



УКРАЇНА

(19) UA (11) 36219 (13) A

(51) 6 A61B5/00, A61K31/43

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ТА ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЇ *HELICOBACTER PYLORI*

(21) 99116284

(22) 18.11.1999

(24) 16.04.2001

(33) UA

(46) 16.04.2001, Бюл. № 3, 2001 р.

(72) Передерій В'ячеслав Григорович, Ткач Сергій Михайлович, Передерій Ольга В'ячеславівна, Швець Олег Віталійович

(73) Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця (НМУ)

(57) Спосіб діагностики та оцінки ефективності лікування інфекції *Helicobacter pylori* шляхом визначення інфекції на підставі встановлення уреазної активності інфекційного агента, який **відрізняється** тим, що проводять дихальний тест з використанням ^{13}C -сечовини, визначають різницю у вмісті $^{13}\text{CO}_2$ між першою та другою дихальними пробами і якщо різниця складає більше ніж 3,5% роблять висновок про наявність активної інфекції *Helicobacter pylori*.

Винахід відноситься до медицини, зокрема - до гастроентерології та призначений для підвищення якості діагностування та контролю за вилікуванням інфекції *Helicobacter pylori*.

За даними всесвітніх медичних організацій інфекція *Helicobacter pylori* є найрозповсюдженішою у світі. В деяких країнах її поширеність сягає до 90% серед дорослого населення. За даними скринінгових досліджень, що проведені в м. Києві розповсюдженість інфекції складає понад 80% серед осіб, які мають диспептичні скарги.

Масштабні та ґрунтовні дослідження останнього десятиріччя, що здійснювались та здійснюються провідними гастроентерологами світу, переконливо довели провідну етіопатогенетичну роль інфекції *Helicobacter pylori* у розвитку та загостренні таких поширених гастроентерологічних хвороб, як виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, хронічний атрофічний та гіпертрофічний гастрити, злоякісна лімфома та рак шлунку. Вірогідність подібних висновків підтверджується тим, що знищення інфекційного агента призводить до значного зменшення кількості рецидивів захворювання та навіть до одужання хворого.

Нині існує багато методів діагностики інфекції *Helicobacter pylori* - це гістологічні, цитологічні, бактеріологічні, імунологічні та біохімічні способи визначення наявності інфекційного агента. Усі способи мають певні переваги та недоліки. Зокрема, гістологічне дослідження хоча і вважають "золотим стандартом" інвазивної діагностики не дуже добре підходить для контролю ефективності ерадикаційної терапії та вимагає обов'язкового проведення гастроскопії, тому собівартість дослідження значно збільшується, такі ж недоліки мають інші інвазивні

методи. Бактеріологічне дослідження біоптату слизової оболонки шлунку, хоча і є найбільш коштовним дослідженням, надає дуже важливу інформацію про чутливість виділеного мікроорганізму до антибактеріальних препаратів, що дає змогу призначити найбільш адекватну схему комплексної терапії [1, 2, 6].

Серед неінвазивних методів, що застосовуються нині в світі, найбільш поширеними є імунологічні дослідження та дихальні тести із використанням сечовини, міченої ізотопами вуглецю ^{13}C та ^{14}C . Імунологічні дослідження широко використовуються для скринінгових епідеміологічних обстежень завдяки своїй незначній собівартості. Однак в клінічній практиці їх використання обмежено не дуже високою чутливістю та специфічністю, а також неможливістю використання для контролю за ефективністю лікування через те, що антитіла до *Helicobacter pylori* можуть циркулювати в крові на протязі року з моменту зникнення активної інфекції [2, 3].

Дихальні тести з субстратами, міченими ізотопами вуглецю, мають виключно високу чутливість та специфічність, яка сягає близько 100%, за їх допомоги можна визначити тільки активну інфекцію, що практично виключає можливість хибно позитивних результатів. Неінвазивність дослідження також робить метод способом вибору - "золотим стандартом" контролю за ефективністю лікування [4, 5].

Недоліком ^{14}C -Сечовинного дихального тесту є відомий негативний вплив радіоактивних ізотопів (період напіврозпаду ^{14}C складає 5700 років), що обмежує його повторне застосування та використання при обстеженні дітей та вагітних жінок.

(19) UA (11) 36219 (13) A

Завдяки застосуванню стабільного ізотопу вуглецю ^{13}C -Сечовинний дихальний тест (^{13}C ДТ) є абсолютно безпечним для здоров'я пацієнтів будь-якого віку та вагітних жінок. Єдиною важливою умовою при проведенні тесту є те, що пацієнти на протязі чотирьох тижнів перед дослідженням не повинні приймати лікарських засобів з антисекреторною дією (М1-холінолітиків, Н2-блокаторів, інгібіторів протонного насосу), препаратів вісмуту (Де-Нол, вікалін, вікаір), сукральфату, антибактеріальних препаратів, що практично виключає також і хибно негативні результати тесту.

