

Почему при атрофическом гастрите нельзя использовать ¹³С-уреазный дыхательный тест и как решить эту проблему

Атрофический гастрит (атрофия слизистой оболочки желудка) – это необратимый процесс, при котором происходит гибель клеток слизистой желудка, вырабатывающих желудочный сок и соляную кислоту. К атрофии также относится постепенное замещение клеток желудка соединительной тканью и клетками, сходными по строению с клетками слизистой оболочки кишечника.

Хронический атрофический гастрит, от которого страдает примерно треть населения [1], считается прямым предшественником рака желудка. Поздняя диагностика этого вида рака приводит к многочисленным смертельным исходам. Доказано, что *H. pylori*, присутствующая почти у 50% населения земного шара [2] является основной причиной возникновения хронического атрофического гастрита.

В недавнем обновлении (от 21.05.2021) информации о продукте *Helicobacter Test INFAI* (наиболее распространенный ¹³С-УДТ в Европе) Европейское Медицинское Агентство (ЕМА) указано, что ¹³С-УДТ нельзя использовать при проведении исследования у пациентов с подтвержденной желудочной инфекцией или атрофическим гастритом, в том числе и с *HP*-ассоциированным, а так же у пациентов с подозрением на эти состояния, так как это может искажать результаты исследования [3]. Возникает противоречие: если с помощью данного теста диагностируют *H. pylori*, то почему европейские ученые не рекомендуют использовать его при атрофическом гастрите – прямом и опасном последствии жизнедеятельности данной бактерии в желудке?

В отдельных случаях при атрофическом гастрите, ¹³С-уреазный дыхательный тест может давать ложноположительные результаты, поэтому для подтверждения наличия или отсутствия *Helicobacter pylori* требуются другие методы диагностики [4].

Согласно исследованиям, в которых проводилось сравнение инвазивных методов диагностики с ¹³С-УДТ, при умеренной и выраженной атрофии слизистой оболочки желудка ¹³С-УДТ выдает больше ошибочных результатов, чем истинных. И даже при слабо выраженной атрофии доля правильных результатов снижается в 3,5 раза по сравнению с диагностикой на фоне отсутствия атрофии (70,7% при отсутствии атрофии и 18% при слабой) [5]. Исследователи пробовали решить эту проблему с использованием лимонной кислоты различных дозировок при проведении тестирования, однако это не помогло: ложноположительные результаты среди пациентов с атрофическим гастритом и метаплазией желудка все равно встречались часто [6]. Данные зарубежных исследований в принципе говорят об отсутствии единого мнения на счет того, нужно ли пациенту принимать сок цитрусовых или лимонную кислоту во время процедуры [7]. Таким образом, низкая чувствительность ¹³С-УДТ в группе пациентов с хроническим атрофическим гастритом ограничивает применимость данного теста для диагностики инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с данной патологией [8].

Всё это ставит под сомнение возможность использования ¹³С-УДТ в качестве первичного метода диагностики. Как уже было сказано, атрофический гастрит встречается у трети населения. Без проведения ФЭГДС со взятием биопсии слизистой желудка на первичном приеме врач не может определить, есть ли у случайного пациента с характерными жалобами атрофический гастрит или нет. Назначение ¹³С-УДТ может привести к неправильной диагностике и, соответственно, неправильному лечению. Следовательно, данный дыхательный тест окажется для него бесполезной тратой времени и средств и в конечном итоге – здоровья. Более того, следуя логике

Европейского Медицинского Агентства (ЕМА), ^{13}C -УДТ нельзя назначать больным с атрофическим гастритом даже после лечения хеликобактериоза, т.к. атрофические изменения слизистой могут сохраняться и после успешно проведенной эрадикационной терапии.

Почему с ^{13}C -УДТ возникают подобные сложности?

В основе ^{13}C -УДТ биохимическая реакция – гидролиз мочевины ферментом уреазой, выделяемой *Helicobacter pylori*. В качестве нагрузочного раствора используется мочевина, меченая углеродным изотопом ^{13}C . В желудке пациента, инфицированного *Helicobacter pylori*, уреазы разлагает поступившую с нагрузочным раствором мочевины на углекислый газ и воду. Молекулы образовавшегося углекислого газа содержат в себе меченые атомы углерода – ^{13}C . Углекислый газ всасывается из желудка в кровоток, откуда попадает в нижние отделы легких, скапливаясь в альвеолах, а после этого – в выдыхаемый пациентом воздух, где и фиксируется повышенное содержание меченых атомов ^{13}C .

