

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
ĀRSTNIECĪBAS PROGRAMMA

***HELICOBACTER PYLORI* - DIAGNOSTIKA IZMANTOJOT
¹³C URĪNVIELAS ELPTESTU UN SEROLOĢIJAS TESTU:
REZULTĀTU SALĪDZINĀŠANA**

DIPLOMDARBS

Autors: Jurgis Zušmanis

Studenta apliecības Nr. jz10029

Darba vadītājs: Dr. epid., asoc. prof. Liliāna Civjāne

Darba zinātniskais vadītājs: Dr. med., prof. Mārcis Leja

RĪGA 2017

SATURA RĀDĪTĀJS

KOPSAVILKUMS	4
SUMMARY	6
SAĪSINĀJUMU SARAKSTS	8
TABULU SARAKSTS	9
IEVADS	10
1. LITERTŪRAS APSKATS	12
1.1 H. PYLORI ATKLĀŠANA UN MORFOLOĢIJA	12
1.2 H. PYLORI BAKTĒRIJAS VIRULENCES FAKTORI	13
1.3 H. PYLORI SAISTĪTĀS SLIMĪBAS	13
1.3.1 Akūts un hronisks gastrīts	13
1.3.2 Peptiska čūlas slimība	14
1.3.3 Atrofisks gastrīts, intestināla metaplāzija un kuņģa vēzis	14
1.4 H. PYLORI DIAGNOSTIKAS METODES	14
1.4.1 H.pylori endoskopiskās diagnostiskas metodes.....	16
1.4.1.1 Histoloģija	17
1.4.1.2 Ātrais ureāzes tests.....	18
1.4.1.3 HP baktērijas kultivēšana un antibiotiku jutības noteikšana	19
1.4.1.4. Polimerāzes ķēdes reakcija	20
1.4.2 H. pylori ne-endoskopiskās diagnostikas metodes	20
1.4.2.1 Seroloģiskā HP diagnostika.....	21
1.4.2.2 Urīnvielas elptests	21
1.4.2.3 Fēču antigēna tests	22
1.5 H. PYLORI UN SOCIALI-DEMOGRĀFISKIE ASPEKTI	23
1.6 GISTAR PĒTĪJUMS	24
2. METODIKA UN MATERIĀLI	26
2.1 Pētījuma dizains	26
2.2 Dalībnieki	26
2.3 Laboratorijas metodes un testu rezultātu novērtējums	26

2.4 ^{13}C urīnvielas elptests	26
2.5 Seroloģijas tests.....	27
2.6 Statistiskā analīze	27
3. REZULTĀTI.....	29
3.1 Sociālie un demogrāfiskie rādītāji	29
3.2 Seroloģijas testa rezultāti un sociāli-demogrāfiskie dati rādītāji	30
3.3 ^{13}C urīnvielas elptestu rezultāti un sociāli-demogrāfiskie dati rādītāji	31
3.4 ^{13}C urīnvielas elptesta un seroloģijas testa rezultātu salīdzinājums rādītāji	32
3.5 Daudzdimensiju salīdzinājumu analīze.....	32
DISKUSIJA.....	33
SECINĀJUMI	36
PATEICĪBAS	37
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	38

KOPSAVILKUMS

Ievads. 2012.gada veiktajā pētījumā tika iegūti dati, ka Latvijā *Helicobacter Pylori* (HP) izplatība pieaugušo populācijā ir augstā līmenī – 79.21%. Presentētajā pētījumā tika analizēta HP infekcijas izplatība saistībā ar sociāli-demogrāfiskiem faktoriem - dalībnieku izglītības līmeni, nodarbinātību, vidējiem ienākumiem, ģimenes stāvokli, smēķēšanas paradumiem Latvijas iedzīvotājiem.

Pētījuma mērķis. HP testu, kuri veikti izmantojot ^{13}C urīnvielas elptestu un seroloģijas testu Daudzcentru randomizēts pētījums kuņģa vēža izraisītās mirstības samazināšanai (GISTAR) pētījuma ietvarā, rezultātu salīdzināšana saistībā ar sociāli-demogrāfiskiem faktoriem.

Materiāli un metodes. Darbs ir šķērsgrīzuma pētījums, kurā ir izmantoti sākotnējie GISTAR pētījuma dati, kas savākti no 2016. gada 13.marta līdz 2017. gada 28. februārim. No 1180 pētījumā iesaistītajiem dalībniekiem, kuri atbildēja uz detalizētiem aptaujas anketas jautājumiem, tika atlasīti 588 dalībnieki, kuri nodeva asins paraugu HP antivielu noteikšanai un kuriem tika veikts ^{13}C urīnvielas elptests. Statistikā analīze: aprakstošā statistika; viendimensiju analīze, izmantojot Hī kvadrāta (χ^2) testu, t-testu un Kohena Kappa koeficientu, daudzdimensiju analīze, izmantojot bināro loģistisko regresiju.

