

УДК: 616.33.34-07-612.233

## Можливі помилки інтерпретації результатів водневих дихальних тестів в щоденній практиці гастроентеролога

В.Г. Передерій, В.О. Козлов, Г.К. Сизенко

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ***Ключові слова:** водневі дихальні тести, методологія, технічні аспекти

### Вступ

На сьогодні в гастроентерологічній практиці все ширше з метою діагностики різноманітної патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ) застосовуються водневі дихальні тести. Це прості, безпечні, відносно недорогі та перспективні методи дослідження, що з кожним днем набувають все більшого розповсюдження. Фізіологічним підґрунтям для проведення водневих дихальних тестів є особливості метаболізму газів в кишківнику. Основними газами, що утворюються в кишківнику, є  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2$  і  $\text{CH}_4$ . Утворення цих газів відбувається завдяки ферментативним реакціям бактерій, що в нормі заселяють ШКТ. [1] Утворившись в кишківнику, ці гази можуть швидко абсорбуватися в кров. Так, зокрема, водень швидко всмоктується в кров та виділяється легеними, тому рівень екскреції цього газу ледь перевищує рівень його продукції та абсорбції в кишківнику. [2,3] За зміною концентрації водню в повітрі, що видихається можна діагностувати таку патологію, як мальабсорбція вуглеводів (лактоза, глюкоза, фруктоза, сорбітол та ін.), синдром надлишкового бактеріального росту (тест з лактозою, D-ксилозою, глюкозою), а також оцінити стан моторно-евакуаторної активності ШКТ шляхом оцінки ороцекального транзиту (лактолозний водневий дихальний тест).

Незважаючи на широке розповсюдження водневих дихальних тестів, ще досі існує багато нестандартизованих методологічних аспектів. Це негативно впливає на інтерпретацію результатів дослідження та погіршує діагностичні властивості таких

методів, оскільки точність будь-якого тесту завжди пов'язана з правильною методологією його проведення.

Ми вирішили дослідити деякі дискусійні питання щодо водневих дихальних тестів та виявити фактори, що можуть впливати на результати досліджень і викривляти їх.

### Мета дослідження

Встановити, які фактори можуть впливати на показники водневих дихальних тестів; розробити протокол проведення водневих дихальних тестів з урахуванням факторів, що можуть викривляти їх результати.

### Вплив прийому антибактеріальних препаратів

Питання впливу антибіотиків на рівень екскреції водню з повітрям, що видихається, вивчено недостатньо. [4] Для вирішення цього питання ми сформували групу пацієнтів ( $n=15$ , чол. 46.67%, вік 54-81 років, середнє значення віку  $67.14 \pm 8.31$  років), що були госпіталізовані до терапевтичного відділення КМКЛ №18 м.Києва з різними показаннями (виключаючи захворювання ШКТ) та яким була призначена антибактеріальна терапія. Спектр антибактеріальних препаратів, що були призначені пацієнтам, представлений в таблиці 1. Тривалість антибіотикотерапії складала 7-14 днів (середнє значення  $9.33 \pm 2.38$  днів). Всі пацієнти отримували антибіотики у вигляді монотерапії.

В групу досліджуваних не включались пацієнти,

Табл. 1

Спектр антибактеріальних препаратів, що були призначені пацієнтам, які брали участь у дослідженні

Назва препарату	Кількість пацієнтів, яким було призначено препарат		Разова доза та кратність введення	Шлях введення
	Абсолютна	Відносна, %		
Амоксицилін+клавуланова кислота	4	26,67	1.2 г- 2 рази на добу	Внутрішньовенно, крапельно
Цефтриаксон	3	20,00	1г двічі на добу	Внутрішньом'язово
Азітроміцин	3	20,00	500 мг один раз на добу	Перорально
Ципрофлоксацин	2	13,33	200 мг двічі на добу	Внутрішньом'язово
Кларитроміцин	3	20,00	500 мг двічі на добу	Перорально

Дані шести осіб, що вибули із дослідження у зв'язку з виникненням антибіотикосоційованої діареї, з приводу якої приймали пробіотики, не включені в таблицю.

