

a particular patient, referring to material of evidence-based medicine; to choose the most effective and safest remedies, adequate dosage form and mode of taking; to interpret and take into account the peculiarities of clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, side effects and interactions of major medication groups in clinical practice, regarding an organism's individual characteristics, course and form of disease, availability of concomitant pathology.

Key words: *situational problems, clinical pharmacology, methodology of solving problems.*

Стаття надійшла до редакції 08.04.2013 р.

Клименко Віра Іванівна - к. мед. н., доцент кафедри клінічної фармакології й фармакотерапії ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет"; Klymenko.v.i@rambler.ru.

© Власенко І.Г., Палій Г.К., Новицький А.О., Власенко В.В.

УДК: 576.807:579.84:616.98

Власенко І.Г.¹, Палій Г.К.², Новицький А.О.¹, Власенко В.В.¹

¹Вінницький національний аграрний університет (вул. Сонячна, 3, м. Вінниця, 21008, Україна), ²Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

ХАРАКТЕРИСТИКА ІНВАЗИВНИХ ТА НЕІНВАЗИВНИХ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ХЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Резюме. У статті дано характеристику п'ятьом методам діагностики хелікобактеріозу: бактеріологічному, гістологічному, біохімічним (швидкому і дихальному уреазним тестам) і стул-тесту. Чутливість і специфічність цих тестів склали відповідно: 86% і 100%, 90% і 100%, 96% і 91,7%, 90% і 87,5%, 93,7% і 79,2%. Запропоновано для найбільшої точності діагностики хелікобактерної інфекції використовувати комбінацію методів.

Ключові слова: *Helicobacter pylori, діагностика, культивування, гістологія, уреазні тести, стул-тест.*

Вступ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) є збудником активного хронічного гастриту, провідне значення у виникненні і рецидивуванні понад 80% усіх виразок дванадцятипалої кишки і 60% усіх виразок шлунка має хелікобактерна інфекція [Харченко, 2007]. НР є також кофактором у розвитку раку і Malt-лімфоми шлунка [Tutgat, 2011].

У країнах, що розвиваються, поширеність *H. pylori* вища, ніж у розвинених країнах, і рівні варіюють від 41,3% до 91,3% [Tsukanov et al., 2011]. За останні 30 років кількість хворих на виразкову хворобу в Україні збільшилася більш ніж у двічі. З огляду на високу захворюваність, тимчасову та стійку втрату працездатності в Україні виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки є важливою медико-соціальною проблемою [Непорада, Гопко, 2008]. Тому надійний тест для виявлення *H. pylori* має вирішальне значення.

Запропоновано 2 групи тестів на *H. pylori*. Інвазивні тести потребують виконання ендоскопічного дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту і виконання біопсії. Неінвазивні методи не потребують виконання ендоскопії, їх легше виконати, але для них потрібне відповідне обладнання.

Жоден з доступних тестів не підходить для всіх ситуацій, кожний з яких має свої недоліки і переваги. У літературі підкреслюється необхідність валідації комерційних діагностичних тестів для кожного регіону, популяції і віку [Gong, 2010].

Метою даного дослідження було оцінити точність 5 методів діагностики хелікобактерної інфекції: 3-х інвазивних: біохімічного (швидкий уреазний тест), гістологічного та бактеріологічного, і 2-х неінвазивних методів: стул-тесту і дихального уреазного тесту.

