

ХЕЛИК-ТЕСТ - НЕИНВАЗИВНЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗА

Санкт-Петербургская Государственная Педиатрическая медицинская академия

Хронические заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки в большинстве случаев ассоциированы с этиопатогенной ролью *Helicobacter pylori* (HP) [1,12]. Основные методы диагностики HP-инфекции: бактериологический, гистологический, биохимический (уреазный тест) сопряжены с эндоскопическим исследованием и взятием биоптата, то есть, являются инвазивными и неприемлемы для частого повторного использования у больного. Для динамического наблюдения за пациентом и контроля за эффективностью терапии необходимы более простые и удобные, неинвазивные методы. Этим требованиям отвечают дыхательные тесты, в основе которых - определение продуктов гидролиза мочевины в выдыхаемом воздухе. За рубежом распространены методы определения изотопов углерода ^{14}C и ^{13}C в выдыхаемом CO_2 после приема меченой ими мочевины [7,8,10]. Чувствительность этих методов достигает 96-99 %, а специфичность - 98 % [7,10]. Однако, использование ^{14}C в детской практике ограничено ввиду его радиоактивности, а определение ^{13}C в выдыхаемом воздухе возможно лишь с помощью высокочувствительного дорогостоящего масс-спектрометра [1]. В отечественной практике в последние годы нашел применение "Аэротест", основанный на регистрации фоновой концентрации аммиака в воздухе ротовой полости с помощью индикаторных трубок, заполненных селективным хемосорбентом [4,11,13]. Сравнение его результатов с данными серологического и гистологического исследований показало довольно низкую чувствительность - около 50 % особенно у детей [2].

По аналогии с дыхательными углеродными тестами с меченой мочевиной, нами разработан ХЕЛИК-тест, в основе которого - оценка прироста концентрации аммиака в воздухе ротовой полости после приема пациентом мочевины нормального изотопного состава $^{12}\text{C} \text{ } ^{14}\text{N}_2 \text{ } ^{16}\text{O}$ [3]. Принятая мочевина, при наличии в желудке HP, разлагается уреазой, вызывая усиленное образование аммиака и нарастание его концентрации в выдыхаемом воздухе. Это фиксируется с помощью индикаторных трубок.

Сначала у каждого пациента натошак измеряется фоновая концентрация аммиака в воздухе ротовой полости. Для этого стеклянную индикаторную трубку, заполненную селективным хемосорбентом, прокачивается с помощью аспиратора 2 литра воздуха из ротовой полости пациента. Затем обследуемый принимает 500 мг мочевины указанного состава в 15-20 мл дистиллированной воды. Через 2 минуты после приема мочевины в течение 10 минут повторно оценивают концентрацию аммиака в воздухе ротовой полости аналогичным образом. Оценка проводится по нарастанию длины окрашенного столбика в индикаторной трубке после приема мочевины, 1 мм длины столбика равен $0,3 \text{ мг/м}^3$.

С целью отработки диагностических критериев, а также оценки чувствительности и специфичности метода, нами обследовано 224 ребенка в возрасте от 5 до 16 лет, среди которых у 203 выявлены различные формы гастродуоденальной патологии, а 21 составил контрольную группу, где не выявлено клинических и эндоскопических признаков поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Среди 203 больных детей у 56 эндоскопически подтвержден очаговый антральный гастрит, у 50 - распространенный поверхностный гастрит, у 47 - нодулярный гастрит, у 34 - эрозивный гастрит или дуоденит, у 16 - язва луковицы двенадцатиперстной кишки. С целью диагностики HP-инфекции всем обследованным проводилась биопсия из антрального отдела желудка с исследованием уреазной активности в биоптате ("Де-Нол Тест", фирма "Яманучи Юроп Б.В."), у 86 больных проводилась также гистологическое исследование (окраска гематоксилин-эозином, азуром).

