

# О НЕИНВАЗИВНОЙ И АТРАВМАТИЧНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗА

В.Е. Милейко, ООО «Синтана СМ», mileiko@mail.ru, mileiko.info

30 лет назад австралийскими учёными Барри Маршалом (врач-ординатор на тот момент) и Робертом Уореном (пожилой патоморфолог) было сделано весьма значимое и весьма неожиданное для многих гастроэнтерологов открытие. Они в очередной раз осмелились заявить, что причиной гастрита, язвенной болезни и рака желудка, как теперь достоверно установлено, является бактерия *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori* (НР) это современное название бактерии. На момент открытия сделавшего Б. Маршала и И. Уорена Нобелевскими лауреатами бактерия классифицировалась *Campilobacter pylori* и относилась к сапрофитам, живущим в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ВО ЖКТ). Почти до 1993 года употреблялось это название, а рода *Helicobacter* «де юре» не существовало.

Укоренившиеся в научном мире и медицинской среде на тот момент представления о том, что причиной большинства гастроудоденальных патологий ВО ЖКТ являются стресс, повышенная кислотность и злоупотребление специями, к всеобщему удивлению оказалось ошибочным. Эти не только ошибочные, но и вредные представления были «доказаны» экспериментально и «обоснованы» теоретически. Одна беда: пациентов не проверяли на инфицированность извитыми формами бактерий НР, они же *Campilobacter pylori*. Подобных бактерий обладающих высокой уреазной активностью в желудках кошек, собак, свиней и людей водилось предостаточно. Биохимики успешно выделяли из них кристаллическую урезу микробного происхождения и изучали свойства этой уреазы, её участие в биохимических реакциях и её токсические свойства (уреазы при попадании в кровь - яд для тепловых и в особенности млекопитающих). Обсемененность человеческой популяции этими бактериями была настолько велика, а их влияние на здоровье индивидуума столь деликатно, что их ведущая роль в возникновении группы патологий оставалась за пределами восприятия научного сообщества. Таким образом, хроническая инфекция успешно была признана безобидным сапрофитом, способствующим формированию слоя ошелачивающей слизи, которая препятствует пагубному воздействию кислоты на стенки желудка, а усилия гастроэнтерологов, фармацевтов и диетологов были направлены на снижение кислотопродуцирования и «нормализацию» кислотности. Последнее в случае инвазии НР только создавало лучших для проживания патогенных микроорганизмов условий из-за купирования дезинфицирующих функций соляной кислоты вырабатываемой в желудке для пищеварения. Единственным исключением были препараты на основе висмута. Эти препараты были токсичны для бактерий в силу общей токсичности ионов висмута и, соответственно, коллоидные растворы солей висмута не только обволакивали слизистую желудка и защищали её от воздействия соляной кислоты и пищеварительных, но и убивали НР.

Следует заметить, что с момента открытия этиопатогенной роли НР прошло достаточно времени для осознания проблемы и создания современных высокоэффективных методов диагностики, терапии и контроля терапии. Во многих странах терапия хеликобактериоза увенчалась успехом.

В России всё обстоит по-другому. Как следует из материалов многочисленных работ в начале века в подростковом возрасте процент инфицированных НР в таких городах, как Уфа или Санкт-Петербург составлял 70-80%, взрослых - 40-60%. Прошло десять лет. Эти дети выросли, и теперь процент инвазии НР в следующей по возрасту группе населения составляет 70-80%. То есть за десять лет ничего не случилось. Эти подростки выросли и остались инфицированными в том же проценте. В тоже время, средний процент инвазии НР в среде подростков и детей снизился до 30-60% в зависимости от возрастной группы. Однако, в

массе ранее инфицированных тотальной терапии не проводилось, и сегодняшние половозрелые и активные члены общества в возрасте от 20 до 40 лет на настоящий момент являются резервуаром инфекции НР. Подобная ситуация, на мой взгляд, связана с тотальным непониманием проблемы обществом в целом. Отсутствие терапии хеликобактериоза, как в детском возрасте, так и в дальнейшем приведет к общеизвестным последствиям. Уже в ближайшие 10 лет мы должны будем увидеть у лиц длительно инфицированных НР онкологические заболевания и тяжелые формы язвенной болезни. При этом терапия всех уровней уже в 20% случаев фактически не эффективна, при этом резистентность к антибиотикам и вирулентность штаммов НР только растёт, а желание лечиться у пациентов только падает.

