

ИННОВАЦИОННАЯ
ТЕСТ-СИСТЕМА ДЛЯ
НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ
HELICOBACTER PYLORI

Ассоциация
Медицины
и Аналитики



5

причин проводить диагностику прибором
ХЕЛИК®-скан-М

Высокие показатели специфичности (92%)
и чувствительности (95%)*

1

Отсутствие ограничений по возрасту и состоянию пациента

2

Скорость обследования не более 15 минут

3

Безболезненно и безопасно для пациента

4

Удобно для врача

5

ООО «АМА»

199034, Санкт-Петербург, 17-я линия, д.4-6

Тел.: (812) 380-76-99; 8 800 2222-840;

E-mail: info@amamed.ru; www.хелик.рф

* Корниенко Е.А., Дмитриенко М.А., Сравнительная оценка эффективности современных методов диагностики инфекции Helicobacter pylori. Педиатрия № 1. С. 4–8. 2008г.

ISSN 2072-1757 (print)

ISSN 2307-3217 (online)

научно-практический медицинский журнал

ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА



№ 5 (90) сентябрь 2015

РЕПРИНТ

Оценка эффективности аммиачного дыхательного теста
ХЕЛИК® для диагностики Helicobacter pylori в желудке и
некоторые ошибки при проведении исследования.

Конорев Марат Русланович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК;

Комлева Елена Николаевна — аспирант, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК;

Кухарев Александр Валерьевич — врач-эндоскопист 2-й квалификационной категории;

Матвеев Майя Ефимовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии;

Мастыкова Евгения Константиновна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ПК и ПК;

Катина Елена Леонидовна — аспирант, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК;

Бухтаревич Сергей Павлович — врач-хирург высшей квалификационной категории, заведующий эндоскопическим кабинетом;

ЛИТЕРАТУРА

1. Mobley H.L.T., Cortesia M.J., Rosenthal L.E., Jones B.D. Characterization of Urease from *Campylobacter pylori* // *Journal of Clinical Microbiology.* — 1988. — Vol. 26, № 5. — P. 831-836.
2. Strugatsky D., McNulty R.M., Munson K. et al. Structure of the proton-gated urea channel from the gastric pathogen *Helicobacter pylori* // *Nature.* — 2013. — Vol. 493. — P. 255-258.
3. Marshall B.J., Warren J.R., Francis G.J., et al. Rapid urease test in the management of *Campylobacter pyloridis*-associated gastritis // *Am. J. Gastroenterol.* — 1987. — Vol. 82. — P. 200-210.
4. Копорев М.Р. Геликобактерный дуоденит. — Витебск: Издательство ВГМУ, 2002. — С. 41-43.
5. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht-IV / Florence Consensus Report // *Gut.* — 2012. — Vol. 61. — P. 649.
6. Gisbert J.P., Pajares J.M. 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 20. — P. 1001-1017.
7. Calvet X., Lazaro M.-J.R., Lehours P., Megraud F. Diagnosis and Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection // *Helicobacter.* — 2013. — Vol. 18, Suppl. 1. — P. 5-11.
8. ХЕЛПИЛ-тест и ХЕЛИК-тест для диагностики хеликобактериоза. Пособие для врачей. — С.-Петербург: Издательство СПбГМУ, 2005. — С. 1-20.
9. Dixon M. Classification and grading of gastritis // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1996. — Vol. 20. — P. 1161-1181.
10. Price A.B. The Sydney system: histological division // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1991. — Vol. 6, № 3. — P. 209-222.
11. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Трида-Х, 1998. — С. 96-97.
12. Аруин Л.И. Новая классификация гастрита // *Росс. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 1997. — Vol. 7, № 3. — P. 82-85.
13. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. — М.: Издательство РАМН, 2000. — С. 1-52.
14. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. — М.: Медицина, 1998. — С. 1-352.
15. Шарон Е. Страус, Ричардсон В. Скотт, Глассей Пол, Хэйнс Р. Брайан. Медицина, основанная на доказательствах: пер. с англ. Под ред. В.В. Власова, К.И. Сайткулова. — М.: Гэотар-медиа, 2010. — С. 83-117.
16. Betty R. Essential medical statistics. 2nd ed. — Kirkwood and Jonathan A. C. Sterne: Blackwell Science Ltd., 2003. — P. 1-601.
17. Cole S.P., Harwood J., Lee R., et al. Characterization of Monospecies Biofilm Formation by *H.pylori* // *J. Bacteriol.* — 2004. — Vol. 186, № 10. — P. 3124-3132.
18. Lasa I. Towards the identification of the common features of bacterial biofilm development // *Int. Microbiol.* — 2006. — Vol. 9, № 1. — P. 21-28.
19. Coticchia J.M., Sugawa C., Tran V.R., et al. Presence and density of *Helicobacter pylori* biofilms in human gastric mucosa in patients with peptic ulcer disease // *J. Gastrointest. Surg.* — 2006. — Vol. 10, № 6. — P. 883-889.
20. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. — М.: ИД Медпрактика-М, 2003. — С. 78-205.
21. Scott D., Weeks D., Melchers K., Sachs G. The life and death of *Helicobacter pylori* // *Gut.* — 1998. — Vol. 43, Suppl. 1. — P. S56-S60.

