

<https://doi.org/10.17816/mechnikov26270>

## ПРИМЕНЕНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ТЕСТОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Р.Г. Плавник<sup>1</sup>, В.И. Невмержицкий<sup>2</sup>, Л.И. Буторова<sup>3</sup>, Н.В. Бакулина<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Общество с ограниченной ответственностью «ИЗОКАРБ», Москва;

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», Москва;

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва;

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Плавник Р.Г., Невмержицкий В.И., Буторова Л.И., Бакулина Н.В. Применение дыхательных тестов для диагностики желудочно-кишечных заболеваний // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2020. – Т. 12. – № 1. – С. 53–62. <https://doi.org/10.17816/mechnikov26270>

Поступила: 21.01.2020

Одобрена: 25.02.2020

Принята: 16.03.2020

◆ Представлены собственные данные и обзор рекомендаций Североамериканского консенсуса (2017) по применению водородно-метанового дыхательного теста в диагностике желудочно-кишечных расстройств, сопровождающихся избыточным бактериальным ростом в тонком кишечнике. В консенсусном совещании в Вашингтоне, состоявшемся 16 мая 2015 г. (округ Колумбия, США), приняли участие 17 ведущих ученых — специалистов в области дыхательных тестов. Методом голосования были определены 28 консенсусных заявлений и даны рекомендации по следующим вопросам применения водородно-метанового дыхательного теста в гастроэнтерологической практике: 1) подготовка к тесту; 2) показания; 3) методика выполнения; 4) интерпретация результатов; 5) пробелы в знаниях и нерешенные вопросы.

◆ **Ключевые слова:** синдром избыточного бактериального роста; водородно-метановый дыхательный тест; уреазный дыхательный тест; хеликобактер; изотопная диагностика.

## USE OF BREATH TESTING IN GASTROINTESTINAL DISORDERS

R.G. Plavnik<sup>1</sup>, V.I. Nevmerzhitsky<sup>2</sup>, L.I. Butorova<sup>3</sup>, N.V. Bakulina<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ISOCARB LLC, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

<sup>4</sup> North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Plavnik RG, Nevmerzhitsky VI, Butorova LI, Bakulina NV. Use of breath testing in gastrointestinal disorders. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(1):53-62. <https://doi.org/10.17816/mechnikov26270>

Received: January 21, 2020

Revised: February 25, 2020

Accepted: March 16, 2020

◆ The article presents the data and review of the North American Consensus (2017) recommendations on the use of hydrogenmethane breathing test in diagnosing gastrointestinal disorders accompanied by excessive bacterial growth in the small intestine. On May 16, 2015, 17 leading scientists specializing in breathing tests took part in a consensus meeting in Washington (DC, USA). By a voting method, 28 consensus statements were identified and recommendations were given on the following issues regarding the use of the hydrogen-methane the procedure itself test in gastroenterological practice: 1) preparation for a breathing test; 2) indications for a breathing test; 3) the procedure itself; 4) interpretation of results; 5) gaps in the knowledge and unresolved issues.

◆ **Keywords:** small intestinal bacterial overgrowth; hydrogen-methane breathing test; North American Consensus; <sup>13</sup>C-urea breathing test.

## Введение

Разработка и широкое внедрение дыхательных диагностических тестов в клинической практике основаны на высокой информативности и простоте использования. В зависимости от уровня основного обмена человек выделяет через легкие от 5 до 18 л CO<sub>2</sub> и 50 г паров воды в час, а с ними до 400 микропримесей различных соединений. В природе углерод встречается в виде двух стабильных нерадиоактивных изотопов: «легкого» с массовым числом 12 (<sup>12</sup>C) и «тяжелого» с массовым числом 13 (<sup>13</sup>C). Распространенность <sup>12</sup>C составляет 98,89 %, а <sup>13</sup>C — 1,11 %. Природное соотношение углеродов — 0,01122. В диагностике патологии желудочно-кишечного тракта используют субстраты с изотопной меткой <sup>13</sup>C (стабильный нерадиоактивный изотоп углерода 13) и <sup>14</sup>C (радиоактивный углерод).

В настоящее время наиболее востребованы в практической медицине стабильно-изотопные дыхательные тесты с нерадиоактивным изотопом углерода <sup>13</sup>C, которые разработаны в последнее десятилетие XX в. <sup>13</sup>C-дыхательные тесты применяют в гастроэнтерологии, онкологии, эндокринологии, неврологии и других областях медицины [1]. Самым распространенным из них по праву считается <sup>13</sup>C-уреазный дыхательный тест (<sup>13</sup>C-УДТ) на *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). В 1996 г. FDA (от англ. Food and Drug Administration) в США и ЕМА (от англ. European Medicines Agency) в Европе выдали разрешения на применение <sup>13</sup>C-УДТ в клинических целях. Ежегодно в мире выполняют до 25 млн <sup>13</sup>C-УДТ, что позволило своевременно проводить эрадикационную терапию и тем самым значительно снизить заболеваемость раком желудка [1].