Вышеизложенные обстоятельства стимулировали меня опубликовать научную статью в историческом аспекте по ранее выполненным результатам исследований в области создания отечественной неинвазивной методики диагностики хеликобактериоза пригодной для контроля и корректировки терапии, так как эта публикация, возможно, поможет лучше осознать проблему диагностики хеликобактериоза широкому кругу лиц и, следовательно, организовать эффективную и своевременную терапию.

В этой публикации предпринята попытка подробно осветить только неинвазивный метод диагностики НР построенный на биохимической основе не связанный с применением изотопных маркеров. Этот биохимический подход построен на уникальной способности НР синтезировать большое количество высокоактивной уреазы. Данное свойство НР и используется для эффективной и селективной диагностики этого микроорганизма, так как именно оно выделяет НР из числа других бактерий, в том числе, и из числа бактерий уреазопродукторов. Уреазой называется фермент, селективно гидролизующий мочевины. Эта ферментативная реакция является классической. Ее кинетика детально изучена для ферментов различного происхождения еще в тридцатых годах прошлого века. Хорошо изучено влияние pH среды и различных ингибиторов уреазы (солей металлов, таких как висмут, серебро, золото; органических ингибиторов), как *in vitro*, так и *in vivo*.

Исходя из этого, довольно быстро удалось найти связь между инфицированностью НР и содержанием аммиака в воздухе ротовой полости пациента. В выдыхаемом через нос воздухе аммиак в существенных количествах определяется только у пациентов с язвой желудка в стадии обострения. Связь содержания аммиака с содержанием аммонийных солей в желудке подтверждалась к тому же приемом антацидов, например бикарбоната натрия питьевой соды, но наводила на мысль о зависимости от pH желудочного содержимого. Прослеживалось снижение содержания аммиака после приема алкоголя, антисептиков или терапевтического воздействия по принятым на тот момент схемам лечения. В Санкт-Петербурге уже в 1992 - 1993 году была разработана оригинальная методика, которая под названием «Аэротест» получила ограниченное распространение в качестве метода диагностики НР. По этой методике в период с 1992 года по 1996 год было обследовано не менее 25 тысяч человек с весьма удовлетворительным результатом. Попытки внедрить «Аэротест» в педиатрическую практику были неоднозначны. Именно это обстоятельство способствовало разработке нагрузочного теста, предполагающего прием пациентом раствора карбамида нормального изотопного состава, который был назван авторами-разработчиками методики ХЕЛИК-тест (ГЕЛИК-тест в версии первой публикации). Предлагаю вниманию первую статью на эту тему в оригинальном варианте рукописи направленной для публикации в журнал «Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии».

«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  $^{14}\text{C}$  и  $^{13}\text{C}$  в выдыхаемом  $\text{CO}_2$  после приема меченой ими мочевины [7,8,10]. Чувствительность этих методов достигает 96-99 %, а специфичность - 98 % [7,10]. Однако, использование  $^{14}\text{C}$  в детской практике ограничено ввиду его радиоактивности, а определение  $^{13}\text{C}$  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].

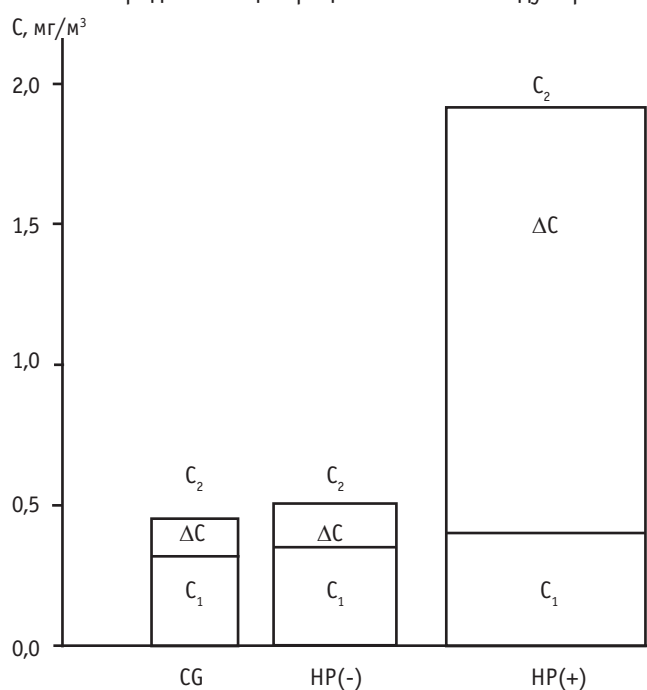
По аналогии с дыхательными углеродными тестами с меченой мочевиной, нами разработан ХЕЛИК-тест, в основе которого - оценка прироста концентрации аммиака в воздухе ротовой полости после приема пациентом мочевины нормального изотопного состава  $^{12}\text{C} \text{ } ^{14}\text{N}_2 \text{ } ^{16}\text{O}$  [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 натошак измеряется фоновая концентрация аммиака в воздухе ротовой полости. Для этого стеклянную индикаторную трубку, заполненную селективным хемосорбентом, прокачивается с помощью аспиратора 2 литрами 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,  $\Delta C$  - 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 ( $0,34 \pm 0,12$ )  $\text{мг/м}^3$  (рис. 1.), после приема мочевины концентрация аммиака ( $C_2$ ) в среднем составила ( $0,44 \pm 0,18$ )  $\text{мг/м}^3$  при среднем приросте концентрации ( $\Delta C$ ) равном ( $0,09 \pm 0,02$ )  $\text{мг/м}^3$ .