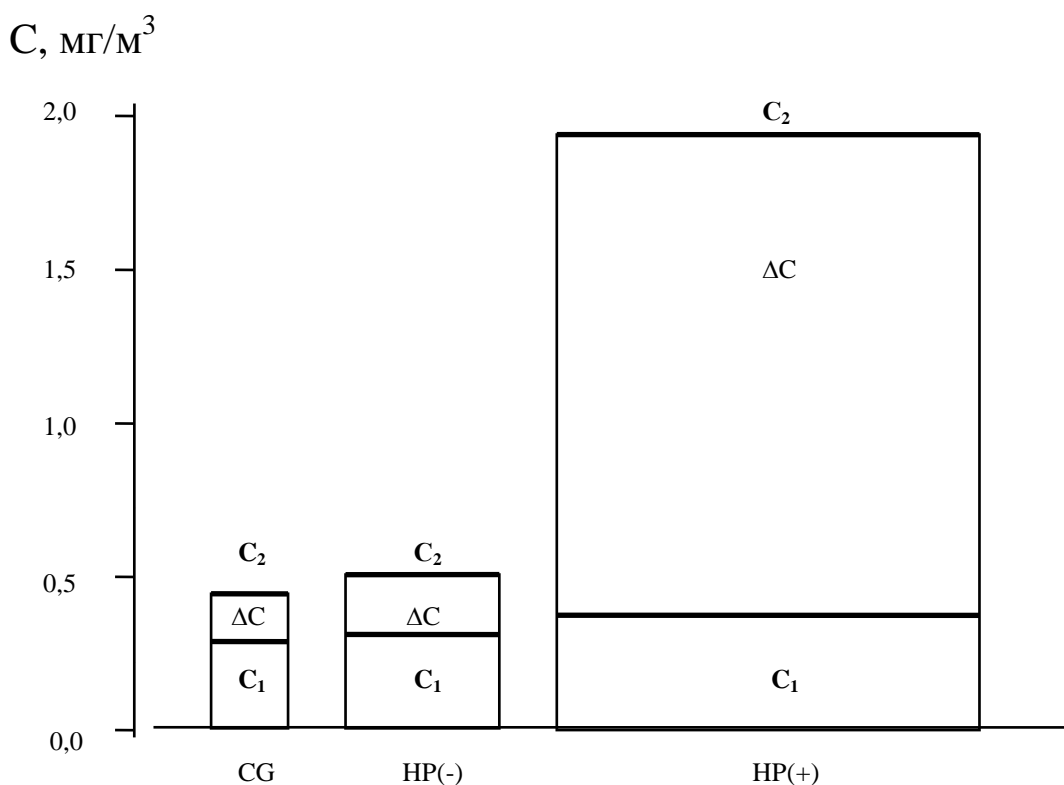


Рис. 1. Средняя концентрация аммиака в воздухе ротовой полости обследуемых детей, где CG - контрольная группа (n=21 человек), HP(-) - группа HP-

отрицательных больных (n=46 человек), НР(+) - группа НР-положительных больных (n=157 человек), C_1 - средняя концентрация до приема мочевины, C_2 - средняя концентрация после приема мочевины, ΔC - средняя величина прироста концентрации после приема мочевины.

Среди детей контрольной группы лишь 1 ребенок (4,7 %) оказался НР-инфицирован. В группе больных с очаговым антральным гастритом НР обнаружен у 59 % обследованных, при распространенном поверхностном гастрите - у 78 %, при нодулярном антральном гастрите - у 92,5 %, при эрозивном - у 97,1 %. НР выявлен у всех обследованных больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. В целом, 78,3 % больных с хронической гастродуоденальной патологией были НР-инфицированы. У детей контрольной группы фоновая концентрация аммиака в воздухе ротовой полости (C_1) в среднем была равна $(0,34 \pm 0,12)$ мг/м³ (рис. 1.), после приема мочевины концентрация аммиака (C_2) в среднем составила $(0,44 \pm 0,18)$ мг/м³ при среднем приросте концентрации (ΔC) равном $(0,09 \pm 0,02)$ мг/м³.