Rezultāti. Pētāmā dalībnieku izlase - 558 personas (vidējais vecums 51.41 gadi, vecuma mediāna 51.00), no tām 69.9% sievietes. Seroloģijas testa pozitīvs rezultāts ir konstatēts 290 (52.0%) gadījumos un negatīvs rezultāts 268 (48.0%) gadījumos. Dalībniekiem ar pozitīvu un negatīvu rezultātu nebija atšķirīgi sociāli-demogrāfiskie faktori. ^{13}C urīnvielas elptesta pozitīvs rezultāts bija 266 (47.7%) un negatīvs - 292 (52.3%) no dalībniekiem. Dalībnieki ar pozitīvu un negatīvu rezultātu bija atšķirība smēķēšanas statusā – vairāk smēķētāju grupā ar pozitīvu elptesta rezultātu, nekā ar negatīvu elptesta rezultātu, $p = 0.02$. ^{13}C urīnvielas elptesta un seroloģijas testa rezultāti nozīmīgi atšķiras salīdzinot ar Hī kvadrāta analīzi (χ^2 247.62, $p < 0.01$). Seroloģijas testa un ^{13}C urīnvielas elptesta uzticamība ir mērena, bet statistiski nozīmīga (Kohena Kappa koeficients = 0.66, $p < 0.01$). Ņemot vērā sociāli-demogrāfiskos faktoros, daudzdimensiju analīzē ar seroloģijas testu novērota lielāka iespēja inficēties ar HP bija vīriešiem.

Secinājumi. ^{13}C Urīnvielas elptestu un seroloģijas testu rezultātu uzticamība ir mērena, bet statistiski atšķiras. Ņemot vērā sociāli-demogrāfiskos faktorus, daudzdimensiju analīze uzrāda lielāku iespēja inficēties ar HP vīriešiem.

Atslēgvārdi: *Helicobacter pylori*, ^{13}C urīnvielas elptests, Seroloģijas tests, Daudzcentru randomizēts pētījums kuņģa vēža izraisītās mirstības samazināšanai (GISTAR).

SUMMARY

Introduction. Study performed in 2012 provided data that show elevated level of *Helicobacter pylori* (HP) prevalence (79.21%) in Latvian population. It makes possible to analyse associations between HP and socio-demographic factors in this population. In the presented study, the prevalence of HP infection was analysed concerning its association with the level of education, employment, average income, marital status, and smoking habits of the Latvian population.

Objective. To compare results of two HP tests: urea breath test and serology tests that were carried out in frame of Gastric cancer prevention study by predicting atrophic gastritis (GISTAR) study.

Material and methods. This study was a cross-sectional analysis which used the preliminary data of GISTAR research collected from 13 March, 2016 to 28 February, 2017. Of the total 1180 involved participants, 588 participants that answered the questionnaire about socio-demographic data and performed both screening tests for HP were selected. HP analysis had been done using ^{13}C urea breath test and HP blood test for antibodies detection. Descriptive statistics and univariate analysis using chi-square (χ^2) test and t-test were performed for all study variables. Cohen Kappa coefficient and chi-square tests were calculated to check differences between both HP analyses, and the reliability of their results. Multivariate binary logistic regressions adjusted for socio-demographic covariates were built for results of each one of the analyses independently.

Results. 558 people (average age of 51.4 years, the median age of 51.0), of them 69.9% women, were analysed during the study. Serological positive result was observed in 290 (52.0%) cases and negative result in 268 (48.0%) cases. Differences in socio-demographic data were not observed between participants with positive and negative results. For ^{13}C urea breath test positive results were observed in 266 (47.7%) cases and negative result in 292 (52.3%) cases. Participants with positive and negative results differed by smoking status: more smokers in the group with positive breath test, $p = 0.02$. ^{13}C urea breath and serology test were significantly different compared with the chi-square analysis (χ^2 247.62, $p < 0.01$). Serological test and ^{13}C urea breath reliability was modest but statistically significant (Cohen Kappa coefficient = 0.66, p

<0.01). In multivariate analysis performed with serology testmen show more possibility to be infected with HP than women.

Conclusions. HP results detected using two diagnostic methods - ^{13}C urea breath test and serology test - are significantly different but reliable. Reliability of these tests is moderate, but statistically significant. In multivariate analysis men were more likely to become infected with HP.

Keywords: Helicobacter pylori, ^{13}C urea breath test, serological tests, Gastric cancer prevention study by predicting atrophic gastritis (GISTAR)

SAĪSINĀJUMU SARAKSTS

ĀUT: ātrais ureāzes tests

CagA: (ang. cytotoxin-associated gene A) ar citotoksīnu saistītais antigēns

ELISA (ang. enzyme-linked immunosorbent assay) imūnfermentatīvā analīze

FAT: fēču antigēna tests

GISTAR: (ang. Gastric cancer prevention study by predicting atrophic gastritis)

H&E: hematoksilīnu un eozīnu

HP: Helicobacter pylori

IHC: imūnhistoķīmiskas reakcija

IgG: imūnglobulīns G

MALT: (ang. mucosa-associated lymphoid tissue) ar gļotādu saistītie limfoidālie audi

Daudzcentru randomizēts pētījums kuņģa vēža izraisītās mirstības samazināšanai

PĶR: polimerāzes ķēdes reakcija

PSI: protonu sūkņa inhibitori

VacA: (ang. vacuolating cytotoxin A) vakuolizējošais citotoksīns A

TABULU SARAKSTS

Tabula 1. *Helicobacter pylori* diagnostisko testu salīdzinājums.

