

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Р.Г. ПЛАВНИК

**^{13}C -УРЕАЗНЫЙ
ДЫХАТЕЛЬНЫЙ ТЕСТ
НА *Helicobacter pylori***

(клинические и организационные аспекты)

МЕДПРАКТИКА-М
Москва, 2017

УДК 616.33/.34
ББК 54.132/Р413.201.16-4
П 37

Плавник Р.Г.

**¹³С-УРЕАЗНЫЙ ДЫХАТЕЛЬНЫЙ ТЕСТ НА *Helicobacter pylori*
(клинические и организационные аспекты).**

– М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2017, 36 с.

В пособии рассмотрен неинвазивный стабильно-изотопный уреазный дыхательный тест, основанный на применении ¹³С-мочевины, который, в соответствии с Маастрихтским консенсусом, признан «Золотым стандартом» в диагностике хеликобактериоза. Описаны препарат, тест-наборы и измерительные приборы для проведения теста, процедура его выполнения, определены показания и противопоказания, отражены факторы, влияющие на достоверность результатов. Кроме того, в пособии представлены результаты собственных исследований автора по сравнительной оценке масс-спектрометрии и инфракрасной спектрометрии при выполнении уреазного дыхательного теста, данные по применению разных доз ¹³С-мочевины 99% обогащения, используемой при проведении теста, сравнительному анализу теста с другими неинвазивными методами диагностики *Helicobacter pylori* и «аммиачным дыхательным тестом». Отдельная глава пособия посвящена описанию организационных аспектов и личного опыта автора по созданию «пилотной» лаборатории стабильно-изотопной диагностики в Москве и перспективам открытия аналогичных лабораторий в регионах РФ.

Пособие предназначено для руководителей медицинских организаций разных форм собственности, врачей клинической лабораторной диагностики, терапевтов, гастроэнтерологов, хирургов, эндоскопистов, клинических ординаторов, аспирантов и студентов старших курсов медицинских ВУЗов.

Разработано в ООО «ИЗОКАРБ» (+74952553848, info@isocarb.ru).

Составитель: научный руководитель ООО «ИЗОКАРБ», доцент кафедры телемедицины и информатизации здравоохранения ФПК МР РУДН, кандидат медицинских наук,

Плавник Роман Генрихович

Раздел 7.3. главы 7 написан совместно с к. ф.-м. н. Невмержицким В.И., к.м.н. Буторовой Л.И., Плавник Т.Э.

Глава 12 написана совместно с к.ф.-м.н. Невмержицким В.И., Плавник Т.Э., к.х.н. Эльманом А.Р.

Глава 13 написана совместно с д.м.н., профессором Огурцовым П.П., Кондрашевой Е.А., к.ф.-м.н. Невмержицким В.И., Хасьяновой Е.М., Абдуловой М.С

Рецензент: заведующий отделом ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Академик РАМТН, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, **Рапопорт Семен Исаакович**

© Плавник Р.Г., 2017

© Оформление: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2017

ISBN 978-5-98803-XXX-X

СОДЕРЖАНИЕ

1. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
2. ПРЕДИСЛОВИЕ	5
3. ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА И НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ.....	6
4. ОПИСАНИЕ МЕТОДА	8
5. ПРЕПАРАТ, ФОРМЫ ВЫПУСКА И ДОЗЫ	9
6. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ, ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И ТОЧНОСТЬ	13
7. ИЗМЕРИТЕЛЬНЫЕ ПРИБОРЫ.....	13
7.1. Масс-спектрометры	13
7.2. ИК–спектрометры	16
7.3. Сравнительная оценка масс-спектрометрии и ИК-спектрометрии при проведении ¹³ С-УДТ на <i>H. pylori</i>	17
7.4. Лазерные спектрометры.....	20
8. ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.....	20
9. ПРОЦЕДУРА ПРОВЕДЕНИЯ ТЕСТА	21
10. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	22
11. ФАКТОРЫ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ НА ДОСТОВЕРНОСТЬ ТЕСТА.....	23
12. ОПТИМИЗАЦИЯ ДОЗЫ ¹³ С-МОЧЕВИНЫ В ¹³ С-УДТ НА <i>H. PYLORI</i>	24
13. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ¹³ С-УДТ, СЕРОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТА НА АНТИТЕЛА IgG К <i>H. PYLORI</i> В КРОВИ И ИММУНОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ТЕСТА НА АНТИГЕН <i>H. PYLORI</i> В КАЛЕ	26
14. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ¹³ С-УДТ И АММИАЧНОГО ДЫХАТЕЛЬНОГО ТЕСТА (ХЕЛИК-ТЕСТА)	28
15. ПЕРВЫЙ ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ЛАБОРАТОРИЙ СТАБИЛЬНО-ИЗОТОПНОЙ (¹³ С) ДИАГНОСТИКИ	30
16. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	31
17. ЛИТЕРАТУРА.....	32

1. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

^{13}C	– изотоп углерода с атомной массой 13
^{12}C	– изотоп углерода с атомной массой 12
$^{13}\text{CO}_2$	_углекислый газ, меченный изотопом ^{13}C
$^{12}\text{CO}_2$	_углекислый газ с изотопом ^{12}C
^{13}C -мочевина	– мочеви́на, меченная изотопом ^{13}C
^{13}C -УДТ	– ^{13}C -уреазный дыхательный тест
^{14}C -УДТ	– уреазный дыхательный тест с радиоактивным изотопом ^{14}C
БУТ	– быстрый уреазный тест
Гист.	– гистология
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИК	– инфракрасный
ИКС	– инфракрасная спектрометрия
ИПП	– ингибиторы протонной помпы
КДЛ	– клинико-диагностическая лаборатория
ЛА	– лазерный анализатор
ЛПУ	– лечебно-профилактическое учреждение
ЛСИД	– лаборатория стабильно-изотопной (^{13}C) диагностики
МС	– масс-спектрометрия
ОМС	– обязательное медицинское страхование
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
Сер.	– серология
Специф.	– диагностическая специфичность
ФМ	– финансовая модель
ХЕЛИК-ТЕСТ	– аммиачный дыхательный тест
Чувствит.	– диагностическая чувствительность
ЭГДС	– эзофагогастродуоденоскопия
<i>H. pylori</i>	– Хеликобактер пилори (<i>Helicobacter pylori</i>)
PDB	– международный стандарт Pee Dee Belemnite

2. ПРЕДИСЛОВИЕ

Стремительное ускорение научно-технического прогресса на рубеже XX и XXI веков способствовали бурному развитию медицинской науки и созданию новых наукоемких методов диагностики и лечения различных заболеваний человека. В первом десятилетии нынешнего века в широкую клиническую практику во всем мире прочно вошли такие методы диагностики и лечения, как компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография, эндоскопические исследования и оперативные вмешательства, эндоваскулярная хирургия и многие другие. Применение инновационных методов в медицине позволяет выявлять ряд тяжелых заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых и онкологических, на более ранних стадиях, что, в свою очередь, положительно влияет на результаты лечения и, как следствие, увеличивает продолжительность жизни.

Вместе с тем, современные методы диагностики, хоть и считаются наиболее точными и достоверными, но не являются абсолютно безопасными для человека. Так, при магнитно-резонансной томографии на человека воздействует сильное электромагнитное поле от мощного внешнего источника (магнитного томографа), при позитронно-эмиссионной томографии пациент подвергается позитронному радионуклидному воздействию радиационными фармацевтическими диагностическими препаратами, которые вводятся в организм перед исследованием. Эндоскопические, эндоваскулярные и большинство современных лабораторных методов диагностики носят инвазивный характер, что повышает риск «внутригоспитального» заражения такими тяжелыми инфекциями, как СПИД, вирусный гепатит и другие. Кроме того, эндоскопические исследования нередко с большим трудом переносятся пациентами. Их часто приходится выполнять под наркозом, применение которого увеличивает риск осложнений, особенно у лиц пожилого возраста и с наличием сопутствующей патологии. Большинство наукоемких методов диагностики требуют наличие высококвалифицированного медицинского персонала, и могут выполняться только в условиях специализированных медицинских учреждений.

Все эти обстоятельства диктуют необходимость поиска принципиально других методов диагностики заболеваний человека, которые, с одной стороны, были бы такими же точными и достоверными, как перечисленные выше, но с другой стороны, могли бы выполняться медицинским персоналом без дополнительной подготовки в условиях любого амбулаторного медицинского учреждения и легко переноситься пациентами. Одним из таких новых направлений диагностики стало внедрение в медицинскую практику стабильно-изотопных дыхательных тестов, которые, являясь высокочувствительными и специфичными, в то же время, носят неинвазивный характер, используют стабильные (нерадиоактивные) изотопы диагностических препаратов и легко выполняются как взрослым, так и детям в условиях любого лечебного учреждения.

В настоящее время в мире разработано более 20 стабильно-изотопных дыхательных тестов для диагностики сердечнососудистых, гастроэнтерологических, эндокринологических и других заболеваний. Наиболее распространенным среди них является ^{13}C -уреазный дыхательный тест для определения обсемененности желудка *Helicobacter pylori*, описанию которого посвящена настоящая работа.

3. ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА И НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

В 1983 году австралийские исследователи В. J. Marshall и J. R. Warren впервые обнаружили в слизистой оболочке желудка грамотрицательную микроаэрофильную патологическую бактерию, участвующую в ульцерогенезе, которая позже была названа *H. pylori* [1]. Дальнейшими исследованиями было установлено, что бактерия *H. pylori* является одной из основных причин развития хронического атрофического гастрита, язвенной болезни и аденокарциномы желудка. За открытие *H. pylori* и ее роли в патогенезе заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в 2005 году В. J. Marshall и J. R. Warren были удостоены Нобелевской премии.

Обсемененность населения хеликобактериозом в разных странах мира зависит от социально-экономического развития стран, увеличивается с запада на восток, достигая максимума в Японии, Китае, Южной Корее, странах Африки, Латинской Америки и Юго-Восточной Азии (рис. 1), в которых составляет 70–90%.

Распространенность носительства *H. pylori* в России, по разным оценкам, достигает 50-70% [2]. По данным исследования Uemura (2001), рак желудка развивается только у инфицированных *H. pylori* пациентов [3]. В соответствии с классификацией Международного Агентства по Изучению Рака (IARC) *H. pylori* является канцерогеном I класса в отношении рака желудка кишечного типа [4].

^{13}C -уреазный дыхательный тест на *H. pylori* впервые был разработан и применен David Graham в 1987 году в Великобритании [5]. В 1996 году FDA (Food and Drug Administration) в США и ЕМА (European Medicines Agency) в Европе выдали разрешения на применение ^{13}C -УДТ в клинических целях. В 2000 году (Маастрихт II-2000) ^{13}C -УДТ был принят в качестве «золотого стандарта» в диагностике *H. pylori*. В последующем, IV (2010) и V (2015) Маастрихтские консенсусы подтвердили положение о том, что лучшим методом диагностики хеликобактерной инфекции остается дыхательный тест с мочевиной, меченой ^{13}C .

Согласно рекомендациям Американской коллегии гастроэнтерологов 2005 года и рекомендациям IV конференции Европейской группы по изучению *H. pylori* 2010 года для определения инфицированности *H. pylori* следует использовать ^{13}C -УДТ, как наиболее специфичный метод, а при его недоступности необходимо выполнить определение антигена *H. pylori* в кале (stool-тест) [6]. В настоящее время только в США (при обсемененности населения хеликобак-

териозом не более 30%) выполняется от 5 до 7 миллионов ^{13}C -УДТ в год [7], что позволило своевременно выполнять профилактические мероприятия и существенно снизить заболеваемость раком желудка.

