



С.С. Чубенко, И.Р. Иманова, Д.С. Чубенко

Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького

Опыт клинического использования экспресс-определения антигена *H. pylori* в кале при диагностике хеликобактериоза

Ключевые слова

Helicobacter pylori, диагностика, метод определения антигена *Helicobacter pylori* в кале, эрадикационная терапия.

В 80—90 гг. прошлого столетия произошла по существу революция в гастроэнтерологии, которая коренным образом изменила наше представление о патогенезе целого ряда заболеваний верхнего отдела пищеварительного канала [9—11]. В 1983 г. австралийские ученые J.R. Warren и B.S. Marshall открыли микроорганизм *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и высказали предположение о том, что этот микроорганизм вызывает хронический гастрит и играет важную роль в этиологии язвенной болезни и рака желудка. За это открытие в 2005 г. им была присуждена Нобелевская премия в области медицины.

В настоящее время установлено, что хроническая инфекция *H. pylori* является одной из самых распространенных как в развитых странах (до 50 %), так и развивающихся (до 90 %). Этот возбудитель вызывает воспалительные изменения в слизистой оболочке, которые приводят к развитию атрофии, метаплазии слизистой оболочки желудка и может стать причиной рака антрального отдела желудка. *H. pylori* играет ведущую роль в патогенезе хронического гастрита (тип В), пептической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы, функциональной диспепсии, атрофии и метаплазии слизистой оболочки желудка [1, 4, 10, 11].

Внедрение научных достижений в клиническую практику в странах Европы в виде рекомендаций изложено в консенсусах: Маастрихт-I (1996), Маастрихт-II (2000) и Маастрихт-III

(2005). Необходимо отметить, что расширяется круг болезней, требующих проведения эрадикационной терапии, а именно: ишемическая болезнь сердца, аутоиммунная тромбоцитопения, железодефицитная анемия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), превенция некардиального рака желудка, желение больного [10].

Эрадикационная терапия, рекомендуемая перед длительным приемом НПВП, не устраняет риска развития осложнений, связанных с приемом НПВП (кровотечения, перфорации), поэтому рекомендуют принимать ингибиторы протонной помпы (ИПП) параллельно с НПВП.

Для эрадикационной терапии многокомпонентные схемы первой и второй линии, а также «терапия спасения» не могут гарантировать 100 % эрадикацию.

Методы диагностики *H. pylori* можно разделить на инвазивные и неинвазивные [8].

К инвазивным методам относятся: бактериологический (культуральный), биохимический (уреазный), морфологический (гистологический и цитологический), молекулярный (полимеразная цепная реакция), иммунологический (серологический, иммуногистохимический). Они основаны на исследовании крови, материала биопсии, забора пристеночной слизи с помощью щеточек или техники мазков-отпечатков, т. к. связаны с проведением эндоскопического метода.

К неінвазивним методам, которым следует отдавать предпочтение, можно отнести: дыхательный тест с мочевиной, меченной ^{13}C , и тест на выявление антигена *H. pylori* в фекалиях [7, 8].

Неінвазивний метод определения антигена *H. pylori* в кале с помощью иммуноферментного анализа предложен в 1998 г. [7, 8].

С декабря 2006 г. в городском гастроэнтерологическом отделении Донецка проведено 963 исследования с помощью иммунохроматографических тест-систем для определения антигенов *H. pylori* в кале — «CITO TEST H. Pylori Ag» фирмы CerTest Biotec. S. L. (Испания), которые в Украине предлагает компания «ФАРМАСКО. ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ».

Перед внедрением в клиническую практику данных тест-систем мы провели сравнительную оценку информативности метода у 18 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при одновременном изучении результатов быстрого уреазного (CLO) теста, морфологического метода (материал исследовали на кафедре патанатомии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, зав. кафедрой проф. И.В. Василенко) и определения антигена *H. pylori* в кале.

У всех больных при эндоскопическом исследовании выявляли признаки антрального гастрита: гиперемии, дорожки гиперемии, подслизистые геморрагии, участки гнездовой гиперплазии слизистой оболочки (мелкобугристость), эрозии антрального отдела желудка.

Критерием исключения было использование ИПП, антибиотиков, препаратов висмута минимум за 3 мес до обследования.