Tabula 2. Dalībnieku izlases sociālie un demogrāfiskie dati

Tabula 3. Atšķirība sociāli-demogrāfiskos parametros starp dalībniekiem ar pozitīvi un negatīvo seroloģisko testa rezultātu

Tabula 4. Atšķirība sociāli-demogrāfiskos parametros starp dalībniekiem ar pozitīvi un negatīvo ¹³Curīnvielas elptesta rezultātu

Tabula 5. Veikto ¹³Curīnvielas elptesta un seroloģijas testa rezultātu salīdzinājums

Tabula 6. Daudzdimensiju salīdzinājumu analizēs rezultāti.

IEVADS

Problēmas aktualitāte

1994. gadā Pasaules Veselības organizācija (*World Health Organization, WHO*) un Starptautiskā vēža izpētes aģentūra (*International Agency of Research of Cancer, IARC*) atzina *Helicobacter pylori* (HP) par I klases karcinogēnu - faktoru, kas pārliecinoši saistīts ar kuņģa vēža risku (IARC, 1994). Pēc Pasaules Veselības organizācijas datiem 1994. gadā apmēram puse pasaules iedzīvotāju bija inficēti ar helikobaktēriju.

HP rada progresējošu bojājumu kuņģa gļotādā un tiek uzskatīts kā viens no galvenajiem hroniska gastrīta, peptiskas čūlas, divpadsmitpirkstu zarnas čūlas slimības, kuņģa čūlas slimības, kuņģa adenokarcinomas un kuņģa gļotādas saistīto limfoīdo audu limfomas (MALT) izraisītājiem (Sugano et al., 2015).

HP prevalences dati ir atšķirīgi dažādās vecuma grupās, kā arī industriāli attīstītās un mazattīstītās valstīs. Pieņemts uzskatīt, ka ekonomiski attīstītās Rietumu valstīs baktērijas prevalence pieaugušo vidū ir līdz 40%, turklāt inficētība strauji mazinās; bērnu vecumā tā ir pat 0-5%. Savukārt ekonomiski mazattīstītās valstīs baktērijas prevalence ir 80-90% un tā ir augsta jau bērniem no viena līdz trīs gadu vecumam. Bijušajās sociālisma valstīs HP izplatība ir augstāka nekā Rietumu valstīs, bet zemāka nekā ekonomiski mazattīstītās zemēs (20-50%), turklāt, mainoties dzīves stilam un ekonomiskajai attīstībai, šim rādītājam ir tendence mazināties (Daugule, 2007). HP baktērijas eradikācijas terapija pierādījusi, ka tās rezultātā kuņģa vēža izplatība samazinās un eradikācija ir iekļauta gastroenteroloģijas starptautiskajās vadlīnijās un rekomendācijās. Augsta kuņģa vēža riska reģionos HP iesaka likvidēt visiem indivīdiem (Fock et al., 2009; Malfertheiner et al., 2012).

Daudzcentru randomizētajā kuņģa vēža izraisītās mirstības samazināšanas pētījumā (GISTAR), kurš veikts austrumeiropas un centrālāzijas centros, tiek uzsvērts, ka visā pasaulē, un jo īpaši Eiropā, pēdējā desmitgadē tiek intensīvi pētītas un izvērtētas alternatīvas metodes kuņģa vēža sijāšanai (Leja et al., 2012). Latvijā veikto pētījuma rezultāti liecina, ka pastāv ļoti augsta inficētība ar HP, pieaugušo populācijā infekcijas rezultāts bija pozitīvs 79.21% iedzīvotāju (Leja et al., 2012). Taču ir nepieciešami papildus pētījumu dati pirms kādu no šīm metodēm varētu ieteikt organizētas sijāšanas

mērķiem. Līdz šim dažādu testu rezultāti, kuri tiek izmantoti HP novērtējumam, netika salīdzināti vienā kopumā, ņemot vērā testu jutību un specifiskumu. Pētījumā tika izmantotas metodes, kas tiek realizētas un tiek ieteiktas izmantošanai augsta kuņģa saslīmšanas riska teritorijās, pie kādām pieder arī Latvija, atbilstoši starptautiskām vadlīnijām (Dinis-Ribeiro et al., 2012; Fock et al., 2009; Malfertheiner et al., 2012; Segnan et al., 2010).

Darba mērķis

HP testu, kuri veikti, izmantojot ^{13}C urīnvielas elptestu un seroloģijas testu, GISTAR pētījuma ietvarā, rezultātu salīdzināšana.

Darba uzdevums

- Salīdzināt sociāli-demogrāfiskos datus pētījuma dalībniekiem ar pozitīvo un negatīvo HP rezultātu.
- Salīdzināt ^{13}C urīnvielas elptesu un seroloģijas testu rezultātus, izmantojot dažādas statistiskas metodes
- Salīdzināt HP diagnostikas atradni novērtētu ar divām dažādam testa metodēm, saistībā ar dalībnieku izglītības līmeni, nodarbinātību, ienākumiem, ģimenes stāvokli, smēķēšanas paradumiem.

Darbs veikts analizējot sākotnējos datus no GISTAR pētījuma Latvijā.