у яких в ході подальшого обстеження в стаціонарі виявлялася органічна чи функціональна патологія ШКТ, пацієнти, які протягом останніх 4 тижнів приймали будь-який з препаратів з потенційним впливом на бактеріальний склад ШКТ (пробіотики [5], препарати, що містять харчові волокна [6,7], послаблюючі засоби [8]), або ці препарати за медичних показань було призначено в період дослідження. Жоден із досліджуваних протягом місяця не проходив процедур, що потребують очищення кишківника (колоноскопія, дослідження пасажу барію по ШКТ). Якщо будь-яку з вищевказаних процедур необхідно було виконати за медичних показань в період спостереження, пацієнта виключали з дослідження. Дослідження проводилося на перший та на сьомий день антибактеріальної терапії, а також на 14, 21 та 28 день після закінчення курсу. У 6 пацієнтів (2 приймали амоксицилін з клавулоновою кислотою, 3 – ципрофлоксацин, 1 - цефтриаксон) після закінчення курсу антибіотикотерапії спостерігалась діарея, тому їм було призначено пробіотик ентерол-250. Дані цих пацієнтів виключені з подальшого аналізу.

Також була сформована група добровольців, за віковим складом та статтю відповідна до досліджуваної групи (n=15, чол. 53.33%, вік 61-80 років, серед-

ній вік 67.13±8.21 років). Критерії виключення для осіб контрольної групи були аналогічні щойно згаданим для групи досліджуваних. Всім особам контрольної групи тестування проводилось в ті ж самі часові проміжки, що і досліджуваній групі. Дихальний тест проводився вранці натщесерце протягом двох годин, забір проб повітря здійснювався кожні 15 хв. Напередодні проходження тесту необхідно було вжити легку вечерю (200 г рису) не пізніше 18:00. Вранці перед дослідженням всім учасникам було запропоновано почистити зуби та прополоскати ротову порожнину 0.5% розчином хлоргексидину. Рівень фізичної активності та дієта були стандартизовані в групі досліджуваних та в контрольній групі. Після закінчення обчислювалась сумарна концентрація водню екскретованого з повітрям за весь період проведення дихального тесту. Всі тести проводились лікарем, який не знав, до якої із груп відноситься досліджуваний.

Результати дослідження представлені в таблиці 2 та на малюнку 1. Як видно з результатів дослідження, антибіотикотерапія призводить до достовірного зниження концентрації екскретованого з повітрям водню. Нормалізацію показників ми спостерігали лише на 28 день після відміни антибактеріальних препаратів.

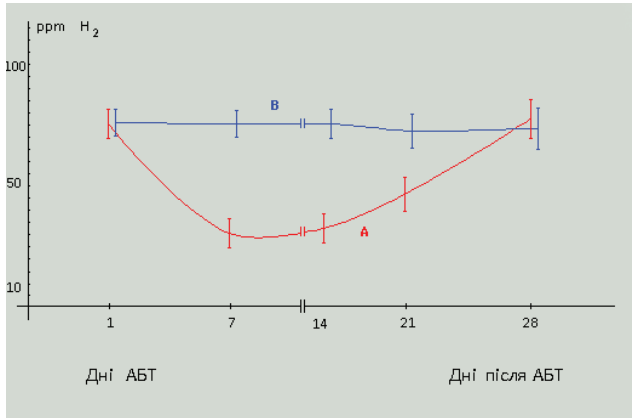
В основній групі на 7-й день антибактеріальної терапії спостерігається достовірне зниження концентрації екскретованого водню порівняно з таким показником в перший день АБТ та порівняно з концентрацією водню, виміряного на 7-й день дослідження в контрольній групі (p<0.001 для обох порівнянь). На 14-й та 21-й після антибіотикотерапії рівень концентрації водню все ще був достовірно нижче порівняно з даними контрольної групи (p<0.001 для обох порівнянь). Лише на 28 день різниця показників концентрації екскретованого водню в основній та контрольній групі не була статистично значимою (p=0.32). Зміни в контрольній групі не є статистично достовірними (p>0.01).

