инвазивным БУТ. По сравнительному анализу имеющейся мировой литературы, в частности Ferwana M. и Abdulmajeed I. (2015) дыхательный C^{13} тест обладает аналогичными показателями чувствительности и специфичности [6]. На уреазной активности НР основаны радионуклидные методы диагностики инфекции (неинвазивные и кос-

венные) - это уреазные дыхательные тесты с мочевиной, меченной изотопами C^{13} и C^{14} [7]. В 1987 г. D. Graham и соавт. [5] опубликовали данные о первом методе, с использованием меченной C^{13} мочевиной, для определения НР в СОЖ.

Как известно классический C^{13} дыхательный тест использует масс-спектрофотометрию и жидкостный сцинтиллятор, которые являются дорогостоящим оборудованием и доступны только в нескольких центрах. Оборудование C^{14} теста, с другой стороны, состоит из двух сцинтирографов Гейгера-Мюллера, что является более дешевым и удобным, а результаты доступны в течение всего лишь 30 минут, что делает его привлекательной альтернативой для центров, которые не могут позволить себе классический C^{13} дыхательным тестом.

Углерод-13 является нерадиоактивным изотопом, но C^{13} дыхательный тест более дорогой, поскольку требует масс-спектрометрии. C^{14} имеет физический период полураспада около 5000 лет, что ставит вопрос о рисках радиационного облучения. Поскольку почти весь поглощенный изотоп быстро выводится с мочой или дыханием в течение следующих 72 часов, и используется только небольшое количество изотопа, тест фактически влечет за собой низкую радиационную нагрузку, и на самом деле доза меньше

естественного фонового излучения за один день. Дебаты о безопасности возобновились только вокруг дозы облучения, получаемой от C^{14} дыхательного теста. С другой стороны, C^{13} дыхательный тест содержит более чем в 30000 раз больше мочевины, чем C^{14} дыхательный тест, и безопасность этого количества мочевины также вызывает сомнения. По этой причине в 1997 году Комиссия по ядерному регулированию разрешила *in vivo* диагностическое использование капсул, содержащих 1 рCi ^{14}C -мочевины. Соответственным образом в заключительном V Маастрихтском консенсусе было указано, что при неинвазивной диагностике НР наряду с C^{13} тестом можно также использовать C^{14} дыхательный тест.

В заключение, по результатам проведенного исследования можно сказать, что по сравнительной чувствительности и специфичности дыхательный C^{14} уреазный тест превосходит серологические и фекальные ИФА тесты и сопоставим с инвазивным БУТ тестом. Благодаря преимуществам простоты, очень низкого уровня радиационного воздействия, короткого времени тестирования и низкой стоимости, мы можем рекомендуем этот тест как для первичной диагностики НР инфекции, так и контроля эрадикационной терапии.

Литература:

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori* // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.- 256 с.
2. Chen H.N., Wang Z., Li X. et al. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. // *Gastric Cancer*.- 2016.- Vol.19.- С.166-175.
3. Gisbert J.P. *Helicobacter pylori*-related diseases. *Gastroenterol.* // *Hepatol.*- 2016.- Vol.39, Suppl.1.- P.36-46.
4. Gisbert J.P., Pajares J.M. Review article: ^{13}C -urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection-a critical review. // *Aliment. Pharmacol. Ther.*- 2004.- Vol.20.- P.1001-1017.
5. Graham D.Y., Lee Y.C., Wu M.S. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicinebased evidence. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*- 2014.- Vol.12.- С.177-186.
6. Ferwana M., Abdulmajeed I., Alhajahmed A. et al. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: metaanalysis. // *World. J. Gastroenterol.*- 2015.- Vol.21.- С.1305 -1314.
7. Leodolter A., Domínguez-Muñoz J.E., von Arnim U. et al. Validity of a modified ^{13}C -urea breath test for preandposttreatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the routine clinical setting. // *Am. J. Gastroenterol.*- 1999.- Vol.94.- P.2100 -2104.
8. Liu W.Z., Xie Y., Cheng H. et al. Fourth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. // *J. Dig. Dis.*- 2013.- Vol.14.- P.211-221.
9. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori*infection - the Maas-tricht IV // *Florence Consensus Report. Gut.*-2012.- Vol.61(5).- P.646-664.
10. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maas-tricht V // *Florence Consensus Report. Gut.*- 2017.- Vol.66(1).- P.6-30.
11. Moon S.W., Kim T.H. et al. United rapid urease test is superior than separate test in detecting *Helicobacter pylori* at the gastric antrum and body specimens. // *Clin. Endosc.*- 2012.- Vol.45.- P.392-396.