В России (при обсемененности населения хеликобактериозом, достигающей 50-70%), по нашим оценкам, выполняется не более 15 тысяч ^{13}C -УДТ в год, что является абсолютно недостаточным для своевременной диагностики хеликобактериоза, проведения эффективной эрадикационной терапии и канцеропревенции. По аналогии с экономически развитыми странами в России должно выполняться не менее 1-1,5 миллионов ^{13}C -УДТ в год. Основными причинами отставания России в этом вопросе к 2017 году, на наш взгляд, являются не включение ^{13}C -УДТ в тарифы по обязательному медицинскому страхованию (ОМС), отсутствие в РФ организационной инфраструктуры и подготовленных кадров для стабильно-изотопной (^{13}C) диагностики и относительная дороговизна приборов (см. п. 7.1 Главы 7), применяемых при выполнении теста.

Необходимо отметить, что существующая нормативная база не препятствует широкому внедрению ^{13}C -УДТ в практическое здравоохранение. Еще в 2005 году был выпущен Приказ МЗ и СР РФ N 539 «О мерах по совершенствованию организации гастроэнтерологической помощи населению Российской Федерации», предусматривающий дыхательную диагностику в структуре специализированных отделений и кабинетов гастроэнтерологии [8]. Основными нормативными документами, обеспечивающими применение ^{13}C -УДТ в России, являются:

- стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (Пятое Московское соглашение, приняты XIII съездом Научного общества гастроэнтерологов России (Санкт-Петербургским) 12 марта 2013 года, утверждены в окончательной редакции XV Международным Славяно-Балтийским научным форумом «Санкт-Петербург – Гастро-2013» 15 мая 2013 года) [9];
- стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение). Методические рекомендации № 37, разработанные совместно Департаментом здравоохранения Москвы и ЦНИИ гастроэнтерологии и утвержденных в 2010 году [10].

Кроме того, в 2004–2005 годах разработаны и утверждены пособия для врачей по применению ^{13}C -УДТ в диагностике гастроэнтерологических патологий [11,12], которые, со временем и нуждаются в корректировке, но до настоящего времени остаются весьма информативными и актуальными для профильных специалистов.

В 2016 году МЗ РФ утвердил Клинические рекомендации «Язвенная болезнь у взрослых» (ID: KP277, <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=794#/part/6>). Положение Клинических рекомендаций о диагностике *H. pylori* цитируется без сокращений:

«Всем больным язвенной болезнью рекомендуется проведение тестирования на наличие инфекции *H.pylori*.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – I).

Комментарий: В соответствии с рекомендациями согласительных совещаний «Маастрихт-IV» и «Маастрихт-V» наиболее оптимальными тестами первичной диагностики инфекции *H.pylori* служат ¹³С-дыхательный уреазный тест и определение антигена *H.pylori* в кале. Если больным одновременно проводится ЭГДС, то методом первичной диагностики может быть быстрый уреазный тест. При использовании эндоскопических методов диагностики *H.pylori* берут, как минимум, 2 биоптата из тела желудка и 1 биоптат из антрального отдела. Серологический метод выявления антител к *H.pylori* может применяться для первичной диагностики инфекции *H.pylori*, однако, только в том случае, если определяемые антитела относятся к классу IgG. Микробиологический (бактериологический) метод применяется в настоящее время для определения индивидуальной чувствительности *H.pylori* к антибиотикам в случаях неэффективности лечения... Для контроля эрадикации, который проводят через 4-6 недель после окончания эрадикационной терапии, лучше всего применять ¹³С-уреазный дыхательный тест или определение антигена *H.pylori* в кале...» (конец цитаты).

4. ОПИСАНИЕ МЕТОДА

В природе углерод встречается в виде двух стабильных нерадиоактивных изотопов: «легкого» с массовым числом 12 (¹²С) и «тяжелого» с массовым числом 13 (¹³С). Распространенность ¹²С составляет 98,89%, ¹³С – 1,11%. Природное соотношение ¹³С/¹²С равно 0,01122. Изотопный состав человека схематично изображен на рис. 2.

Так, в теле человека с условной массой 50 кг содержится 11,4 кг углерода с изотопным числом 12 (¹²С) и 0,137 кг углерода с изотопным числом 13 (¹³С) [13]. Любые физиологические и биохимические процессы в организме человека с участием углерода протекают в условиях природного соотношения ¹³С/¹²С, которое в газовых средах можно измерить с помощью различных приборов (см. главу 6).

В основе ¹³С-УДТ лежит способность *H.pylori* продуцировать фермент уреазу, которая в желудке в присутствии воды ги-

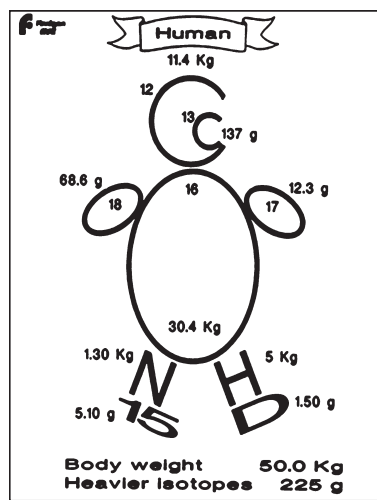


Рис. 2. «Изотопный состав» человека

дролитует мочевину до NH₄⁺ и HCO₃⁻ с последующим образованием диоксида углерода и аммиака (рис. 3).

Фермент уреазы, согласно Международной классификации ферментов, относится к третьему классу ферментов – класс гидролаз, подкласс амидаз, подподкласс карбамидаз, кодовый номер фермента уреазы 3.5.1.5. По уровню специфичности уреазы относится к группе ферментов с абсолютной субстратной специфичностью, т.е. катализирует гидролиз только мочевины [14, 15]. Ферменты с абсолютной аналитической субстратной специфичностью, к которым относится уреазы, катализируют превращение только одного вещества. Эти ферменты используют в клинической биохимии и фармации как аналитические реагенты для определения веществ, к которым они имеют абсолютную специфичность. Например, уреазы используются для определения мочевины в биологическом материале.

В последующем, диоксид углерода всасывается из желудка в кровь, с током крови попадает в легкие, откуда элиминируется в окружающую среду в составе выдыхаемого воздуха. После принятия *per os* (питья) водного раствора мочевины, обогащенной изотопом углерода ¹³С, последняя попадает в желудок. Если в желудке *H.pylori* отсутствует, то ¹³С-мочевина в неизменном виде всасывается в кровь и выделяется из организма почками через несколько часов (T_{1/2}=2,5 часа). При этом в выдыхаемом воздухе обнаруживается обычное «природное» соотношение ¹³CO₂/¹²CO₂. В случае наличия в желудке *H.pylori* под воздействием выделяемой им уреазы происходит гидролиз ¹³С-мочевины на ¹³CO₂ и аммиак. ¹³CO₂ поступает через легкие в выдыхаемый воздух, изменяя в нем соотношение ¹³С/¹²С в сторону увеличения ¹³С, которое регистрируется на приборе. Таким образом, появление в выдыхаемой углекислоте избыточного количества ¹³С с высочайшей степенью точности указывает на инфицированность желудка пациента *H.pylori*, а по величине соотношения ¹³С/¹²С можно дать оценку степени инфицированности. Чем выше показатель этого соотношения, тем больше обсемененность этими бактериями.

Необходимо подчеркнуть, что положительный результат теста не является абсолютным показанием к проведению антихеликобактерной (эрадикационной) терапии, он должен рассматриваться только в совокупности с другими методами диагностики, включающими клиническое обследование пациента, гастроскопию с биопсией и другие виды диагностики заболеваний ЖКТ, ассоциированных с *H.pylori*.

5. ПРЕПАРАТ, ФОРМЫ ВЫПУСКА И ДОЗЫ

Для ¹³С-УДТ применяется препарат ¹³С-мочевина (¹³С-Карбамид), который представляет собой сыпучий порошок белого цвета, легко растворимый в воде, 10% растворе глюкозы и 95% этиловом спирте. Температура плавления: 132–134,5 °С. Международное непатентованное название в со-

ответствии с анатомо-терапевтической классификацией, рекомендованной ВОЗ, – ^{13}C -мочевина (код классификации V04CX). Изотопной меткой препарата является стабильный нерадиоактивный изотоп ^{13}C . Чем выше процент обогащения мочевины изотопом ^{13}C , тем более точным и достоверным является результат ^{13}C -УДТ. Наиболее часто во всем мире применяется ^{13}C -мочевина с изотопным обогащением 99%. Ограниченное применение имеет ^{13}C -мочевина с 30% (28–32%) обогащением ввиду недостаточной концентрации изотопа ^{13}C для получения высокоточных результатов теста.

^{13}C -мочевина, как в лабораторных, так и в промышленных условиях, производится из $^{13}\text{CO}_2$ (или ^{13}CO) методом химического синтеза.

Выпускаются две формы препарата для перорального применения: таблетки (капсулы), покрытые оболочкой, и порошок для растворения в 50 мл дистиллированной (или питьевой) воды.

Препарат ^{13}C -мочевины хранится в сухом, защищенном от света месте при температуре окружающего воздуха от + 15°C до + 25°C. Срок безопасного хранения – 2 года с момента производства.

Общепринятой разовой дозой для теста у взрослых считается 1 мг на кг веса, что составляет, в среднем, 75–80 мг препарата. Детская доза для детей от 5 лет и старше составляет 40 мг на тест. Все тест-системы поставляются в наборах с разовыми мешочками для взятия проб выдыхаемого воздуха, либо с пробирками-вакутейнерами.

В последние годы в связи с дороговизной изотопного производства появилось большое количество сообщений о применении уменьшенных доз ^{13}C -мочевины (15–50 мг), которые не влияют отрицательным образом на результаты теста. При этом, уменьшенные дозы ^{13}C -мочевины применяются как с адьювантами, усиливающими уреазную активность (лимонная кислота, цитрусовый сок и др.), так и без них.