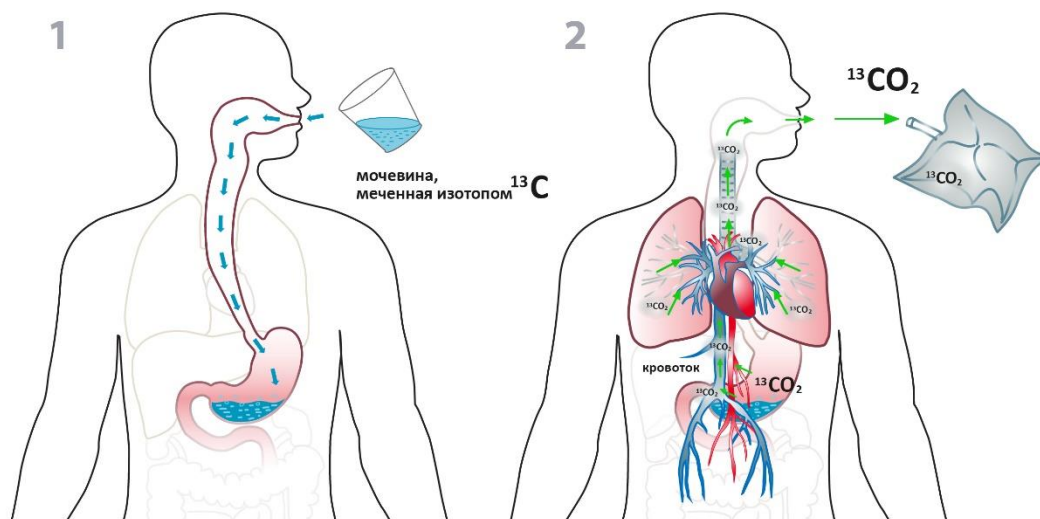
При отсутствии в желудке *H. pylori* отсутствует и фермент уреазы, реакция не происходит и ^{13}C -мочевина в неизменном виде всасывается в кровь и выделяется из организма почками через несколько часов, а в выдыхаемом воздухе обнаруживается обычное, не повышенное содержание меченых атомов ^{13}C .

Проведение ^{13}C -УДТ

У пациента отбираются дыхательные пробы в специальные пакеты: до и после приема нагрузочного раствора мочевины. Отбор первой дыхательной пробы производят до приема нагрузочного раствора. Для приготовления нагрузочного раствора медицинский работник использует мочевины, меченую углеродным изотопом ^{13}C . Далее пациент принимает этот нагрузочный раствор. Через 10-30 минут у пациента отбирают последующую пробу, уже в другой пакет.

Сложность отбора состоит в том, что углекислый газ, образовавшийся в результате гидролиза принятой мочевины и содержащий в себе меченые атомы углерода, собирается глубоко в альвеолах, в связи с чем, чтобы собрать в специальный пакет именно альвеолярный воздух, пациент должен совершить очень глубокий выдох. В противном случае, в забранную пробу попадет воздух из ротовой полости, гортани и трахеи, что может привести к ложно-отрицательному результату теста.

¹³C уреазный дыхательный тест



После отбора проб пакеты отправляют в стороннюю лабораторию для исследования на спектрометре. Для интерпретации результатов при проведении дыхательного теста-¹³C измеряют показатель δ — относительную разницу между отношением атомов ¹³C/¹²C в выдохе. Результат теста считается положительным при $\geq 4,0\text{‰}$; отрицательным — при $\leq 3,0\text{‰}$; промежуточным (пороговым) — при δ от $3,0\text{‰}$ до $4,0\text{‰}$. При пороговом значении необходимо проведение повторного исследования.