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/м<sup>3</sup>. После приема мочевины средняя величина  $C_2$  составила  $(0,54 \pm 0,21)$  мг/м<sup>3</sup>, а средний прирост концентрации ( $\Delta C$ ) -  $(0,18 \pm 0,07)$  мг/м<sup>3</sup>, 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/м<sup>3</sup>, 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/м<sup>3</sup>, 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/м<sup>3</sup>, то есть соответствовала норме по критериям оценки «Аэротест» [2]. У 30 % больных она составила 0,6 мг/м<sup>3</sup>, 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/м<sup>3</sup> при среднем приросте концентрации ( $\Delta C$ ), равном  $(1,20 \pm 0,28)$  мг/м<sup>3</sup>, 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

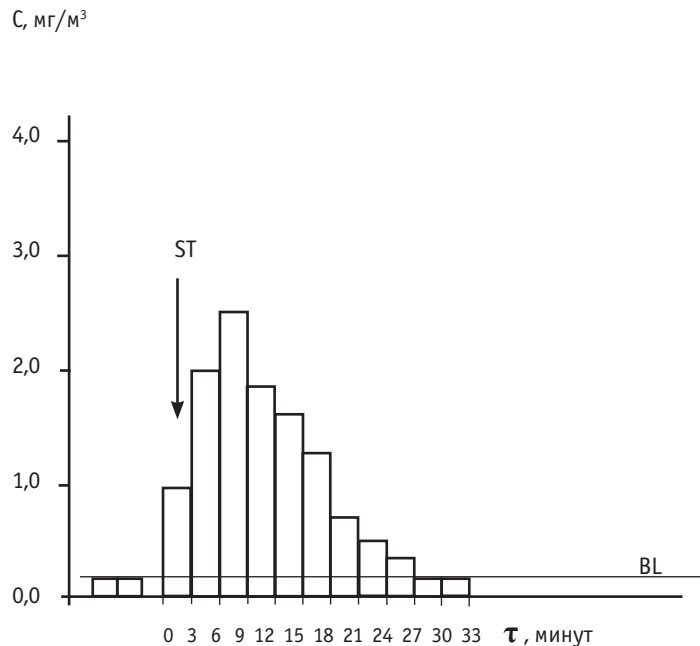


Рис. 2. Изменение содержания аммиака в воздухе ротовой полости у НР-позитивного больного после приема 500 мг мочевины, где  $C$  - средневзвешенная концентрация аммиака за 3 минуты пробоотбора, BL - базальный уровень, ST - момент завершения приема мочевины.

достоверных отличий от контрольной группы. Средняя величина фоновой концентрации ( $C_1$ ) ни в одной из групп не превысила 0,6 мг/м<sup>3</sup> 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