## Собственные результаты исследований

Ограничение внедрения стабильно-изотопной дыхательной диагностики в России до 2016 г. было связано с несовершенством нормативной базы и клинической инфраструктуры для выполнения дыхательных тестов, отсутствием на российском рынке тест-наборов с <sup>13</sup>C-карбамидом 99 % изотопного обогащения. В 2018 г. Российская гастроэнтерологическая ассоциация разработала Клинические рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых, в которых <sup>13</sup>C-УДТ занял одно из ведущих мест в диагностике хеликобактериоза [2].

Принцип выявления хеликобактерной инфекции основан на высокой субстратной специфичности (уреазно-ферментативной активности) *H. pylori*, посредством которой происходит

ферментативный гидролиз принятой внутрь меченой мочевины до углекислого газа (CO<sub>2</sub>) и аммиака. <sup>13</sup>C-мочевина представляет собой порошок С-диамид угольной кислоты с замещением одного стабильного изотопа углерода <sup>12</sup>C на другой — <sup>13</sup>C до 99 %. Международное непатентованное название — <sup>13</sup>C-мочевина (код V04cx согласно анатомо-терапевтической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения).

Доказана прямая корреляция между уреазной активностью хеликобактера и приращением <sup>13</sup>C-углерода в выдыхаемом воздухе после приема субстрата [3]. Содержание в выдыхаемом воздухе CO<sub>2</sub> и соотношения <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C стабилизированных изотопов определяют с помощью газоанализаторов.

В настоящее время устранены препятствия для широкого внедрения стабильно-изотопных (<sup>13</sup>C) дыхательных тестов в клиническую практику. На рынке появился первый российский тест-набор для <sup>13</sup>C-УДТ с <sup>13</sup>C-мочевинной 99 % изотопного обогащения с коммерческим названием «ХЕЛИКАРБ» производства компании ООО «ИЗОКАРБ» (Регистрационное удостоверение Росздравнадзора № РЗН 2016/3773 от 29.02.2016). В 2016–2019 гг. в России выполнено не менее 155 000 <sup>13</sup>C-УДТ (в 2016 г. — 5000, в 2017 г. — 25 000, в 2018 г. — 45 000, в 2019 г. — 80 000) как при первичной диагностике, так и для контроля эффективности эрадикационной терапии.

Для оценки инфицированности хеликобактерной инфекцией жителей Санкт-Петербурга, обратившихся к гастроэнтерологу или терапевту с синдромом диспепсии, проведено исследование 13 671 пациента с помощью <sup>13</sup>C-УДТ. Из числа обследованных 79,9 % ранее не получали антибактериальную терапию с целью уничтожения хеликобактера. Среди них инфицированность составила 39,5 % (рис. 1). Около 20 % прошли курс эрадикационной терапии. Из 2750 пациентов терапия оказалась успешной только в 83,6 % случаев. Такую эффективность расценивают как низкую, в связи с чем необходимо пересмотр применяемого режима.

Инфицированность среди врачей существенно выше и составляет до 76 % в некоторых регионах России [4].

Активно развивается еще одно направление диагностики с использованием стабильного изотопа — <sup>13</sup>C-метацетиновый дыхательный тест (<sup>13</sup>C-МДТ). <sup>13</sup>C-метацетиновый дыхательный тест для оценки функции печени был впервые описан Krumbiegel et al. в 1985 г. Это неинвазивный метод с высокой чувствитель-

ностью и специфичностью, основан на способности ферментной системы гепатоцитов (цитохром Р450 1А2) метаболизировать метацетин. По  $^{13}\text{C}$ -МДТ можно оценить функцию печени на основе меченых субстратов, которые используются и метаболизируются в печени [5]. Тест позволяет с высокой точностью определить фармакокинетические параметры деметилирования метацетина и на этой основе оценить степень детоксикационной активности печени и даже ее функционально активную массу. С помощью разработанных математических моделей можно установить стадию цирроза, выраженность гепатита и других заболеваний [6, 7]. Представлены данные о сильной прямой положительной корреляции ( $r = 0,706$ ) между показателями  $^{13}\text{C}$ -МДТ и результатами динамической гепатосцинтиграфии у больных первичным и метастатическим поражением печени. Сообщают, что показатели данного теста коррелируют со шкалой Чайлда – Пью [8].

На базе СЗГМУ им. И.И. Мечникова в период с 2016 по 2019 г. оценивали применение  $^{13}\text{C}$ -МДТ у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. Описывали серии случаев. В исследование был включен 101 пациент с хроническим заболеванием печени: алкогольной болезнью печени — 16 % больных, аутоиммунными поражениями печени — 4 %, неалкогольной жировой болезнью печени и стеатогепатитом — 24 %, вирусными поражениями, в том числе гепатитом В — 15 %, гепатитом С — 27 %, поражениями другой этиологии, включая лекарственно индуцированные, — 14 % (рис. 2). Среди пациентов было 55 мужчин и 46 женщин, средний возраст составил  $48 \pm 14$  года.

Всем пациентам определяли состояние печени — оценивали фиброз печени согласно существующим стандартам: выполняли эластометрию, фибротесты, пункционную биопсию; проводили лабораторные и инструментальные исследования — клинический анализ крови, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастроуденоскопию по показаниям. Для оценки функционального резерва печени выполняли  $^{13}\text{C}$ -МДТ, который оценивали по скорости и объему метаболизма субстрата ( $^{13}\text{C}$ -метацетин) в системе СУР Р450 1А2, затем сравнивали диагностическую емкость теста с существующими методами диагностики.