1. LITERTŪRAS APSKATS

1.1 H. PYLORI ATKLĀŠANA UN MORFOLOĢIJA

1982. gadā Austrālijas zinātnieki Māršals (*Dr. Barry Marshall*) un Vorens (*Dr. Robin Warren*) veica vēsturisku atklājumu, novērojot un kultivējot jaunu kuņģa baktēriju - *Helicobacter pylori*. 2005. gadā par šo atklājumu, Māršalam un Vorenam, piešķīra Nobela balvu, tādējādi pievēršot uzmanību un veicinot jaunus pētījumus saistībā šo baktēriju (Lejnieks, 2002).

HP infekcija ir visizplatītākais iemesls hroniska gastrīta attīstībai visā pasaulē. HP radīts progresējošs kuņģa gļotādās bojājums tiek uzskatīts kā viens no galvenajiem vairāku nopietnu slimību izraisītājiem, tai skaitā divpadsmitpirkstu zarnas čūlas slimība, kuņģa čūlas slimība, kuņģa adenokarcinomas un MALT limfoma (Chey et al., 2007). Pasaulē ar HP baktēriju inficēto, iedzīvotāju skaits ir aptuveni 50%, un ir vēl lielāks jaunattīstības valstīs (Lopes et al., 2014). HP izraisīts gastrīts tiek uzskatīts par vissvarīgāko riska faktoru peptiskas čūla un tās komplikāciju attīstībai, kā arī kuņģa vēža attīstībā (Sugano et al., 2015). HP izraisa hronisku iekaisumu un būtiski palielina risku saslimt ar divpadsmitpirkstu zarnas un kuņģa čūlas slimību un kuņģa vēzi (Wroblewski et al., 2010). Cilvēka kuņģis ir galvenais infekcijas rezervuārs un cilvēks-cilvēkam tiek uzskatīts kā galvenais transmisijas ceļš (Miklós, 2014). Fekāli-orālais vai orāli-orālais transmisijas veids ir visreālākais (Lejnieks, 2002).

HP ir gramnegatīva baktērija, aptuveni 1µm plata un 2 līdz 4µm gara ar 2 - 6 vienpolārām 3 µm garām flagellām, ļoti kustīga. Bioķīmiski baktērija ir katelāz-, oksidāz- un ureāz-pozitīva (Lejnieks, 2002). HP spēja producēt ureāzi, kustīgums un spēja pieķerties pie epitēlija ir faktori, kas baktērijai dod iespēju izdzīvot kuņģa vidē. Ureāze, ko HP izdala lielā daudzumā nodrošina baktērijas izdzīvošanas un kolonizācijas spējas. Ureāze hidrolizē kuņģa lūmenā urīnvielu, veidojot slāpekļa savienojumus, kas neitralizē sālsskābi un ap baktēriju veido aizsargslāni (Lopes et al., 2014). Spirāles forma, mukolītiskie enzīmi veicina baktērijas iekļūšanu kuņģa gļotslānī (Lejnieks, 2002). Baktērijas strukturālās un morfoloģiskās īpašības, veicina to vairošanos kuņģa gļotādā un koloniju veidošanos kuņģa *antrum* un cilvēka divpadsmitpirkstu zarnas gļotādā (Lopes et al., 2014).

1.2 H. PYLORI BAKTĒRIJAS VIRULENCES FAKTORI

Ar citotoksīnu saistītais antigēns (CagA) ir augsti imunogēns proteīns, ko kodē *cagA* gēns un CagA antivielu klātbūtne tiek izmantota kā marķieri, lai to konstatētu (Hatakeyama, 2006). Cilvēkiem ar pozitīvu CagA, ir palielināts kuņģa vēža risks. CagA izsauc iekaisuma veicinošu citotoksīnu produkciju intestinālā epitēlija šūnās un imūno atbildi, veicinot T-šūnu apoptozi (Yamaoka and Graham, 2014). HP Vakuolizējošais citotoksīns A (VacA) var izsaukt imunogēnu proteīnu veidošanos, kas inducē epitēlija šūnu vakuolizāciju *in vitro*. VacA spēja izraisīt patogēnētisko procesu ir saistīta ar CagA klātbūtni. VacA ir saistīta ar peptiskās čūlas, gan kuņģa vēža patogēnēzi (Leunk et al., 1988). VacA izsauc endosomālās un lizosomālās aktivitātes traucējumus šūnu membrānā, ietekmē integrīna receptoru inducētu šūnu signalizēšanu, traucē šūnas citoskeleta funkciju, inducē apoptozi un imūno atbildi (Amieva and El-Omar, 2008; Peek and Crabtree, 2006). Vakuolizāciju viegli konstatē *in vitro*, bet *in vivo* tā ir grūtāk novērojama (Zhang et al., 2014). Starp HP baktēriju virulences faktoriem, CagA un VacA tiek uzskatīti par vissvarīgākajiem, kas palielina risku saslimt ar kuņģa vēzi (Malfertheiner et al., 2012).

1.3 H. PYLORI SAISTĪTĀS SLIMĪBAS

HP baktērijas kolonizācija kuņģī pati par sevi vēl nav slimība, bet gan augsts risks saslimt ar dažādām augšējā gremošanas trakta slimībām (Wroblewski et al. 2010). Tāpēc ir svarīgi diagnosticēt, piemēram, peptiska čūlas slimību, lai veiktu slimības profilaksi. Šādos gadījumos pozitīvs HP diagnostikas testa rezultāts pamato ārstēšanu un negatīvs testa rezultāts var norādīt uz nepieciešamību meklēt citus etioloģiskos faktorus (Wroblewski et al., 2010). Šo iemeslu dēļ ir nepieciešama pareiza izpratne par ar HP saistīto slimību klīnisko gaitu un HP izskaušanu (Kusters et al., 2006).