На мировом рынке тест-наборы с ^{13}C -мочевиной для УДТ представлены следующими компаниями:

- 1) Набор Diabact, 50 мг, таблетки, компания Kibion, Швеция.
- 2) Набор Helicobacter Test INFAI 45/75 мг, порошок, компания INFAI, Германия.
- 3) Набор ^{13}C Urea Breath Test Kit 75 мг, капсулы, компания HEADWAY, Китай.
- 4) Набор Heliforce 50/75 мг, порошок, компания Richen Force, Китай.
- 5) Набор Pilobactell, 100 мг, таблетки, компания Torbet Laboratories Ltd., Великобритания.
- 6) Набор ^{13}C -КАРБАМИД-ТЕСТ, 75 мг, порошок, компания ООО «TSD ISOTOPES Ltd.», Россия (рис. 4).
- 7) Набор ПИЛОРИ-ТЕСТ, 80 мг (40 мг x 2), порошок, компания ООО «Центр медицинских проектов», Россия (рис. 5).
- 8) Набор «ХЕЛИКАРБ», 50 мг, порошок, компания ООО «ИЗОКАРБ», Россия (рис. 6)

К 2016 году на территории Российской Федерации были зарегистрированы Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) и разрешены к применению в клинической медицине только два тест-набора с ^{13}C -мочевиной для ^{13}C -УДТ: « ^{13}C -КАРБАМИД-ТЕСТ» (Регистрационное удостоверение № ФСР 2008/01640 от 27 февраля 2008 года по ТУ 9398-002-23448306-2006) и «ПИЛОРИ-ТЕСТ» (Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/07591 от 04 мая 2010 года по ТУ 9398-001-8946443-2010). Причем, « ^{13}C -КАРБАМИД-ТЕСТ» содержит ^{13}C -мочевину 28–32% обогащения по изотопу ^{13}C , что является существенным недостатком, т.к. может приводить к ложноотрицательным результатам теста по причине недостаточной концентрации изотопа ^{13}C , необходимого для преодоления пороговых значений DOB. Для нивелирования этого недостатка, а также с целью активизации в желудке реакции ^{13}C -мочевины с уреазой, выделяемой *H. pylori*, в « ^{13}C -КАРБАМИД-ТЕСТЕ» применяется лимонная кислота (1–2 грамма). Это увеличивает достоверность теста, но, одновременно, ограничивает его применение у детей и лиц с повышенной кислотностью желудка. Другим тест-набором для проведения ^{13}C -УДТ как у взрослых, так и у детей, является «ПИЛОРИ-ТЕСТ». Он содержит ^{13}C -мочевину 98% обогащения, которая обеспечивает его высокую достоверность. При этом доза ^{13}C -мочевины (80 мг) разделена на 2 флакона по 40 мг, что увеличивает удобство проведения теста детям с использованием дозы 40 мг. Вместе с тем, «ПИЛОРИ-ТЕСТ» тоже не лишен ряда существенных недостатков. Технология производства тест-набора полностью зависит от импортных поставок ^{13}C -мочевины, производимой компанией «Cambridge Isotope Laboratories» (США)[16], что в современных условиях исключает возможность промышленного производства «ПИЛОРИ-ТЕСТА», способного обеспечить потребность российского медицинского рынка в тест-наборах для ^{13}C -УДТ.

В 2016 году зарегистрирован и выведен на рынок первый отечественный тест-набор для ^{13}C -УДТ с ^{13}C -мочевиной 99%-ного изотопного обогащения в дозе 50 мг, с коммерческим названием «ХЕЛИКАРБ» (ТУ 9398-001-34586784-2015), производства российской компании ООО «ИЗОКАРБ» (Москва) (рис. 6).

Препарат ^{13}C -мочевину 99%-ного изотопного обогащения для тест-набора «ХЕЛИКАРБ» синтезирует российская компания ООО «Ростхим» (Москва) из отечественного сырья ($^{13}\text{CO}_2$) производства ОАО «ПО ЭХЗ», г. Зеленогорск. Тест-набор «ХЕЛИКАРБ» обладает рядом преимуществ перед аналогами, как по диагностическим показателям, так и по эксплуатационным характеристикам. Сравнительный анализ трех тест-наборов, разработанных в РФ, представлен в таблице 1.

В связи с отсутствием на рынке ИК-спектрометров российского производства, тест-набор «ХЕЛИКАРБ» адаптирован к единственному ИК-анализатору для измерения изотопного отношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$, зарегистрированному на территории РФ, ИК-спектрометру «IRIS.Дос» (Kibion, Швеция).

Таблица 1

Сравнительный анализ тест-наборов для ^{13}C -УДТ

	Показатели	Тест-наборы для ^{13}C -УДТ		
		^{13}C -КАРБАМИД-ТЕСТ	ПИЛОРИ-ТЕСТ	ХЕЛИКАРБ
1	Производитель	ООО «TSD ISO-TOPEs ltd.», Россия	ООО «Центр медицинских проектов», Россия	ООО «ИЗОКАРБ», Россия
2	Стадия производственного процесса	Производится и продается (+)	Не производится (-)	Производится и продается (+)
3	Происхождение ^{13}C -мочевины	Россия (+)	США (компания CIL) (-)	Россия (+)
4	Изотопное обогащение по изотопу ^{13}C	28–32% (-)	98% (+)	99% (+)
5	Доза ^{13}C -мочевины	75 мг (порошок) (\pm)	80 мг (40мг x 2) (порошок) (-)	50 мг (порошок) (+)
6	Емкость для ^{13}C -мочевины	Маленькие (5-10 мл) флаконы с порошком препарата (необходимость пересыпки порошка в другую емкость для растворения в воде) (-)	«Пенициллиновые» (2x10 мл) флаконы с порошком препарата (необходимость пересыпки порошка в другую емкость для растворения в воде) (-)	Флакон емкостью 75 мл с порошком препарата (растворение водой – непосредственно во флаконе) (+)
7	Емкости для взятия проб выдыхаемого воздуха	Пробирки-вакутейнеры (риск получения «пустых» проб) (-)	Пробирки-вакутейнеры (риск получения «пустых» проб) (-)	Разовые пакеты (отсутствие риска получения «пустых» проб) (+)
8	Потребность в адьювантах для улучшения результатов теста	Лимонная кислота (2 г) – плохо переносится пациентами с высокой кислотностью и детьми (-)	Отсутствует (+)	Апельсиновый сок – 200 мл (\pm)
	ИТОГО	++-±---	--+----+	+++++±±

6. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ, ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И ТОЧНОСТЬ

Анализ информативности различных методов диагностики проводится по таким критериям, как диагностическая чувствительность, специфичность и точность. Точность (процент совпадений) определяется как отношение суммы истинно положительных и истинно отрицательных результатов ко всем вариантам. Чувствительность характеризует отношение истинно положительных результатов к сумме истинно положительных и ложноотрицательных результатов. Этот параметр определяет процент выявления положительных результатов тестируемой методики по отношению к аналогичным результатам другой методики, информативность которой не вызывает сомнений. Специфичность определяется как отношение истинно отрицательных результатов к сумме ложноположительных и истинно отрицательных результатов. Этот показатель характеризует процент выявления неинфицированных *H. pylori* лиц среди контингента, определяемого при гистологическом или другом высокоточном исследовании как «неинфицированные». По данным И.В.Маева и соавт., (2012) ^{13}C -УДТ является лучшим тестом для диагностики инфекции *H. pylori* [17]. Специфичность метода, по оценкам разных авторов, колеблется от 83% до 93–100%, чувствительность – от 84% до 95–100%, точность – от 94,8% до 100% [18,19]. В таблице 2 представлен анализ успешного клинического применения ^{13}C -УДТ в мире в период с 1987 по 2015 годы (43 литературных источника) с анализом диагностической чувствительности, специфичности и точности на материале более 7000 пациентов.

7. ИЗМЕРИТЕЛЬНЫЕ ПРИБОРЫ

В настоящее время для определения соотношения $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ в выдыхаемом воздухе при выполнении УДТ применяются масс-спектрометры, ИК-спектрометры и лазерные спектрометры [63]. Все виды спектрометров отличаются друг от друга принципом работы, но суть измерения остается неизменной. ^{13}C определяется в виде отношения изотопов $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$, и выражается как дельта над базовой линией (DOB) в промилле (‰) по отношению к международному стандарту PDB (отношение $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ в стандарте PDB установлено Крейгом и составляет 0,0112372 ат. ‰).

7.1. Масс-спектрометры

Одними из самых точных и высокочувствительных приборов по измерению соотношения $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ в выдыхаемом воздухе являются масс-спектрометры, примеры которых представлены на рис. 7 и 8.

Высокая точность измерения изотопных отношений с помощью масс-спектрометров обусловлена применением в последних секторных магнитов, механизм работы которых определяется следующими физическими закономер-

Анализ диагностической информативности ¹³С-УДТ

Первый автор	Год	Метод	Золотой стандарт	К-во пациентов	Доза ¹³ С-мочевины (мг)	Чувствит. (%)	Специф. (%)	Точность (%)
Graham D. Y. [5]	1987	МС	Гист., посев	26	400	100	100	100
Braden [20]	1994	МС	¹³ С-УДТ	217	75	99	100	
Koletzko [21]	1995	МС, ИКС	¹³ С-УДТ	51	75	100	100	
Klein [22]	1996	МС	Гист.	465	125	95,4	87,9	94,8
Malaty [23]	1996	МС	Гист., БУТ, посев	66	125	96	100	
Taniguchi [24]	1996	ИКС	Гист.	153	100	97,8	74	
Dominguez Mu os [25]	1997	МС	Гист., БУТ, посев	80	80	100	100	
Epple [26]	1997	МС	Гист.	77	75	96	100	
Kato [27]	1998	МС	Гист., БУТ, посев	133	100	99	100	
Miwa [28]	1998	МС	Гист.	409	100	97	97	
Ohara [29]	1998	МС	Гист., БУТ, посев	248	100	98	98	98
Hamlet [30]	1999	МС	¹³ С-УДТ, гист., БУТ, посев	134	100	95	100	
Leodolter [31]	1999	МС	Гист., БУТ, посев	50	75	100	100	
Leodolter [32]	1999	МС	Гист., БУТ, посев	233	75	95	98	97
Savarino [33]	1999	МС	Гист., БУТ	134	75	100	100	
Van der Hulst [34]	1999	ЛА	Гист., посев	544	100	93-95	94-96	
Gisbert [35]	2000	МС	¹³ С-УДТ, гист.	53	100	100	100	
Peng [36]	2000	МС	Гист., БУТ	136	100	94	89	
Riepl [37]	2000	ИКС	Гист., посев	100	75	92	94	
Savarino [38]	2000	МС	Гист., БУТ	117	75	98	97	98
Sheu [39]	2000	МС	Гист., посев	441	100	98	97	
Sheu [40]	2000	МС, ИКС	Гист., посев	177	50	96	99	

Первый автор	Год	Метод	Золотой стандарт	К-во пациентов	Доза ¹³ С-мочевины (мг)	Чувствит. (%)	Специф. (%)	Точность (%)
Wong [41]	2000	МС	Гист., БУТ	202	75	96	98	97
Yoshida [42]	2000	ЛА	Гист., посев, ПЦР	104	100	98	100	99
Mana [43]	2001	ИКС	Гист.	223	75	100	95	
Wong [44]	2001	МС	Гист., БУТ	101	75	100	100	100
Chua [45]	2002	МС	Гист., БУТ, сер.	100	100	94	100	
Liao [46]	2002	МС	Гист., БУТ	152	50	99	97	99
Ng [47]	2002	МС	Гист., БУТ	123	75	93	97	
Chen [48]	2003	ИКС	Гист., БУТ, посев	586	100	98	97	98
Gatta [49]	2003	МС	Гист., БУТ, посев	200	50	100	100	
Gisbert [50]	2003	МС	Гист., БУТ	36	100	96	100	
Wong [51]	2003	МС	Гист., БУТ	150	50	100	100	
Ohara [52]	2004	МС	¹³ С-УДТ, Гист., БУТ	254	100	98	98	98
Urita [53]	2004	МС	Гист., сер.	129	100	100	100	100
Beiki [54]	2005	ИКС	¹⁴ С-УДТ, Гист., БУТ, посев	76	75	100	97	99
Корасова [55]	2005	МС	¹³ С-УДТ	27	100	100	100	100
Peng [56]	2005	ИКС	БУТ, сер.	50	100	100	100	100
Gatta [57]	2006	МС	Гист., БУТ	100	25	100	100	
Mauro [58]	2006	МС	Гист., сер.	176	75	100	99	
Mauro [59]	2006	МС	Гист., сер.	67	75	100	96	
Самризапо-Мауа G. [60]	2007	МС	¹³ С-УДТ	70	50	100	100	100
Кривой В.В. [61]	2010	ИКС	¹³ С-УДТ, БУТ	80	50	100	100	
Плавник Р.Г. [62]	2015	ИКС	¹³ С-УДТ	23	75, 50, 25	100, 57,1	100, 100	100, 73,9

ностями. Радиус отклонения ионов в магнитном поле прямо пропорционален их массе и напряжению поля и обратно пропорционален зарядам ионов. Точность измерений на масс-спектрометрах может составлять до 0,01%, что позволяет определять очень малые значения изотопного обогащения. При этом, отсутствует необходимость отбора больших объемов проб для исследования, достаточно 10 мл выдыхаемого воздуха. На масс-спектрометрах в автоматическом режиме можно исследовать до 220 образцов.