Данные  $^{13}\text{C}$ -МДТ при хронических диффузных заболеваниях печени позволяют прогнозировать риск наличия фиброза в зависимости от полученных значений [8].

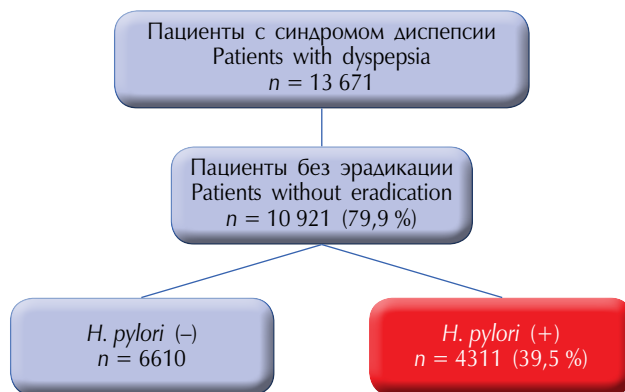


Рис. 1. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* среди пациентов с синдромом диспепсии ( $^{13}\text{C}$ -урезный дыхательный тест)

Fig. 1. Prevalence of *H. pylori* infection among the patients with dyspepsia ( $^{13}\text{C}$ -urease breath test)



Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от этиологии заболеваний печени

Fig. 2. Distribution of patients depending on the etiology of liver diseases

### Новые направления диагностики

Одно из перспективных направлений дыхательной диагностики — водородно-метановые дыхательные тесты (ВМДТ) на непереносимость лактозы и других углеводов, а также на наличие синдрома избыточного бактериального роста в тонком кишечнике (СИБР), которые стали использовать только в последние годы.

В настоящее время для диагностики патологических состояний, сопровождающихся СИБР, широко применяют ВДТ, который обеспечивает высокую точность и является неинвазивным, безопасным исследованием, при этом не вызывает трудности при выполнении. В 2008 г. был принят Первый Римский консенсус по водородным тестам, который обобщил рекомендации международных экспертов в отношении показаний и методов проведения ВДТ при заболеваниях желудочно-кишечного тракта [9]. Вместе с тем далеко не все методологические и клинические аспекты ВДТ до настоящего времени изучены, стандартизованы и однозначно интерпретируются исследователями и клиницистами. Отсутствие единых рекомендаций для клинической практики послужило основанием для созыва нового консенсусного совещания по проблеме ВДТ, которое состоялось 16 мая 2015 г. в Вашингтоне (округ Колумбия, США) [1].

Для разработки консенсуса использовали модифицированный процесс Delphi, члены группы анонимно проголосовали по уровню согласия с каждым заявлением по шкале от 1 до 3 («не согласны», «не уверены» и «согласны» соответственно). Заявление принимали, если более 70 % участников проголосовали «3» («согласны»), и отклоняли, если более 50 % участников

проголосовали «1» («не согласны»). Если ни один из этих критериев не соблюдался, принимали решение о том, что «заявление о позиции не может быть достигнуто из-за отсутствия убедительных данных». Консенсусная группа определяла рекомендацию для каждого заявления либо сильной («Рекомендуем...»), либо слабой («Предлагаем...»). Сила каждого заявления основывалась на качестве доказательств. Качество доказательств для каждого консенсусного заявления было классифицировано как высокое (4+), умеренное (3+), низкое (2+) или очень низкое (1+) на основе системы классификации рекомендаций, суждений, разработок и качественной оценки (GRADE) [10]. Документ с консенсусными заявлениями был предоставлен всем членам группы для рассмотрения, анализа и утверждения.

В итоге были сформулированы консенсусные заявления для каждого из пяти направлений ВДТ, рассмотренных на консенсусном совещании. В табл. 1 представлены утверждения, качество доказательств (GRADE) и уровень согласия экспертов.

Установлена связь между применением антибиотиков и изменением состава водорода ( $H_2$ ) и метана ( $CH_4$ ) в выдыхаемом воздухе [11]. Именно поэтому для повышения точности теста