УДК 616.33-07

**М.Р. КОНОРЕВ¹, Е.Н. КОМЛЕВА¹, А.В. КУХАРЕВ¹, М.Е. МАТВЕЕНКО¹, Е.К. МАСТЫКОВА¹, Е.Л. КАТИНА¹,
С.П. БУХТАРЕВИЧ²**

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, 210023, Беларусь, г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27

²Витебский областной клинический специализированный центр, 210604, Беларусь, г. Витебск, ул. Некрасова, д. 10

Оценка эффективности аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК® для диагностики *Helicobacter pylori* в желудке и некоторые ошибки при проведении исследования

Коноров Марат Русланович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК, тел. (0212) 21-13-87, e-mail: mkonorev@yandex.ru

Комлева Елена Николаевна — аспирант, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК, тел. +375292927197, e-mail: lena.komleva@gmail.com

Кухарев Александр Валерьевич — врач-эндоскопист 2-й квалификационной категории, тел. +375297136707

Матвеевко Майя Ефимовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, тел. +375291250340

Мастыкова Евгения Константиновна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК, тел. +375297106871, e-mail: shelest@tut.by

Катина Елена Леонидовна — аспирант, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК, тел. +375333581972.
e-mail: L.sibs@rambler.ru

Бухтареви́ч Серге́й Па́влович — врач-хирург высшей квалификационной категории, заведующий эндоскопическим кабинетом, тел. +375333060804

Цель — оценить эффективность использования аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК для диагностики *H. pylori* (Hr) в слизистой оболочке (СО) желудка у пациентов с синдромом диспепсии. Проведено диагностическое, поперечное исследование с применением четырехпольной таблицы 2x2 (латинский квадрат) для сравнения результатов, полученных при использовании аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК® (ООО «АМА», Россия) с результатами референтного метода диагностики Hr — морфологического метода (5 биоптатов СО желудка; n=42 и 1 биоптат СО желудка; n=61). Результаты сравнительной оценки эффективности аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК® (соответственно 5 биоптатов СО желудка и 1 биоптат СО желудка): Se — 0,94; 0,81; Sp — 0,92; 0,48; P — 0,43; 0,59; TA — 0,93; 0,67; -PV — 0,96; 0,63; +PV — 0,90; 0,69; LR+ — 11,8; 1,6; LR- — 0,06; 0,4.

Для оценки эффективности аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК® рекомендуется использовать морфологический метод с диагностикой *H. pylori* в теле (3 биоптата) и антральном отделе (2 биоптата) желудка. Нарушение протокола взятия биопсийного материала для морфологического исследования (1 биоптат) приводит к занижению показателей и операционных характеристик диагностического теста. Аммиачный дыхательный тест ХЕЛИК® целесообразно применять в терапевтической практике в качестве метода диагностики *H. pylori*.

Ключевые слова: аммиачный дыхательный тест, ХЕЛИК®-тест, *H. pylori*, желудок.

**M.R. KONOREV¹, E.N. KOMLEVA¹, A.V. KUKHAREV¹, M.E. MATVEENKO¹, E.K. MASTYKOVA¹, E.L. KATINA¹,
S.P. BUKHTAREVICH²**

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, 27 Frunze Ave., Vitebsk, Belarus, 210023

²Vitebsk Regional Clinical Specialized Center, 10 Nekrasov St., Vitebsk, Belarus, 210604

Evaluating the effectiveness of ammonia breath test HELIK[®] to diagnose *Helicobacter pylori* in the stomach; some errors in the study

Konorev M.R. — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology with a course of Advanced Training Faculty and professional retraining, tel. (0212) 21-13-87, e-mail: mkonorev@yandex.ru
Komleva E.N. — postgraduate student, Assistant of the Department of General and Clinical Pharmacology with a course of Advanced Training Faculty and professional retraining, tel. +375292927197, e-mail: lena.komleva@gmail.com
Kukharev A.V. — endoscopist of the 2nd qualification category, tel. +375297136707
Matveenko M.E. — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, tel. +375291250340
Mastykova E.K. — Cand. Med. Sc., Assistant of the Department of General and Clinical Pharmacology with a course of Advanced Training Faculty and professional retraining, tel. +375297106871, e-mail: shelest@tut.by
Katina E.L. — postgraduate student, Assistant of the Department of General and Clinical Pharmacology with a course of Advanced Training Faculty and professional retraining, tel. +375333581972, e-mail: L.sibs@rambler.ru
Bukhtarevich S.P. — surgeon of the highest qualification category, head of endoscopy cabinet, tel. +375333060804