К основным недостаткам масс-спектрометров относится необходимость отделения исследуемого газа от других компонентов выдыхаемого воздуха. Для его осуществления масс-спектрометры комплектуются газовыми хроматографами.

Кроме того, применение масс-спектрометров в практической медицине ограничивает их высокая цена, необходимость частого технического обслуживания и высокие требования к квалификации персонала, работающего с прибором.

7.2. ИК–спектрометры

Альтернативой применения масс-спектрометров для определения изотопного состава выдыхаемого воздуха в практическом здравоохранении являются ИК-спектрометры. Механизм действия ИК-спектрометров основан на спектrophотометрических методах измерения изотопных соотношений путем определения поглощения электромагнитных волн молекулами веществ в инфракрасной (ИК) области спектра. ИК-анализаторы определяют превышение отношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ над базовым уровнем, т.е. уровнем до приема ^{13}C -мочевина, выраженного в единицах PDB. Воспроизводимость результатов анализа составляет менее, чем 0,3%. Дыхательные пробы до и после приема изотопно-обогащенного препарата собираются в специальные герметические мешочки, либо в пробирки-вакутейнеры. При этом, отсутствует необходимость предварительной пробоподготовки, связанной с разделением веществ в исследуемой пробе. К недостаткам ИК-спектрометров можно отнести их меньшую в сравнении с масс-спектрометрами точность и относительно малую производительность (до 16 проб в час и до 150 проб в день). Вместе с тем, неоспоримые преимущества ИК-анализаторов, такие, как существенно более низкая цена, отсутствие необходимости частого технического обслуживания и невысокие требования к квалификации персонала, делают эти приборы незаменимыми для выполнения ^{13}C -УДТ.

На мировом рынке медицинского оборудования представлен большой перечень ИК-спектрометров для стабильно-изотопных дыхательных тестов от многих производителей из разных стран (рис. 9–12).

По состоянию на конец II квартала 2015 года на территории Российской Федерации были зарегистрированы Федеральная службой по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) и разрешены к применению в практическом здравоохранении только два ИК-спектрометра для дыхательных тестов со ста-

бильными изотопами: «IRIS.Doc» (Kibion/Wagner, Швеция/Германия, Регистрационное удостоверение № ФЦЗ 2008/03312 от 22 декабря 2008 года) и Breath ID (Exalenz, Израиль, Регистрационное удостоверение № ФЦЗ 2009/05804 от 30 декабря 2009 года). ИК-анализатор «IRIS.Doc», при сопоставимой цене, имеет ряд неоспоримых преимуществ перед прибором «Breath ID» израильского производства. Во-первых, программное обеспечение «IRIS.Doc» позволяет проводить на нем не только ^{13}C -УДТ, но и другие стабильно-изотопные дыхательные тесты (^{13}C -триглицеридный, ^{13}C -бикарбонатный и др.), в то время, как на приборе «Breath ID» можно выполнять только ^{13}C -УДТ, что существенно ограничивает области его клинического применения. Во-вторых, технология проведения ^{13}C -УДТ с анализатором «Breath ID» предполагает нахождение пациента, которому выполняется исследование, непосредственно рядом с прибором, в то время, как технология «IRIS.Doc» позволяет выполнять тест удаленно с взятием проб выдыхаемого воздуха в пакеты или вакутейнеры с последующей доставкой проб для исследования к месту расположения прибора. Это увеличивает производительность прибора в несколько раз и улучшает «комфортность» проведения теста как для пациентов, так и для медицинского персонала. Кроме того, необходимо подчеркнуть, что к 2017 году для прибора «Breath ID» не проведена перерегистрация в Росздравнадзоре, что исключает возможность его клинического применения.

В последние годы на рынке появились анализаторы изотопного отношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ на основе ИК-спектрометрии, произведенные и апробированные в Китае. Они отличаются простотой эксплуатации и относительно невысокой ценой. Один из таких приборов, а именно анализатор «НСВТ-01» производства компании «Headway» (Китай) (рис. 13), должен поступить на российский рынок в 2018 году.

7.3. Сравнительная оценка масс-спектрометрии и ИК-спектрометрии при проведении ^{13}C -УДТ на *H. pylori*.

(Плавник Р.Г., Невмержицкий В.И., Буторова Л.И., Плавник Т.Э.)

С целью сравнения результатов ИК-спектрометрии и масс-спектрометрии при проведении ^{13}C -УДТ, определения чувствительности, специфичности и точности ИК-спектрометрии по отношению к масс-спектрометрии и оценки возможностей внедрения ИК-спектрометрии для выполнения ^{13}C -УДТ в диагностике хеликобактериоза, в 2015 году нами выполнен ^{13}C -УДТ 20 добровольцам (6 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 18 до 60 лет с применением масс-спектрометрии и ИК-спектрометрии. Отбор добровольцев осуществлялся по следующим критериям: все они ранее не лечились от хеликобактериоза (первично обследуемые), в течение месяца до исследования не принимали антибиотики, ингибиторы протонной помпы и не проходили гастроскопическое исследование. Все испытуемые подписали информированное добровольное согласие на исследование, во

время которого не меняли образ жизни и структуру питания, а также не подвергали себя большим физическим нагрузкам. У испытуемых отмечались «желудочные» симптомы в анамнезе (боли, тяжесть в желудке, изжога), которые оказались полностью или частично положительными у 7 испытуемых (35%).

В течение 5 дней подряд испытуемым выполнялся ^{13}C -УДТ по методике, описанной в Главе 9, но с взятием проб выдыхаемого воздуха одновременно в две емкости – с помощью трубочки в пробирку-вакутейнер (для масс-спектрометрии) и в одноразовый герметичный мешок емкостью 150-170 мл (для ИК-спектрометрии). Для теста применялось 75 мг (1-3 дни), 50 мг (4 день) и 25 мг (5 день) ^{13}C -мочевины 98% обогащения производства компании «СН» (США), разведенной непосредственно перед применением в 50 мл дистиллированной воды. Все пробы выдыхаемого воздуха попарно исследовались на изотопное соотношение $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ слепым методом в двух разных лабораториях, соответственно, на масс-спектрометре «Heli View» («MediChem. Ltd.», Южная Корея) и инфракрасном спектрометре НСВТ-01 («Headway», Китай).

Определялось отношение $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ (δ) в «опытной» пробе к «базовой» и выражалась в промилле (‰). Для проведения тестов со 2-го по 5-й дни исследования были отобраны только пациенты со значимыми (более 1‰) показателями δ .

Результаты ^{13}C -УДТ, полученные с помощью масс-спектрометрии и ИК-спектрометрии, сопоставлялись по критериям, описанным в главе 10. Кроме того, сравнение абсолютных величин результатов теста, полученных при обоих методах исследования, осуществляли с помощью графического построения, на котором по оси абсцисс отмечали каждое значение ИК-спектрометрии, а по оси ординат соответствующее ему значение масс-спектрометрии.

Диагностическую чувствительность, специфичность и точность ИК-спектрометрии рассчитывали по отношению к масс-спектрометрическому методу исследования. Чувствительность определяли, как долю истинно положительных результатов ИК-спектрометрии среди всех положительных результатов масс-спектрометрии и выражали в процентах (%). Специфичность определяли, как долю истинно отрицательных результатов ИК-спектрометрии среди всех отрицательных результатов масс-спектрометрии и выражали в процентах. Точность определяли, как долю правильных результатов теста (т.е. суммы истинно положительных и истинно отрицательных результатов) ИК-спектрометрии по отношению к масс-спектрометрии среди всех обследованных пациентов, которым удалось выполнить оба исследования, и выражали в процентах.

В процессе исследования было получено по 56 парных («базовых» и «опытных») проб выдыхаемого воздуха, как в пробирках-вакутейнерах для масс-спектрометрии, так и в герметичных мешках для ИК-спектрометрии. Пробы в вакутейнерах в 2 случаях (4,59%) оказались «пустыми», не пригодными для выполнения теста. Причиной этому, вероятнее всего, послужило неточное выполнение пациентами инструкции по взятию проб в пробирки-вакутейнеры. Таким образом, масс-спектрометрию удалось выполнить только в 95,41% слу-

чаев по причине неэффективного забора проб в вакутейнеры. В мешках все 56 проб были заполнены воздухом, и, как следствие, ИК-спектрометрия была выполнена в 100% случаев, что свидетельствует о высокой надежности взятия проб в герметичные мешки и их преимуществе перед пробирками.

Диапазон значений δ в исследуемых образцах составил от $-0,4\%$ до $+44,2\%$. Сравнительной оценке подверглись 54 показателя теста, которые удалось получить с помощью обоих методов спектрометрии. Результаты сравнения количества совпадений качественных характеристик ^{13}C -УДТ («положительный»/«отрицательный») приведены в таблице 3.

Чувствительность ИК-спектрометрии по отношению к масс-спектрометрии составила 100%, специфичность – 87,5%, точность метода – 96,3%.

Результаты сравнения по количественным параметрам приведены в таблице 4.

Таблица 3

Совпадения качественных характеристик ^{13}C -УДТ при масс-спектрометрии и ИК-спектрометрии

	Качественный результат ^{13}C -УДТ (в случаях)		Всего
	«Положительный»	«Отрицательный»	
Масс-спектрометрия	38	16	54
ИК-спектрометрия	40	14	54
Совпадение результатов	38	14	52
Чувствительность, %	100		
Специфичность, %		87,5	
Точность, %			96,3

Таблица 4

Совпадения количественных характеристик ^{13}C -УДТ при масс-спектрометрии и ИК-спектрометрии

Метод исследования	Количественный результат ^{13}C -УДТ (в случаях)			Всего
	δ менее 4‰	δ от 4 до 8‰	δ более 8‰	
Масс-спектрометрия	16	11	27	54
ИК-спектрометрия	14	10	30	54
Совпадение результатов	14	10	27	51
Точность, %				94,4

Точность ИК-спектрометрии по отношению к масс-спектрометрии составила 94,4%. Сравнение абсолютных значений обоих методов исследования с точностью до десятых долей промилле (рис. 14) показало высокую степень идентичности результатов во всех группах исследуемых, как с «отрицательными», так и с «положительными» результатами теста.

Таким образом, результаты, полученные при проведении настоящего исследования, достаточно убедительно свидетельствуют о высокой точности

Рис. 15. Лазерный спектрометр LARA System, Alimenterics, США



ИК-спектрометрии с применением ИК-анализатора «НСВТ-01» («Headway», Китай) при выполнении ^{13}C -УДТ с целью выявления обсемененности желудка *H. pylori*, которая, как при качественном (96,3%), так и при количественном (94,4%) контроле приближается к точности масс-спектрометрии. С учетом низкой цены и высокой диагностической эффективности прибора, анализатор «НСВТ-01» («Headway», Китай) может быть рекомендован в качестве альтернативы масс-спектрометрии при проведении массовых амбулаторных обследований населения на хеликобактериоз.

