ЧЕСТОТА НА *HELICOBACTER PYLORI* ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ С ^{13}C УРЕЕН ДИХАТЕЛЕН ТЕСТ

Л. Боянова[1], Ю. Илиева[2], Б. Владимиров[3], Г. Гергова[1], Р. Николов[4], З. Спасова[4], Л. Матева[4], Р. Митова[3], И- Терзиев[5] и И. Митов[1]

[1]Катедра медицинска микробиология, Медицински университет – София,
[2]Катедра по социална медицина и здравен мениджмънт, Медицински университет – София
[3]Клиника по гастроентерология, Клиничния център по гастроентерология, УМБАЛ "Царица Йоанна" – София
4Клиника гастроентерология, УМБАЛ "Св. Иван Рилски" – София
[5]Катедра по патология, УМБАЛ "Царица Йоанна" – София

THE RATE OF HELICOBACTER PYLORI IN ADULT PATIENTS WITH THE ^{13}C UREA BREATH TEST

L. Boyanova[1], Yu. Ilieva[2], B. Vladimirov[3], G. Gergova[1], R. Nikolov[4], Z. Spasova[4], L. Mateva[4], R. Mitova[3], I. Terziev[5] and I. Mitov[1]

[1]Department of Medical Microbiology, Medical University – Sofia
[2]Department of Social Medicine and Health Management, Medical University – Sofia
[3]Clinic of Gastroenterology, Clinical Centre of Gastroenterology, UMBAL Tzaritza Yoanna – Sofia
[4]Clinic of Gastroenterology, UMBAL St Ivan Rilski – Sofia
[5]Department of Pathology, UMBAL Tzaritza Yoanna – Sofia

Резюме. *Цел на настоящото проучване беше да се определи акуратността на ^{13}C урейния дихателен тест, както и честотата на позитивния Helicobacter pylori статус и DOB (delta over baseline) стойностите при 20 безсимптомни, 144 нелекувани симптоматични и 86 лекувани възрастни. ROC кривата показа оптимална стойност при DOB > 2.05 вместо > 4.0 според указанията на производителя. Акуратността на ^{13}C уреен дихателен тест (UBT) беше 90.6% при нелекуваните и 90.3% при лекуваните болни. Честотата на позитивните нелекувани (61.1%) беше по-висока от тази на безсимптомните (20.0%, p = 0.0006) и на лекуваните пациенти (33.7%, p = 0.0001). Относително ниският успех на терапията може да се обясни с антибиотичната резистентност на H. pylori, употребата на нестандартни терапии (за 10.5% от лекуваните) и сътрудничеството на пациентите. В заключение, изследваният UBT е акуратен и подходящ за диагностични цели. Честотата на положителните при лекуваните възрастни показва необходимостта от оптимизиране на режимите и сътрудничеството на пациента.*

Ключови думи: *Helicobacter, уреен дихателен тест, акуратност, лекувани, нелекувани, безсимптомни, ROC крива*

Summary. *The aim of the study was to evaluate the performance of 13C urea breath test (UBT), Helicobacter pylori status and delta over baseline (DOB) values in specimens from 20 asymptomatic, 144 untreated and 86 treated adults. ROC curve suggested DOB cut-off value of 2.05 instead of 4.0 according to the supplier's recommendation. UBT accuracy was 90.6% in the untreated and 90.3% in the treated subjects. Positivity rate in untreated patients (61.1%) was higher than that of asymptomatic subjects (20.0%, p = 0.0006) and treated patients (33.7%, p = 0.0001). The relatively low success of the therapy may be explained by H. pylori*

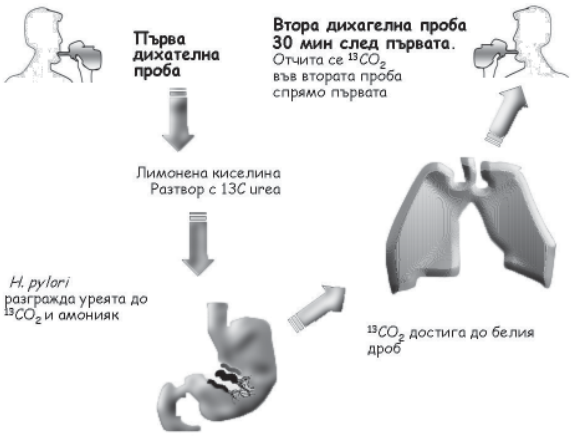
resistance patterns in Bulgaria, use of non-standard regimens in 10.5% of the treated patients and poor patient compliance. In conclusion, the test evaluated is accurate and appropriate for diagnostic purposes. The positivity rate in treated adults implies a need for optimization of treatment regimens and patient compliance.

***Key words**: Helicobacter, urea breath test, accuracy, treated, untreated, asymptomatic, ROC curve*

Увод

Високоакуратни диагностични тестове трябва да бъдат използвани в диагностичната практика, предвид хроничния характер и рисковете от *Helicobacter pylori* инфекцията. Между неинвазивните тестове, урейният дихателен тест (UBT) показва най-висока чувствителност (често > 93%) с добра специфичност (85-95%) [5]. UBT притежава много предимства, между тях неинвазивност, висока акуратност, полза за контрола на ерадикацията и независимост от интерпретацията на наблюдателя.