У не инфицированных НР больных с различными вариантами хронического гастрита фоновая концентрация аммиака в воздухе ротовой полости (C_1) в среднем составила $(0,36 \pm 0,18)$ мг/м³. После приема мочевины средняя величина C_2 составила $(0,54 \pm 0,21)$ мг/м³, а средний прирост концентрации (ΔC) - $(0,18 \pm 0,07)$ мг/м³, что мало отличается от показателей контрольной группы ($P > 0,1$). Обращает внимание, что у 21,7 % НР-негативных больных фоновый уровень аммиака (C_1) превышал 0,5 мг/м³, границу нормы согласно критериям "Аэротест" у детей [2].

Анализ индивидуальных значений концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе больных хроническим гастритом и язвенной болезнью средняя исходная концентрация аммиака в воздухе ротовой полости C_1 составила $(0,47 \pm 0,18)$ мг/м³, что мало отличается от показателей контрольной группы НР-негативных больных ($P > 0,1$). У большинства НР-положительных больных (57 %) фоновая концентрация аммиака полости C_1 не превышала 0,5 мг/м³, то есть соответствовала норме по критериям оценки "Аэротест" [2]. У 30 % больных она составила 0,6 мг/м³, то есть была на границе норматива. После приема мочевины у всех НР-положительных больных отмечалось существенное нарастание концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе (C_2), которое составило в среднем $(1,71 \pm 0,32)$ мг/м³ при среднем приросте концентрации (ΔC), равном $(1,20 \pm 0,28)$ мг/м³, что многократно превышает показатели неинфицированных НР пациентов. Таким образом, именно прирост концентрации аммиака в воздухе ротовой полости и ее абсолютные значения после приема мочевины могут служить достоверными критериями инфицированности НР.

При сопоставлении с другими методами диагностики хеликобактериоза: гистологическим и уреазным тестом, ХЕЛИК-тест оказался весьма информативным - его чувствительность составила 97 %, а специфичность - 96 %.

Сопоставление фоновых (C_1) и нагрузочных концентраций (C_2) аммиака у каждого больного не выявило какой-либо зависимости величины нагрузочных показателей от исходных. Корреляция между ними отсутствовала.

Для оценки кинетической зависимости и скорости нарастания концентрации аммиака в воздухе ротовой полости после приема мочевины мы изучили профили кинетических кривых, построенных по результатам измерений концентрации аммиака в течение 20 минут со сменой индикаторных трубок каждые 3 минуты у 26 пациентов. У большинства больных нарастание концентрации аммиака отмечается уже со 2-3 минуты после приема мочевины, достигая максимума к 6-10 минуте и снижаясь до фонового уровня к 15-20 минуте (рис. 2). Руководствуясь этими результатами, при проведении ХЕЛИК-теста рекомендуется измерять концентрацию аммиака в выдыхаемом воздухе со 2 по 12 минуты после приема мочевины.

C , мг/м³

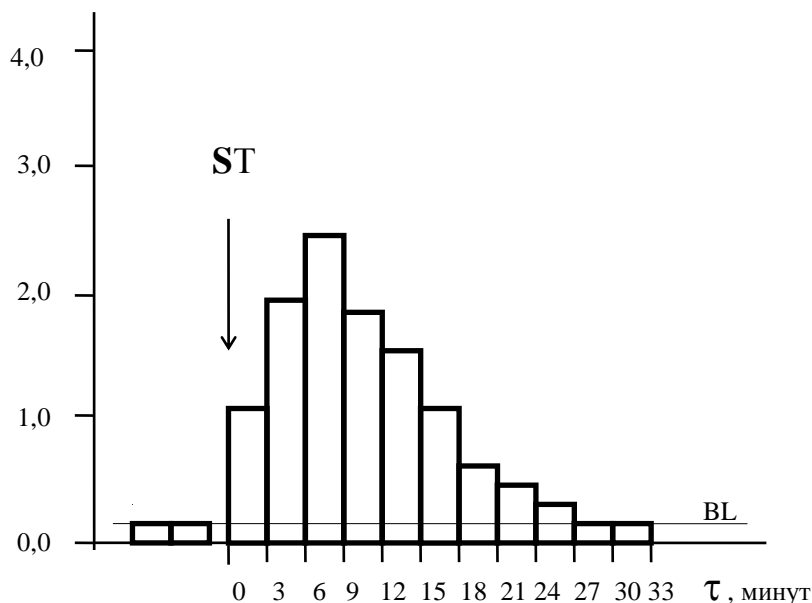


Рис. 2. Изменение содержания аммиака в воздухе ротовой полости у НР-положительного больного после приема 500 мг мочевины, где