Табл. 2

Результати вимірювання концентрації водню в екскретованому повітрі в основній та контрольній групах

Основна	Група	Група		Сумарний показник концентрації водню, ppm
		Контроль		
Дні АБТ	1-й	75.2±11.13	74.93±11.71	
	7-й	30.4±12.2	76.93±11.16	
Дні після АБТ	14-й	32.07±12.34	74.60±12.67	
	21-й	46.27±14.0	71.87±14.08	
	28-й	76.93±12.07	73.07±17.05	

Скорочення: АБТ- антибактеріальна терапія, ppm- частинок на мільйон (particles per million; 1 ppm H<sub>2</sub>=0.045 ммоль/л). Дані представлені у вигляді середніх значень з урахуванням стандартних відхилень. Достовірність змін показників обчислювалась за допомогою дисперсійного аналізу.

**Мал. 1**

**Зміни концентрації водню протягом періоду антибіотикотерапії та після її відміни.**

А – основна група, В – контрольна група. Вертикальні відрізки показують 95% довірчий інтервал. АБТ – антибактеріальна терапія. Ppm – частинок на мільйон.

### Вплив дієти

Вважається, що вживання бобових, вівсу, пшениці та кукурудзи призводить до підвищення рівня екскретованого з повітрям водню, в той час, як вживання рису та м'яса не супроводжувалось підвищенням концентрації водню у повітрі, що видихається. [9,10] За загальноприйнятими рекомендаціями [9,10] напередодні тесту пацієнт вживає легку вечерю, що складається із рису та м'яса, а на тест приходиться на теще. В той же час, на сьогодні немає даних, які б оцінювали вплив різних видів сніданків на екскрецію водню. [4]

Для з'ясування цього питання нами була сформована група добровольців із 20 осіб (чол. 48%, вік 22-35 років, середнє значення  $27.04 \pm 6.43$  років). За 4 тижні перед дослідженням пацієнти уникали прийому антибактеріальних препаратів та процедур, що потребують очищення кишківника (колоноскопія, пасаж барію по ЖКТ), не приймали послаблюючих препаратів, та препаратів, що збільшують об'єм випорожнень. За день перед дослідженням з раціону харчування пацієнтів виключали харчові продукти, багаті на клітковину. Напередодні дослідження за 12 годин пацієнти вживали легку вечерю та на наступний день приходили на дослідження на теще. Всіх досліджуваних було розподілено на 5 груп. Досліджуваним першої групи було запропоновано вжити на сніданок 200 г вареного рису, досліджуваним другої групи – 200 г вареного рису та 30 г відварного м'яса, третьої – овочевий салат (капуста білокачанна 70 г, масло оливкове 20 г, сіль 3 г, кріп 20 г), четвертої – фруктовий салат (яблука 150 г, ізюм 20 г, мед 5 г). Досліджувані п'ятої групи не вживали сніданку. Після чого всім досліджуваним протягом двох годин, кожні 15 хв здійснювався забір проб повітря. Після проведення тесту обчислювалась сумарна концентрація водню в повітрі для кожного пацієнта.

Представлені в таблиці 3 та на малюнку 2 результати нашого дослідження свідчать про те, що із до-

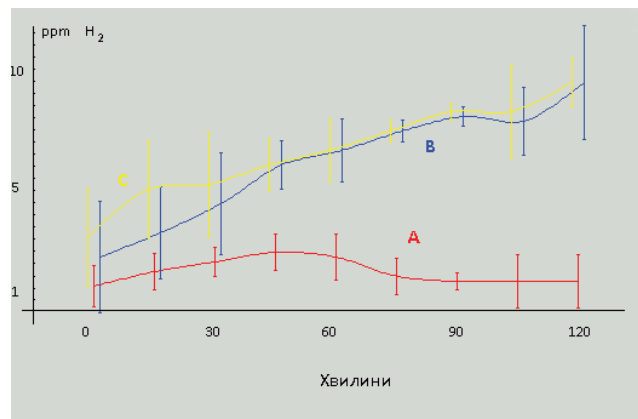
сліджених продуктів лише рис та відварне м'ясо не призводять до статистично значимого підйому концентрації екскретованого з повітрям водню.

**Табл. 3**

**Результати вимірювання концентрації водню в екскретованому повітрі в основній та контрольній групах**

Група досліджуваних	Сумарний показник концентрації водню, ppm
1	$15.6 \pm 4.62$
2	$16.4 \pm 5.32$
3	$55.2 \pm 6.38$
4	$58.8 \pm 8.93$
5 (контроль)	$14.2 \pm 4.87$

Дані представлені у вигляді середніх значень з урахуванням стандартних відхилень. Достовірність змін показників обчислювалась за допомогою дисперсійного аналізу. Результати 1 та 2 групи статистично не відрізняються від результатів контрольної групи ( $p=0.65$  та  $p=0.51$  відповідно). Показники груп 3 та 4 достовірно вище показників контрольної групи ( $p < 0.001$  для обох випадків).