При анализе эффективности выявления *H. pylori* путем проведения морфологического исследования, CLO-теста и «CITO TEST H. Pylori Ag» получены данные о практически 100 % совпадении результатов морфологического и иммунохроматографического методов (определение антигена *H. pylori* в кале; «CITO TEST H. Pylori Ag»).

Быстрый уреазный (CLO) тест в 3 случаях был ложноотрицательным (чувствительность 83,3 %). Таким образом, мы убедились в высокой информативности результатов, а чувствительность и специфичность иммунохроматографического метода сравнимы с результатами, получаемыми при использовании морфологического метода, который считается «золотым стандартом» в диагностике хеликобактерной инфекции, ибо позволяет определить не только уровень обсемененности в различных отделах желудка, но и выраженность воспалительных изменений (интенсивность нейтрофильной инфильтрации, наличие атрофии или дисплазии

слизистой оболочки желудка) [1]. Стандартно берут по две биопсии из антрального и фундального отделов и одну из угла желудка. Микробиологический метод также обладает высокой чувствительностью и специфичностью, позволяя определить штамм *H. pylori* и чувствительность *H. pylori* к антибиотикам, однако он инвазивный и дорогостоящий, требует соответствующей аппаратуры и высококвалифицированных специалистов. Тем более, что определение тех или иных штаммов *H. pylori* (например, CagA) не влияет на решение вопроса о проведении эрадикационной терапии [10, 11].

Серологические методы можно использовать для скрининговых исследований, но не для контроля эффективности эрадикации, т. к. могут быть ложноположительные результаты в течение года и более после лечения. Одним из наиболее чувствительных (90,2 %) и специфичных (100 %) является дыхательный тест, но стоимость его значительно выше и требует дорогостоящей аппаратуры и мочевины, меченной ^{13}C .

Таким образом, получив обнадеживающие результаты и оценив положительные качества тест-систем, мы стали широко использовать этот метод в качестве как первичной диагностики, так и для оценки эффективности эрадикационной терапии. С декабря 2006 г. и в течение 2007 г. было проведено 213, в 2008 г. — 524, а за 4 мес 2009 г. — 226 исследований (всего 936). Наблюдаемые пациенты были в возрасте от 5 до 76 лет. Женщин было 48 %, мужчин — 52 %.

Особый интерес для нас представлял вопрос о распространенности *H. pylori* у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. Это обусловлено тем, что на базе нашей клиники находится специализированное отделение для лечения этой группы пациентов.

Мониторинг состояния пищеварительного канала у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС показал, что в отдаленный период после аварии увеличивается количество больных хроническим атрофическим гастритом до 35,2 %. Патогенетической особенностью хронического гастрита этой группы пациентов является почти 100 % инвазия слизистой оболочки желудка *H. pylori* II и III степени [5].

Полученные нами данные совпадают с этими показателями. Так, иммунохроматографический тест для определения антигена *H. pylori* в кале применяли у 60 обследованных. Он показал положительный результат у 56 человек (93,3 %). Учитывая частое сочетание поражения пилородуоденальной зоны с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью, этот факт играет роль при выборе тактики ведения данного

контингента больных в плане расширения показаний к эрадикационной терапии.

Очень важно использование данных тест-систем для оценки эффективности эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБД), которое проводили через 4–6 нед после окончания приема антибактериальных препаратов и ИПП. Во избежание реинфекции у больных ЯБД контрольную эндоскопию не проводили. При язвенной болезни желудка из-за риска малигнизации промежуточные и контрольные эндоскопические исследования проводили через 4–6–8 нед.

Эрадикация *H. pylori* с помощью какого-либо одного препарата не дает хороших результатов, поэтому ее обязательно проводят с применением комбинации нескольких антибактериальных средств. Ту или иную схему считают эффективной, если она позволяет достичь эрадикации более чем в 80–90 % случаев. В большинство схем антихеликобактерной терапии включают ингибиторы протонной помпы (ИПП). Эти препараты, повышая рН желудочного содержимого, создают неблагоприятные условия для жизнедеятельности *H. pylori* и, кроме того, повышают эффективность многих антихеликобактерных препаратов.