The goal is to evaluate the effectiveness of the use of ammonia breath test HELIK® for the diagnosis of H.pylori (Hp) in the stomach lining in patients with the syndrome of dyspepsia. A diagnostic, cross-sectional study using a four-course table 2x2 (Latin square) to compare the results obtained from the use of ammonia breath test HELIK® (LLC «AMA», Russia) with the results of the reference method of diagnosis of Hp — morphological method (5 biopsies of stomach lining; n=42 and 1 biopsy of the stomach lining; n=61). The results of the comparative evaluation of the effectiveness of ammonia breath test HELIK® (respectively, 5 biopsies of stomach lining and 1 biopsy of stomach lining): Se — 0,94; 0.81; Sp — 0,92; 0.48; P — 0,43; 0.59; TA — 0,93; 0.67; -PV — 0,96; 0.63; +PV — 0,90; 0.69; LR+ — 11,8; 16; LR- — 0,06; 0.4.

To evaluate the effectiveness of ammonia breath test HELIK® it is recommend to use morphological method with diagnosis of H.pylori in a body (3 biopsy) and antrum (2 biopsy) of the stomach. Protocol violation of taking biopsy material for morphological examination (1 biopsy) leads to underreporting and operating characteristics of a diagnostic test. Ammonia breath test HELIK® is appropriate to be used in therapeutic practice as a method of diagnosis of H.pylori.

Key words: ammonia breath test, HELIK® test, H.pylori, stomach.

Введение

Helicobacter pylori (H.pylori) продуцирует в большом количестве фермент уреазу. Бактериальная уреазы разлагает мочевины в желудке до углекислого газа и аммиака. Средняя скорость гидролиза мочевины с продукцией аммиака составляет 36 ± 28 мкмоль NH_3 за минуту на 1 мг белка, что более чем в два раза превышает уреазную активность *Proteus mirabilis* и 10 раз — других уреазопродуцирующих микроорганизмов [1]. UreI каналы для мочевины в бактериальной стенке *H.pylori* играют главную роль в этом процессе [2]. Мочевина ($\text{NH}_2\text{-C}=\text{O-NH}_2$) попадает из крови в желудочный сок и через UreI каналы проходит в цитоплазму бактериальной клетки *H.pylori*. Без UreI каналов мочевина не может пересечь плазматическую мембрану. В цитоплазме клетки мочевина гидролизуетсся с образованием двух молекул аммиака (NH_3) и одной молекулы углекислого газа (CO_2). Данные соединения становятся «протонными ловушками» в цитоплазме и периплазме *H.pylori* и нейтрализуют соляную кислоту, что позволяет выживать данной бактерии даже в условиях окружающей среды с pH 1,0.

Продуцирование *H.pylori* большого количества фермента уреазы привело к созданию методов его косвенного обнаружения в организме человека, к которым относятся быстрый уреазный тест и уреазный дыхательный тест [3]. Уреазный дыхательный тест представлен на рынке в двух вариантах: углеродный и аммиачный дыхательные тесты. Первый основан на регистрации концентраций CO_2 (изотопов углерода ^{14}C или ^{13}C) в выдыхаемом воздухе до и после приема мочевины [4]. Согласно рекомендациям 4-го Маастрихтского консенсуса 2012 года по диагностике и лечению инфекции *H.pylori*, уреазный дыхательный тест с использованием ^{13}C мочевины остается лучшим неинвазивным тестом для диагностики инфекции *H.pylori* [5]. Во-первых, он имеет высокую точность и его легко выполнять. Во-вторых, при проведении теста применяются ^{13}C

диагностические наборы, которые не обладают радиоактивностью [6]. Единственным недостатком данного теста является его стоимость — для оценки углеродного дыхательного теста требуется высокочувствительный газовый масс-спектрометр, стоимость которого составляет около 200 000-250 000 \$ или менее дорогой (в десять раз дешевле), но в то же время и менее чувствительный инфракрасный (IR) спектрометр. Кроме этого, нарушение протокола проведения теста, которое часто встречается в клинической практике [7], приводит к потенциальному снижению диагностической надежности углеродного дыхательного теста.