C - средневзвешенная концентрация аммиака за 3 минуты пробоотбора, VL - базальный уровень, ST - момент завершения приема мочевины.

Степень нарастания концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе зависит и от дозы принятой мочевины чем больше доза, тем больше нарастание. Для оценки этой зависимости проведены повторные исследования у одних и тех же пациентов-добровольцев с повторным приемом 200 мг, 500 мг, 1 г и 2 г мочевины. Доза 500 мг оказалась той минимальной, которая давала значимое нарастание индикационного эффекта без каких-либо неприятных ощущений у больного. Повторный прием той же дозы мочевины в точности повторял профиль предыдущей кинетической кривой. Таким образом, при проведении ХЕЛИК-теста необходима точная дозировка количества мочевины - 500 мг, так как нормативы теста представлены именно для этого количества. Для исключения влияния на результаты теста других возможных факторов, в частности, пищевых, исследование проводится натощак.

Анализ результатов ХЕЛИК-теста у детей с различными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки (рис. 3.) показал, что фоновая концентрация аммиака в воздухе ротовой полости несущественно отличалась у больных разных групп и не имела достоверных отличий от контрольной группы. Средняя величина фоновой концентрации (C_1) ни в одной из групп не превысила $0,6 \text{ мг/м}^3$ и не была нормальной по критериям оценки "Аэротест" у детей. В то же время, после приема мочевины концентрация аммиака (C_2) у больных разных групп существенно различалась. Она имела достоверные отличия от здоровых при всех вариантах гастрита ($P > 0,1$), но особенно высокие показатели отмечались у детей с эрозивно-язвенным поражением желудка и двенадцатиперстной кишки. Это обусловлено количеством НР-позитивных больных в рассматриваемых группах.

Мы проанализировали также изменения показателей ХЕЛИК-теста после курса антихеликобактериозной терапии у 17 больных. Использовались разные схемы двойной, тройной и четверной терапии. Нормализация показателей ХЕЛИК-теста достигнута у 10 пациентов после двухнедельного курса тройной (Де-Нол+Трихопол+Амоксицилин) и недельного курса четверной (Омепразол+Де-Нол+Трихопол+Амоксицилин) и отсутствовала у 7 больных после двухнедельного курса двойной (Де-Нол+Трихопол) и тройной (Омепразол+Трихопол+Амоксицилин) терапии, хотя уреазный тест после курса лечения у всех обследованных пациентов становился отрицательным. Возможно, расхождение результатов ХЕЛИК-теста и уреазного теста в данном случае является следствием подавления, но не эрадикации НР-инфекции.