Выбор оптимальной схемы эрадикации определяется устойчивостью *H. pylori* к тем или иным антибактериальным препаратам. Согласно последним данным, доля штаммов *H. pylori*, устойчивых к метронидазолу, колеблется от 19–42 % (в развитых странах Европы, США) до 53–77 % (в странах Южной Америки и России). Доля штаммов *H. pylori*, устойчивых к кларитромицину, варьирует от 4,4 % (в Северной Европе) до 10–15 % (в России) и до 24 % (во Франции, Италии, Испании). Распространенность резистентности к амоксициллину и тетрациклину очень низкая и не имеет клинического значения [3].

С учетом этих данных рекомендации последнего согласительного совещания «Маастрихт-III» (Флоренция, 2005) предусматривают в качестве терапии первой линии единую тройную схему эрадикации, включающую ИПП (в стандартных дозах 2 раза в 1 сут), кларитромицин (в дозе 500 мг 2 раза в 1 сут) и амоксициллин (в дозе 1000 мг 2 раза в 1 сут). Кроме того, данные рекомендации содержат важное уточнение, что указанную схему назначают, если доля штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину, в данном регионе не превышает 20 %.

Протокол эрадикационной терапии предполагает обязательный контроль эффективности, который проводят через 4–6 нед после ее окончания (в этот период больной не принимает никаких антибактериальных препаратов и ИПП).

При обнаружении *H. pylori* в слизистой оболочке показано проведение повторного курса эрадикационной терапии с применением терапии второй линии и последующим контролем его эффективности также через 4–6 нед. Только строгое соблюдение такого протокола дает возможность надлежащим образом провести санацию слизистой оболочки желудка и предотвратить риск возникновения рецидивов язв.

В согласительном совещании «Маастрихт-III» было отмечено, что эффективность трехкомпонентного 14-суточного курса эрадикации на 9–12 % выше, чем 7-суточного. Тем не менее была подчеркнута возможность применения 7-суточного курса эрадикации (особенно в странах с низким уровнем развития здравоохранения) как более дешевого, если в этом регионе он дает хорошие результаты [2, 3].

Неэффективность консервативного лечения больных язвенной болезнью может проявляться в двух вариантах: при рецидивирующем течении язвенной болезни (с частотой обострения более 2 раз в год) и при формировании рефрактерных гастродуоденальных язв (не рубцующихся в течение 12 нед непрерывного лечения).

Анализ показал, что обсемененность слизистой оболочки желудка микроорганизмами *H. pylori*, прием НПВП, наличие в анамнезе язвенных кровотечений и перфорации язвы, а также недостаточная приверженность больных к лечению (так называемая низкая комплаентность), проявляющаяся в отказе прекратить курение и употребление алкоголя, нерегулярном приеме лекарственных препаратов, являются факторами, определяющими рецидивирующее течение язвенной болезни [3].

С помощью иммунохроматографического метода определения антигена *H. pylori* в кале («CITO TEST H. Pylori Ag») мы провели оценку эффективности антихеликобактерной терапии в двух группах больных. Больные 1-й группы получали 3-компонентную стандартную терапию с применением генерических препаратов в течение 7 сут с последующим приемом ИПП до 4–6 нед. Вторая группа состояла из лиц, материальное положение которых позволяло использовать брендовые препараты. Курс лечения удлиняли до 10 сут. Параллельно с антибиотиками назначали пробиотики и гепатопротекторы. Подобная тактика позволила повысить эффективность эрадикации до 96 % по сравнению с 88 % в 1-й группе.

Таким образом, экспресс-определение антигена *H. pylori* в кале («CITO TEST H. Pylori Ag») можно с успехом использовать как для диагностики, так и для оценки эффективности терапии хеликобактериоза.

К перевагам «CITO TEST H. Pylori Ag», пропонуваною компанією «ФАРМАСКО. ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ», для аналізу кала можна віднести:

- неінвазивність, що особливо важливо для оцінки ефективності ерадикаційної терапії при лікуванні язвенної хвороби дванадцятипалої кишки в цілях профілактики реінфекції;
- необременительність для хворого і можливість проведення дослідження без присутності пацієнта в кабінеті;
- швидкість виконання (в течение 10–15 хв);
- простота виконання (не потребує високої кваліфікації досліджувача);

- доступність (не потрібна дорогі апаратура);
- достатньо висока чутливість (99 %) і специфічність (95 %);
- економічна цілісність і дешевизна (наприклад, проведення CLO-тесту потребує виконання ендоскопічного дослідження для отримання біоптата);
- відсутність вікових обмежень і не залежить від фізичного стану пацієнта (протипоказання для проведення ендоскопічного дослідження).