Ко второму варианту относится аммиачный дыхательный тест ХЕЛИК® (ООО «АМА», Россия). Он основан на регистрации нарастания концентрации аммиака в ротовой полости, которая увеличивается при гидролизе мочевины в желудке под действием бактериальной уреазы при персистенции *H.pylori*. Таким образом, ХЕЛИК®-тест также относится к неинвазивной дыхательной диагностике инфекции *Helicobacter pylori* [8]. Преимуществом аммиачного дыхательного теста является его доступность и большой опыт применения в клинической практике. При прохождении обследования с ХЕЛИК®-тестом, пациент может испытывать неудобства из-за того, что приходится сидеть в кабинете на протяжении всего времени пока отбирается проба воздуха (от 9 до 15 минут), тогда как методики с определением изотопов углерода ^{13}C или ^{14}C предусматривают всего несколько секунд на надувание пакета или отбор пробы в пробирку. Однако в углеродных дыхательных тестах промежутки времени между приемом нагрузки и отбором нагрузочной пробы составляет 30 минут — это время пациент обычно проводит в коридоре, ожидая вызова врача.

Цель исследования заключалась в оценке эффективности использования аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК для диагностики *H.pylori* в

тест ХЕЛИК® оказался положительным у 33 (70,2%; 95% ДИ: 56,9%-83,5%) человек. При регистрации нарастания концентрации аммиака в ротовой полости (при сравнении был применен морфологический метод диагностики *H.pylori* с использованием 1 гастробиоптата неизменной СО антрального отдела желудка) истинно положительные (а) и ложноположительные (b) результаты аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК® оказались соответственно в 27 и 6 случаях, истинно отрицательные (d) и ложноотрицательные (c) результаты теста — соответственно в 12 и 2 случаях.

Результаты оценки эффективности ХЕЛИК®-теста для диагностики *H.pylori* в слизистой оболочке желудка (субстрат — 1 биоптат неизменной слизистой оболочки антрального отдела желудка, метод сравнения морфологический) второй группы пациентов (n=47) приведены в таблице 5. Там же приведены для сравнения результаты оценки эффективности ХЕЛИК®-теста второй группы пациентов, имеющих как неизменную слизистую оболочку желудка, так и модифицированную СО (атрофия средней и тяжелой степени, кишечная метаплазия и дисплазия эпителия; n=61, см. табл. 4).

Установлено увеличение показателей клинической эффективности аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК® для диагностики *H.pylori* в желудке с использованием в качестве референтного метода морфологическую диагностику *H.pylori* 1 биоптата неизменной слизистой оболочки антрального отдела желудка (табл. 5). Полученные данные подтверждают нашу гипотезу о том, что в тех местах, где слизистая оболочка модифицирована (атрофия средней и тяжелой степени, кишечная метаплазия и дисплазия эпителия) отмечается низкая частота встречаемости *H.pylori*. Таким образом, применять в качестве референтного метода морфологическую диагностику *H.pylori* в одном биоптате СО антрального отдела желудка недостаточно для получения достоверных результатов эффективности аммиачного дыхательного теста.

Как запасной вариант для оценки клинической эффективности аммиачного дыхательного теста можно использовать в качестве референтного ме-

тода уреазный экспресс-тест с одним биоптатом СО антрального отдела желудка (см. табл. 4).

Выводы

1. Для оценки эффективности аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК®, в качестве референтного метода, рекомендуется использовать «золотой» стандарт (морфологический метод) с диагностикой *H.pylori* в теле (3 биоптата) и антральном отделе (2 биоптата) желудка (согласно существующим международным стандартам).

2. При соблюдении международных стандартов взятия биопсийного материала в желудке аммиачный дыхательный тест ХЕЛИК® имеет высокую клиническую эффективность для диагностики *H.pylori* в желудке (чувствительность — 94%, специфичность — 92%, точность — 93%, воспроизводимость — 94%).

3. Нарушения протокола взятия биопсийного материала для морфологического исследования при оценке эффективности аммиачного дыхательного теста приводят к потенциальному занижению показателей и операционных характеристик диагностического теста.

4. При использовании в качестве референтного метода «золотого» стандарта (морфологического метода) с диагностикой *H.pylori* только в антральном отделе желудка (1 биоптат) отмечается высокий процент получения ложных результатов, что приводит к заниженной оценке эффективности аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК®.

5. Для оценки клинической эффективности аммиачного дыхательного теста можно использовать в качестве референтного метода уреазный экспресс-тест с одним биоптатом СО антрального отдела желудка.

6. При использовании в качестве референтного метода уреазный экспресс-тест аммиачный дыхательный тест ХЕЛИК® имеет высокую клиническую эффективность для диагностики *H.pylori* в желудке (чувствительность — 95%, специфичность — 83%, точность — 92%).

7. Аммиачный дыхательный тест ХЕЛИК® целесообразно применять в терапевтической практике в качестве метода диагностики *H.pylori*.