**Мал. 2**

**Динаміка змін концентрації екскретованого з повітрям водню у різних груп дослідних.**

А – контрольна група. В – група, що вживала овочевий салат, С – група, що вживала фруктовий салат. Вертикальні відрізки показують 95% довірчий інтервал.

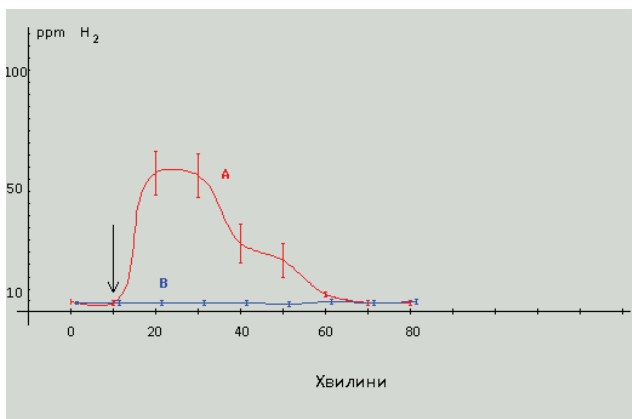
### Вплив куріння

Відомо, що під час горіння тютюну утворюються багато газів, в тому числі метан, окис вуглецю та водень. [11] Тому існує думка, що куріння може негативно вплинути на результат водневого дихального тесту. Однак, на сьогодні невідомо, скільки необхідно часу для нормалізації концентрації екскретованого водню після куріння.

Сформована група із 8 здорових добровольців (чол. 75%, вік 21-33 роки, середній вік  $28.18 \pm 3.79$  років), які не брали участь у попередніх дослідженнях. Всі добровольці курили. Перед проведенням дослідження необхідно було протягом 2 годин утримуватися від куріння. Після чого через десятихвилинний інтервал проводилась серія вимірювань концентра-

ції водню в екскретованому повітрі перед курінням та після нього. Для експерименту всім досліджуваним було запропоновано протягом 5 хвилин викурити одну сигарету із вмістом нікотину 0.8 та смоли 10 мг на сигарету. Контрольна група сформована з 8 здорових добровольців, які не курили. Виміри концентрації водню в контрольній групі здійснювались з тими ж інтервалами.

Результати експерименту представлені на малюнку 3. Лише через 60 хвилин після куріння рівень концентрації екскретованого водню статистично не відрізнявся від базального рівня, визначеного на нульовій хвилині тесту ( $3.5 \pm 1.6$  проти  $3.75 \pm 1.83$ ,  $p=0.78$ ) та від результату контрольної групи на тій же хвилині тесту ( $3.5 \pm 1.6$  проти  $3.5 \pm 1.69$ ,  $p=1.0$ ). Таким чином, для повної нормалізації концентрації екскретованого водню після куріння необхідно не менше однієї години.



**Мал. 3**  
*Динаміка змін концентрації екскретованого з повітрям водню до та після паління (А). Крива В – динаміка змін концентрації водню в контрольній групі. Стрілкою вказаний момент початку паління досліджуваних основної групи. Вертикальні відрізки показують 95% довірчий інтервал.*