Матеріали та методи

Було проспективно досліджено 74 амбулаторних хворих з диспепсичними явищами, які проходили діагностичну ендоскопію верхніх відділів ШКТ з біопсією слизової шлунка. Пацієнти з хронічними захворюваннями не травної системи, а також які використовували імуносупресори або хіміотерапевтичні препарати, протизапальні препарати, антагоністи H2-рецепторів, антимікробні препарати і / або похідні нітроїмідазолу та / або сполуки вісмуту менше 4 тижнів до початку досліджень, вагітні, жінки, що годували груддю, хворі з кровотечами, були виключені. Інвазивні методи ендоскопії проводили під місцевою анестезією глоткового кільця розчином лідокаїну 10% за допомогою фіброгастроскопу Fujinon 1Z (Японія) після нічного голодування. Диметикон не використовувався. Неінвазивні методи проводились перед фіброгастродуоденоскопією (ФГДС). Біопсії були взяті з антрального відділу з ділянки приблизно 2 см від пілоричного каналу для гістології (2 фрагменти), швидкого уреазного тесту (2 фрагменти) і посіву (2 фрагменти).

Гістологія. Зразки фіксували в 10% розчині формальдегіду і фарбували гематоксиліном і еозином і за Гімзою. Позитивний результат характеризувався наявністю звивистих бактерій в слизовій оболонці або поверхні епітеліальних клітин. Патолог не був проінформований щодо результатів інших тестів.

Швидкий уреазний тест (ШУТ). Ми використовували комерційний набір Ure Hp-test (Erba Lachema, Чехія). Він виконувався при кімнатній температурі і вважався позитивним, коли колір змінювався з жовтого на малиновий. Спостереження проводили протягом 24 годин.

Культура. Біопсійні шматочки занурювали у тьогліко-

леве середовище і не пізніше 3 годин при 4 ° С доставляли у лабораторію для посіву. Потім зразки біопсії засівали на колумбійський агар з 5% овечої крові і селективною добавкою: ванкоміцин (2,5 мг/мл) для пригнічення грам-позитивних коків, налідиксова кислота (2,5 мг/мл) проти грам-негативних паличок і амфотерицин В (0,25 мг/мл) для пригнічення росту грибів. Чаші інкубували при 37 °С протягом 7 днів у мікроаеробному інкубаторі (5-10% O₂ та 5-10% CO₂) із застосуванням газогенераторних пакетів Genbox Microaer (Bio-Merieux, Франція). Були вивчені культуральні характеристики колоній, і забарвлені за Грамом бактеріальні мазки для визначення спіральної морфології. Потім були проведені біохімічні тести для виявлення бактеріальної оксидази, каталази і уреаз, використовуючи виявлені раніше штами *H. pylori* в якості контролю. Уреазний тест виконували як описано вище. Бактеріальна культура вважалася позитивною, коли мілкі округлі гладкі напівпрозорі "росинчасті" з рівним чітким краєм колонії діаметром 1-3 мм мали звивисті грам-негативні палички, що володіли оксидазною, каталазною і уреазною активністю.

Неінвазивні методи. Стул-тест виконували імунохроматографічним методом з визначенням антигенів *H. pylori* в калі за допомогою тест-системи Cer Test Biotec SL. Іспанія згідно інструкції виробника.

Дихальний уреазний тест (ДУТ). Ми використовували аміачний дихальний тест "Хелик-Тест" (АМА-мед, Росія) з використанням індикаторних трубок, заповнених селективним хемосорбентом згідно інструкції виробника. А саме: через індикаторну трубку прокачувалося за допомогою електровідсмоктувача 2 л повітря з ротової порожнини. Вимірювання концентрації аміаку проводили по довжині зафарбованого стовпчика в трубці. Визначали базальний рівень аміаку і після прийому 500 мг сечовини. При прирості довжини зафарбованого стовпчика 3 мм і більше судили про інфікування пацієнтів *H. pylori*.

Статистичний аналіз. Чутливість, специфічність, позитивні і негативні прогностичні значення були розраховані для кожного методу, враховуючи будь-яку комбінацію з 3 і більше позитивних результатів з 5 методів в якості стандарту. Q-тест Кокрана був використаний для вивчення узгодження позитивних і негативних результатів. Порівняння між парами тестів здійснено за допомогою тесту χ^2 -квадрат Мак Немара. Рівень припущення для нульової гіпотези був встановлений на рівні 0,05.