UBT открива уреазната активност в стомаха, която отразява общото количество *H. pylori,* а не малка проба, както при много от другите тестове (фиг. 1). Тъй като не са известни данни за диагностичните параметри на ^{13}C UBT с инфрачервения спектрометър IR-force 200 (Richen-force, Beijing, China), целта на проучването беше да се определи акуратността на теста, както и честотата на позитивния *H. pylori* статус и DOB (delta over baseline) стойностите при безсимптомни и симптоматични възрастни и от тях, при нелекувани и лекувани.



Фиг. 1. Принцип на ^{13}C урейния дихателен тест

Материали и методи

Взети бяха дихателни проби от 20 безсимптомни, 144 нелекувани симптоматични и 86 лекувани възрастни (табл. 1). Тестването беше извършвано с търговски количества ^{13}C-urea (75 mg) към които беше добавяна 2.5 g лимонена киселина, както в проучванията на Elitsur и сътр.

Таблица 1.** H. pylori **статус на изследваните възрастни и DOB стойности на ^{13}C UBT.

Изследвани	Подгрупи	Брой изследвани	% позитивни	DOB стойност (± sd)
Безсимптомни		20	20.0	6.0 ± 17.3
Нелекувани				
Пол	Мъже	63	52.4	26.4 ± 43.6
	Жени	81	67.9	37.8 ± 42.3
Възраст	18-45 г.	73	58.9	28.9 ± 39.3
	46-65 г.	59	66.1	38.0 ± 46.3
	> 65 г.	12	50.0	31.1 ± 50.2
Заболяване	Язви и гастрити		65.2	34.8 ± 44.4
	Пептични язви	25	68.0	42.8 ± 46.8
	Хронични гастрити	93	64.5	32.7 ± 43.7
	Рефлукс езофагити	26	42.3	23.7 ± 36.1
Терапия	Нелекувани	144	61.1	32.8 ± 43.1
	Лекувани	86	33.7	18.3 ± 43.0

[7]. Вземани бяха по две дихателни проби от човек: базова и втора проба 30 min след приемането на ^{13}C-уреята. Пробите бяха анализирани с ^{13}C UBT инфрачервения спектрометър IR-force 200. Всички изследвани попълваха информирано съгласие. Те бяха предупреждавани да не се хранят от предната вечер, да не пият вода и да не пушат в сутринта на теста и да не са вземали антибиотици един месец преди теста и инхибитори на протонната помпа 14 дни преди него.

Позитивен H. pylori статус се определяше при позитивна култура, или два инвазивни теста. Негативен H. pylori статус се определяше, когато всички инвазивни тестове бяха негативни. При противоречиви резултати пробите не бяха включвани в анализа на диагостичните параметри на ^{13}C UBT. Диагностичните параметри на теста бяха определени с 95 проби (от 64 нелекувани и 31 лекувани болни), а като инвазивни тестове бяха отчитани хистологията, културалният метод и бързият уреазен тест (RUT). RUT беше извършван в гастроентерологичния кабинет, или в лабораторията, както е описан в предишна публикация [2]. Хистологичното изследване беше правено по Giemsa, а културалният метод беше извършван, както е описано по-рано [2].

Граничната DOB стойност за позитивните проби беше определена според ROC крива. Разликите в честотите на позитивност бяха определяни с хи-квадрат със или без корекцията на Yates.

Резултати

ROC кривата показа оптимална стойност при DOB > 2.05 вместо > 4.0 според указанията на производителя. Високата стойност (0.91) на AUC (площ под кривата) сочи много добро разграничаване на позитивните и негативните резултати с ^{13}C UBT. С тази гранична стойност, акуратността на ^{13}C UBT беше 90.6% при нелекуваните, 90.3% при лекуваните болни и 90.5% при всички изследвани (табл. 2). Позитивни бяха 1.5 пъти по-малко нелекувани с рефлукс езофагити (42.3%) спрямо тези с язви и хронични гастрити (65.2%, p = 0.0298). Честотата на позитивните нелекувани (61.1%) беше по-висока от тази на безсимптомните (20.0%, p = 0.0006) и на лекуваните пациенти (33.7%, p = 0.0001).

Таблица 2. Диагностични параметри на ^{13}C UBT.

Група	№ изследвани	Чувствителност	Специфичност	Акуратност
Нелекувани	64	90.9	90.0	90.6
Лекувани	31	88.8	92.3	90.3
Общо	95	90.3	90.9	90.5

Обсъждане

С най-добрата гранична стойност според ROC кривата (2.05) чувствителността на теста беше 90.5%, а при стойности 3.35 и 4.25 даде по-ниска (88.5% и 86.9%) чувствителност при същата специфичност (90.9%). Параметрите на теста бяха в рамките на съобщаваните в литературата.