7.4. Лазерные спектрометры

В последние годы для выполнения стабильно-изотопных дыхательных тестов, включая УДТ, стали применяться лазерные спектрометры (рис. 15), принцип действия которых основан на связи энергий спектральных переходов с конкретными изотопами.

Величина электрического сопротивления при резонансном поглощении CO_2 -лазера прямо пропорциональна концентрации поглощающих частиц. При измерении полного сопротивления разряда можно вычислить концентрацию заданного изотопа. Применение диодных лазеров создает оптимальные условия мощности и частоты излучения для регистрации линий поглощения молекулами $^{13}\text{CO}_2$ и $^{12}\text{CO}_2$ с высоким разрешением, что повышает точность определения концентрации изотопов в пробе исследуемого газа.

В настоящее время лазерные спектрометры, в связи с высокой ценой, применяются, в основном, в научных учреждениях. Вместе с тем, высокая корреляция данных лазерной диагностики с результатами масс-спектрометрии позволяет с оптимизмом оценивать будущее лазерной спектрометрии для ^{13}C -УДТ.

8. ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Показаниями к применению ^{13}C -УДТ являются:

- первичная неинвазивная диагностика инфекции *H. pylori* в желудочно-кишечном тракте при заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки;
- контроль эффективности антихеликобактерной (эрадикационной) терапии;

- скрининговые обследования при наследственной отягощенности по заболеваниям желудочно-кишечного тракта;
- наличие кислотозависимых и ассоциированных с *H. pylori* заболеваний в семье (среди совместно проживающих);
- при отказе от гастроскопии;
- длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов;
- железодефицитные анемии неизвестной этиологии;
- профилактические медицинские осмотры и диспансеризация.

Абсолютных противопоказаний к применению ^{13}C -УДТ нет. ^{13}C -мочевина 99%-ного обогащения по изотопу углерода ^{13}C хорошо переносятся пациентами. Побочных эффектов, обусловленных приемом ^{13}C -мочевины, не обнаружено.

Содержание мочевины в одном тест-наборе с дозой препарата 50 мг составляет примерно 0,08% от количества, выделяемого организмом взрослого человека в сутки. Следовательно, отсутствует вероятность передозировки препарата при превышении разовой дозы даже в 1000 раз.

К относительным противопоказаниям можно отнести детский возраст до 5 лет и индивидуальную непереносимость экзогенной мочевины, которая встречается крайне редко.

9. ПРОЦЕДУРА ПРОВЕДЕНИЯ ТЕСТА

Перед началом проведения теста пациент принимает 200 мл апельсинового или грейпфрутового сока.

1. Через 10 мин после приема напитка проводится сбор выдыхаемого воздуха для базового замера содержания $^{13}\text{CO}_2$ в выдохе (рис. 16).

Для этого пациент должен выдохнуть в пакет № 1 весь находящийся в легких воздух (особенно последнюю его часть), что является весьма важным, тогда в пакет будет собираться альвеолярный воздух. После выдоха пакет закрывается и маркируется с указанием данных теста (имя/номер пациента, дата и время, обозначение «базовой» пробы).

2. Содержимое флакона с ^{13}C -мочевиной растворяют в 50 мл дистиллированной (минеральной, питьевой, негазированной) воды, и пациент выпивает приготовленный раствор с препаратом.

Примечание: раствор должен использоваться в течение 5 минут после приготовления.

3. После этого необходимо, чтобы пациент находился в спокойном состоянии, для исключения влияния физической нагрузки на результаты исследования.

4. Через 30 мин после приема раствора пациент выдыхает воздух в пакет № 2 таким же образом, как описано в п.1., но с обозначением на этикетке «диагностической» пробы.

5. Обе пробы выдыхаемого воздуха отправляются в лабораторию для определения изотопного отношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ на анализаторе.

10. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

При проведении УДТ с применением ^{13}C -мочевины единственным измеряемым показателем является δ — относительная разница между отношением $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$, определяемым в исследуемой пробе выдыхаемого воздуха, ($R_x = (^{13}\text{C}/^{12}\text{C})_x$) и стандартным изотопным отношением ($R_{\text{std}} = (^{13}\text{C}/^{12}\text{C})_{\text{std}}$), измеряемая в частях на тысячу.

$$\delta = (R_x/R_{\text{std}} - 1) \times 1000, \text{ где } R_{\text{std}} = 0,011237 \text{ для углерода.}$$

Оценка результатов ^{13}C -УДТ приведена в таблице 5.

Таблица 5.

Оценка результатов ^{13}C -УДТ

Значение δ (‰)	Результат
$\leq 3,0$	Отрицательный
от 3,0 до 4,0	Промежуточный (пороговый)
$\geq 4,0$	Положительный

Уреазный тест считается положительным при $\delta \geq 4,0\%$; отрицательным — при $\delta \leq 3,0\%$; промежуточным (пороговым) — при δ от 3,0% до 4,0%.

При пороговых значениях δ от 3% до 4% возможно бессимптомное бактерионосительство *H. pylori*, или наличие слабовирулентных штаммов, что может потребовать повторное проведение ^{13}C -УДТ или других исследований на хеликобактериоз с учетом всей совокупности клинических факторов.

Некоторые авторы при сравнительной оценке значений δ и микробиологических исследований [64] выявили вероятную прямую зависимость этих показателей: чем выше значение δ , тем больше обсемененность желудка *H. pylori*. Вместе с тем, большинство исследователей придерживаются мнения о том, что не только количество бактерий определяют величину δ , но и степень их уреазной активности.

Результаты множества выполненных ^{13}C -УДТ свидетельствуют о том, что большинство значений δ у лиц, инфицированных *H. pylori*, находится в диапазоне от 5 до 30%. Уровни от 30 до 100% составляют менее 10% случаев. Встречаются единичные случаи превышения 100%.

Необходимо подчеркнуть, что величина δ не связана напрямую с выраженностью заболевания, обусловленного хеликобактериозом, а лишь определяет степень уреазной активности исследуемого *H. pylori*. Это значит, что заболевания ЖКТ могут прогрессировать при относительно низких уровнях инфицирования, и наоборот, лица с относительно высокими значениями содержания бактерий могут жить без проявления клинических симптомов заболевания. Вероятнее всего, определяющими факторами развития заболевания являются вирулентность конкретного штамма бактерий и степень выраженности иммунитета носителя. В любом случае, для постанов-

ки клинического диагноза и определения тактики ведения пациента с хеликобактериозом, необходимо сопоставление результатов ^{13}C -УДТ с клинической картиной заболевания, данными ЭГДС, биопсии, лабораторными и другими исследованиями.

11. ФАКТОРЫ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ НА ДОСТОВЕРНОСТЬ ТЕСТА

При выполнении ^{13}C -УДТ необходимо учитывать внешние и внутренние факторы, влияющие на достоверность результатов теста, и способные привести как к ложноположительному, так и ложноотрицательному результату.

К ложноположительному результату могут привести следующие факторы:

- эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией, выполненная непосредственно накануне проведения ^{13}C -УДТ, т.к. даже небольшое кровотечение из зоны взятия биоптата слизистой желудка способно привести к ложноположительному результату;
- состояние после резекции желудка;
- повторный ^{13}C -УДТ, проводимый сразу (в тот же день) после первичного теста, может привести к изменению соотношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ в сторону меченого «тяжелого» изотопа ^{13}C в связи с наличием остаточного содержания ^{13}C после первичного теста;
- ахлоргидрия.

Ложноотрицательный результат может стать следствием влияния следующих факторов:

- нарушение методики проведения теста путем взятия пробы выдыхаемого воздуха ранее, чем через 30 минут или позднее, чем через 45 минут после приема ^{13}C -мочевины. Ложноотрицательный результат в такой ситуации обусловлен тем, что пик выделения изотопа ^{13}C в выдыхаемом воздухе наступает через 30 минут после приема ^{13}C -мочевины, и длится 5-15 минут с последующим снижением содержания ^{13}C в пробе;
- нарушение методики проведения теста путем взятия для пробы первой порции выдыхаемого воздуха (из ротовой полости), где протекают собственные физико-химические процессы, которые могут изменить соотношение $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ в сторону немеченого «легкого» изотопа ^{12}C ;
- прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) в течение 14 дней, предшествующих тесту;
- прием препаратов висмута и сукральфата в течение 30 дней перед проведением теста;
- прием антибиотиков в течение 30 дней перед проведением теста;
- физическая нагрузка накануне и в процессе выполнения теста может привести к сдвигу соотношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ в выдыхаемом воздухе в сторону увеличения содержания изотопа ^{12}C .

Для уменьшения вероятности действия факторов, способных привести к недостоверным результатам при выполнении ^{13}C -УДТ, необходимо учитывать следующие рекомендации:

1. Не проводить ^{13}C -УДТ ранее, чем через 4 недели после окончания курса эрадикационной, антибактериальной терапии, приема препаратов висмута или сукральфата.
2. Не проводить ^{13}C -УДТ ранее, чем через 2 недели после окончания приема ИПП (омепрозола, пантопрозола и др.).
3. Не проводить повторный ^{13}C -УДТ ранее, чем через 24 часа после первичного.
4. Не проводить ^{13}C -УДТ ранее, чем через 2 часа после ЭГДС с биопсией.
5. По возможности, не проводить ^{13}C -УДТ больным, перенесшим резекцию желудка, применить другие исследования на хеликобактериоз.
6. Проводить ^{13}C -УДТ натощак, последний прием пищи не менее, чем за 8 часов до выполнения теста.
7. Проводить тест в состоянии покоя пациента, исключить физическую нагрузку непосредственно перед и в процессе теста.
8. При проведении ^{13}C -УДТ для взятия пробы использовать последнюю (альвеолярную) порцию выдыхаемого воздуха.
9. Вторую пробу выдыхаемого воздуха брать строго через 30 минут после приема ^{13}C -мочевины.

12. ОПТИМИЗАЦИЯ ДОЗЫ ^{13}C -МОЧЕВИНЫ В ^{13}C -УДТ НА *H. PYLORI*

(Плавник Р.Г., Невмержцкий В.И., Плавник Т.Э., Эльман А.Р.)

Общепринятой дозой ^{13}C -мочевины 99% обогащения для ^{13}C -УДТ считается доза 1 мг/кг веса (в среднем, 75 мг). В существующих тест-наборах преимущественно применяются дозы от 50 до 100 мг, в некоторых случаях 25 мг [57]. В настоящее время в связи с высокой ценой ^{13}C -мочевины многие авторы выполняют исследования по применению меньших, чем 75 мг, доз препарата, при которых не ухудшается точность теста.

С целью оптимизации дозы ^{13}C -мочевины при проведении ^{13}C -УДТ нами в 2015 году выполнено исследование с применением разных доз препарата, проанализирована линейность зависимости результатов теста от дозы препарата и определена минимально оптимальная доза ^{13}C -мочевины 99% обогащения, позволяющая получить высокоточные результаты теста. В исследовании приняли участие 23 добровольца (8 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 23 до 68 лет, давших информированное добровольное согласие на исследование. Ни одному из добровольцев ранее не проводился ^{13}C -УДТ и не ставился диагноз хеликобактериоза. Критериями отбора служили отсутствие приема антибиотиков и ингибиторов протонной помпы в течение 4 недель, а также, отсутствие операций на ЖКТ в анам-

незе. Всем испытуемым в течение 5 дней подряд в одинаковых условиях выполнялся ^{13}C -УДТ с дозами ^{13}C -мочевины 99% обогащения 75 мг (1-3 дни), 50 мг (4 день), 25 мг (5 день). За 5 минут до исследования все пациенты принимали адьювант – 200 мл апельсинового сока. Пробы выдыхаемого воздуха, взятые непосредственно «перед» и через 30 минут «после» приема ^{13}C -мочевины, исследовались на масс-спектрометре «Heli View» (Ю.Корея) с определением соотношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ (в промилле) и последующей компьютерной статистической обработкой результатов. Критериями оценки теста являлись качественные («положительный» – «отрицательный») и количественные ($\delta \leq 4\%$, $4\% < \delta \leq 8\%$ и $\delta > 8\%$) показатели, где δ – разница соотношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ в базовых и тестовых пробах.