Таблица 2.
Оценка эффективности аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК® для диагностики *H.pylori* в слизистой оболочке желудка (метод сравнения — морфологический, субстрат — 5 биоптатов СО тела и антрального отдела желудка, 1 группа, n=42)

Оценка эффективности	Дыхательный тест ХЕЛИК (95% ДИ)
Чувствительность (Se) %	94 (83-100)
Специфичность (Sp) %	92 (81-100)
Распространенность (P) %	43 (28-58)
Точность теста (TA) %	93 (85-100)
Прогностическая ценность при отрицательном результате теста (-PV) %	96 (88-100)
Прогностическая ценность при положительном результате теста (+PV) %	90 (76-100)
Отношение правдоподобия положительного результата теста (LR+)	11,8 (3,0-46,1)
Отношение правдоподобия отрицательного результата теста (LR-)	0,06 (0,01-0,42)

Примечания: СО — слизистая оболочка, ДИ — доверительный интервал

Таблица 3.
Воспроизводимость аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК®

№ п/п	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1 измерение	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+
2 измерение	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+

Примечания: + положительный результат теста, - отрицательный результат теста.

ненность (prevalence; $P=a+c/a+b+c+d$), точность теста (test accuracy; $TA=a+d/a+b+c+d$), прогностическая ценность отрицательного результата теста (negative predictive value; $-PV=d/c+d$), прогностическая ценность положительного результата теста (positive predictive value; $+PV=a/a+b$), отношение правдоподобия положительного результата теста (positive likelihood ratio; $LR+=a/a+c/b/b+d$), отношение правдоподобия отрицательного результата теста (negative likelihood ratio; $LR-=c/a+c/d/b+d$), где, a — истинно положительные, b — ложноположительные, c — ложноотрицательные, d — истинно отрицательные результаты [15].

Для обработки данных на персональном компьютере использовались стандартные пакеты программ статистического анализа. Возраст пациентов и длительность заболевания (в годах) были представлены как среднее (X) ± стандартное отклонение (SD). Р уровни < 0,05 считались достоверными. Таблицы размерности 2х2 обрабатывались критерием χ^2 . Для относительных частот определялся 95% доверительный интервал (ДИ) [16].

Результаты исследования

В первой группе пациентов (n=42) *H.pylori* в слизистой оболочке желудка обнаружен морфологическим методом у 18 (42,9%; 95% ДИ: 27,6%-58,2%) человек. Аммиачный дыхательный тест ХЕЛИК® оказался положительным у 19 (45,2%; 95% ДИ: 29,8%-60,6%) человек. При регистрации нарастания концентрации аммиака в ротовой полости (при сравнении применялся морфологический метод диагностики *H.pylori* с использованием 5 гастробиоптатов тела и антрального отдела желудка) истинно положительные (a) и ложноположительные (b) результаты аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК® оказались соответственно в 17 и 2 случаях, истинно отрицательные (d) и ложноотрицательные (c) результаты теста — соответственно в 22 и 1 случаях.

Результаты оценки эффективности ХЕЛИК®-теста

для диагностики *H.pylori* в слизистой оболочке желудка (субстрат — 5 биоптатов слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка) в первой группе пациентов (n=42) приведены в таблице 2. Установлены высокие показатели клинической эффективности аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК® для диагностики *H.pylori* в желудке, при использовании в качестве референтного метода морфологическую диагностику *H.pylori* в 5 биоптатах слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка (согласно существующим международным стандартам).

У 18 (42,9%; 95% ДИ: 27,6%-58,2%) человек из первой группы пациентов (n=42) была оценена воспроизводимость аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК® (табл. 3). Интервал между 1 и 2 измерениями составлял 3-4 дня. Абсолютная разница показателей прироста между 2 измерениями у одного и того же пациента (min=0 мм; max=15 мм) не выходила за рамки положительных и отрицательных значений, согласно инструкции по применению аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК®. Среднее значение показателя прироста составило 4,4±4,6 мм.

Совпадение положительных результатов теста отмечено у 13 человек, отрицательных — у 4 человек. Несовпадение результатов теста выявлено в 1 случае (табл. 3). Таким образом, воспроизводимость метода составляет — 17/18 = 94%.

У второй группы пациентов (n=61) уреазный экспресс-тест ХЕЛПИЛ® оказался положительным у 43 (70,5%; 95% ДИ: 58,8%-82,1%) человек. Аммиачный дыхательный тест ХЕЛИК® оказался положительным у 44 (72,1%; 95% ДИ: 60,6%-83,6%) человек. При регистрации нарастания концентрации аммиака в ротовой полости (в качестве метода сравнения применялся быстрый уреазный тест с использованием 1 гастробиоптата антрального отдела желудка) истинно положительные (a) и ложноположительные (b) результаты аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК® оказались соответственно в 41 и 3 случаях, истинно отрицательные (d) и ложноотри-