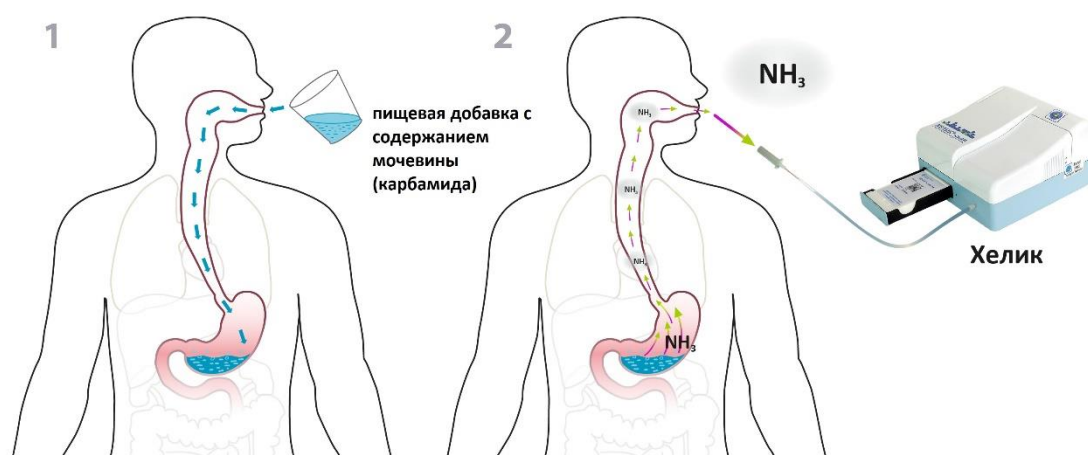
Специфичность метода составляет от 83% до 93–100%, чувствительность — от 84% до 95–100%, точность — от 94,8% до 100% [9]. При этом, ¹³C-УДТ может быть точным методом диагностики только при строгом соблюдении протоколов исследования [10]. Однако на данный момент единой методики для проведения ¹³C-УДТ пока не разработано [11].

ХЕЛИК-тест

В случае с ¹³C-УДТ углекислый газ с мечеными атомами углерода попадает в кровоток, а затем в выдыхаемый воздух, используемый для отбора проб. Что касается аммиака, биомаркера в ХЕЛИК-тесте, то он выводится с помощью другого механизма — из желудка, в котором происходит химическая реакция, через пищевод аммиак поступает непосредственно в ротовую полость, откуда, при помощи выдоха пациента в мундштук, и производится отбор проб [12]. Как и в случае с ¹³C-УДТ, метод основан на сравнении аналитического сигнала, получаемого до и после реакции эндогенной уреазы с принимаемой нагрузкой.

В процессе проведения процедуры пациент должен находиться в состоянии покоя. Тест-набор включает мочевины для приготовления нагрузочного раствора, индикаторную трубку и мундштук. Медицинский работник подсоединяет к аппарату — ХЕЛИК-скану — индикаторную трубку и мундштук.

Тест ХЕЛИК® с индикаторной трубкой



Перед обследованием заранее минимизируются все посторонние факторы, которые влияют на результат обследования. У пациента отбирают первую, базальную, пробу воздуха, позволяющую определить уровень аммиака, свойственный данному человеку в его текущем состоянии, до воздействия нагрузки. Вторая же проба позволяет оценить отклик на реакцию ферментативного гидролиза мочевины, которая запускается под воздействием уреазы *Helicobacter pylori*, если она присутствует в желудочном эпителии. Аммиак, выделяемый в ходе реакции, поступает в индикаторную трубку и изменяет цвет индикаторной композиции трубки. Фотометрическая система считывает изменение окраски, и программа выводит интерпретированный результат на экран непосредственно в процессе самой процедуры.

Чувствительность теста составляет 95%, а специфичность – 92% [13].

Сравнение ХЕЛИК-теста и ^{13}C -УДТ

Мы предлагаем сравнить эти два теста, поскольку, несмотря на всю их схожесть, существуют различия, а именно противопоказания к ^{13}C -УДТ, на которые необходимо обратить внимание. Но обо всем последовательно.

Итак, в основе ^{13}C -УДТ и ХЕЛИК-теста лежит общий принцип, одинаковая биохимическая реакция – гидролиз мочевины ферментом уреазой, выделяемой *Helicobacter pylori*, с образованием углекислого газа и газообразного аммиака. У пациента отбираются дыхательные пробы: до и после приема нагрузочного раствора мочевины. Для ХЕЛИК-теста в качестве определяемого в выдохе вещества используют образующийся газ аммиак, а для ^{13}C -теста – углекислый газ, молекулы которого содержат изотоп углерода ^{13}C .