1.3.1 Akūts un hronisks gastrīts

Gastrīts tiek definēts kā kuņģa gļotādas iekaisums, No gastrīta iekaisums ir visbiežāk infekcijas rezultāts kas izraisa visvairāk kuņģa čūlas. Gastrīts var rasties pēkšņi (akūts gastrīts), vai arī norisēt lēnām laika gaitā (hronisks gastrīts). Praktiski vienmēr kolonizācija ar HP noved pie kuņģa gļotādas vārtnieka daļas (*antrum pyloricum*), un korpusa daļas (*corpus ventriculi*) infiltrācijas ar mononukleārām un

neitrofilām šūnām. Tas ir akūta un hroniski gastrīta galvenais iemesls (Kusters et al., 2006).

1.3.2 Peptiska čūlas slimība

Kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas čūla jeb peptiska čūlas slimība tiek definēti kā gļotādas bojājums, kura diametrs ir vismaz 0.5 cm, kas penterē gļotādas muskulāro slāni. Kuņģī čūlas pārsvarā veidojās gar kuņģa mazo kurvatūru (*curvatura minoris*), jo īpaši gļotādas pārejas zonā no korpusa līdz vārtņieka daļai. Divpadsmitpirkstu zarnas čūlas parasti rodas divpadsmitpirkstu sākuma daļā, kur ir neliels paplašinājuma vieta, kas visvairāk pakļauta kuņģa skābei. Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlas slimības ir cieši saistīta ar HP. Sākotnēji pētījumu ziņojumos no visas pasaules tiek minētas, ka pirmajā desmitgadē pēc HP atklāšanas aptuveni 95% no divpadsmitpirkstu zarnas čūlām un 85% no kuņģa čūlām notika klātesot HP infekcijai (Kusters et al., 2006).

1.3.3 Atrofisks gastrīts, intestināla metaplāzija un kuņģa vēzis

Hroniska HP infekcija iekaisums sekmē kuņģa gļotādas bojājumu, norisinoties kuņģa dziedzeru šūnu apoptozei un to aizstāšanu ar fibrozi un intestinālo epitēliju. Atrofiska gastrīta un zarnu metaplāzijas attīstība notiek aptuveni pusei no ar *H. pylori* inficētajiem cilvēkiem, it īpaši tiem kuriem ir izteikts iekaisums process. Risks atrofiska gastrīta attīstībai atkarīgs no infekcijas izplatīšanās un hronisks aktīva iekaisums intensitātes. No dažādiem pētījumiem ir pierādījumi, ka HP palielina risku kuņģa vēža attīstībai, kā secīgu atrofijas un metaplāzija procesa turpinājumu. Šis process HP pozitīviem pacientiem attīstītas šis process biežāk nekā tiem, kuri nav inficējušies ar HP (Kusters et al., 2006).

1.4 H. PYLORI DIAGNOSTIKAS METODES

HP, diagnostikas metodes var sadalīt divās lielās grupās - invazīvajās, ko veic augšējās endoskopijas laikā, un minimāli invazīvajās/neinvazīvajās - tās, kuras neprasa endoskopijas veikšanu. Nav vienas pārbaudes, ko varētu uzskatīt par “zelta standartu” HP diagnostikā. Drīzāk, vispiemērotākā testa izvēli konkrētā situācijā ietekmēs klīniskie apstākļi, pirmstesta infekcijas varbūtība, kā arī pieejamība un diagnostikas testu izmaksas. Lēmums, kuru pārbaudi, izmantot, kurā situācijā, lielā mērā atkarīgs no tā, vai pacientu nepieciešams izmeklēt ar augšējo endoskopu un izpratne par izmeklējuma priekšrocībām, trūkumiem un izmaksām, 1.Tabula, (Chey et al., 2007).

Māstrihtas vadlīnijās aprakstīts, ka galvenā neinvazīvā HP diagnostikas metode ir urīnvielas ¹³C elptests, kam seko HP antigēna noteikšana fēču paraugā. Kā trešā neinvazīvā izmeklējumu metode HP noteikšanā tiek uzskatīta seroloģiskā izmeklēšanas metode (IgG antivielas pret HP) (Malfertheiner, et al., 2012; Malfertheiner et al., 2017). Jaunākajās Māstrihtas V vadlīnijās, paziņojumā par diagnostiku, rakstīts, ka būtu jāpārtrauc protonu sūkņu inhibitori (PSI) medikamentu lietošana 2 nedēļas pirms HP infekcijas testēšanas. Antibiotikas un bismuta savienojumus jāpārtrauc vismaz 4 nedēļas pirms testa (Malfertheiner et al., 2017).

Urīnvielas elptests un fēču HP antigēna tests vidēji no 40 līdz 50% gadījumos uzrāda viltus negatīvus rezultātus pacientu grupās ar kuņģa gļotādas atrofiju, MALT limfomu un augšējā gremošanas trakta asiņošanas gadījumos, kā arī gadījumos, kad pacients lieto protonu sūkņu inhibitorus (Sipponen and Graham, 2007; Varis, 2000).