Таблица 1 / Table 1

#### Подготовка к дыхательному тесту Preparation for breathing testing

Консенсус-заявление
1. Рекомендуем избегать приема антибиотиков в течение 4 нед. до выполнения водородного дыхательного теста. GRADE 4+. Согласны (88,9 % согласны, 0 % не уверены, 11,1 % не согласны)
2. Заявление о позиции не может быть достигнуто из-за отсутствия убедительных данных о прекращении или продолжении приема про/пребиотиков до тестирования. GRADE 2+. Не уверены (44,4 % согласны, 44,4 % не уверены, 11,1 % не согласны)
3. Предлагаем прекратить прием слабительных препаратов и прокинетики по крайней мере за неделю до проведения теста, если пациент сможет перенести отмену. GRADE 1+. Согласны (77,8 % согласны, 11,1 % не уверены, 11,1 % не согласны)
4. Предлагаем избегать за день до проведения теста употребления ферментируемых продуктов, таких как сложные углеводы. GRADE 3+. Согласны (100 % согласны, 0 % не уверены, 0 % не согласны)
5. Предлагаем перед проведением водородного дыхательного теста соблюдать период голодания 8–12 ч. GRADE 2+. Согласны (77,8 % согласны, 0 % не уверены, 22,2 % не согласны)
6. Рекомендуем избегать курения в день тестирования. GRADE 4+. Согласны (100 % согласны, 0 % не уверены, 0 % не согласны)
7. Рекомендуем ограничивать физическую активность во время проведения дыхательного теста. GRADE 4+. Согласны (100 % согласны, 0 % не уверены, 0 % не согласны)
8. Предполагаем, что не требуется прекращать прием ингибиторов $H^+/K^+$ -АТФазы перед выполнением дыхательного теста. GRADE 2+. Согласны (77,8 % согласны, 11,1 % не уверены, 11,1 % не согласны)



рекомендован четырехнедельный перерыв между завершением антибиотикотерапии и проведением ВДТ. Хотя влияние антибиотиков на продукцию  $H_2$  и  $CH_4$  хорошо известно, степень выраженности этого влияния в зависимости от биодоступности и фармакодинамики антибиотиков не совсем ясна. Период между окончанием применения антибиотиков и выполнением дыхательного теста может зависеть от цели проведения теста. Например, тесты могут быть выполнены в кратчайшие сроки после завершения антибактериальной терапии для подтверждения эрадикации. Несмотря на то что пробиотики влияют на уровни  $H_2$  в дыхательном тесте, консенсус не может быть достигнут из-за отсутствия убедительных данных о прекращении или продолжении приема пробиотиков или пребиотиков перед дыхательным тестом [12].

Прокинетики и слабительные препараты также могут влиять на состав дыхательных газов. Ускорение транзита, вызванное лекарственными средствами, приводит к более ранней доставке субстрата в толстую кишку и увеличивает вероятность ложноположительного результата [13]. Несмотря на отсутствие достоверных данных, ранее был рекомендован четырехнедельный перерыв между прекращением приема прокинетики и проведением ВДТ. Вместе с тем четырехнедельный перерыв может быть клинически не оправдан у пациентов с запорами или гастропарезами, поэтому мы предлагаем прекратить слабительные и прокинетики в течение одной недели и только в том случае, если это не навредит пациенту.

Низкий уровень  $H_2$  в воздухе, выдыхаемом натошак, важен для правильной интерпретации результатов тестов, так как в них принимает непосредственное участие углеводный ферментный комплекс. Рекомендуют исключить сложные углеводы и молочные продукты вечером или днем накануне теста (мясо и рис, по видимому, не влияют на результат ВДТ), а также полное голодание на ночь и утром в день выполнения, хотя точную продолжительность голодания еще необходимо определить в будущих исследованиях [1].

Курение влияет на результаты теста, увеличивая содержание  $H_2$  и  $CO_2$  в выдыхаемом воздухе, поэтому следует избегать курения в день тестирования. Курение также увеличивает время транзита через желудок [14]. Кроме того, следует воздерживаться от чрезмерной физической активности во время теста, поскольку гипервентиляция обратно влияет на уровни  $H_2$  в выдыхаемом воздухе. В литературе представ-

лены противоречивые данные о влиянии ингибиторов  $H^+/K^+$ -АТФазы на результаты ВДТ. Отмена ингибиторов  $H^+/K^+$ -АТФазы не может привести к более точным измерениям теста, но клинические проявления рефлюкса на фоне отмены этих препаратов могут негативно сказаться на состоянии пациентов. В настоящее время антисекреторные препараты перед проведением ВДТ не отменяют [15]. Разработаны показания к дыхательному тесту (табл. 2).

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке — состояние, при котором тонкая кишка колонизируется чрезмерным количеством аэробных и анаэробных микроорганизмов, которые обычно находятся в толстой кишке. Аспирацию содержимого тонкой кишки с последующим посевом и определением количества бактерий считают золотым стандартом для диагностики СИБР [16, 17]. В отличие от дыхательных тестов, аспирационное исследование тонкой кишки является инвазивным, длительным и дорогостоящим. Кроме того, у кишечных аспираций есть несколько недостатков. Средний и дистальный сегменты тонкой кишки находятся вне досягаемости обычных эндоскопов, поэтому проксимальные аспираты тонкой кишки могут давать ложноотрицательные результаты. Несмотря на то что были описаны асептические методы аспирации тонкой кишки, инфицирование оральным и пищеводным содержимым может также привести к значительному числу ложноположительных результатов. Кроме того, количественные исследования методом полимеразной цепной реакции для диагностики СИБР хотя и обнадеживают, но пока остаются недоступны в широкой клинической практике.