Сравнительные характеристики двух тестов

Оба теста проводят в медицинских учреждениях. Для удобства поместим сравнительные характеристики в единую таблицу со ссылками на источники.

Тест	^{13}C -УДТ	ХЕЛИК-тест
Критерий		
Точность	Чувствительность: 93%, Специфичность: 95%.	Чувствительность: 95%, Специфичность: 92%
Подготовка	Исследование проводится натощак.	Исследование проводится натощак. Нельзя есть бобовые и

		употреблять крепкий алкоголь за 3 дня до исследования. Перед исследованием нельзя курить. Перед исследованием необходимо почистить зубы.
Противопоказания и факторы, влияющие на результат теста	Детский возраст до 5 лет. Эрадикационная терапия: прием антибиотиков и ИПП за 2 недели до исследования. ФГДС с биопсией ранее чем за 2 часа до ^{13}C -УДТ, проведение аналогичного ^{13}C -УДТ минимум за 24 часа до второй процедуры [9]. Язва желудка, кишечная инфекция, атрофический гастрит [3].	Эрадикационная терапия: прием антибиотиков и ИПП за две недели до исследования. ОРВИ. Значительное количество кариозных зубов.
Получение результата	От 3 дней, не считая день отбора пробы. Как правило, привлекается сторонняя лаборатория, в которую осуществляется транспортировка пакетов с отобранными пробами.	Сразу после исследования.
Удобство	Процедура занимает минимум 40 минут. Необходимо выпить раствор лимонной кислоты или сок цитрусовых, что может быть болезненным для пациентов с заболеваниями желудка.	Процедура занимает 15 минут, комфортна и безболезненна. Мочевина не имеет вкуса, нагрузочный раствор легко переносится пациентами, в том числе и с язвенной болезнью.
Цена	От 2200 рублей	От 700 рублей.

Среди противопоказаний и факторов, влияющих на результат теста ^{13}C , присутствует атрофический гастрит. И поскольку данное заболевание присутствует у трети населения земли, для ^{13}C -УДТ становится невозможным обеспечить точную диагностику многим людям.

Но это не значит, что неинвазивные дыхательные тесты становятся недоступными для такой широкой группы пациентов.

ХЕЛИК-тест – альтернатива ^{13}C -УДТ. Атрофический гастрит не является противопоказанием к проведению данного теста и никак не влияет на его точность. ХЕЛИК-тест имеет высокие показатели чувствительности и специфичности (95% и 92% соответственно [14]), отработанную, единую процедуру тестирования с удобной системой отбора проб.

Преимущества ХЕЛИК-теста позволяют врачу назначать этот быстрый, эффективный и точный способ диагностики *Helicobacter pylori* на первичном приеме пациентам, в том числе с атрофическим гастритом. Многолетнее использование теста в лечебных учреждениях, как в России, так и за рубежом, говорит о доверии врачей и медицинского персонала к этому методу, а высокие чувствительность и специфичность – о том, что это доверие заслужено и оправдано.

Источники

1. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84896396977&origin=inward&txGid=ef2c86a6c5eb7f2e49a18d1ddfd25b2a>
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563275/>
3. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/helicobacter-test-infai>

4. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/helicobacter-test-infai-epar-product-information_en.pdf
5. https://www.hpylori.or.kr/pdf/2014_12/38.pdf
6. https://www.gutnliver.org/journal/download_pdf.php?doi=10.5009/gnl18398
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10468681>
8. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1590865800805162?via%3Dihub>
9. <http://www.isocarb.ru/docs/manual.pdf>
10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22967123/>
11. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2004.02203.x>
12. <https://patentimages.storage.googleapis.com/39/c6/7d/be1317f8218023/US4830010.pdf>
13. <https://cyberleninka.ru/article/n/model-transporta-ammiaka-iz-zheludka-v-rotovuyu-polost-pri-gidrolize-karbamida-v-prisutstvii-gastralnoy-ureazy>
14. <https://cyberleninka.ru/article/n/ammiak-kak-gazoobraznyy-biomarker-infektsii-helicobacter-pylori/viewer>