Найближчим аналогом (прототипом) способу, що заявляється є спосіб діагностики інфекції *Helicobacter pylori* - швидкий уреазний тест (ШУТ), в якому також визначення інфекції проводиться на підставі встановлення уреазної активності інфекційного агента, шляхом внесення біоптату слизової оболонки шлунку в агар з сечовиною та індикатором. При наявності інфекції *Helicobacter pylori* відбувається зміна кольору середовища з жовтого на червоний.

Однак даному способу притаманні наступні недоліки - метод потребує обов'язкового проведення фіброскопії з біопсією, що значно підвищує собівартість дослідження та робить його вкрай неприємним для хворого, крім того при вогнищевій колонізації слизової оболонки шлунку бактеріями існує можливість отримання хибно негативного результату, чутливість та специфічність ШУТ не перевищує 85-90% [2, 5].

Винахід ставить метою підвищення чутливості та специфічності діагностики, забезпечення нешкідливості для пацієнта, уникнення проведення фіброгастроскопії, кошовного та дуже неприємного для пацієнта дослідження.

Отриманий технічний результат дозволяє проводити високочутливу та високоспецифічну діагностику інфекції *Helicobacter pylori* неінвазивним шляхом.

Згідно з винаходом, спочатку пацієнт робить видих в перший герметичний мішечок, що маркується "О", після цього йому дають випити 200 мл 100% апельсинового соку, в якому розчинено 75 мг сечовини, в хімічній структурі якої замість звичайного вуглецю, знаходиться стабільний його ізотоп - ^{13}C . Використовується саме апельсиновий сік тому, що він містить аскорбінову кислоту, яка гальмує випорожнення шлунку та подовжує контакт субстрату із імовірним інфекційним агентом. Через 30 хвилин після вживання субстрату пацієнт робить видих у другий герметичний мішечок, що маркується "30". При наявності інфекції на поверхні слизової оболонки шлунку відбувається гідроліз ^{13}C -міченої сечовини із утворенням $^{13}\text{CO}_2$, який і визначають у дихальних пробах [8].

Отримані дихальні проби аналізуються за допомогою інфрачервоного спектроскопу – аналізатору стабільних ізотопів IRIS, що виробляється компанією Wagner Analysen Technik Vertriebs, Німеччина. Результати аналізу - різниця у вмісті $^{13}\text{CO}_2$ між першою та другою дихальними пробами обробляються за допомогою спеціалізованої комп'ютерної програми. Якщо різниця складає більше ніж 3,5%, можна говорити про наявність у пацієнта активної інфекції *Helicobacter pylori* [7, 9, 10].

Таким чином, відмінними ознаками винаходу є те, що цей спосіб, на відміну від прототипу, є неінвазивним, тобто не вимагає проведення фіброскопії, крім того, ^{13}C ДТ значно переважає ШУТ у чутливості та специфічності.

На базі кафедри факультетської терапії № 1 Національного медичного університету на уstatкуванні Українсько-німецького гастроентерологічного центру "ВУК-Київ" нами проведено обстеження та лікування 611 хворих із загостренням виразкової хвороби цибулини дванадцятипалої кишки.

Серед пацієнтів, які залучались до дослідження було 374 чоловіка (61%) та 237 жінок (39%). Всі хворі пройшли обстеження перед призначенням лікування в обсязі: фіброезофагогастродуоденоскопія із інтрагастральною рН-метрією та швидким уреазним тестом (ITEST HELICOBACTER, Hradec Kralove, Чеська Республіка), а також ^{13}C -Сечовинний дихальний тест. Результати обстеження наведено в табл. 1.

Як можна побачити з таблиці, переважна більшість хворих мала підвищену (70%) або нормальну (17%) кислотність шлункового вмісту і тільки 17% знижену. Інфекція *Helicobacter pylori* була діагностована за допомогою швидкого уреазного тесту у 89% пацієнтів, а на підставі результатів ^{13}C -Сечовинного дихального тесту у 90% хворих на виразкову хворобу цибулини дванадцятипалої кишки. Враховуючи світовий досвід та багаточисельні дослідження, що проведені в провідних гастроентерологічних центрах світу, результати яких свідчать про більш високу чутливість та специфічність ^{13}C -Сечовинного дихального тесту, які за даними різних авторів становлять від 95 до 100%, при виборі тактики лікування нами враховувались результати ^{13}C -Сечовинного дихального тесту при визначенні наявності інфекції *Helicobacter pylori*.

Таким чином, 551 (I група) хворому була призначена комплексна "потрійна" терапія, та 60 (II група) пацієнтам монотерапія - Контролок (пантопразол) 40 мг один раз на день - 14 днів.

Пацієнтам II групи для контролю після закінчення лікування проводилась фіброгастроскопія. Її результати були відмінними (загоєння виразкового дефекту) у всіх 60 пацієнтів.