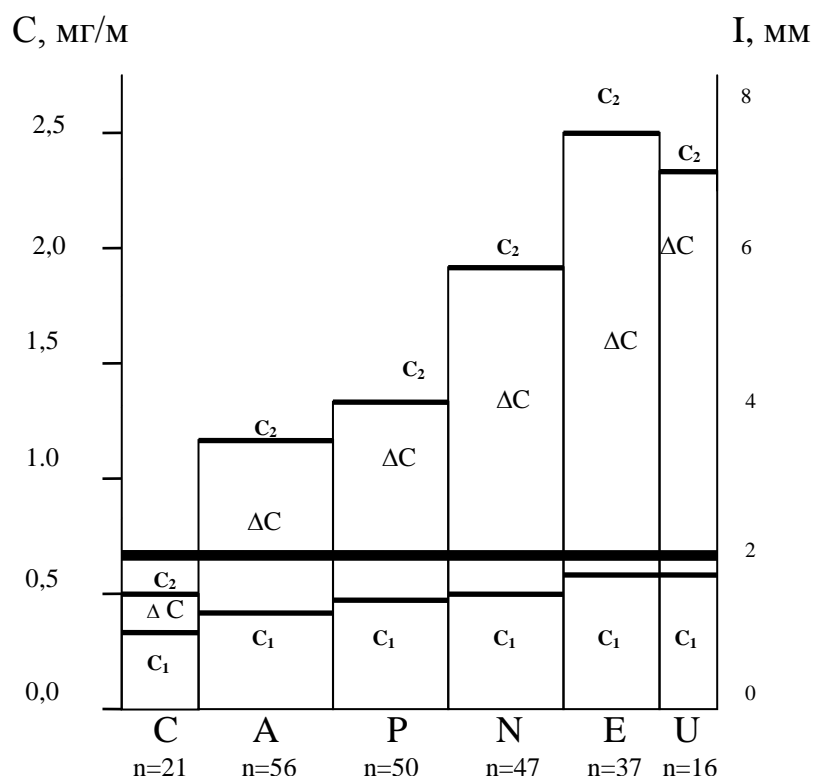


Рис. 3. Среднее значение концентрации аммиака в воздухе ротовой полости детей с гастродуоденальной патологией:

C - контрольная группа ($n=21$ человек), A - антральный гастрит ($n=56$ человек), P - распространенный гастрит ($n=50$ человек), N - нодулярный гастрит ($n=47$ человек), E - эрозивный гастрит ($n=37$ человек), U - язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки ($n=16$ человек), где c_1 - базальная концентрация, c_2 - концентрация после приема мочевины, ΔC - средний прирост концентрации после приема мочевины, \blacksquare - норматив "Аэротест" [2], I - линейный размер индикационного.

Таким образом, разработанный нами ХЕЛИК-тест является простым и информативным методом диагностики хеликобактериоза, который может быть использован как в ходе первичного обследования, так и для динамического наблюдения за больным и контроля эффективности терапии.

Проведенные нами исследования показали, что лишь кинетическая оценка концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе, позволяет судить об уреазной активности НР. Фоновый уровень аммиака в воздухе ротовой полости, который оценивается методом "Аэротест", зависит не только от наличия НР, но и от целого ряда других факторов: особенностей азотистого обмена пациента, функционального состояния его печени, активности уреазопродуцентов кишечного биоценоза. Полученные нами данные свидетельствуют о низкой чувствительности и специфичности "Аэротест" (менее 50 %), что согласуется с результатами других исследований [2]. Это ставит под сомнение целесообразность использования метода "Аэротест" в медицинской практике для диагностики хеликобактериоза.

Модификация "Аэротест" с приемом бикарбоната натрия [11] делает результат исследования более наглядным, так как бикарбонат натрия, вследствие нейтрализации соляной кислоты в желудке, приводит к сдвигу химической реакции и высвобождению уже имеющегося в желудке аммиака. Это вызывает усиление индикаторного эффекта в трубке, который, однако, строго коррелируется с исходным уровнем аммиака. В связи с тем, что исходный уровень аммиака связан не только с уреазной активностью НР, но и с рядом других факторов, тест с бикарбонатом натрия, хотя и отличается большей чувствительностью, чем обычный "Аэротест", но не является строго специфичным.

В отличие от "Аэротест", разработанный нами ХЕЛИК-тест достоверно отражает степень уреазной активности НР и не зависит от особенностей азотистого обмена пациента. Проведенные нами исследования показали, что концентрация аммиака в воздухе ротовой полости после приема мочевины не коррелирует с его исходной концентрацией. Это обусловлено тем, что привнесенная извне мочевина в течение регистрируемого короткого временного интервала может быть гидролизована только уреазой НР, то есть, о наличии НР свидетельствует именно нарастание концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе и ее абсолютные значения после приема мочевины, а не фоновая концентрация.