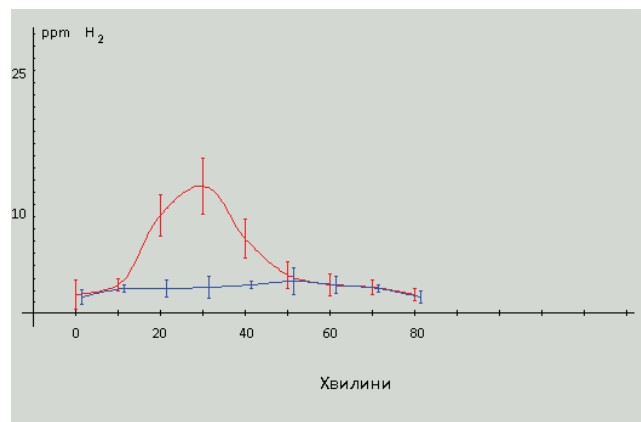
### Вплив полоскання ротової порожнини

Ротова порожнина та глотка колонізована анаеробними бактеріями, що здатні ферментувати вуглеводи та виділяти водень. [12] З огляду на цей факт, діагностичний субстрат (розчин глюкози, фруктози, сорбітолу тощо), що призначається при проведенні водневого тесту може частково ферментуватись мікроорганізмами ротової порожнини. Це явище може призвести до виникнення раннього піку концентрації водню, що негативно впливає на діагностичну точність тесту.

Для вивчення цього явища була сформована група із 10 здорових добровольців (чол. 75%, вік 21-33 роки, середній вік  $28.18 \pm 3.79$  років), які не брали участь у попередніх дослідженнях. Всіх досліджуваних розподілено на 2 групи. Підготовка до тесту та критерії виключення були аналогічні попереднім дослідженням. Однак вранці в день тесту досліджуваним першої групи заборонялось чистити зуби і/або полоскали ротову порожнину розчинами

з антисептичними властивостями. Проби повітря збирались кожні 10 хвилин. На 30 хвилині тесту досліджуваним першої групи запропоновано прополоскати ротову порожнину 20% розчином глюкози. Після полоскання ротової порожнини ми спостерігали достовірний підйом концентрації екскретованого водню порівняно з контрольною групою, що нормалізувалось на 40 хвилині тесту.

Результати дослідження представлені на малюнку 4. Таким чином, ми можемо стверджувати, що полоскання ротової порожнини розчином антисептику (в нашому випадку – хлоргексидину) усуває участь бактерій ротової порожнини та глотки в ферментації вуглеводів, тому для підвищення діагностичної точності водневих тестів рекомендовано перед проведенням дослідження прополоскати ротову порожнину розчином антисептику.



**Мал. 4**  
*Дослідження впливу бактерій ротової порожнини та глотки на рівень екскреції водню з повітрям, що видихається. Динаміка концентрації водню у досліджуваних основної (А) та контрольної груп (В).*

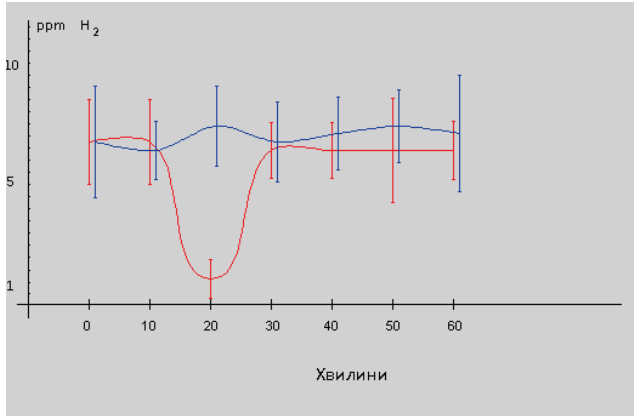
На 40 хвилині після полоскання ротової порожнини рівень екскретованого водню в основній групі статистично не відрізняється від базального рівня (0 хвилини) та від рівня концентрації водню в контрольній групі на тій же хвилині дослідження ( $3.8 \pm 1.63$  та  $2.6 \pm 0.55$ ,  $p=0.16$ ;  $3.8 \pm 1.63$  та  $3.2 \pm 1.64$ ,  $p=0.59$  відповідно).

### Вплив гіпервентиляції та фізичного навантаження

Існує думка, що концентрація водню в екскретованому повітрі залежить від гіпервентиляції та фізичного навантаження. Щоб підтвердити таку залежність, ми провели дослідження з 10 добровольцями. Із них 5 досліджуваних входило в основну, 5 в контрольну групу. Підготовка до тесту та критерії виключення не відрізнялись від вищезгаданих. На 10 хвилині тесту досліджуваним необхідно було протягом 20 секунд дихати з частотою 1 видих за 2 секунди. Після чого тест було продовжено. Наступного дня тим же досліджуваним виконаний повторний водневий дихальний тест, тільки на 10 хвилині досліджуваним необхідно було виконати 10 присі-