Метод імунохроматографії та дані тест-системи «CITO TEST H. Pylori Ag» можна з успіхом використовувати в клінічній практиці.

Список літератури

1. Аруин Л.І., Капуллер Л.Л., Ісаков В.А. Морфологічна діагностика захворювань шлунка і кишечника. — М.: Триада-Х, 1998. — 496 с.
2. Верткін А.Л., Вовк Е. І., Наумов А. А. і др. Лікування і профілактика порушень слизової оболонки шлунково-кишкового тракту в терапевтичній практиці // Клініч. перспект. гастроентерол., гепатол. — 2009. — № 1. — С. 22–28.
3. Гастроентерологія: Нац. рук-во / Під ред. В.Т. Івашкіна, Т.Л. Лапиної. — М.: Гітар-Медіа, 2008. — 704 с.
4. Лапіна Т., Коньков М., Івашкін В. і др. Віддалені результати ерадикаційної терапії H. pylori при атрофічному гастриті // Врач. — 2009. — № 3. — С. 47–50.
5. Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції / За ред. О.Ф. Возіанова, В.Г. Бебешка, Д.А. Базики. — К.: ДІА, 2007. — 800 с.
6. Нянковський С.Л., Івахненко О.С. Діагностика гелікобактеріозу: від ендоскопії та біопсії до імунохроматографічного аналізу // Клініч. імунол. алергол. інфектол. — 2007. — № 3. — С. 68–70.
7. Просолєнко К.А. Оцінка методу визначення антигену Helicobacter pylori в калі після ерадикаційної терапії при H. pylori-асоційованих захворюваннях // Здоров'я України. — 2007. — № 7/1 (дод.) — С. 1–3.
8. Степанов Ю.М., Щербініна М.Б., Залевський І.М. та ін. Сучасні підходи дослідження в гастроентерології: Метод. посіб. — Д.: Друкарня Свідлер, 2006. — 155 с.
9. Helicobacter pylori: революції в гастроентерології / Під ред. В.Т. Івашкіна, Ф. Меро, Т. А. Лапиної. — М.: Триада-Х, 1999. — 255 с.
10. Malfertheiner P. Current concept in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III consensus report // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 772–778.
11. Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in general population. The Kalixanda study / T. Storckrubb, P. Aro, J. Ronkainen et al. // Scand. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 43. — P. 1448–1455.

С.С. Чубенко, І.Р. Іманова, Д.С. Чубенко

Досвід клінічного застосування експрес-визначення антигену H. pylori у калі під час діагностики гелікобактеріозу

Відображено сучасні методи діагностики H. pylori. Наведено результати порівняльної оцінки морфологічного, CLO-тесту та виявлення антигенів у калі за допомогою «CITO TEST H. Pylori Ag». Показано його ефективність. Наведено дані щодо поширеності H. pylori у ліквідаторів аварії на Чорнобильській АЕС. Охарактеризовано схеми ерадикаційної терапії. Виявлення антигенів H. pylori у калі можна з успіхом використовувати як для діагностики H. pylori-інфекції, так і для оцінки ефективності ерадикаційної терапії.

S.S. Chubenko, I.R. Imanova, D.S. Chubenko

Clinical experience of the use of express-methods for exposure of H. pylori antigen in feces during helicobacteriosis diagnostics

The article presents the modern concepts of the methods for diagnostic of Helicobacter pylori. The results have been presented for the comparative assessment of morphological, CLO-test and exposure H. pylori antigens in feces with the use of the diagnostic set CITO TEST H. Pylori Ag. The efficiency of this method has been shown. The data on the prevalence of Helicobacter infection among of liquidators of the disaster on Chernobyl atomic power station. The characteristics for the eradication therapy schemes have been given. The exposure of stool H. pylori antigens can be successfully used both for H. pylori diagnostics and for evaluation of eradication therapy efficacy.

Контактна інформація

Чубенко Степан Степанович, д. мед. н., проф.
83001, м. Донецьк, просп. Комсомольський, 17, кв. 16. Тел.: (062) 305-51-84, 335-39-04

Стаття надійшла до редакції 20 травня 2009 р.