Исследование показало следующие результаты. Абсолютные величины δ в испытуемой группе составили от 0,26% до 44,13%. Положительные значения ^{13}C -УДТ ($\delta > 4\%$) в первый день исследования (с дозой ^{13}C -мочевины 75 мг) констатированы у 14 испытуемых (60,9%), в равных пропорциях у мужчин и женщин. Сравнение результатов ^{13}C -УДТ, проведенных в первые три дня исследования с одинаковыми дозами ^{13}C -мочевины (75 мг), показали отсутствие достоверной разницы значений δ , как в группе в целом, так и отдельно, у мужчин и женщин. Это свидетельствует о возможности сопоставления результатов тестов, выполненных в разные дни в одинаковых условиях. Сравнение результатов ^{13}C -УДТ, проведенных с 3 по 5 день исследования с дозами ^{13}C -мочевины, соответственно, 75 мг, 50 мг и 25 мг, позволило оценить как абсолютные показатели, так и линейность зависимости между дозой препарата и значением соотношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ в пробе выдыхаемого воздуха. Обратило на себя внимание полное совпадение результатов теста (качественных и количественных) с дозами ^{13}C -мочевины 75 мг (стандартная) и 50 мг. Специфичность и чувствительность теста с дозой 50 мг составили 100% (по отношению к тесту с дозой 75 мг). В то же время, результаты ^{13}C -УДТ с дозой ^{13}C -мочевины 25 мг резко отличались, как качественно, так и количественно, от аналогичных результатов с дозами 50 и 75 мг. При дозе 25 мг у одних и тех же испытуемых качественный анализ показал резкое снижение положительных результатов (до 34,8% против 60,9%), а количественный – достоверное ($p < 0,05$) снижение абсолютных показателей δ в 2 и более раза. Чувствительность теста с дозой 25 мг по отношению к стандартной дозе 75 мг составила 57,1%, специфичность – 100%, точность – 73,9%. Изучение зависимости абсолютных значений δ от дозы ^{13}C -мочевины показало нелинейный ее характер, особенно в диапазоне значений δ , превышающих пороговый (4%) уровень. Полученные данные объясняют увеличение количества «ложноотрицательных» результатов при дозе 25 мг недостаточной дозой препарата при пороговом значении δ , равном 4%.

Выводы:

1. Проведенное исследование подтвердило необходимость дополнительно тщательного изучения применения разных доз ^{13}C -мочевины с целью оптимизации ^{13}C -УДТ.

2. Доза ^{13}C -мочевины 99% обогащения 75 мг является стандартной дозой для проведения ^{13}C -УДТ с порогом значения δ изотопного отношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$, определяющего «положительный» или «отрицательный» результат теста, равным 4‰.
3. Результаты теста, выполненного с дозой ^{13}C -мочевины 50 мг, полностью совпадают с аналогичными результатами с дозой 75 мг. Доза 50 мг может быть рекомендована для выполнения ^{13}C -УДТ с пороговым значением δ 4‰.
4. Применение дозы 25 мг приводит к значительному увеличению «ложноотрицательных» результатов и не может быть рекомендовано для проведения ^{13}C -УДТ с пороговым значением δ , равном 4‰.

Результаты исследования совпадают с аналогичными результатами, полученными разными авторами в период с 2002 по 2010 годы (таблица 6) и приняты за основу при разработке тест-набора «ХЕЛИКАРБ».

Таблица 6

Диагностическая эффективность ^{13}C -УДТ с дозой ^{13}C -мочевины 50 мг

Автор	Год	К-во	Доза ^{13}C -мочевины	Пороговое значение (ДОВ)	Чувствит.	Спец-иф.	Точность
Liao[46]	2002	152	50	2,5–3	99	97	99
Gatta[49]	2003	200	50	1,65–3,15	100	100	
Wong[51]	2003	150	50	2,1	100	100	
Campuzano-Maya G. [60]	2007	70	50	2–2,5	100	100	100
Кривой В.В. [61]	2010	80	50	3,5	100	100	

Результаты исследования доложены на XV Юбилейном съезде Научного общества гастроэнтерологов России, 17-м Международном медицинском Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2015» и опубликованы в материалах форума [62].

13. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ^{13}C -УДТ, СЕРОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТА НА АНТИТЕЛА IgG К *H. PYLORI* В КРОВИ И ИММУНОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ТЕСТА НА АНТИГЕН *H. PYLORI* В КАЛЕ

(Плавник Р.Г., Огурцов П.П., Кондрашева Е.А., Невмержский В.И., Хасьянова Е.М., Абдулова М.С.)

В мире разработано достаточно большое количество неинвазивных тестов диагностики хеликобактериоза, каждый из которых отличается по точности, чувствительности, специфичности и имеет свои показания и противопоказания.

Целью исследования явилось сравнение диагностической точности 3-х основных неинвазивных лабораторных теста на *H. pylori*, определение сопоставимости их результатов.

Материал и методы. Участниками исследования стали 45 человек (6 мужчин и 39 женщин) в возрасте от 26 до 56 лет без эрадикации в анамнезе, давших информированное согласие на участие в исследовании. Всем участникам выполнены три диагностических теста на *H. pylori*: ^{13}C -УДТ с тест-набором «ХЕЛИКАРБ» (Россия) и измерением изотопного отношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ на ИК-анализаторе «IRIS.Doc» (Kibion, Швеция), антитела класса IgG к *H. pylori* в крови (IMMULITE 2000, Siemens, США) и иммунохроматографический тест по определению антигена в кале с применением моноклональных антител (H&R *H. pylori*, Vegal Farmaceutica SL, Испания). Определяли абсолютное количество и процент совпадений результатов каждого теста с комбинацией результатов 3 тестов. Итоги тестирования оценивались исходя из следующей практики интерпретации результатов: хотя бы 2 теста должны дать одинаковый результат, который и принимается в качестве окончательного. Значимость различий результатов 3 тестов оценивали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона в программе Statistica 10.

Результаты. Установлено, что результаты тестов ^{13}C -УДТ и антитела класса IgG к *H. pylori* сопоставимы чаще ($p=0,000005$), чем результаты тестов ^{13}C -УДТ и антиген *H. pylori* в кале ($p=0,000215$), и результаты тестов антитела класса IgG к *H. pylori* и антиген *H. pylori* в кале ($p=0,00667$). При сравнении результатов каждого теста с окончательным результатом ^{13}C -УДТ совпали в 97,8% случаев, антител класса IgG к *H. pylori* – в 93,33% и антиген *H. pylori* в кале – в 80% (табл. 7).

Таблица 7

Сравнительная оценка ^{13}C -УДТ, серологического и антигенного тестов

Количество совпадений	^{13}C -УДТ	Кровь на АТ (серологический)	Кал на АГ (с моноклональными АТ)
Абсолютное число	44 из 45	42 из 45	36 из 45
Проценты	97,8	93,33	80,0
	1 (ложноотр.)	3 (ложнополож.)	9 (ложноотр.)

Несовпадения результатов каждого теста с окончательным составили: для ^{13}C -УДТ – 1 (2,2%) «ложноотрицательный» результат, для серологического – 3 (6,67%) «ложноположительных» результата, для антигенного теста – 9 (20,0%) «ложноотрицательных» результатов.

Анализ результатов исследования показал наиболее высокую точность и ^{13}C -УДТ с тест-набором «ХЕЛИКАРБ» среди 3-х неинвазивных методов, что дает веские основания рекомендовать этот тест не только для контроля эффективности эрадикационной терапии, но и для первичной диагностики хеликобактериоза.

14. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ¹³C-УДТ И АММИАЧНОГО ДЫХАТЕЛЬНОГО ТЕСТА (ХЕЛИК-ТЕСТА)

Производство ¹³C-мочевины для ¹³C-УДТ является длительным и финансово затратным процессом. В связи с этим обстоятельством и основываясь на том факте, что при расщеплении мочевины уреазой, выделяемой *H. pylori*, образуется не только диоксид углерода, но и аммиак, российская компания ООО «Ассоциация Медицины и Аналитики» (ООО «АМА»), Россия, Санкт-Петербург) разработала, зарегистрировала и наладила промышленное производство аммиачного дыхательного теста на *H. Pylori* с коммерческим названием «ХЕЛИК-ТЕСТ». Суть теста заключается в следующем: пациенту дается для питья раствор мочевины, не обогащенной изотопом ¹³C, а обычной – с природным изотопом ¹²C, доза которой в 10 раз превышает дозу ¹³C-мочевины, используемой при ¹³C-УДТ. После приема мочевины в пробах выдыхаемого воздуха определяется не диоксид углерода, а аммиак. Содержание аммиака в выдыхаемом воздухе при проведении такой модификации уреазного теста можно измерить с помощью прибора «Хелик-аппарат» [65] или газоанализатора «Helico-Sense» (НТП «ТКА», Россия, Санкт-Петербург) [66]. Основным преимуществом «ХЕЛИК-ТЕСТА» является его низкая стоимость, что позволило в очень короткий срок обеспечить ему повсеместное распространение в России. Вместе с тем, даже с учетом низкой стоимости, ни в одной развитой стране мира «ХЕЛИК-ТЕСТ» не применяется. Это связано с его ограниченными диагностическими возможностями.

В 2012–2013 годах группой ведущих российских специалистов в области стабильно-изотопной диагностики заболеваний ЖКТ во главе с доктором медицинских наук, членом-корреспондентом РАМН, заслуженным деятелем науки РФ, профессором И.В. Маевым было проведено большое исследование по сравнительной оценке эффективности различных методов диагностики хеликобактериоза, в том числе чувствительность и специфичность ¹³C-УДТ и ХЕЛИК-ТЕСТА в сравнении с гистологическим исследованием [18]. В исследовании приняли участие более 100 пациентов (106 человек) с различными заболеваниями ЖКТ. Установлено, что ¹³C-УДТ имеет достаточно высокую чувствительность (83%), специфичность (84%) и точности (84%) относительно гистологического метода при первичном выявлении инфицированных *H.pylori* (см. таблицу 8).

Напротив, ХЕЛИК-ТЕСТ, при сравнительно высокой, но меньшей, чем при ¹³C-УДТ, чувствительности (78%) показал крайне низкие значения специфичности (38%) и достаточно низкую точность (68%), не позволяющие отнести ХЕЛИК-ТЕСТ к высокоинформативным при первичном выявлении инфицированных *H.pylori*. При сравнении результатов ¹³C-УДТ и ХЕЛИК-ТЕСТА между собой и с радиоактивным ¹⁴C-УДТ. Итоги тестирования оценивались исхо-

ды из практики интерпретации результатов: хотя бы 2 теста должны дать одинаковый результат, который и принимается в качестве окончательного. Сопоставленные результаты исследования показали, что полностью соответствуют окончательному результату только значения ¹³C-УДТ. Совпадение результатов, полученных при проведении ХЕЛИК-ТЕСТА, с результатами двух других тестов отмечалось лишь в 40% случаев, тогда, как для ¹³C-УДТ в 100% и для ¹⁴C-УДТ в 90% случаев.