1.Tabula *Helicobacter pylori* diagnostisko testu salīdzinājums.

Endoskopiskie testi	Priekšrocības	Trūkumi
*1. Histoloģija	Augsta jutība un specifiskums	Dārga, nepieciešama infrastruktūra un apmācīts personāls
*2. Ātrais ureāzes tests	Lēta metode un nodrošina ātru rezultātu. Augsta specifiskums un ļoti laba jutība pienācīgi atlasītiem pacientiem	Jutību izteikti samazina, gadījumos, ja pirms tam saņemta ārstēšana
*3. Baktērijas kultivēšana	Augsta specifiskums. Ļauj noteikt antibiotiku jutību	Dārga, grūti izpildīt un nav plaši pieejama. Tikai margināla jutība
*4. Polimerāzes ķēdes reakcija (PĶR)	Augsta jutība un specifiskums. Ļauj noteikt antibiotiku jutību	Metodoloģija nav standartizēta laboratoriju starpā un nav plaši pieejama

Ne-endoskopiskie testi	Priekšrocības	Trūkumi
1. Seroloģiska antivielu noteikšana (kvantitatīvi un kvalitatīvi)	Lēta metode, plaši pieejama, ļoti laba NPV	PPV atkarīga no HP izplatības fona. Nav ieteicama pēc HP terapijas
*2. Urīnvielas elptests (¹³ C)	Identificē aktīvu HP infekciju. Augsta PPV un NPV neatkarīgi no HP izplatības. Lietderīgs pirms un pēc HP terapijas	Izmaksas un nepietiekama pieejamība
*3. Fēču antigēna tests	Identificē aktīvu HP infekciju. Augsta PPV un NPV neatkarīgi no HP prevalences. Lietderīgs pirms un pēc HP terapijas	Poliklonālie testi mazāk apstiprinoši nekā urīnvielas elptests pēc HP terapijas. Monoklonālais tests šķiet uzticami pirms un pēc antibiotiku terapijas. Nepatika saistībā ar izkārnījumi vākšanu.

*Testi, kuriem jutību samazina nesena protona sūkņu inhibitoru, bismuta vai antibiotikas lietošana. PSI = protonu sūkņa inhibitors; PPV = pozitīva paredzamā vērtība; NPV = negatīva paredzamā vērtība;

1.4.1 H.pylori endoskopiskās diagnostiskās metodes

Ir četras uz biopsiju balstītas diagnostikas metodes H. pylori noteikšanai: histoloģija, ātrais ureāzes tests, baktērijas kultivēšana un polimerāzes ķēdes reakcija. Izvērtējot šīs metodes var secināt, ka pacientiem, kuri lieto PSI, antibiotikas vai bismutu saturošus savienojumus, endoskopijas laikā jāveic vismaz 5 biopsijas histoloģijai ar ātro ureāzes testu vai bez testa. Pacientiem, kuri nav lietojuši PSI pēdējo 2 nedēļu laikā un/vai antibiotikas, vai bismutu saturošus savienojumus pēdējo 4 nedēļu laikā pirms endoskopijas, ātrais ureāzes tests, nodrošina akurātu, ne dārgu H. pylori identificēšanas metodi. Baktērijas kultivēšana vai polimerāzes ķēdes reakcija (PĶR) ir metodes ar augtu specifitāti, ļauj noteikt antibiotiku jutību, bet tās nav plaši pieejamas,

metodoloģija nav standartizēta starp laboratorijām, tādēļ nevar tikt rekomendētas rutīnas izmeklēšanā (Chey et al., 2007).

1.4.1.1 Histoloģija

Biopsiju histoloģija ar hematoksilīnu un eozīnu (H&E) krāsošanas metodi ir standarta metode HP izraisīta gastrīta novērtēšanai, bet tā nav uzskatāma par zelta standartu HP atklāšanai (El-Zimaity et al., 2013). Histoloģijas nav perfekta metode HP atklāšanai, jo tās rezultātu ietekmē vairāki faktori, tajā skaitā biopsijas ņemšanas vietas, skaits un izmērs, un iekrāsošanas metode, kā arī diagnosticējošā patologa pieredzes līmenis (Malfertheiner et al., 2017).

Būtisks priekšrocība histoloģijai salīdzinot ar citām diagnostikas metodēm ir iespēja novērtēt patoloģiskās izmaiņas, kas saistītās ar HP infekciju, piemēram, iekaisumu, atrofiju, intestinālo metaplāziju un malignitāti (Stolte and Meinin, 2001).

Tā kā HP izplatība un blīvums kuņģī atšķiras, īpaši, saskaroties ar medikamentiem, kas var samazināt HP blīvumu, ir nepieciešamas vairākās biopsijas precīzas diagnozes uzstādīšanai. Tādēļ ir ieteicams ņemt vismaz 5 biopsijas, viena no mazās kurvatūras leņķa ieroba (curvatura minoris incisura angularis), viena no lielās kurvatūras (curvatura majoris corpus ventriculi), viena no mazās kurvatūras vārtnieka daļas (curvatura minoris antrum pyloricum), viena no mazās kurvatūras (curvatura minoris corpus ventriculi) un viena no lielās kurvatūras vārtnieka daļas (curvatura majoris antrum pyloricum) (El-Zimaity et al., 2013).