Исторически сложилось, что бактериальную концентрацию  $\geq 10^5$  колониеобразующих единиц в миллилитре (КОЕ/мл) используют для идентификации любой инфекции в тонкой кишке, включая СИБР. Тем не менее это количество не считают эталоном и до сих пор обсуждают. Систематический обзор литературы по диагностике СИБР показал, что у здоровых людей в контрольных группах бактериальная концентрация составляет  $\leq 10^3$  КОЕ/мл, тогда как концентрации  $\geq 10^5$  КОЕ чаще всего наблюдаются у пациентов с синдромом слепой петли, например после операций по Бильрот II [9]. В настоящее время клинически значимой принимают концентрацию бактерий  $> 10^3$  КОЕ/мл [17, 18]. Глюкоза представляет собой моносахарид, который абсорбируется в проксимальном отделе тонкой кишки, тогда как лактулоза

Таблица 2 / Table 2

Показания к дыхательному тесту  
Indications for breath testing

Консенсус-заявление
1. Существующие культуральные методы оценки флоры тонкой кишки не являются удовлетворительными для оценки СИБР. GRADE 2+. Согласны (88,9 % согласны, 0 % не уверены, 11,1 % не согласны)
2. Если посев рассматривать для диагностики СИБР, исходя из текущих данных, мы предлагаем порог $>10^3$ КОЕ/мл для определения СИБР. GRADE 2+. Согласны (77,8 % согласны, 11,1 % не уверены, 11,1 % не согласны)
3. Предлагаем применять дыхательный тест для диагностики СИБР. GRADE 3+. Согласны (100 % согласны, 0 % не уверены, 0 % не согласны)
4. Пока не будет найден золотой стандарт, предлагаем использовать дыхательный тест при оценке ответа на лечение антибиотиками при бактериальной колонизации желудочно-кишечного тракта. GRADE 3+. Согласны (77,8 % согласны, 11,1 % не уверены, 11,1 % не согласны)
5. Предлагаем оценить связь чрезмерного выделения метана при дыхательном тесте с клинически значимым запором и замедлением желудочно-кишечного транзита. GRADE 3+. Согласны (88,9 % согласны, 0 % не уверены, 11,1 % не согласны)
6. Полагаем, что дыхательный тест не должен применяться для оценки времени ороекального транзита. GRADE 3+. Согласны (77,8 % согласны, 11,1 % не уверены, 11,1 % не согласны)
7. Предлагаем использовать дыхательный тест для диагностики синдромов мальабсорбции углеводов. GRADE 3+. Согласны (88,9 % согласны, 11,1 % не уверены, 0 % не согласны)
8. Предлагаем использовать дыхательный тест при оценке состояний, сопровождающихся вздутием. GRADE 2+. Согласны (88,9 % согласны, 11,1 % не уверены, 0 % не согласны)

Примечание. СИБР — синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

является неперевариваемым дисахаридом, который достигает толстой кишки, где ферментируется бактериями. Определение точных тестовых характеристик дыхательных тестов с глюкозой и лактулозой при диагностировании СИБР затруднено из-за различий в интерпретации концентрации бактерий в тонкой кишке и отсутствием единообразия в определении положительного референсного значения для дыхательного теста. Фактически такая изменчивость стала одной из основных предпосылок принятия консенсусного документа.

В систематическом обзоре Хошини и соавт. проанализировали 11 исследований, авторы которых попытались валидировать дыхательный тест для диагностики СИБР [19]. Чувствительность теста с глюкозой варьировала от 20 до 93 %, а специфичность — от 30 до 86 %. Чувствительность лактулозного теста варьировала от 31 до 68 %, а специфичность — от 44 до 100 %. Обращали на себя внимание существенные различия в методологии выполнения дыхательных тестов во включенных исследованиях. В недавнем сравнительном исследовании культура двенадцатиперстной кишки была положительной у 62 из 139 (45 %) пациентов с повышенным газообразованием, вздутием

живота и диареей и отрицательной эндоскопией, тогда как ВДТ был положительным только у 38 из 139 (27 %) пациентов. Чувствительность и специфичность ВМДТ составляли 42 и 84 % соответственно [17]. Недавнее ретроспективное исследование, в котором пациентам были одновременно проведены дыхательный тест с глюкозой и сцинтиграфия, показало, что дыхательный тест давал определенное количество ложноположительных результатов из-за высокой скорости поступления сцинтиграфического препарата в слепую кишку еще до подъема  $H_2$  или  $CH_4$  при тестировании [20]. Эти данные коррелируют с ранее опубликованными выводами, относящимися к тесту с лактулозой. Тем не менее оба эти исследования опираются на поступление технеция в слепую кишку в качестве детерминанты перорального транзита — 5 % технеция поступает в слепую кишку либо в «головку меченого болюса». Если 5 % лактулозы или «головка болюса» находится в слепой кишке, остальная часть препарата все еще находится в тонкой кишке. Следовательно, повышение содержания  $H_2$  и  $CH_4$  не обязательно связано с ферментацией в слепой кишке [21]. Более того, в исследованиях не учитывали время задержки между воздействием сахара и пиком

бактериальной ферментации в толстой кишке, и еще поэтому они не дают четкого ответа на достоверность дыхательных тестов.