Таблица 4.
Оценка эффективности аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК® для диагностики *H.pylori* в слизистой оболочке желудка (методы сравнения — уреазный экспресс-тест и морфологический метод, субстрат — 1 биоптат СО антрального отдела желудка, 2 группа, n=61)

Оценка эффективности	Референтный метод	
	Уреазный экспресс-тест (95% ДИ)	Морфологический метод (95% ДИ)
Чувствительность (Se) %	95 (92-98)	81 (68-94)
Специфичность (Sp) %	83 (73-93)	48 (28-68)
Распространенность (P) %	70 (58-82)	59 (46-72)
Точность теста (TA) %	92 (85-99)	67 (55-79)
Прогностическая ценность при отрицательном результате теста (-PV) %	90 (82-98)	63 (41-85)
Прогностическая ценность при положительном результате теста (+PV) %	94 (87-100)	69 (55-83)
Отношение правдоподобия положительного результата теста (LR+)	5,6 (1,9-15,8)	1,6 (1,1-2,4)
Отношение правдоподобия отрицательного результата теста (LR-)	0,06 (0,01-0,25)	0,4 (0,2-0,9)

Примечания: СО — слизистая оболочка, ДИ — доверительный интервал.

цательные (c) результаты теста — соответственно в 15 и 2 случаях.

У второй группы пациентов (n=61) *H.pylori* был обнаружен морфологическим методом в слизистой оболочке желудка у 36 (59,0%; 95% ДИ: 46,4%-71,6%) человек. Аммиачный дыхательный тест ХЕЛИК® оказался положительным у 42 (68,9%; 95% ДИ: 57,0%-80,8%) человек. При регистрации нарастания концентрации аммиака в ротовой полости (при сравнении был применен морфологический метод диагностики *H.pylori* с использованием 1 гастробиоптата антрального отдела желудка) истинно положительные (a) и ложноположительные (b) результаты аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК® оказались соответственно в 29 и 13 случаях, истинно отрицательные (d) и ложноотрицательные (c) результаты теста — соответственно в 12 и 7 случаях.

Результаты оценки эффективности ХЕЛИК®-теста для диагностики *H.pylori* в слизистой оболочке желудка (субстрат — 1 биоптат слизистой оболочки антрального отдела желудка, методы сравнения — биохимический и морфологический) второй группы пациентов (n=61) приведены в таблице 4. Установлены достоверные различия показателей клинической эффективности (специфичность, точность и прогностическая ценность при положительном результате теста) аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК® для диагностики *H.pylori* в желудке, с использованием в качестве референтного метода морфологическую диагностику *H.pylori* и уреазный экспресс-тест (субстрат — 1 биоптат слизистой оболочки антрального отдела желудка).

Установлены достоверные различия показателей клинической эффективности (специфичность, точность, прогностическая ценность при отрицательном результате теста, отношение правдоподобия положительного результата теста) аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК® для диагностики *H.pylori* в желудке, с применением в качестве референтно-

го метода морфологическую диагностику *H.pylori* с использованием разного количества биоптатов (субстрат — 5 биоптатов слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка и 1 биоптат слизистой оболочки антрального отдела желудка; табл. 2 и 4).

Установлены сопоставимые высокие показатели клинической эффективности аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК® для диагностики *H.pylori* в желудке, с использованием в качестве референтного метода морфологическую диагностику *H.pylori* в 5 биоптатах слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка или уреазный экспресс-тест 1 биоптата слизистой оболочки антрального отдела желудка (табл. 2 и 4).

Таким образом, появляется два вопроса, на которые мы попытались дать ответ:

1. Почему при использовании 1 биоптата слизистой оболочки антрального отдела желудка результаты эффективности дыхательного теста при применении в качестве референтных биохимического и морфологического методов диагностики могут иметь различия?

2. Каким образом использование в качестве референтного метода диагностики *H.pylori* морфологического исследования, но с разным количеством биоптатов (1 биоптат слизистой оболочки антрального отдела желудка или 5 биоптатов слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка), приводит к достоверным различиям результатов эффективности аммиачного дыхательного теста?

H.pylori существует на поверхности слизистых оболочек с желудочным эпителием в виде биопленки. Процесс созревания биопленки *H.pylori* проходит ряд этапов [17, 18]:

- 1) первичное (обратимое) прикрепление бактерий к слизистой оболочке;
- 2) окончательное (необратимое) прикрепление или фиксация *H.pylori* к слизистой оболочке (начало продукции внеклеточного полисахаридного матрикса);

3) созревание биопленки (стадия созревание-I; появляется внеклеточный матрикс);

4) рост биопленки (стадия созревание-II; имеет зрелая биопленка с прочным внеклеточным матриксом;

5) дисперсия бактериальных клеток (выброс бактерий) из биопленки. Coticchia J.M. et al. [19] доказали интересную закономерность персистенции *H.pylori* в слизистой оболочке желудка. Авторами установлено, что при положительном результате быстрого уреазного теста 97,3% поверхности слизистой оболочки желудка покрыто биопленкой *H.pylori*. При отрицательном результате быстрого уреазного теста только 1,64% поверхности слизистой оболочки желудка покрыто биопленкой *H.pylori* (P<0,0001).