Lai gan histoloģijas rezultātu ietekmē lietotie medikamenti, tādi kā bismuts, antibiotikas, saturoši savienojumi un PSI, tomēr histoloģiskai izmeklēšanai ir augsta gan jutība, gan specifitāte >95% (Chey et al., 2007).

Māstrihtas V vadlīnijās, tiek apskatīts arguments par imūnhistoķīmiskas reakcijas (IHC) lietošanu, ka tā var saīsināt laiku, kas nepieciešams, lai atklātu baktēriju, jo īpaši gadījumos ar nelielu baktēriju daudzumu. Tomēr IHC reakcijas veikšanas procedūra ir daudz dārgākas nekā H&E, un tā nav pieejama visās laboratorijās. Vadlīniju ziņojumā rakstīts, ka vairumā HP infekciju gadījumu, HP infekciju var diagnosticēt pēc kuņģa biopsijas izmantojot H&E krāsošanu, bet gadījumos, kad diagnosticēts hroniskas (aktīvs) gastrīts kurā HP nav konstatēta, IHC

var izmantot kā papildus pārbaudi. Ja histoloģijā nav patoloģiskas atradnes, tad IHC nav jāveic (Malfertheiner et al., 2017).

1.4.1.2 Ātrais ureāzes tests

Ureāzi, ko aktīva HP baktērijas infekcija izdala lielā daudzumā, spēj identificēt ātrais ureāzes tests (ĀUT). Augšējās endoskopijas laikā iegūtais biopsijas materiāls tiek ievietots agara gēlā vai uz reakcijas stripa, kurš satur urīnvielu, buferi un pH-jutīgu indikatoru. HP izdalītās ureāzes dēļ, urīnviela tiek metabolizēta par amonjaku un bikarbonātu, palielinātu pH mikrovidē. Krāsas izmaiņas, pH-jutīgs indikators norāda uz aktīvu infekciju. Klīniskajā praksē pieejami vairāki testi un rezultāts ir nolasāms no dažām minūtēm līdz 24 stundām. Indikātorvielas krāsošanās intensitāte testā korelē ar HP daudzumu biopsijas materiālam, un zemākas baktērijas koncentrācijas gadījumā tā krāsa jāvērtē pēc 24 stundām (Chey et al., 2007; Lejnieks, 2002).

Testu aptuvenā jutība ir > 90% un specifitāte 95 - 100% (Malfertheiner, et al., 2017). Lai gan rezultāts dažādiem, komerciāli pieejamiem, testiem ir salīdzināms, tomēr ir dažas praktiskas atšķirības starp testiem, kas var ietekmēt rezultātu. Medikamenti, kuri samazina HP blīvumu un/vai ureāzes aktivitāti, tādi kā antibiotikas, PSI un bismuta saturošie preparāti, var samazināt ĀUT jutību līdz 25%. Pareiza biopsijas parauga iegūšana no iepriekš minētajām kuņģa vietām var palielināt testa jutību (Chey et al., 2007; Malfertheiner et al., 2017).

Viltus negatīvi rezultāti, var rasties pacientiem ar nesenu gastrointestinālu asiņošanu vai, ja lietoti tādi medikamenti kā medikamentus kā PSI, antibiotikas, bismuta saturošus savienojumus, vai ar izteiktu kuņģa atrofiju un intestinālu metaplāziju. ĀUT viltus negatīvs tests ir biežāk nekā viltus pozitīvs tests, tādējādi negatīvu rezultātu nedrīkst izmantot, lai izslēgtu HP. Viltus pozitīvi rezultāti ir reti, un var būt saistīti ar citas ureāzi izdalošas baktērijas klātbūtni, piemēram, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* un *Staphylococcus aureus* (Malfertheiner et al., 2017; Osaki et al., 2008).

Jaunākajās Māstrihtas V vadlīnijās rakstīts, ka klīniskajā praksē, ja ir indikācijas veikt augšējo endoskopiju, un nav kontrindikāciju biopsiju ņemšanai, ĀUT ir ieteicams kā pirmās rindas diagnostisks tests (Malfertheiner et al., 2017). Gadījumā, ja tests ir pozitīvs, tad pieļaujama tūlītēja ārstēšanas uzsākšana. Lai nodrošinātu akurātu ĀUT rezultātu, pacients, kuram paredzēts veikt ĀUT, nedrīkst pēdējo 2 nedēļu laikā lietot

PSI un/vai antibiotikas vai bismutu saturošus savienojumus pēdējo 4 nedēļu laikā pirms testa. ĀUT nav ieteicams veikt pēc ārstēšanas, HP eradikācijas rezultāta novērtēšanai (Malfertheiner et al., 2017).