Было показано, что газ  $\text{CH}_4$  ингибирует кишечный транзит у собак на 59 %, а у людей повышение  $\text{CH}_4$  в дыхательных тестах было связано с запором [22]. У пациентов с избыточным  $\text{CH}_4$ -доминирующим бактериальным ростом обычно присутствуют симптомы вздутия и распирания живота. Они также в 5 раз чаще страдали запором, чем пациенты с  $\text{H}_2$ -доминирующим бактериальным ростом. Более того, тяжесть запора напрямую коррелировала с уровнем  $\text{CH}_4$ . Выбор антибиотиков для лечения СИБР различался между этими двумя группами, так как преобладающим метан-продуцентом в кишечнике человека является *Methanobrevibacter smithii* (*M. smithii*), устойчивый ко многим антибиотикам [16].

Время опорожнения желудка и время транзита по тонкой кишке определяли с помощью дыхательного теста с лактулозой. Критерии оценки включали время до второго пика  $\text{H}_2$  или роста 5–10 м. д. при использовании различных субстратов (жидкой муки, содержащей лактулозу, или твердой муки, содержащей ферментируемое питание, запеченные бобы) [23]. Установлено, что лактулоза сокращала время транзита, при этом тест характеризовался низкой воспроизводимостью с широким диапазоном вариаций среди здоровых субъектов. В качестве альтернативного субстрата для теста с лактулозой был предложен менее осмотически активный инулин. До получения более достоверных данных дыхательный тест с целью определения времени орально-кишечного транзита проводить не рекомендуют. Дыхательный тест с лактозой выполняют для выявления непереносимости лактозы, что может быть результатом дефицита фермента лактазы. Лактоза, которая содержится исключительно в молочных продуктах, представляет собой дисахарид, состоящий из галактозы и глюкозы, а для ее расщепления необходим фермент лактаза-флоризин гидролаза. Дефицит лактазы может быть первичным или вторичным (приобретенным). Тест с лактозой не является золотым стандартом в диагностике лактазной недостаточности, так как отсутствуют масштабные исследования, позволяющие сравнить степень корреляции существующих тестов [24]. Биопсия тощей кишки с последующим анализом активности лактазы процедура инвазивная и не дает надежных данных из-за неравномерного распределения лактазы в кишечнике. Генетическое

тестирование только показывает, что существует дефицит первичной лактазы, а определение уровня глюкозы в крови после приема лактозы зависит от метаболизма самой глюкозы и не является маркером метаболизма лактозы [24]. Еще одно ограничение дыхательного теста с лактозой — ложноотрицательные результаты у  $\text{H}_2$ -непродуцентов без измерения  $\text{CH}_4$ , однако они составляют всего 3,4 %. Как упоминалось выше, не исключены также ложноположительные результаты.

Дыхательный тест с фруктозой проводят для диагностики расстройства пищеварения — непереносимости фруктозы. При непереносимости фруктозы неабсорбированная фруктоза ферментируется бактериями толстой кишки, вызывающими симптомы, подобные синдрому раздраженного кишечника (СРК) [25]. Было установлено, что прием 25 г фруктозы является подходящей дозой для теста с фруктозой и корреляции симптомов. Вместе с тем ограничения теста обусловлены ложноотрицательными результатами, которые могут быть получены у  $\text{H}_2$ -непродуцентов без измерения  $\text{CH}_4$ , и ложноположительными результатами, которые могут возникать у пациентов с СИБР. Nucera et al. показали, что количество положительных тестов с фруктозой у пациентов с СРК и положительных результатов теста с лактулозой снизилось с 62 до 3 % после недели лечения антибиотиками [26]. Необходимо уточнить роль дыхательных тестов с сорбитолом и фруктаном.

Симптомы СРК обычно наблюдаются у пациентов с синдромом СИБР и углеводным расстройством [16]. Тем не менее профили симптомов этих пациентов неспецифичны, и только по клинической картине невозможно определить основную причину их появления. Метаанализ продемонстрировал широкий спектр типов дыхательных тестов с различными субстратами, а также значительную изменчивость в эффективности и интерпретации результатов этих тестов у пациентов с СРК по сравнению с контрольными группами. У пациентов с СРК положительный результат дыхательных тестов был в 3 раза более вероятен, чем в контрольных группах (отношение шансов — 3,3; 95 % доверительный интервал — 2,4–4,6). Водородный дыхательный тест остается полезным диагностическим инструментом для пациентов с необъяснимыми симптомами СРК, включая газообразование и вздутие живота, а также диарею или запор [27].

Эксперты предложили дозу субстратов для выполнения теста, которые нужно растворять

в стакане воды: 10 г лактулозы, 75 г глюкозы, 25 г лактозы или 25 г фруктозы. Целесообразно измерять уровень  $H_2$ ,  $CH_4$  и  $CO_2$  одновременно во время дыхательного теста. В целом измерение  $CH_4$  должно быть интегрировано во все водородные дыхательные тесты. Следует отметить, что определение  $CH_4$  может увеличить стоимость тестирования, поскольку портативные переносные газовые хроматографы не позволяют измерять  $CH_4$ .

Тестирование необходимо проводить в течение не менее 3 ч, чтобы выявить процесс брожения в толстой кишке. Для интерпретации результатов предложено использовать увеличение  $\geq 20$  м. д. от исходного уровня по  $H_2$  и  $\geq 10$  м. д. по  $CH_4$  как критерии положительного результата для теста с фруктозой и лактозой с целью подтверждения наличия СИБР.