Пацієнти I групи були розподілені на дві підгрупи. Підгрупа Ia (351 хворий) отримувала "потрійну" терапію у складі - Контролок 40 мг двічі на день; Амоксицилін 1000 мг двічі на день; Метронідазол 500 мг двічі на день - 7 днів, а потім Контролок 40 мг один раз на день ще на протязі 7 днів. Підгрупа Ib (200 хворих) отримувала "потрійну" терапію за наступною схемою: Контролок 40 мг двічі на день; Амоксицилін 1000 мг двічі на день; Кларитроміцин 500 мг двічі на день - 7 днів, а потім Контролок 40 мг один раз на день ще на протязі 7 днів. Контроль ефективності лікування, у відповідності до Європейського протоколу курації хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, що асоційована з інфекцією *Helicobacter pylori*, проводився лише ^{13}C -Сечовинним дихальним тестом через 4 тижні після закінчення курсу лікування (табл. 2).

Як видно з таблиці, ефективність ерадикації інфекції *Helicobacter pylori* була більш високою у групі Ib, що можна пояснити насамперед більш поширеною резистентністю (первинною та вто-

ринною) до метронідазолу. Неінвазивність, висока чутливість та специфічність ^{13}C -Сечовинного дихального тесту дозволяє провести вірогідну оцінку ефективності антихелікобактерної терапії без проведення коштовного та дуже неприємного для хворого ендоскопічного дослідження. Своєчасне призначення альтернативної схеми лікування здатне суттєво зменшити кількість рецидивів та поширення ускладнень виразкової хвороби цибулини дванадцятипалої кишки.

Джерела інформації

1. Битти А.Д. Диагностические тесты в гастроэнтерологии. – М.: Медицина, 1995. – 224 с.
2. Loffeld, R.J.; Stobberingh, E.; Arends, J.W. A review of diagnostic techniques for *Helicobacter pylori* infection. Dig Dis 1993; 11(3): 173-80.
3. Marchildon, P.A.; Ciota, L.M.; Zamaniyan, F.Z.; Peacock, J.S.; Graham, D.Y. Evaluation of three commercial enzyme immunoassays compared with the ^{13}C urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* infection. J Clin Microbiol 1996 May; 34(5): 1147-52.
4. Good, D.J.; Dill, S.; Mossi, S.; Beglinger, C.; Stalder, G.A.; Meyer-Wyss, B. Sensitivity and specificity of a simplified, standardized ^{13}C -urea breath test for the demonstration of *Helicobacter pylori*. Schweiz Med Wochenschr. 1991 May 18; 121(20):764-6.

5. Logan RFA, Logan RPH. The management of *Helicobacter pylori* infection. PHLS Microbiol Dig. 1997; 14(suppl I): 44-48.

6. Logan RPH. The ^{13}C urea breath test. In: Lee, A. & Mjgaard, F, eds. *Helicobacter pylori: techniques for clinical diagnosis & basic research*. WB Saunders, London. 1996: 74-81.

7. Buckley M, Hamilton H, Beattie S, O'Morain C. A simplified, reliable urea breath test. Gut 37(suppl.I): A61 (abstract).

8. Eggers RH, Kulp A, Tegeler R, Lidtke FE, Lep-sien G, Meyer B, Bauer FE. A methodological analysis of the ^{13}C -urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* infections: high sensitivity and specificity within 30 min using 75 mg of ^{13}C -urea. Eur J Gastroenterol Hepatol 1990; 2: 437-444.

9. Johnston B.J., Levi S, Johnson PG. Cut-off point for ^{13}C -urea breath test. Gut 1996; 39 (suppl. 2): A122 (abstract).

10. Mion F, Rosner G, Rousseau M, Miniare Y. ^{13}C -urea breath test for *Helicobacter pylori*: Cut-off point determination by cluster analysis. Clin Sci 1997; 93:3-6.

Таблиця 1

Результати комплексного обстеження 611 хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки.

	Ендоскопічно встановлена виразка 12-п кишки	рН-метрія			Швидкий уреазний тест		^{13}C -Сечовинний дихальний тест	
		<1,5	1,5-2,5	>2,5	Нр+	Нр-	Нр+	Нр-
Чоловіків	374/ 61%	279/7 5%	58/ 15%	37/ 10%	328/ 88%	46/ 12%	339/ 91%	35/ 9%
Жінок	237/ 39%	154/ 65%	48/ 20%	35/ 15%	215/ 91%	22/ 9%	212/ 89%	25/ 11%
Всього	611	433/ 70%	106/ 17%	72/ 17%	543/ 89%	68/ 11%	551 90%	60 10%

Таблиця 2

Результати контрольного обстеження 551 хворого на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, асоційовану з інфекцією *Helicobacter pylori*

	Всього хворих	Результати контрольного ^{13}C -Сечовинного дихального тесту	
		<3,5% - Нр-	>3,5% - Нр+
Група Ia	351	309 (88%)	42 (12%)
Група Ib	200	182 (92%)	18 (8%)

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22