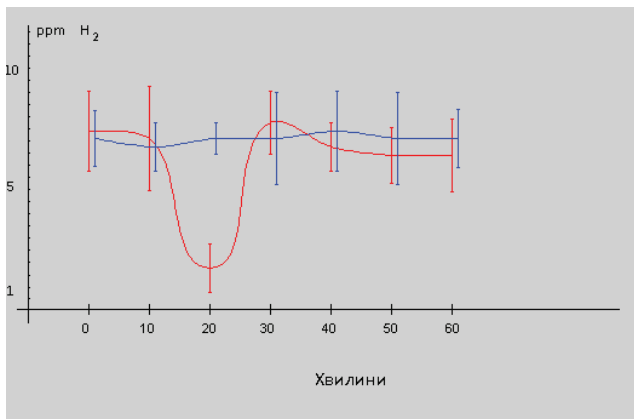
дань протягом 1 хвилини.

Результати досліджень, що представлені на малюнках 5 та 6 свідчать про те, гіпервентиляція та фізичні навантаження призводять до зниження концентрації екскретованого водню, яка, однак, швидко нормалізується. Тому під час проведення водневого дихального тесту необхідно уникати фізичних навантажень та гіпервентиляції, оскільки вони можуть викривляти результати дослідження та ускладнювати його інтерпретацію.



**Мал. 5**  
Дослідження впливу гіпервентиляції на рівень екскреції водню з повітрям, що видихається. Динаміка концентрації водню у досліджуваних основної (A) та контрольної груп (B)

Після гіпервентиляції відбувається різке зниження концентрації водню екскретованого повітря порівняно з базальним рівнем ( $0.6 \pm 0.54$  проти  $4.0 \pm 1.22$ ,  $p < 0.001$ ) та з концентрацією водню на тій же хвилині дослідження в контрольній групі ( $0.6 \pm 0.54$  проти  $4.4 \pm 1.14$ ,  $p < 0.001$ ). Концентрація водню стабілізується через 10 хвилин ( $3.8 \pm 0.84$  порівняно із базальним рівнем  $4.0 \pm 1.22$ ,  $p = 0.77$  та порівняно із з концентрацією водню на тій же хвилині дослідження в контрольній групі, що склала  $4.0 \pm 1.0$ ,  $p = 0.74$ ).



**Мал. 6**  
Дослідження впливу фізичних навантажень на рівень екскреції водню з повітрям, що видихається. Динаміка концентрації водню у досліджуваних основної (A) та контрольної груп (B)

Після фізичного навантаження відбувається різке зниження концентрації водню екскретованого повітря порівняно з базальним рівнем ( $1.0 \pm 0.7$  проти  $4.4 \pm 1.14$ ,  $p < 0.001$ ) та з концентрацією водню на тій же

хвилині дослідження в контрольній групі ( $1.0 \pm 0.7$  проти  $4.2 \pm 0.44$ ,  $p < 0.001$ ). Вже через 10 хвилин концентрація водню стабілізується ( $4.6 \pm 0.89$  порівняно із базальним рівнем  $4.4 \pm 1.14$ ,  $p = 0.77$  та порівняно із з концентрацією водню на тій же хвилині дослідження в контрольній групі, що склала  $4.2 \pm 1.03$ ,  $p = 0.53$ ).

### Обговорення результатів досліджень та висновки

Узагальнюючи отримані результати, можна припустити, що ряд факторів може впливати на концентрацію водню повітря, що екскретується з повітрям протягом проведення водневих дихальних тестів. Нами було виявлено, що прийом антибактеріальних препаратів, гіпервентиляція та фізична активність під час проведення тесту достовірно знижують концентрацію екскретованого з повітрям водню. І навпаки, куріння, вживання продуктів, багатих на клітковину підвищує екскрецію водню з повітрям, що видихається. Мікрофлора ротової порожнини та глотки бере участь у ферментації діагностичного субстрату, і, таким чином, може призводити до підвищення екскреції водню на початку дослідження, що в свою чергу може вплинути на інтерпретацію отриманих даних. Таким чином, для підвищення діагностичних можливостей водневих дихальних тестів ми пропонуємо дотримуватися наступних правил:

- якщо пацієнту з будь-яких причин було призначено антибактеріальні препарати, водневий тест можна проводити не раніше, ніж через 4 тижні після їх відміни;
- вечеря напередодні тесту повинна складатися з рису або рису із м'ясом; необхідно уникати вживання овочів та фруктів;
- переді під час проведення тесту необхідно уникати куріння, фізичних навантажень та гіпервентиляції
- перед проведенням тесту пропонується інактивувати мікрофлору ротової порожнини та глотки шляхом полоскання ротової порожнини розчином антисептики.