Интерпретация дыхательных тестов с повышенным исходным (базовым) уровнем  $H_2 > 20$  м. д. остается непонятной. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, является ли этот результат следствием отсутствия приверженности к диете или, по сути, обусловлен вариантом СИБР. Точная интерпретация тестов без  $CH_4$  и с низкой концентрацией  $H_2$  также неясна. Предполагали, что такие результаты теста вызваны обилием бактерий, продуцирующих сероводород ( $H_2S$ ), которые не могут быть обнаружены с использованием доступных в настоящее время приборов для газовой хроматографии [28]. Для проверки этой гипотезы нужны дальнейшие исследования.

#### Пробелы в знаниях о водородном дыхательном тесте (нерешенные вопросы)

Помимо вышеупомянутых консенсусных заявлений, комитет также выявил следующие пробелы и нерешенные вопросы в технологических и методологических аспектах дыхательных тестов.

- Отсутствие золотого стандарта для диагностики СИБР.
- Отсутствие методов, позволяющих получать стерильные и анаэробные аспираты из различных сегментов тонкой кишки.
- Интеграция методов секвенирования для оценки бактериального разнообразия у пациентов с СИБР.
- Оптимальные дозы препарата и оптимальная продолжительность для ВДТ с лактозой.
- Определение различных доз субстрата в педиатрической практике.

- Оценка результатов ВДТ в зависимости от расы, этнической принадлежности, возраста и пола.
- Определение влияния пре/пробиотиков на выделение  $H_2$  и  $CH_4$ .
- Определение степени влияния абсорбируемых и неабсорбируемых антибиотиков на результаты теста.
- Определение роли дыхательного теста в оценке эффективности терапии СИБР.
- Выявление причины неметанового фиксированного водородного рисунка (то есть «плоской линии»).
- Оценка значимости базового уровня  $H_2$ , несмотря на голодание и соблюдение преддесной диеты.
- Определение оптимального временного интервала для отбора дыхательных проб.
- Определение, как различные диеты в разных частях мира могут влиять на результаты ВДТ с разными субстратами, и возможно ли установить универсальную стандартизованную диету перед проведением дыхательного теста.
- Разработка газовых хроматографов, способных обнаруживать  $H_2S$  в выдыхаемом воздухе как еще один потенциально важный газ, выделяемый микробиотой кишечника.
- Оценка значимости метаболизма в кишечнике инсулина и сахарозы и их использование при выполнении дыхательных тестов.
- Оценка состояния выдыхаемых летучих органических соединений в сочетании с исследованием кишечной микробиоты и уровнями  $H_2/CH_4$ .

#### Заключение

Представленные результаты собственной многолетней работы с дыхательными тестами и обзор рекомендаций Североамериканского консенсуса 2017 г. наглядно демонстрируют важную роль ВДТ в диагностике желудочно-кишечных заболеваний, сопровождающихся инфицированием *H. pylori*, избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, снижением функционального резерва печени, объемом цитохромового метаболизма. Дыхательный тест, в котором сочетается достаточно высокая точность и простота выполнения, может быть разумной альтернативой инвазивным методикам — эндоскопии, посеву кишечного аспирата и биопсии печени. Вместе с тем многие методологические и клинические вопросы в отношении ВДТ еще далеки от своего окончательного



разрешения, что обуславливает необходимость дальнейших экспериментальных и клинических исследований в этой области.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