H.pylori способна к адгезии исключительно на желудочном эпителии без атрофии слизистой оболочки желудка. При развитии выраженной атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии эпителия в антральном отделе желудка со снижением выработки соляной кислоты и смещением pH в щелочную сторону, преимущественной зоной колонизации *H.pylori* оказывается тело желудка [20, 21]. Таким образом, биопленка *H.pylori* располагается на неизменной слизистой оболочке желудка. Нами сформулирована гипотеза, что в тех местах, где слизистая оболочка модифицирована (атрофия средней и тяжелой степени, кишечная метаплазия и дисплазия эпителия), биопленка не формируется, и, следовательно, *H.pylori* в этом месте не будет.

Что касается бактериальной уреазы, то данный фермент, вместе с бактерией, находится как на поверхности эпителия, так и в слизи, поэтому уреазный экспресс-тест может быть положительным, а *H.pylori* может отсутствовать при последующем проведении морфологического исследования. Это свя-

зано с тем, что часть слизи остается на поверхности теста и теряется вместе с *H.pylori* при проводке и заключении материала в парафин для изготовления гистологических срезов. ХЕЛИК®-тест — метод, основанный на выявлении содержания аммиака в ротовой полости, образующегося при гидролизе мочевины на всей площади слизистой оболочки желудка, покрытой биопленкой *H.pylori*. Биоптат представляет собой очень малую часть слизистой оболочки желудка, поэтому диагностика *H.pylori* в одном биоптате только из антрального отдела желудка может быть малоинформативна. Достоверно повышает вероятность обнаружения *H.pylori* в СО желудка взятие нескольких биоптатов из разных отделов желудка (тело, угол, антральный отдел желудка). Это подтверждается результатами нашего исследования.

При анализе результатов морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка (2 группа, n=61) установлено, что атрофию СО средней и тяжелой степени имели 60% (95% ДИ: 37%-83%) пациентов с ложными результатами и 5% (95% ДИ: 0,1%-12%) пациентов с истинными результатами аммиачного дыхательного теста (P<0,05).

После исключения из второй группы всех пациентов (n=14) с атрофией СО средней и тяжелой степени, кишечной метаплазией и дисплазией эпителия, мы повторно провели определение операционных характеристик аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК для диагностики *H.pylori* в желудке (2 группа, n=47, 1 биоптат неизменной СО антрального отдела желудка). Во второй группе пациентов с неизменной СО желудка (n=47) *H.pylori* в слизистой оболочке антрального отдела желудка обнаружен морфологическим методом у 29 (61,7%; 95% ДИ: 47,5%-75,9%) человек. Аммиачный дыхательный

Таблица 5.
Сравнительная оценка эффективности аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК® для диагностики *H.pylori* в слизистой оболочке желудка (метод сравнения — морфологический, субстрат — 1 биоптат, нормальная и модифицированная СО антрального отдела желудка, 2 группа, n=61; 1 биоптат нормальная СО антрального отдела желудка, 2 группа, n=47)

Оценка эффективности	Референтный метод	
	Морфологический (нормальная и модифицированная СО, 1 биоптат) n=61 (95% ДИ)	Морфологический (нормальная СО, 1 биоптат) n=47 (95% ДИ)
Чувствительность (Se) %	81 (68-94)	93 (85-100)
Специфичность (Sp) %	48 (28-68)	67 (45-88)
Распространенность (P) %	59 (46-72)	62 (48-76)
Точность теста (TA) %	67 (55-79)	83 (72-94)
Прогностическая ценность при отрицательном результате теста (-PV) %	63 (41-85)	86 (69-100)
Прогностическая ценность при положительном результате теста (+PV) %	69 (55-83)	82 (69-95)
Отношение правдоподобия положительного результата теста (LR+)	1,6 (1,1-2,4)	2,8 (1,5-5,4)
Отношение правдоподобия отрицательного результата теста (LR-)	0,4 (0,2-0,9)	0,1 (0,03-0,4)

Примечания: СО — слизистая оболочка, ДИ — доверительный интервал

слизистой оболочке (СО) желудка у пациентов с синдромом диспепсии и выявлении ошибок, которые приводят к потенциальному занижению показателей и операционных характеристик диагностического теста.

Материалы и методы

Проведено поперечное диагностическое исследование с применением четырехпольной таблицы (латинского квадрата) для сравнения результатов, полученных при использовании аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК® (ООО «АМА», Россия) с результатами референтного метода диагностики Нр — морфологического метода (субстрат — 5 гастробиоптатов тела и антрального отдела желудка; 1 группа; n=42 и 1 гастробиоптат антрального отдела желудка; 2 группа; n=61).