Результати. Обговорення

Вік 74 хворих коливався від 19 до 69 років (середнє значення 52,5 років), з яких 55,4% (41/74) були жінки і 44,6% (33/74) були чоловіки. Біль у животі був присутній у 94,6% (70/74), локалізувався в епігастральній ділянці у 86,5% і мав пекучий характер у 77,0%, блювота була присутня у 48,6% і нічні болі у 43,2% пацієнтів. Сімейний анамнез виразкової хвороби був присутній у 40,5% хворих.

Ендоскопічна картина була нормальною у 14,9% (11/

Таблиця 1. Частка виявлення *H. pylori* і нозологій у хворих з різною ендоскопічною картиною.

Наявність <i>H. pylori</i> і нозологій	Нормальна ендоскопічна картина	Патологія при ендоскопії
<i>H. pylori</i> (+)	3/11 (27,3%)	47/63 (74,6%)
<i>H. pylori</i> (-)	8/11 (72,7%)	16/63 (25,4%)
Гастрит	-	37/63 (58,7%)
Езофагіт	-	11/63 (17,5%)
Ерозивно-виразкові ураження	-	15/63 (23,8%)
Всього	11/74 (14,9%)	63/74 (85,1%)

74) і патологічною у 85,1% (63/74). Хелікобактеріоз був присутній загалом у 67,6% (50/74). У даному дослідженні ми вважали хворих інфікованими *H. pylori*, коли 3 і більше методів дали позитивний результат, і не інфікованими, коли 3 і більше методів дали негативний результат.

У групі пацієнтів (11 чоловік) без ендоскопічної патології у восьми (72,7%) *H. pylori* не виявлявся, і 27,3% (3/11) були *H. pylori*-позитивними. У групі хворих з ненормальним ендоскопічним висновком 74,6% (47/63) були *H. pylori*-позитивні і 25,4% (16/63) були *H. pylori*-негативними ($p < 0,05$, табл. 1). Хворі з ненормальною ендоскопічною картиною страждали на езофагіт різного ступеню важкості в 17,5% (11/63), гастродуоденіт у 58,7% (37/63), і ерозивно-виразкові ураження гастродуоденальної зони мали 23,8% (15/63) осіб. Серед хворих з гастродуоденітом 70,3% (26/37) були *H. pylori* позитивними, також хелікобактеріоз виявлявся у 54,5% (6/11) хворих з езофагітом, і у 100% хворих з ерозивно-виразковими ураженнями шлунка і дванадцятипалої кишки (15/15). Антральні вузлики спостерігались у 75,7% хворих на гастрит. Нормальна гістологічна картина виявлена у 12,2% (9/74), всі з яких були *H. pylori*-негативні пацієнти.

Усі методи, узгоджені в 73% (54/74) пацієнтів, негативні результати узгоджені в 70,8% (17/24), позитивні - 74% (37/50), $p < 0,05$. Неузгодженість сталася в 27% випадків: у 6 (8,1%) пацієнтів були 4 позитивних і 1 негативний тест, у трьох (4%) були 4 негативні тести і один позитивний, у семи пацієнтів (9,5%) три тести були позитивні і 2 тести виявились негативними, і у чотирьох пацієнтів (4%) 2 тести були позитивними та 3 негативними.

Ми спостерігали, що найбільша відповідність була серед інвазивних методів: 89,2% - між гістологією та ШУТ уреазним тестом, по 85,1% - між культивуванням і ШУТ і культивуванням та гістологією.

Найвища специфічність була отримана при використанні мікробіологічного (100%) і гістологічного (100%) методів, далі: ШУТ (91,7%), ДУТ (87,5%) і стул-тест (79,2%). Найвищу чутливість мав ШУТ (96%), далі: стул-тест (93,75%), ДУТ (92%), гістологія (90%) і, нарешті, культивування (86,0%) (Таблиця 2).