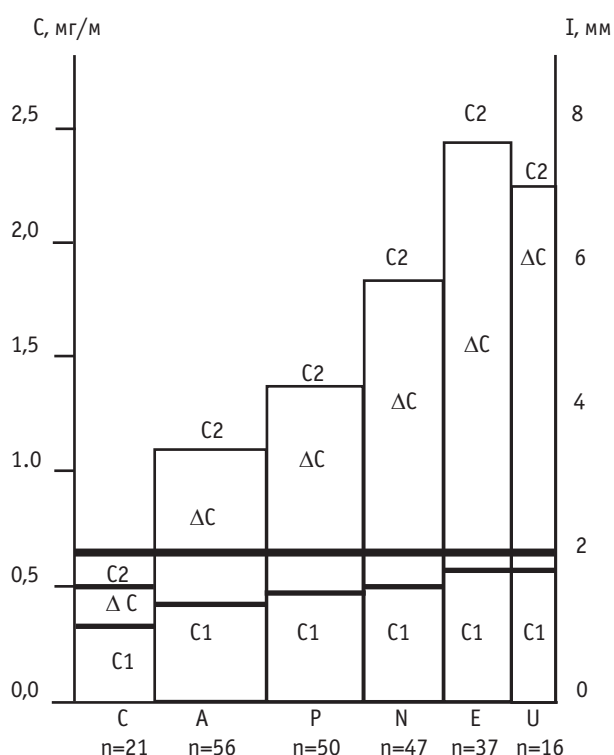


Рис. 3. Среднее значение концентрации аммиака в воздухе ротовой полости детей с гастроуденальной патологией: С - контрольная группа (n=21 человек), А - антральный гастрит (n=56 человек), Р - распространенный гастрит (n=50 человек), N - нодулярный гастрит (n=47 человек), Е - эрозивный гастрит (n=37 человек), U - язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (n=16 человек), где  $C_1$  - базальная концентрация,  $C_2$  - концентрация после приема мочевины,  $\Delta C$  - средний прирост концентрации после приема мочевины, — - норматив «Аэротест» [2], I - линейный размер индикационного.

других факторов: особенностей азотистого обмена пациента, функционального состояния его печени, активности уреазопродукторов 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 гидролизирована 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» - Афтореф. 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, Czechoslovakia, 1992, p. 3.
12. Walsh J.H., Peterson W.L. «The Treatment of Helicobacter pylori Infection in the management of Peptic Ulcer Diseases», 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.

Описанная в статье методика  $UBT-NH_3$  (методика ХЕЛИК-тест) в различных её вариантах используется в качестве неинвазивной диагностической методики более 15-ти лет. Этот подход оценки уреазной активности по содержанию аммиака и замещенных аминов в воздухе ротовой полости (выдыхаемом воздухе), которая не требует применения изотопных маркеров. Метод позволяет оценить по содержанию аммиака не только присутствие НР в желудке (пероральный прием карбамида) или оценить его присутствие в ротовой полости (ополаскивание рта раствором карбамида), но и оценить характер терапевтического воздействия, как после, так и в ходе терапии. При этом следует отметить, что прием карбамида в капсулах, растворимых в желудке, как это делается в других  $UBT$ , для  $UBT-NH_3$  не приемлем. В случае применения именно растворов или быстрорастворимых гранул карбамида происходит быстрое воздействие на слизистую оболочку рта, пищевода или желудка, что и приводит к сиюминутному увеличению содержания аммиака в воздухе ротовой полости. Изменение содержания аммиака во времени после воздействия карбамидом  $C = Cf(t)$  описывается статистическим распределением вида  $y = (e-ax^2)x^2$ . Прирост содержания аммиака зависит от дозы принятой мочевины и места осуществления ферментативной реакции. Максимальный прирост наблюдается при высокой инфицированности ротовой полости НР и при воздействии на слизистую раствора карбамида высокой концентрации. Персистенция НР в ротовой полости можно также оценить по уреазной активности слюны, причем у некурящих это можно сделать тест-билетами на основе нетканого материала, содержащими карбамид и кислотно-основной индикатор. Для оценки содержания аммиака в газовой среде предпочтительно использовать индикаторные трубки на основе кислых кремниевых адсорбентов (кварц, силикагель) или полисорба.

В результате лечения назначенными препаратами в большинстве случаев достигается снижение уровня аммиака, измеренного при воздействии раствора карбамида на слизистую желудка. Аналогичное снижение его концентрации в ротовой полости легко достигается антисептическим воздействием на её слизистую слабым раствором перекиси водорода, например, при ополаскивании полости рта. У небольшой группы пациентов снижение уровня аммиака наступало уже в начале приема лекарств. У большинства пациентов такой эффект наступает лишь к концу терапии, но у некоторых из них (гр 0), уреазная активность через несколько недель после завершения терапии вновь восстановилась, что свидетельствовало о неудачном результате лечения. Все, у кого уреазная активность слизистой желудка не фиксировалась ни  $UBT-NH_3$ -методикой, ни традиционными методами анализа биоптата, но при этом отмечалась уреазная активность в ротовой полости, связанная с НР, оказались в этой небольшой гр 0.