Таблица 8

Сравнительная характеристика методик ХЕЛИК-ТЕСТ и ¹³C-УДТ относительно гистологического метода при первичном выявлении инфицированных *H.pylori*, %

	Характеристики методов исследования		
	Чувствительность	Специфичность	Точность
¹³ C-УДТ	84	83	84
ХЕЛИК-ТЕСТ	78	38	68

Результаты выполненных исследований позволили авторам сделать следующее заключение: «Среди уреазных дыхательных тестов наиболее информативным является ¹³C-УДТ, который по своей высокой специфичности, чувствительности и точности не уступает гистологическому методу определения *H. pylori* в желудке, что позволяет рекомендовать его как для первичной диагностики, так и для контроля эффективности эрадикации микроорганизма. Простота выполнения методики ¹³C-УДТ, наличие серийных анализаторов ¹³C-изотопного состава в пробах выдыхаемого воздуха позволяют также рекомендовать использование этой методики для диспансеризации населения. Диагностические свойства ¹⁴C-УДТ достаточно высоки и близки к результатам ¹³C-УДТ и гистологического метода, однако, в отличие от методик ¹³C-УДТ и ХЕЛИК-ТЕСТА, проведение этой методики в России требует соблюдения условий по транспортировке, хранению, работе и утилизации радиоактивных препаратов и отрицательно воспринимается пациентами. Результаты сравнительных исследований показали, что NH₃-уреазные тесты определения *H.pylori* в желудке в модификации ХЕЛИК-ТЕСТ (индикаторные трубки), «Хелик-аппарат» (НПА) «Helico-Sense» (НТП «ТКА») обладают меньшей чувствительностью, чем ¹³C-УДТ, и могут использоваться для первичной диагностики, результаты которой требуют проведения дополнительных методов диагностики. Низкая специфичность этих методик и, как следствие, высокая частота ложноположительных результатов не допускают использование их для контроля эффективности эрадикации *H.pylori* или проведения диспансеризации населения» (конец цитаты).

Таким образом, полученные результаты показали, что ХЕЛИК-ТЕСТ (индикаторные трубки) — методика определения наличия *H.pylori* по содержанию аммиака в полости рта — может использоваться для первичной диагно-

стики, результаты которой требуют проведения дополнительных (либо других) методов диагностики. При низкой специфичности этой методики совершенно недопустимо использование ее для подтверждения эффективности эрадикации *H. pylori*. Сделанные авторами выводы о диагностической возможности дыхательного аммиачного теста подтверждают исследования других авторов, выявивших высокую частоту ложноположительных результатов диагностики *H. pylori* инфекции с помощью ХЕЛИК-ТЕСТА [67]. К этому следует добавить, что при проведении ХЕЛИК-ТЕСТА используется относительно высокая доза мочевины (500 мг), что превышает в 5–10 раз количество мочевины при проведении ^{13}C -УДТ. Прием такого количества мочевины, хотя и безвреден для здорового человека, но требует ограничений применительно к больным с сопутствующими заболеваниями (заболевания печени, легких, сердечно-сосудистые и другие патологии).

15. ПЕРВЫЙ ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ЛАБОРАТОРИЙ СТАБИЛЬНО-ИЗОТОПНОЙ (^{13}C) ДИАГНОСТИКИ

В мире разработано более 20 стабильно-изотопных (^{13}C) дыхательных тестов, основным из которых является ^{13}C -УДТ на *H. pylori*, выполняемый в мире в количестве более 25 миллионов тестов в год, как для первичной диагностики, так и для контроля антихеликобактерной терапии. Одной из основных причин отставания России в объемах стабильно-изотопной диагностики является отсутствие организационной инфраструктуры для выполнения тестов.

Целью настоящего исследования явилось создание «пилотной» лаборатории стабильно-изотопной (^{13}C) диагностики (ЛСИД), клинический и экономический анализ ее деятельности.

Материал и методы. В период с 2015 по 2016 годы автором создана нормативная документация для ЛСИД, в которую вошли Положение о ЛСИД, штатное расписание, оснащение лаборатории, типовые формы договоров, направлений и другие документы. Разработана финансовая модель (ФМ) деятельности лаборатории, которая применена для расчета потенциальных сроков окупаемости оборудования и оптимизации финансовых затрат ЛСИД в условиях оказания лабораторией платных медицинских услуг. В одном из ЛПУ Москвы в составе действующей КДЛ создана «пилотная» ЛСИД. Разработаны и применены две организационные формы выполнения ^{13}C -УДТ: одноэтапная и двухэтапная, с использованием удаленных технологий. Динамика объемов работы ЛСИД проанализирована в течение 9 месяцев.

Результаты: В анализируемый период в лаборатории ^{13}C -УДТ выполнен 3119 пациентам, 74,8% из которых проходили первичную диагностику на наличие *H. pylori* и 25,2% – контроль антихеликобактерной терапии. В группе первично обследованных процент инфицированных составил 52,3%, без по-

ловых различий. При контроле эрадикации процент «отрицательных» результатов – 81,7%. Отмечен стабильный ежемесячный рост объемов исследований от +13% до +142% (по отношению к предыдущему месяцу). Экономический расчет определил срок окупаемости оборудования через 9–12 месяцев от начала работы ЛСИД.

Первый опыт создания ЛСИД позволил констатировать высокий клинический и экономический потенциал работы лаборатории, короткие сроки окупаемости и рекомендовать создание аналогичных лабораторий во всех регионах РФ, в первую очередь, в условиях оказания платных медицинских услуг.

16. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем пособии впервые предпринята попытка систематизации накопленной в мире научной и клинической информации по применению ^{13}C -УДТ для диагностики хеликобактериоза, а также представлены результаты собственных исследований автора в этой области. Рассмотрены вопросы эпидемиологии хеликобактериоза в мире и РФ, биохимический механизм, лежащий в основе теста, показания и противопоказания к его применению. Приведены нормативные документы, обеспечивающие внедрение ^{13}C -УДТ в практическое здравоохранение в РФ. Описаны преимущества и недостатки представленных на рынке тест-наборов с ^{13}C -мочевинной и приборов для определения изотопного отношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$. На основании собственных исследований автора установлены высокие показатели диагностической эффективности ИК-спектрометрии при проведении ^{13}C -УДТ и обосновано применение дозы ^{13}C -мочевины 50 мг. Впервые представлен читателям новый эффективный тест-набор для ^{13}C -УДТ с ^{13}C -мочевинной 99% обогащения российского производства – «ХЕЛИКАРЬ». На основании результатов собственных исследований констатирована более высокая точность ^{13}C -УДТ с применением тест-набора «ХЕЛИКАРЬ» по отношению к серологическому тесту на антитела класса IgG к *H. pylori* в крови и иммунохроматографическому тесту по определению антигена в кале с применением моноклональных антител. Описан первый успешный опыт создания «пилотной» ЛСИД в Москве, определен высокий клинический и экономический потенциал лаборатории и даны рекомендации по созданию аналогичных лабораторий в регионах РФ.

Все это дает основания полагать, что в ближайшие годы в РФ ^{13}C -УДТ займет подобающее ему место в диагностике хеликобактериоза, соответствующее международным гастроэнтерологическим консенсусам и клинической практике развитых стран мира, и настоящее пособие будет способствовать этому процессу.

Автор с благодарностью примет все критические замечания по форме и содержанию пособия и учтет их в своей будущей деятельности.

17. ЛИТЕРАТУРА

- Marshall B. J., Warren J. R. Unidentified curved Bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984; 1 (8390): 1311–15.
- Available at: <http://www.helico.com/epidemiology.html>
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al: Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001; 345: 784-9.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. Хронический гастрит, вызванный инфекцией Helicobacter pylori: диагностика, клиническое значение, прогноз. Пособие для врачей. М.: 2009.
- Graham D.Y., Klein P.D., Evans D.J. Jr., Evans D.G., Alpert L.C., Opekun A.R. et al. Campylobacter pylori detected noninvasively by the 13C-urea breath test. *Lancet*. 1987; 23; 1(8543): 1174-7. PubMed PMID: 2883491.
- Исаков В. А. Маастрихт-3–2005: Флорентийская мозаика противоречий и компромиссов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2006; 1: 78–83.
- Эльман А.Р., Рапопорт С.И. Стабильно-изотопная диагностика в России: итоги и перспективы. 13С-препараты, приборы, методы. Клиническая медицина. 2014; 92(7): 5-11.
- Available at: <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/2352>
- Available at: <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/7167>
- Лазебник Л.Б., Щербаков П.Л., Васильев Ю.В., Машарова А.А., Бордин Д.С., Ли И.А. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний (четвертое Московское соглашение). Методические рекомендации № 37. Правительство города Москвы, М.: 2010.
- Кудрявцева Л.В., Щербаков П.Л., Иваников И.О., Говорун В.М. Helicobacter pylori – инфекция: современные аспекты диагностики и терапии (пособие для врачей). М.: 2004.
- Баранов А.А., Щербаков П.Л., Невмержицкий В.И., Балаболкин И.И., Говорун В.М., Кудрявцева Л.В. и др. Уреазный дыхательный тест в диагностике хеликобактериоза (пособие для врачей). М.: 2005.
- Available at: http://www.textronica.com/basic/isotope_human.htm
- Зубарева И.М., Гейсун А.А., Вакулич А.М., Савченко М.П. Исследование растительных источников получения фермента уреазы аналитического назначения. Вопросы химии и химической технологии. 2010; 3: 49-52.
- Артемук Е.Г., Королько А.В. Ферменты. «Брестский Государственный университет». Брест; 2010.
- ТУ 9398-001-8946443-2010. Тест-система на основе 13С-мочевины «ПИЛОРИ-ТЕСТ». М.: 2010.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Кочетов С.А. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции Helicobacter pylori (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция 2010). Вестник практического врача. 2012; 1: 6–30.
- Маев И. В., Самсонов А. А., Айвазова Р. А., Рапопорт С. И., Гречушников В. Б., Афонин Б. В. и др. Диагностическая значимость дыхательных тестов в диагностике инфекции Helicobacter pylori. Саратовский научно-медицинский журнал. 2013; 9 (1): 57–64.
- Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Helicobacter pylori-ассоциированные заболевания: патогенез, особенности диагностики и дифференцированное лечение. Учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург: 2010.