- Rezaie A, Buresi M, Lembo A, et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: the North American consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):775-784. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.46>.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28. – № 1. – С. 55–70. [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2018;28(1):55-70. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70>.
- Рапопорт С.И., Шубина Н.А. <sup>13</sup>С-дыхательный тест — возможности и ограничения в диагностике заболеваний органов пищеварения. – М.: Медицинское информационное агентство, 2014. – 233 с. [Rapoport SI, Shubina NA. <sup>13</sup>S-dykhatel'nyy test – vozmozhnosti i ogranicheniya v diagnostike zabolevaniy organov pishchevareniya Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2014. 233 p. (In Russ.)]
- Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Ильчишина Т.А. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 12. – С. 20–24. [Bakulina NV, Simanenkov VI, Il'chishina TA. Prevalence of *helicobacter pylori* infection among physicians. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2017;(12):20-24. (In Russ.)]
- Бакулин И.Г., Медведев Ю.В. <sup>13</sup>С-метацетиновый дыхательный тест при оценке функционального резерва печени // Фарматека. – 2016. – № 55. – С. 71–80. [Bakulin IG, Medvedev YV. <sup>13</sup>C-methacetin breath test for the evaluation of liver functional reserves. *Farmateka*. 2016;(55):71-80. (In Russ.)]
- Бакулин И.Г., Медведев Ю.В. Оценка функционального резерва печени при циррозе с помощью <sup>13</sup>С-метацетинового дыхательного теста (обзор литературы и клинические наблюдения) // Анналы хирургической гепатологии. – 2017. – Т. 22. – № 1. – С. 19–25. [Bakulin IG, Medvedev YV. Evaluation of liver functional reserve in cirrhosis by using of <sup>13</sup>C-methacetin respiratory test. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2017;22(1):19-25. (In Russ.)]
- Медведев Ю.В., Бакулин И.Г., Немцова Е.Г., и др. Инновации в применении <sup>13</sup>С-метацетинового дыхательного теста для оценки степени фиброза печени // Доктор.Ру. – 2019. – № 8. – С. 6–12. [Medvedev YV, Bakulin IG, Nemtsova EG, et al. Innovative use of <sup>13</sup>C-methacetin breathing test to assess the rate of hepatic fibrosis. *Doctor.Ru*. 2019;(8):6-12. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-163-8-6-12>.
- Сайганов С.А., Бакулин И.Г., Медведев Ю.В., и др. <sup>13</sup>С-метацетиновый дыхательный тест при хронических заболеваниях печени: результаты исследования серии случаев // Фарматека. – 2018. – № 9. – С. 42–47. [Saiganov SA, Bakulin IG, Medvedev YV, et al. <sup>13</sup>C-methacetin breathe test for chronic liver diseases: results of case series. *Farmateka*. 2018;(9):42-47. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2018.9.42-47>.
- Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, et al. Methodology and indications of H<sub>2</sub>-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29 Suppl 1:1-49. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.03951.x>.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-394. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>.
- Gilat T, Ben Hur H, Gelman-Malachi E, et al. Alterations of the colonic flora and their effect on the hydrogen breath test. *Gut*. 1978;19(7):602-605. <https://doi.org/10.1136/gut.19.7.602>.
- Barrett JS, Canale KE, Gearry RB, et al. Probiotic effects on intestinal fermentation patterns in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2008;14(32):5020-5024. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.5020>.
- Brummer RJ, Armbrecht U, Bosaeus I, et al. The hydrogen (H<sub>2</sub>) breath test. Sampling methods and the influence of dietary fibre on fasting level. *Scand J Gastroenterol*. 1985;20(8):1007-1013. <https://doi.org/10.3109/0036528509088863>.
- Tadesse K, Eastwood M. Breath-hydrogen test and smoking. *Lancet*. 1977;2(8028):91. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(77\)90098-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)90098-8).
- Law D, Pimentel M. Proton pump inhibitor therapy does not affect hydrogen production on lactulose breath test in subjects with IBS. *Dig Dis Sci*. 2010;55(8):2302-2308. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-1010-2>.
- Rezaie A, Pimentel M, Rao SS. How to test and treat small intestinal bacterial overgrowth: an evidence-based approach. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(2):8. <https://doi.org/10.1007/s11894-015-0482-9>.
- Erdogan A, Rao SS, Gulley D, et al. Small intestinal bacterial overgrowth: duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(4):481-489. <https://doi.org/10.1111/nmo.12516>.
- Giamarellos-Bourboulis E, Tang J, Pylaris E, et al. Molecular assessment of differences in the duodenal microbiome

- in subjects with irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(9):1076-1087. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1027261>.
19. Khoshini R, Dai SC, Lezcano S, Pimentel M. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci*. 2008;53(6):1443-1454. <https://doi.org/10.1007/s10620-007-0065-1>.
  20. Lin EC, Massey BT. Scintigraphy demonstrates high rate of false-positive results from glucose breath tests for small bowel bacterial overgrowth. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(2):203-208. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.032>.
  21. Pimentel M. Reply. *Gastroenterology*. 2016;150(1):278-279. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.11.023>.
  22. Hwang L, Low K, Khoshini R, et al. Evaluating breath methane as a diagnostic test for constipation-predominant IBS. *Dig Dis Sci*. 2010;55(2):398-403. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0778-4>.
  23. Miller MA, Parkman HP, Urbain JL, et al. Comparison of scintigraphy and lactulose breath hydrogen test for assessment of orocecal transit: lactulose accelerates small bowel transit. *Dig Dis Sci*. 1997;42(1):10-18. <https://doi.org/10.1023/a:1018864400566>.
  24. Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO, et al. NIH consensus development conference statement: Lactose intolerance and health. *NIH Consens State Sci Statements*. 2010;27(2):1-27.
  25. Fedewa A, Rao SS. Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(1):370. <https://doi.org/10.1007/s11894-013-0370-0>.
  26. Nucera G, Gabrielli M, Lupascu A, et al. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(11):1391-1395. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02493.x>.
  27. Shah ED, Basseri RJ, Chong K, Pimentel M. Abnormal breath testing in IBS: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2010;55(9):2441-2449. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1276-4>.
  28. Strocchi A, Furne JK, Ellis CJ, Levitt MD. Competition for hydrogen by human faecal bacteria: evidence for the predominance of methane producing bacteria. *Gut*. 1991;32(12):1498-1501. <https://doi.org/10.1136/gut.32.12.1498>.

◆ Адрес автора для переписки (*Information about the author*)

Роман Генрихович Плавник / *Roman G. Plavnik*

Тел. / Tel.: +74952553848

<https://orcid.org/0000-0001-5448-8812>

SPIN-код / SPIN-code: 9614-1127

E-mail: [rplavnik@isocarb.ru](mailto:rplavnik@isocarb.ru)