Отсюда можно сделать вывод, что терапию следует проводить, как минимум, до полного подавления уреазной активности в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. При отсутствии эффекта от назначенных препаратов схему терапии следует откорректировать в сторону ее усиления, еще до завершения курса лечения.

Некоторые лекарства являются эффективными ингибиторами уреазы НР. Например, Омепразол, не только блокирует выделение соляной кислоты, но и обладает способностью подавлять уреазную активность НР *in vivo* за несколько минут. Напротив, Бисептол способен подавить активность других продуцентов уреазы, но при этом не влияет на уреазную активность НР. В этом можно убедиться, измерив уреазную активность ротовой полости по методике  $UBT-NH_3$  до и после разжевывания Омепразола или Бисептола в течение 5-10 ми-

## НОМОГРАММА

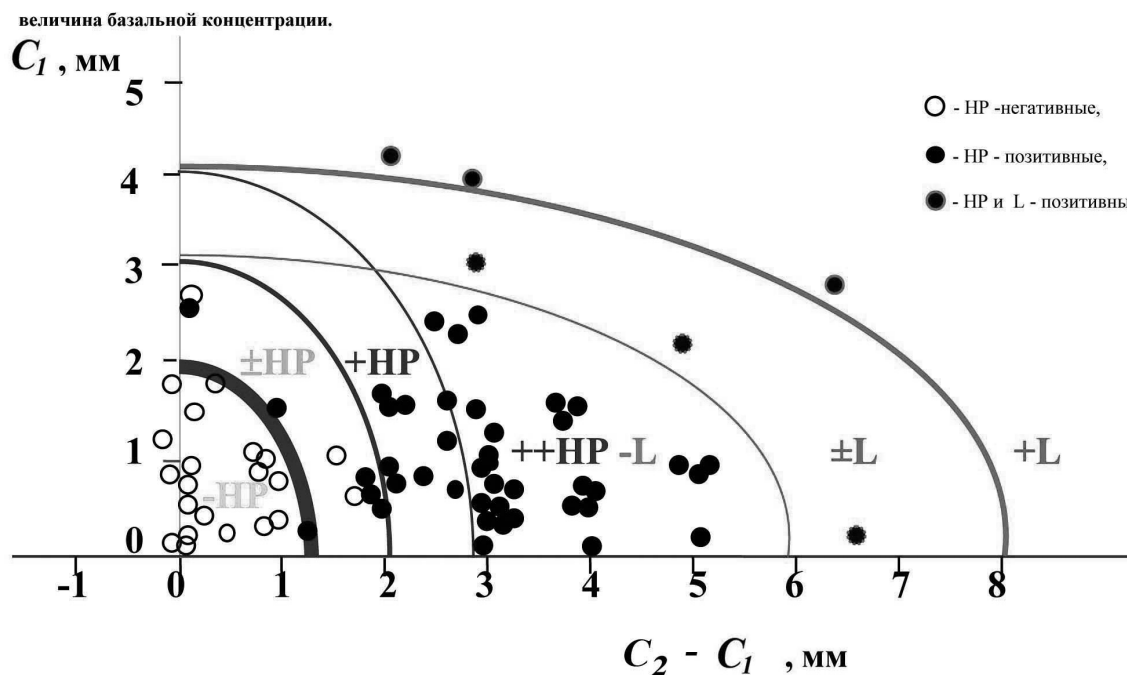


Рис. 4. Номограмма оценки инфицированности НР.

нут. Впрочем, свойства Бисептола на этот счет общеизвестны из технологии культивирования HP in vitro.

Быстрое подавление уреазной активности HP в ротовой полости Омепразолом и другими «блокаторами протонной помпы» свидетельствует о том, что она связана с персистенцией HP в ротовой полости. Дополнительным доказательством наличия HP в ротовой полости является то, что эта уреазная активность не подавляется Бисептолом или его аналогами. Дальнейшее полное устранение этой уреазной активности особенно важно для повышения эффективности терапии язвенной болезни в целом.

Усовершенствование тест-систем (индикаторных трубок) позволило предложить к эксплуатации новые модификации уреазного дыхательного теста UBT-NH3. Широко стала использоваться высокочувствительная индикаторная трубка с полимерным корпусом.