Чувствителността (90.3%) на ^{13}C UBT в настоящото проучване беше в рамките на описаната в литературата (75.0-100%, често ≥ 90%), [5]. Специфичността на UBT беше ≥ 90% както при нелекуваните, така и при лекуваните и беше подобна на съобщаваната от други автори (77.5-100%, често ≥ 85%), [5]. Тестът показа акуратност > 90% при лекувани и нелекувани болни, което го прави подходящ за диагностични цели.

Бактериалният свръхрастеж на уреаза позитивни бактерии в стомаха е причина за фалшиво-позитивни резултати на UBT, а кървящите язви, атрофичните гастрити и употребата на инхибитори на протонната помпа може да дадат фалшивонегативни резултати [8]. В нашето проучване 3/6 фалшивонегативни резултата бяха свързани с кървяща язва, атрофичен гастрит и хроничен гастрит с жлъчен рефлукс. Два от три фалшиво позитивни резултата бяха свързани със свръхрастеж на Грам-негативни уреаза-позитивни бактерии в стомаха и с лекуван пациент.

Ниската (20%) честота на позитивност на безсимптомните прави впечатление, като се има предвид серологичната честота на инфекцията у нас при кръвни донори през 1993 г. (82.6%) [1].

Над 40% от болните с рефлукс езофагит бяха *H. pylori* позитивни. Въпреки че ползата от ерадикацията в тази група е още спорна, тя може да намали прогресията на интестиналната метаплазия [6, 10].

Тревожно е, че 1/3 (33.7%) от лекуваните болни останаха *H. pylori* позитивни. Известно е, че антибиотичната резистентност на *H. pylori* е главна причина за неуспех на терапията при 20-30% и до 50% от режимите от първа линия [3]. В Турция, Kadayifci и сътр. [9] съобщават нисък процент на ерадикацията чрез per protocol и intention-to-treat анализите (74.3% и съотв. 66.5%) дори с Clarithromycin съдържащи секвенциални режими.

Относително ниският успех на терапията може да се обясни с високата честота на първична Clarithromycin резистентност на *H. pylori* (18.0%), умерената Metronidazole резистентност (> 27%) и наличието на Tetracycline (3.5%) и хинолонова резистентност (10.3%) през 2007-2009 г. [4]. Други възможни фактори са употребата на нестандартни терапии (за 9 болни, 10.5% от лекуваните) и сътрудничеството на пациентите.

Изводи

В заключение, изследваният UBT е акуратен и подходящ за диагностични цели. Ниската честота на позитивност при безсимптомните показва намаление на инфекцията у нас. Много пациенти с рефлукс езофагити са позитивни. Високата честота на положителните възрастни след лечение показва необходимостта от оптимизиране на режимите и сътрудничеството на пациента.

Благодарност: *Това проучване беше подпомогнато от грант на Медицински университет – София (Съвет по медицинска наука), проект № 3-I/2009, грант № 3-I/2009.*

Библиография

1. Boyanova, L et al. Helicobacter pylori seroprevalence in Bulgaria. – Med. Microbiol. Lett., **3**; 1994, 107-117.

2. Boyanova, L. Detection of Helicobacter pylori infection in symptomatic Bulgarian adults. – Clin. Microbiol. Infect., **13**, 2007, 908-914.

3. Boyanova, L. et I. Mitov. Geographic map and evolution of primary Helicobacter pylori resistance to antibacterial agents. – Expert Rev. Anti Infect. Ther., **8**, 2010, 59-70.

4. Boyanova, L. et al. Two-decade trends in primary H. pylori resistance to antibiotics in Bulgaria. – Diagn. Microbiol. Infect. Dis., **67**, 2010, 319-326.

5. Boyanova, L. Microbiology and characteristics of H. pylori. Boyanova L. (ed.) Caister Academic Press, Norfolk, UK. 2011, 29-69.

6. de Korwin, J. D. Eradication of Helicobacter pylori. Is it necessary to eradicate Helicobacter pylori in gastric reflux? – Presse Med., **30**, 2001, 1313-1320.

7. Elitsur, Y. et al. Urea breath test in children: the United States prospective, multicenter study. – Helicobacter, **14**, 2009, 134-140.

8. Gisbert, J. P. et al. 13C-urea breath test during hospitalization for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in peptic ulcer bleeding. – Helicobacter, **12**, 2007, 231-237.

9. Kadayifci, A. et al. Low efficacy of clarithromycin including sequential regimens for Helicobacter pylori infection. – Helicobacter, **17**, 2012, 121-126.

10. Yang, H. B. et al. H. pylori eradication prevents the progression of gastric intestinal metaplasia in reflux esophagitis patients using long-term esomeprazole. – Am. J. Gastroenterol. **104**, 2009, 1642-1649.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
Проф. д-р Людмила Боянова, дмн
Катедра "Медицинска микробиология"
Медицински университет
ул. "Здраве" № 2
1431 София
✆ 02 91 72 730
e-mail: l.boyanova@hotmail.com