Узгодження позитивних і негативних результатів в 73% випадків було нижчим, ніж спостерігалось в дослідженні Vandenberg Y. et al. (87%), і вищим, ніж у дослі-

Таблиця 2. Чутливість, специфічність, позитивна і негативна прогностична цінність, точність діагностичних тестів.

Тест	Чутливість, %	Специфічність, %	Позитивне прогностичне значення, %	Негативне прогностичне значення, %	Точність, %
Культура	86	100	100	80	91,9
ШУТ	96	91,7	94,1	91,3	93,2
Гістологія	90	100	100	82,8	93,2
ДУТ	92	87,5	93,9	84	90,5
Стул-тест	93,75	79,2	90	86,3	88,9

дженні Ogata S. et al. (61%) [2001]. Це сталося через появу помилкових результатів: 10 пацієнтів (13,5%) мали хибний результат одного тесту, і 10 (13,5%) хворих отримали хибні результати двох тестів. Ми вважаємо, що коли результат одного тесту відрізнявся від інших, його можна вважати помилковим, але коли більш ніж один метод дає невідповідність, необхідно ретельно проаналізувати методи і критерії, які використовуються для класифікації пацієнта як зараженого чи не зараженого *H. pylori*. Тому дуже важливо вибрати, які методи і скільки їх буде використовуватися в якості стандарту.

Інвазивні методи через їх високу специфічність вважаються золотим стандартом, але вони мають дещо нижчу чутливість, тому що основані на біопсії, тому можуть постраждати від помилки вибірки, через неоднорідний розподіл *H. pylori* по слизовій шлунка і низьку концентрацію бактерій у біоптатах.

Метод культури дав найвищий рівень хибно негативних результатів, що знизило чутливість до 86% в порівнянні з іншими дослідженнями (від 86 до 100%) [Ogata et al., 2001]. Тим не менш, його специфічність була високою (100%), що є без сумніву доказом присутності бактерій. Труднощі у виділенні і культивуванні, технічні вимоги та відносна низька доступність не дозволяють цей метод використовувати в якості єдиного стандарту.

До переваг усіх уреазних тестів належать простота виконання та швидкість, до недоліків - непряма сутність методу, тобто виявлення не самого *H. pylori*, а лише його уреазної активності. Тест дає хибно негативні результати при невисокому ступеню обсіменіння тканин, коли сумарна уреазна активність буде невисокою, а також при уреазонегативних штаммах *H. pylori*. З іншого боку, хибно позитивні результати пов'язані з присутністю уреазопродуцентних мікроорганізмів (протей, псевдомонади, стрептококи та інші), особливо при тривалій 24-годинній експозиції в термостаті. В зв'язку з цим, більшу специфічність мають лише т.з. "холодні тести", тобто які проводяться при кімнатній температурі, що дозволяє отримати позитивну відповідь лише на уреазу, накопичену в тканині, специфічну для *H. pylori*, а не яку виробляють бактерії в процесі культивування.

ШУТ і гістологія дали найкращу точність. Ці методи, крім кращої точності і практичності, мають відносно низьку вартість в порівнянні з іншими методами. Поєднання цих двох методів дозволяє оцінити стан інфікованості пацієнта (ШУТ) і мікроскопічний аналіз слизової

оболонки шлунка (гістології). Хоча комбінація цих інвазивних методів розглянута як стандарт більшістю авторів [M?graud, 2012], в рутинній практиці гістологія не використовується для діагностики хелікобактеріозу і до того ж займає часу близько 1 тижня, що не дозволяє для цього її використовувати.