- Braden B., Duan L.P., Caspary W.F., Lembcke B. More convenient 13C-urea breath test modifications still meet the criteria for valid diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Z Gastroenterol*. 1994; 32: 198-202
- Koletzko S., Haisch M., Seeboth I., Braden B., Hengels K., Koletzko B. et al. Isotope-selective non-dispersive infrared spectrometry for detection of Helicobacter pylori infection with 13C-urea breath test. *Lancet*. 1995; 345: 961-2.
- Klein P.D., Malaty H.M., Martin R.F., Graham K.S., Genta R.M., Graham D.Y. Noninvasive detection of Helicobacter pylori infection in clinical practice: the 13C urea breath test. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91: 690-4.
- Malaty H.M., el-Zimaity H.M., Genta R.M., Klein P.D., Graham D.Y. Twenty-minute fasting version of the US 13C-urea breath test for the diagnosis of H. pylori infection. *Helicobacter* 1996; 1: 165-7.
- Taniguchi Y., Kimura K., Sohara H., Shirasaki A., Kawada H., Satoh K. et al. Simple 13C-urea breath test with infra-red spectrophotometer. *J Gastroenterol* 1996; 31 (9): 37-40.
- Dominguez-Munoz J.E., Leodolter A., Sauerbruch T., Malfertheiner P. A citric acid solution is an optimal test drink in the 13C-urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Gut*. 1997; 40: 459-62.
- Eppe H.J., Kirstein F.W., Bojarski C., Frege J., Fromm M., Riecken E.O. et al. 13C-urea breath test in Helicobacter pylori diagnosis and eradication. Correlation to histology, origin of 'false' results, and influence of food intake. *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32: 308-14.
- Kato M., Asaka M., Kudo T., Katagiri M., Komatsu Y., Sato F. et al. Ten minute 13C-urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol*. 1998; 33 (10): 40-3.
- Miwa H., Murai T., Ohkura R., Nagahara A., Watanabe H., Terai T. et al. Usefulness of the [13C]-urea breath test for detection of Helicobacter pylori infection in fasting patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 1998; 13: 1039-43.
- Ohara S., Kato M., Asaka M., Toyota T. Studies of 13C-urea breath test for diagnosis of Helicobacter pylori infection in Japan. *J Gastroenterol*. 1998; 33: 6-13.
- Hamlet A., Stage L., Lonroth H., Cahlin C., Nystrom C., Pettersson A. A novel tablet-based 13C urea breath test for Helicobacter pylori with enhanced performance during acid suppression therapy. *Scand J Gastroenterol*. 1999; 34: 367-74.
- Leodolter A., Dominguez-Munoz J.E., Von Arnim U., Malfertheiner P. Citric acid or orange juice for the 13C-urea breath test: the impact of pH and gastric emptying. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13: 1057-62.
- Leodolter A., Dominguez-Munoz J.E., Von Arnim U., Kahl S., Peitz U., Malfertheiner P. Validity of a modified 13C-urea breath test for pre- and posttreatment diagnosis of Helicobacter pylori infection in the routine clinical setting. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 2100-4.
- Savarino V., Mela G.S., Zentilin P., Bisso G., Pivari M., Mansi C. et al. Comparison of isotope ratio mass spectrometry and nondispersive isotopeselective infrared spectroscopy for 13C-urea breath test. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 1203-8.
- Van Der Hulst R.W., Lamouliatte H., Megraud F., Pounder R.E., Stolte M., Vaira D. et al. Laser assisted ratio analyser 13C-urea breath testing, for the detection of H. pylori: A prospective diagnostic European multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13: 1171-7.
- Gisbert J.P., Vazquez M.A., Jimenez I., Cruzado A.I., Carpio D., Del Castillo E. et al. 13C-urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection before treatment: is citric acid necessary? *Dig Liver Dis* 2000; 32: 20-24

36. Peng N.J., Hsu P.I., Lee S.C., Tseng H.H., Huang W.K., Tsay D.G. et al. A 15-minute [13C]-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with non-ulcer dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 15: 284-9.
37. Riepl R.L., Folwaczny C., Otto B., Klauser A., Blendinger C., Wiebecke B. et al. Accuracy of 13C-urea breath test in clinical use for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Z Gastroenterol.* 2000; 38: 13-9.
38. Savarino V., Landi F., Dulbecco P., Ricci C., Tessieri L., Biagini R. et al. Isotope ratio mass spectrometry (IRMS) versus laser-assisted ratio analyzer (LARA): a comparative study using two doses of. *Dig Dis Sci.* 2000; 45: 2168-74.
39. Sheu B.S., Lee S.C., Yang H.B., Kuo A.W., Wang Y.L., Shiesh S.C. et al. Selection of lower cutoff point of [13C]urea breath test is helpful to monitor *H. pylori* eradication after proton pump inhibitor-based triple therapy. *Dig Dis Sci.* 2000; 45: 1330-6.
40. Sheu B.S., Lee S.C., Yang H.B., Wu H.W., Wu C.S., Lin X.Z. et al. Lower-dose (13C)-urea breath test to detect *Helicobacter pylori* infection-comparison between infrared spectrometer and mass spectrometry analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14: 1359-63.
41. Wong W.M., Wong B.C., Wong K.W., Fung F.M., Lai K.C., Hu W.H. et al. (13C)-urea breath test without a test meal is highly accurate for the detection of *Helicobacter pylori* infection in Chinese. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14: 1353-8.
42. Yoshida H., Hirota K., Ogura K., Maeda S., Shiratori Y., Sasaki Y. et al. Determination of the optimal cut-off value for the [13C]-urea breath test based on a *Helicobacter pylori*-specific polymerase chain reaction assay. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 15: 155-60.
43. Mana F., Franken P.R., Ham H.R., Urbain D. Cut-off point, timing and pitfalls of the 13C-urea breath test as measured by infrared spectrometry. *Dig Liver Dis.* 2001; 33: 30-5.
44. Wong W.M., Wong B.C., Li T.M., Wong K.W., Cheung K.L., Fung F.M. et al. Twenty-minute 50 mg 13C-urea breath test without test meal for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Chinese. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15: 1499-504.
45. Chua T.S., Fock K.M., Teo E.K., Ng T.M. Validation of 13C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the Singapore population. *Singapore Med J.* 2002; 43: 408-11.
46. Liao C.C., Lee C.L., Chiang T.C., Lee S.C., Huang S.H., Tu T.C. et al. The 13C-urea breath test to detect *Helicobacter pylori* infection: a validated simple methodology with 50 mg 13C-urea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16: 787-92.
47. Ng F.H., Lai K.C., Wong B.C., Wong W.M., Wong S.Y., Chow K.C. et al. [13C]-urea breath test without prior fasting and without test meal is accurate for the detection of *Helicobacter pylori* infection in Chinese. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 17: 834-8.
48. Chen T.S., Chang F.Y., Chen P.C., Huang T.W., Ou J.T., Tsai M.H. et al. Simplified 13C-urea breath test with a new infrared spectrometer for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 18: 1237-43.
49. Gatta L., Vakil N., Ricci C., Osborn J.F., Tampieri A., Perna F. et al. A rapid, low-dose, 13C-urea tablet for the detection of *Helicobacter pylori* infection before and after treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17: 793-8.
50. Gisbert J.P., Ducons J., Gomollon F., Dominguez-Munoz J.E., Borda F., Mino G. et al. Validation of the 13c-urea breath test for the initial diagnosis of *helicobacter*

- pylori* infection and to confirm eradication after treatment. *Rev Esp Enferm Dig.* 2003; 95: 115-20, 121-6.
51. Wong W.M., Lam S.K., Lai K.C., Chu K.M., Xia H.H., Wong K.W. et al. A rapid-release 50-mg tablet-based 13C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17: 253-7.
52. Ohara S., Kato M., Saito M., Fukuda S., Kato C., Hamada S. et al. Comparison between a new 13C-urea breath test, using a film-coated tablet, and the conventional 13C-urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol.* 2004; 39: 621-8.
53. Urita Y., Hike K., Torii N., Kikuchi Y., Kanda E., Kurakata H. et al. Breath sample collection through the nostril reduces false-positive results of 13C-urea breath test for the diagnosis of *helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis.* 2004; 36: 661-5.
54. Beiki D., Khalaj A., Dowlatabadi R., Eftekhari M., Al-Seyed Hossein M.H., Fard A. et al. Validation of 13C-urea breath test with non dispersive isotope selective infrared spectroscopy for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a survey in Iranian population. *DARU.* 2005; 13: 52-5.
55. Kopacova M., Bures J., Vorisek V., Konstacky M., Rejchrt S., Zivny P. et al. Comparison of different protocols for 13C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in healthy volunteers. *Scand J Clin Lab Invest.* 2005; 65: 491-8.
56. Peng N.J., Lai K.H., Liu R.S., Lee S.C., Tsay D.G., Lo C.C. et al. Capsule 13C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol.* 2005; 11: 1361-4.
57. Gatta L., Ricci C., Tampieri A., Osborn J., Perna F., Bernabucci V. et al. Accuracy of breath tests using low doses of 13C-urea to diagnose *Helicobacter pylori* infection: a randomized controlled trial. *Gut.* 2006; 55: 457-62.
58. Mauro M., Radovic V., Zhou P., Wolfe M., Kamath M., Bercik P. et al. 13C urea breath test for (*Helicobacter pylori*): determination of the optimal cut-off point in a Canadian community population. *Can J Gastroenterol.* 2006; 20: 770-4.
59. Mauro M., Radovic V., Wolfe M., Kamath M., Bercik P., Armstrong D. 13C urea breath test for (*Helicobacter pylori*): evaluation of 10-minute breath collection. *Can J Gastroenterol.* 2006; 20: 775-8.
60. Campuzano-Maya G. An optimized 13C-urea breath test for the diagnosis of *H pylori* infection. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(41): 5454-64.
61. Кривой В.В. Модификация 13С-дыхательного мочевинового теста в диагностике инфекции *H.pylori*. *КТЖ.* 2010; 1: 79-85
62. Плавник Р.Г., Невмержицкий В.И., Плавник Т.Э., Эльман А.Р. Применение разных доз 13С-мочевины в уреазном дыхательном тесте на *Helicobacter pylori*. В материалах XV Юбилейного съезда Научного общества гастроэнтерологов России и 17-го Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2015», Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2015; 1-2: М43.
63. Рапопорт С.И., Шубина Н.А. 13С-дыхательный тест – возможности и ограничения в диагностике заболеваний органов пищеварения. М.: МИА; 2014.
64. Поляков М.В., Афонин Б.В. Исследование возможности использования 13С-дыхательных тестов для экспресс-диагностики состояния печени, желудка, поджелудочной железы. Научно-технический отчет. Этап 3. М.: 2012.
65. Корниенко Е.А., Дмитриенко М.А., Клочко О.Г. и др. Неинвазивная диагностика инфекции *Helicobacter pylori* с помощью Хелик-аппарата. Вопросы детской диетологии. 2004; 2 (1): 50–1.

66. Козлов А.В., Евстратова Ю.С., Новикова В.П. и др. Газоанализатор выдыхаемого воздуха «Helico-Sense» как новое средство дыхательной диагностики хеликобактерной инфекции. Медицинская техника. 2006; 40(3): 44–6.
67. Щербаков И.Т., Леонтьева Н.И., Грачева Н.М., Щербакова Э.Г., Хренников Б.Н. Сопоставление результатов диагностики хеликобактерной инфекции бактериоскопическим и некоторыми экспресс-методами. В материалах X Юбилейного Славяно-Балтийского научного форума, «Санкт-Петербург-Гастро 2008». Санкт-Петербург 2008; 2-3: 466.

ISBN 978-5-98803-372-1



Подписано в печать DD.MM.2017 года. Формат 60x88/16.
Гарнитура Times. Печать офсетная. Бумага офсетная № 1.
Печ. л. 2,25. Тираж XXXX экз.

Заказ .

Издательский Дом «МЕДПРАКТИКА-М»,
Москва, проезд Перова Поля 3-й, д. 8, стр. 11
Тел. (985)413-23-38, E-mail: id@medpractika.ru, www.medpractika.ru
Отпечатано в типографии «ТДДС-Столица-8»
111024, г. Москва, шоссе Энтузиастов, дом 11А, корп. 1
Тел.: (495) 363-48-84. <http://www.capitalpress.ru>