Высокие чувствительность (97 %) и специфичность (96 %) ХЕЛИК-теста соответствуют таковым у зарубежных дыхательных тестов [7,8,10]. Кинетика гидролиза мочевины, изученная нами по нарастанию концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе, совпадает с результатами быстрого углеродного дыхательного теста [6,9].

В отличие от зарубежных углеродных дыхательных тестов, ХЕЛИК-тест не требует использования радиоактивных или других изотопных маркеров. Метод прост, дешев, не требует специальной подготовки и дорогостоящей аппаратуры, результат оценивается непосредственно в ходе исследования, что позволяет максимально быстро назначить необходимое лечение. Простота, информативность и доступность ХЕЛИК-теста делают его весьма перспективным для широкого внедрения в медицинскую практику.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. "Хронический гастрит", Амстердам, 1993, 262 с.
2. Беляева О.И. "Эпидемиология и роль *Helicobacter pylori* в этиологической структуре верхней диспепсии у детей раннего и дошкольного возраста" - Автореф. канд. дисс., СПб, 1995, 21 с.
3. Корниенко Е.А., Милейко В.Е. "Новый метод неинвазивной диагностики хеликобактериоза" - Диагностика и лечение, Архангельск, 1996, II(12), с 31- 33.
4. Милейко В. Е., Сафонова Н.В., Жебрун А.Б. и др. "Новый метод для диагностики хеликобактериоза" - Актуальные проблемы инфекционной патологии, часть 1 : Кишечные и респираторные инфекции, СПб, 1993, с 45.
5. Сафонова Н.В., Жебрун А.Б. и др. "Гастрит, язвенная болезнь и хеликобактериоз", СПб, НИИ ЭИМ имю Пастера, 1993, 40 с.
6. Hamlet A.K., Erandsson K.I.M., Olbe L. et al. "A simpl rapid and Highly reliable capsule - based 14 C- urea Breath Test for Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection" - Scandinavian Journal of Gastroenterology, 1995, v. 30, n. 11, p. 1058-1063.
7. Klein P.D., Graham D.J. " Detection of *Campilobacter pylori* by the C-urea breath test"- in Rathbone B.J., Heatley R.V. " *Campilobacter pylori* and gastroduodenal disease", Blackwell, Oxford, 1989, p. 94-105.
8. Marshall B.J., Surveor I. "Carbon-14 urea breath test for diagnosis of *Campilobacter pylori* associated gastritis" - J. Nucl. Med., 1988, v. 29, p. 11-16.
9. Perua D.A., Pambianco D.J., Dye K.R. et al. "Microdose urea breath test offers diagnosis of *Helicobacter pylori* in 10 minutes", Am. J. Gastro., 1996, 91 (2), p. 233-238.
10. Rauws E., Royen E., Langenberg W. et al. " 14C-urea breath test in *Campilobacter pylori* gastritis" - Gut, 1989, v. 30, p. 793-803.
11. Safonova N.V. et al. " The respiratory test for detection *Helicobacteriosis*." in " *Helicobacter pylori* and the new concepts in gastro-duodenal diseases.", Abstract. book, Carles University, Prague, Chechoslovakia, 1992, p. 3.
12. Walsh J.H., Peterson W.L. " The Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in the management of Peptic Ulcer Disease", The New England Journal of Medicine, 1995, v. 333, N 15, p. 984-991.
13. Zhebrun A.B. et al. "AEROTEST for *Helicobacter pylori* diagnosis" - Acta Gastroenterologica Belgica, 1993, v. 56, p. 84.

Корниенко Елене Александровна,

192212, г. Санкт-Петербург, ул. Белградская, дом 16, к. 1, кв. 5

СПбПМА - 194100, С.-Петербург, ул. Литовская, дом 2. дом. тел. 812-1744580.

193076, г. Санкт-Петербург, Рыбацкий пр. 29, к. 1, кв. 136.

ООО "Синтана" - 193076, С.-Петербург, С-76, аб. ящ. № 40. Милейко Виктор Евгеньевич,

тел./факс (автоотв.) 812-5270362.

Рукопись представлена в редакцию в 1997 г. Статья опубликована в «Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии», № 6, 1998, с 34-37.