### Література

- 1 Lyle H. Hamilton, Ph. D. Quintron Instrument Co. *Breath Tests and Gastroenterology*. Second Edition. 1998.
- 2 Metz G, Gassul MA, Leeds AR, Blendis LM, Jenkins DJA. A simple method of measuring breath hydrogen in carbohydrate malabsorption by end-expiratory sampling. *Clin Sci Mol Med* 1976; 50: 237-40.
- 3 Corazza GR, Sorge M, Maurino E, Strocchi A, Lattanzi MC, Gasbarrini G. Methodology of the breath test. I. Collection and storage for gas measurement. *Int J Gastroenterol* 1990; 22: 200-4. 12 Niu HC, Schoeller DA, Klein PD.
- 4 Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G et al. 1st Rome H2-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Mar 30;29 Suppl 1:1-49.
- 5 Sen S, Mullan MM, Parker TJ, Woolner JT, Tarry SA, Hunter JO. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on colonic fermentation and symptoms of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2615-20.
- 6 Capurso L, Koch M, Capurso G, Koch G. Le fibre alimentari in medicina interna. *Rev Prog Med* 1996;87:374-89.
- 7 Fibre effects on intestinal functions (diarrhoea, constipation and irritable bowel syndrome). *Clinical Nutrition Supplements*, Volume 1, Issue 2, 2004, Pages 33-38.
- 8 Solomons NW, Garci'a R, Schneider R, et al. H2 breath tests during diarrhea. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 171-2.
- 9 Anderson IH, Levine AS, Levitt MD. Incomplete absorption of the carbohydrate in

*all-purpose wheat flour. NEJM 1981; 304: 891–2.*

10 Levitt MD, Hirsch P, Fietzer CA, Sheehan M, Levine AS. H<sub>2</sub> excretion after ingestion of complex carbohydrates. *Gastroenterology* 1987; 92: 383–9.

11 Keith CH, Tesb PG. Measurement of the total smoke issuing from a burning

*cigarette. Tobacco Science* 1965; 9: 61–4.

12. Hardie JM, Bowden CH. *The normal microbial flora of the mouth.* New York. Academic press, 1974.

## Возможные ошибки интерпретации результатов водородных дыхательных тестов в ежедневной практике гастроэнтеролога

*В.Г. Передерий, В.А. Козлов, А.К. Сизенко*

Водородные дыхательные тесты являются простыми, безопасными и относительно недорогими методами многих гастроэнтерологических заболеваний (например, мальабсорбции углеводов и избыточного бактериального роста в тонкой кишке). Однако, несмотря на их широкую распространенность, некоторые методологические аспекты все еще остаются нестандартизированными. На сегодняшний день нет доступной информации о влиянии употребления антибиотиков, пробиотиков, слабительных препаратов, курения и гипervентиляции на результаты дыхательных тестов, несмотря на то, что эти аспекты тесно связаны с правильностью результатов. Именно поэтому для установления соответствующих рекомендаций относительно технических аспектов проведения водородных дыхательных тестов необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: водородные дыхательные тесты, методология, технические аспекты

## Potential mistakes in interpretation the results of hydrogen breath tests in routine practice of gastroenterologist

*V.G. Perederiy, V.O. Kozlov, G.K. Syzenko*

Hydrogen-breath tests represent simple, safe and relatively cheap methods used to diagnose different gastroenterological conditions (i.e. carbohydrate malabsorption and bacterial overgrowth in the small intestine). But, despite their widespread appearance, several methodological aspects are not yet standardized. Today no information is available about influence of the usage of antibiotics, probiotics, laxatives, cigarette smoking and hyperventilation on the results of breath test, but these points are strictly related to correct results. So future investigations are needed to establish appropriate recommendation for clinical practice about the technical points of H<sub>2</sub>-breath testing.

Key words: hydrogen breath tests, methodology, technical aspects