Аміачний ДУТ дав велику кількість випадків хибних результатів: 3 хибно позитивних і 4 хибно негативних результатів. Незважаючи на високу чутливість і специфічність даного способу, наших результатів (чутливість = 92%, а специфічність = 87,5%) були нижче, ніж спостерігалось і в інших дослідженнях [Корниенко и др., 2004]. Це можна пояснити колонізацією ротової порожнини і глотки пацієнтів такими уреазопродуцентами, як стрептокок і стафілокок (хибно позитивні результати). Хибно негативні відповіді тесту можуть бути отримані, якщо у пацієнта гіпо- чи ахлоргідрія, пацієнт приймає антибіотики, солі вісмуту, блокатори протонної помпи, а також у хворих після резекції шлунку.

Сучасні моноклональні тести для визначення ДНК HP у калі (стул-тести) можуть широко використовуватись як для первинної діагностики, так і для контролю ерадикації HP інфекції [Malfertheiner et al., 2012]. Стул-тести є корисними і надійними навіть під час прийому ІПП. Їх точність у порівнянні з ДУТ знаходиться на рівні 93,6 - 98,0% [Shimoyama et al., 2011], що підтвердило наше дослідження (98,2%). Велику кількість хибно позитивних результатів, що знизило специфічність, можна пояснити інфікованістю пацієнтів іншими видами бактерій роду *Helicobacter*, що містяться у кишківнику, а також антигенною різноманітністю *H. pylori* в досліджуваній нами популяції і тими бактеріями, що використовувались при розробці даного комерційного стул-тесту.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Рівень поширеності хелікобактерної інфекції серед хворих з патологічною ендоскопічною картиною в нашому дослідженні складає 74,6%.

2. Жоден тест на *H. pylori* не може бути використаний як стандарт, і для максимальної точності необхідно використовувати комбінацію тестів при дослідженні на хелікобактеріоз.

3. Для пацієнтів, які проходять гастроскопію, найкращим поєднанням є ШУТ та гістологія, а у випадках, коли ендоскопія не проводиться, хворим показана комбіна-

ція досліджуваних неінвазивних тестів.

У подальшому необхідна розробка і використання

комерційних серологічних тестів, що максимально відповідають антигенній структурі *H. pylori*, у населення.

Список літератури

- Корниенко Е.А. Сравнительная оценка непрерывной регистрации концентрации аммиака в воздухе ротовой полости в диагностике инфекции *Helicobacter pylori* /Е.А.Корниенко, М.А.Дмитриенко, С.Н.Дроздова [и др.] //Терра-Медика. Лаб. диагностика. - 2004. - № 2 (4). - С. 14-17.
- Непорада К.С. Вплив попередньої адаптації на патогенез пептичної виразки /К.С.Непорада, О.Ф.Гопко, І.М.Скрипник //ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія". - Полтава, 2008. - С. 15-17.
- Харченко Н.В. Гастроентерологія / Н.В.Харченко, О.Я.Бабак. - К.: Друкар, 2007. - 720 с.
- Applicability of a rapid stool antigen test, using monoclonal antibody to catalase, for the management of *Helicobacter pylori* infection /T.Shimoyama, M.Sawayama, A.Ishiguro [et al.] //J. Gastroenterol. - 2011. - №46. - P. 487-491.
- Comparative study of serology and histology based detection of *Helicobacter pylori* infections: a large population-based study of 7,241 subjects from China / Y.H.Gong, L.P.Sun, S.G.Jin [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. - 2010. - №29. - P. 907-911.
- Evaluation of invasive and non-invasive methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children and adolescents /S.K.Ogata, E.Kawakami, F.R.S. Patricio [et al.] //Sao Paulo Med. J. - 2001. - №2 (Vol. 119.) - P. 67-71.
- Helicobacter pylori* infection, intestinal metaplasia, and gastric cancer risk in Eastern Siberia /V.V.Tsukanov, N.N. Butorin, A.S.Maady [et al.] //Helicobacter. - 2011. - №16. - P. 107-112.
- Malfertheiner P. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV/Florence Consensus Report /P.Malfertheiner, F.Megraud, C.A.O'Morain [et al.] //Gut. - 2012. - №61. - P. 646-664.
- Megraud F. The most important diagnostic modalities for *Helicobacter pylori*, now and in the future /F.Megraud //Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 2012. - Suppl. 1. - P. 13-15.
- Tytgat G.N. Etiopathogenetic principles and peptic ulcer disease classification / G.N.Tytgat //Dig. Dis. - 2011. - №29(5). - P. 454-458.