Диагностика инфекции *H.pylori* в теле и антральном отделе желудка проведена у 46 пациентов (1 группа) которые на момент осмотра жаловались на боль или дискомфорт в эпигастральной области. Средний возраст пациентов составил 39,8±14,9 лет (минимальный — 19, максимальный — 70 лет), соотношение мужчин и женщин 12/34. Для оценки валидности метода, 69 пациентам (2 группа) у которых на момент осмотра присутствовали боль или дискомфорт в эпигастральной области, была проведена диагностика инфекции *H.pylori* только в антральном отделе желудка. Средний возраст пациентов составил 37,2±15,2 лет (минимальный — 18, максимальный — 70 лет), соотношение мужчин и женщин 21/48. Отбор пациентов проводился рандомизированным методом случайных чисел (равномерное распределение, метод «лототрона») из 521 пациента, проходивших стационарное или амбулаторное обследование. Критерии включения пациентов в группу: наличие жалоб на боли или дискомфорт в эпигастральной области на момент осмотра, гистологическое исследование слизистой оболочки антрального отдела (1 и 2 группы) и тела желудка (1 группа) с использованием Хьюстонской модификации Сиднейской классификации хронического гастрита [9, 10]. Закончили исследование 103 пациента (1 группа, n=42 и 2 группа, n=61). Четыре человека (8,7%; 95% ДИ: 0,01%-17,0%) были исключены из 1 группы и 8 (11,6%; 95% ДИ: 3,9%-19,3%) человек из 2 группы по критериям исключения (отсутствие данных гистологического исследования слизистой оболочки желудка с оценкой по критериям и градациям Хьюстонской модификации Сиднейской классификации хронического

гастрита). Полнота отслеживания составила соответственно 91,3 и 88,4%.

Оценка морфологических изменений слизистой оболочки желудка проведена по визуально-аналоговой шкале с использованием морфологических критериев и градаций Хьюстонской модификации Сиднейской классификации хронического гастрита (активность, воспаление, атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия эпителия *H.pylori*). Диагностика *H.pylori* осуществлялась морфологическим методом (1 и 2 группа; окраска методом Гимзы с использованием стандартной визуально-аналоговой шкалы [11, 12]), с помощью индивидуальной формы выпуска быстрого уреазного теста ХЕЛПИЛ®-бланк (ООО «АМА», Россия; 2 группа) и стандартной тест-системы аммиачного дыхательного теста ХЕЛИК® с индикаторной трубкой (ООО «АМА», Россия; 1 и 2 группа) [8]. Все специалисты, проводившие оценку результатов различных методов диагностики, в том числе и референтного, не знали результатов других анализов и тестов у одних и тех же пациентов (слепой метод).

В первой группе пациентов для оценки результатов аммиачного дыхательного теста в качестве референтного метода диагностики *H.pylori* использовался «золотой» стандарт — морфологический метод (гастробиоптаты тела (3 биоптата) и антрального отдела (2 биоптата) желудка).

Во второй группе пациентов для оценки результатов аммиачного дыхательного теста в качестве референтных методов диагностики *H.pylori* использовался уреазный экспресс-тест и «золотой» стандарт — морфологический метод (один гастробиоптат антрального отдела желудка). Биоптат, полученный из слизистой оболочки антрального отдела желудка, помещали на тест-систему ХЕЛПИЛ® (3 минуты; оценка уреазной активности), а затем отправляли на гистологическое исследование. Это позволило сопоставить результаты референтных методов — быстрый уреазный тест и морфологический метод, используя один и тот же биоптат.

Оценку эффективности аммиачного дыхательного теста для диагностики *H.pylori* в слизистой оболочке желудка проводили у одних и тех же пациентов с заполнением всех четырех полей (a, b, c, d) таблицы латинского квадрата 2×2 (табл. 1) [13, 14]. При оценке эффективности аммиачного дыхательного теста в диагностике *H.pylori* в слизистой оболочке желудка учитывались следующие показатели: чувствительность (sensitivity; Se=a/a+c), специфичность (specificity; Sp=d/b+d), распростра-

Таблица 1.
Стандартная таблица для определения операционных характеристик диагностического теста [13, с.34, таблица]

Результат теста	Бактерия		Всего
	имеется	отсутствует	
Положительный	ИП a	ЛП b	a + b
Отрицательный	ЛО c	ИО d	c + d
Всего	a + c	b + d	a + b + c + d

Примечания: a — истинно положительные (ИП), b — ложноположительные (ЛП), c — ложноотрицательные (ЛО), d — истинно отрицательные (ИО) результаты теста