

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии», № 6, 1998, с 34-37.

Корниенко Е.А., Милейко В.Е.

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* (НР) [1,12]. Основные методы диагностики НР-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].

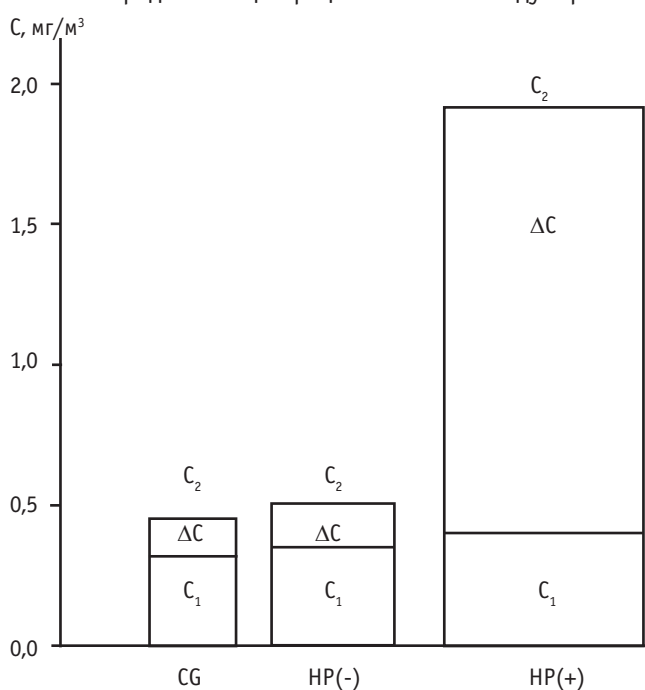
По аналогии с дыхательными углеродными тестами с меченой мочевиной, нами разработан ХЕЛИК-тест, в основе которого - оценка прироста концентрации аммиака в воздухе ротовой полости после приема пациентом мочевины нормального изотопного состава $^{12}\text{C} \text{ } ^{14}\text{N}_2 \text{ } ^{16}\text{O}$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

Сначала у каждого пациента натощак 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 НР-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 НР-отрицательных больных (n=46 человек), HP(+) - 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/м^3 (рис. 1.), после приема мочевины концентрация аммиака (C_2) в среднем составила ($0,44 \pm 0,18$) мг/м^3 при среднем приросте концентрации (ΔC) равном ($0,09 \pm 0,02$) мг/м^3 .

У не идентифицированных 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-позитивных 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-позитивных 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.

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 существенно отличалась у больных разных групп и не имела

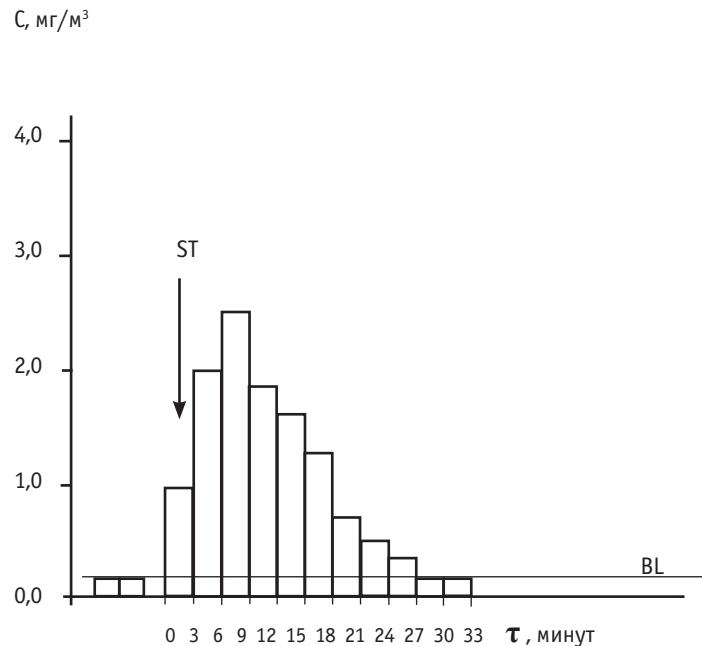


Рис. 2. Изменение содержания аммиака в воздухе ротовой полости у НР-позитивного больного после приема 500 мг мочевины, где C - средневзвешенная концентрация аммиака за 3 минуты пробоотбора, BL - базальный уровень, ST - момент завершения приема мочевины.

достоверных отличий от контрольной группы. Средняя величина фоновой концентрации (C_1) ни в одной из групп не превысила 0,6 мг/м³ 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.

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

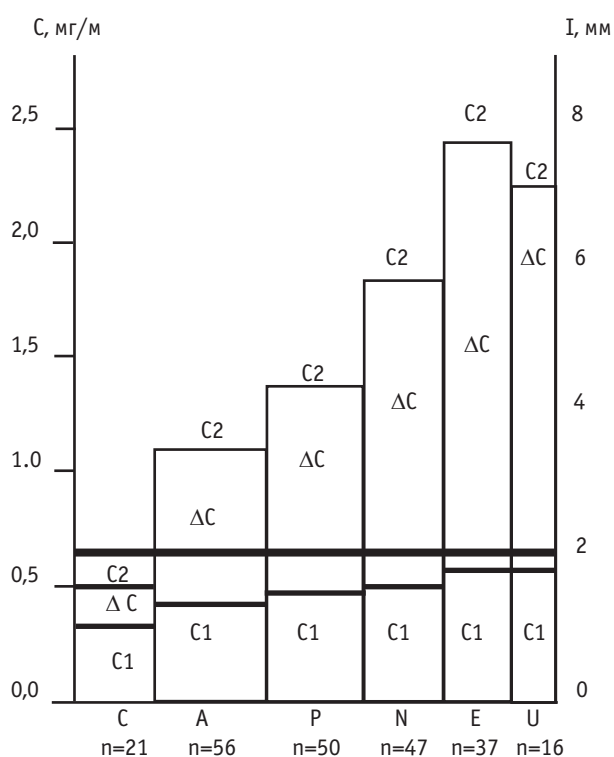


Рис. 3. Среднее значение концентрации аммиака в воздухе ротовой полости детей с гастроуденальной патологией: С - контрольная группа (n=21 человек), А - антральный гастрит (n=56 человек), Р - распространенный гастрит (n=50 человек), N - нодулярный гастрит (n=47 человек), Е - эрозивный гастрит (n=37 человек), 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, — - норматив «Аэротест» [2], I - линейный размер индикационного.

других факторов: особенностей азотистого обмена пациента, функционального состояния его печени, активности уреазопро продуцентов 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 индикационного 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 мочевины 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 Curea breath test»- in Rathbone B.J., Heatley R.V. « Campilobacter pylori and gastroduodenal disease», Blackwell, Oxford, 1989, p. 94-105.
8. Marshall B.J., Survefor 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.

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