При использовании ИТ нового поколения для рутинных анализов определение C1 и C2 может быть выполнено одной индикаторной трубкой. Измерения до и после приема карбамида проводятся с двух сторон такой ИТ, так как нить, используемая в качестве ограничителей в полимерном корпусе, обеспечивает надежное закрепление адсорбента.

Таким образом, в ходе длительной работы большой группы лиц и многочисленных апробаций и внедрений была создана отечественная оригинальная высокоэффективная неинвазивная методика простая в освоении и применении. Чувствительность и селективность для данного методического подхода при использовании индикаторных трубок 000 «Синтана СМ» (сайт sintana.ru) составляет 95-96 %. Создание такой простой и надежной диагностической методики - это результат научно-исследовательской работы начатой в 1992 году в Санкт-Петербурге и проводимой неформальной группой специалистов различного профиля. В основе этой газоаналитической диагностической методики лежат патенты РФ 2091796 и 2100010 и НОУ-ХАУ по изготовлению тест систем. Её исполнение в одном из рабочих вариантов выглядит следующим образом:

1. Вставить индикаторную трубку ИТ-NH3. одним концом в шланг аспиратора (микро компрессора или медицинского шприца на 20 мл).
2. Поместить свободный конец трубки в ротовую полость обследуемого, так чтобы она находилась под углом 45° к небу, но не касалась его.
3. Прокачать через индикаторную трубку 20-25 мл воздуха (время процедуры 25-39 секунд).
4. Вынуть трубку из шланга аспиратора.
5. Измерить высоту окрашенного столба линейкой (в миллиметрах). Полученное число означает базовую концентрацию аммиака в ротовой полости (C1). Общая погрешность такого измерения 30%.

6. Дать обследуемому выпить раствор карбамида: 0,5 грамма (500 мг) карбамида в 10 мл воды. Обязательно дать пациенту запить раствор карбамида 10 мл чистой воды ( см. п. 3 Примечания).

7. Спустя  $3,0 \pm 0,2$  минуты вновь вставить трубку в шланг аспиратора тем концом, который был свободен при первом измерении. Поместить конец трубки в ротовую полость под углом 45° к небу, так, чтобы трубка не касалась его.

8. Вторично выполнить п.п. 3-5.

Полученное число означает нагрузочную концентрацию аммиака в ротовой полости в (C2).

9. Вычсть из C2 C1. Полученное число означает нагрузочную концентрацию аммиака в ротовой полости в (C). Если приростом нельзя пренебречь, то есть он более 2 мм, то инфицирование HP присутствует. Для точной оценки можно воспользоваться номограммой и выполнить п.п. 10-12 инструкции.

10. Отметить на номограмме (рис. 4) точку по вертикальной оси и точку по горизонтальной оси.

11. Отметить точку пересечения линий параллельных осей из этих точек.

12. Оценить полученный результат по номограмме: Если точка пересечения лежит вне сектора эллипсов с центром в начале координат, то инфицирование HP несомненно. Если точка пересечения лежит в секторе первого эллипса, то есть вблизи от начала координат, то отсутствие инфицирования HP несомненно.

#### Примечание:

1. В упрощенном варианте оценки можно не измерять базальную концентрацию аммиака и не выполнять пункты 4-6 и 11-13, а после пункта 3 сразу приступить к п. 7.

2. В случае высокой базальной концентрации (C1 превышает 4 мм) тест на HP считается положительным и нагрузочное измерение можно не проводить, то есть методика сводится к методике методики «АЭРОТЕСТ»). Пациента нужно обследовать и на лямблии (L) если показатели теста находятся в «красной» зоне.

3. При оценке уреазной активности ротовой полости (вариант контроля эрадикации HP в ротовой полости) ротовую полость ополаскивают указанным в п. 7 раствором карбамида и выплевывают его не проглатывая.

Методика в модифицированном варианте может использоваться в качестве прокачивающего устройства медицинский шприц на 5 или 20 мл в зависимости от конструкции индикаторной трубки и может быть рассчитана на использование непосредственно пациентом для диагностики и контроле терапии в бытовых условиях. Высокие значения C1 и C2 однозначно свидетельствуют о совместном инфицировании организма *Helicobacter pylori* и *Lambliа (Gadinella intestinales)* или персистенции HP в ротовой полости.