Власенко І.Г., Палій Г.К., Новицький А.А., Власенко В.В.

ХАРАКТЕРИСТИКА ІНВАЗИВНИХ І НЕІНВАЗИВНИХ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ХЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Резюме. В статтю охарактеризовано п'ять методів діагностики хелікобактеріоза: бактеріологічний, гистологічний, біохімічний (швидкий і дихальний уреазні тести) і стул-тест. Чувствителюність і специфічнюсть цих тестів склали відповідно: 86% і 100%, 90% і 100%, 96% і 91,7%, 90% і 87,5%, 93,7% і 79,2%. Предложено використовувати комбінацію методів для найбільшї точности діагностики хелікобактерної інфекції.

Ключеві слова: *Helicobacter pylori*, діагностика, культивування, гистологія, уреазні тести, стул-тест.

Vlasenko I.G., Paliy G.K., Novytskiy A.O., Vlasenko V.V.

CHARACTERISTICS OF INVASIVE AND NONINVASIVE METHODS OF H. PYLORI INFECTION DIAGNOSTICS

Summary. Five methods of *Helicobacter pylori* infection diagnostics: bacteriological, histological, biochemical (rapid urease test and respiratory) and stool-test are characterized in the article. The sensitivity and specificity of these tests were respectively: 86% and 100%, 90% and 100%, 96% and 91,7%, 90% and 87,5%, 93,7% and 79,2%. It was offered to use of a combination of methods is offered for the most accurate diagnosis of *H. pylori* infection.

Key words: *Helicobacter pylori*, diagnostics, cultivation, histology, urease tests, stool-test.

Стаття надійшла до редакції 12.04.2013р.

Власенко Ірина Георгіївна - доктор мед. наук, професор кафедри готельно-ресторанної справи, Вінницький торговельно-економічний інститут КНТЕУ;

Палій Гордій Кіндратович - доктор мед. наук, професор, завідуючий кафедрою мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; (0432) 570379;

Новицький Андрій Олександрович - аспірант кафедри технології переробки м'яса, молока та мікробіології Вінницького національного аграрного університету; a-doc@ukr.net;

Власенко Володимир Васильович - доктор біол. наук, професор, завідуючий кафедрою технології переробки м'яса, молока та мікробіології Вінницького національного аграрного університету; vlakon.vkg@gmail.com.

© Колісник П.Ф., Чабан О.Г., Кравець Р.А., Колісник С.П.

УДК: 616.08-035

Колісник П.Ф., Чабан О.Г., Кравець Р.А., Колісник С.П.

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра медичної реабілітації та медико-соціальної експертизи (вул. Пирогова 56, м.Вінниця, Україна, 21018)

ПРОБЛЕМИ ПІДГОТОВКИ ЛІКАРІВ З ПИТАНЬ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ

Резюме. Створення ефективної системи медичної реабілітації, яка украй затребувана в сучасному постіндустріальному суспільстві, неможливе без спеціальної підготовки лікарів-реабілітологів. Лікар-реабілітолог не "методист, який виконує призначення лікарів інших спеціальностей", а методологічно і методично підготовлений самостійний фахівець зі знаннями теоретичних положень і практичних аспектів медичної реабілітології. Розробляти та реалізовувати комплексні реабілітаційно-профілактичні програми може і повинен тільки лікар, який глибоко розуміє фізіологічні, етіопатогенетичні і саногенетичні механізми.

Ключові слова: медична реабілітація, саногенетичні механізми, інвалідність, відновлення.