1.4.1.3 HP baktērijas kultivēšana un antibiotiku jutības noteikšana

Baktērijas kultivēšana, no biopsijas materiāla, ir metode ar augstu specifitāti >90% un jutību 100%, lai noteiktu aktīvu HP infekciju, bet ar nosacījumu ka ir ievēroti optimāli apstākļi, parauga kvalitāte, pareizi transportēšanas apstākļi un apstrāde (Hirschl and Makrithis, 2007). Nepilnīgas sagatavošanas apstākļu dēļ, metodes specifiskums samazinās līdz 85% un jutība līdz 45% (Ramis et al., 2012). HP ir ļoti jutīga baktērija un tā ir jākultivē iespējami ātrāk pēc paraugu ņemšanas līdz 24 stundām. Kultūras inkubē mikroaerobos apstākļos un nepieciešamas vismaz 7 dienas, lai kultūras rezultātu varētu uzskatīt par negatīvu. Pozitīva HP identifikācija ir balstīta uz morfoloģiskajām pazīmēm un pozitīvu katalāze, oksidāzes un ureāzes reakciju (Perez-Perez, 2000). Rezultāts ir atkarīgs no mikrobiologa pieredzes, paraugu kvalitātes un transportēšanas metodes. Klīniskajā praksē kultivēšana galvenokārt tiek izmantota, lai apstiprinātu HP antibiotiku rezistenci, pacientiem pēc 2 nesekmīgu ārstēšanas kursiem. Tā nav uzskatāma par rutīnas diagnostikas metodi un nav pieejams vairumā medicīnas iestādēs visā pasaulē. Tomēr, ņemot vērā antibiotiku rezistences pieaugumu, īpaši pret klaritromicīnu un metronidazolu, būtu vēlams, lai vairāk laboratorijas varētu veikt kultivēšanu, kā pārbaudi pēc neveiksmīgas ārstēšanas (Garza-Gonzalez et al., 2014).

Jaunākajās Māstrihtas V vadlīnijās ieteicams veikt klaritromicīna rezistences testēšanu, ja standartā ārstēšana ar klaritromicīnu tiek uzskatīta par pirmās rindas terapiju, izņemot populācijas vai reģionus ar dokumentētu zemu klaritromicīns pretestību (<15%), tomēr šim apgalvojumam ir ļoti zems pierādījuma līmenis (Malfertheiner et al., 2017).

Pēc pirmās neveiksmīgās HP eradikācijas, ja tiek veikta atkārtota endoskopija ir ieteicams paņemt biopsiju baktērijas kultivēšanai, kā arī veikt antibiotiku rezistences testu. Šis ieteikums jāņem vērā visos reģionos un gadījumos, pirms tiek uzsākta otrās kārtas terapija, jo iespējams, ka baktērija ir ar augstu rezistenci, diapazonā no 60-70% attiecībā uz klaritromicīnu (Selgrad et al., 2013).

1.4.1.4 Polimerāzes ķēdes reakcija

Polimerāzes ķēdes reakcija (PĶR) ir DNS amplifikācijas paņēmiens, kas izmanto strauju vairāku mērķa DNS sekvenču kopiju produkciju, lai noteikt HP. Šī testēšanas metode ir ļoti augsti specifiska, un var būt jutīgāka nekā citas uz biopsiju balstītas diagnostikas metodes (Chey et al., 2007). Ir pētījumi kuros atklāts, ka ar PĶR tiek noteikts HP aptuveni 20% no kuņģa biopsijām ar hronisku gastrītu, kurās ar histoloģijas metodi netika konstatēta baktērijas klātbūtne (Zsikla et al., 2006). PĶR arī nodrošina iespēju identificēt mutācijas, kas saistīti ar HP, rezistenci pret kuņģa skābo vidi un antibiotikām un tās antigēniem un virulences faktoriem (Tomb et al., 1997).

PĶR ļauj pētniekiem un ārstiem noteikt HP paraugos, kuri ir mazi un satur nelielu baktēriju daudzumu. Turklāt, PĶR var veikt ātrāk nekā citas diagnostikas metodes, ko izmanto, lai identificētu dažādus baktēriju genotipus. Metode neprasa īpašu apstrādāšanu vai transportēšanu, bet uzglabāšanas metodes ir sarežģītas un dārgas. Ievērojama trūkums PĶR ir tā, ka tā var atklāt DNS segmentus, kuņģa gļotādā esošu nedzīvu baktērijas klātbūtni, pacientiem pēc ārstēšanas. Līdz ar to var radīt viltus pozitīvus rezultātus (Garza-Gonzalez et al., 2014).

Sakarā ar pieaugošo antibiotiku rezistenci dažās populācijās ar augstu HP izplatību, molekulārie testi var būt nozīmīgi kā alternatīva HP diagnostika. Kaut gan pašlaik PĶR vairāk izmantota pētniecības līmenī, šī metode var kļūt praktiski pielietojama, kā metode antibiotiku rezistences un organisms virulences pārbaudei. Ir pētījums, kurā no kuņģa biopsijas paraugos, ar PĶR ir izdevies noteikt mutāciju 23S rRNS gēnā, kas baktērijai dod rezistenci pret klaritromicīnu (Owen 2002; Zsikla et al., 2006).

1.4.2 H. pylori ne-endoskopiskās diagnostikas metodes

Ir trīs ne-endoskopiskas, kurām nav nepieciešams veikt biopsiju, diagnostiskas metodes HP infekcijas noteikšanai. Seroloģiskais antivielu tests, kas konstatē infekcijas imunoloģisku reakciju. Urīnvielas elptests un fēču antigēna tests, kuri spēj identificēt baktērijas klātbūtni un aktīvas HP infekcijas norisi. Apskatot šīs metodēs var secināt, ka seroloģiskā antivielu testēšana ir lēta un plaši pieejama, taču savu lietderību klīniskajā praksē ierobežo zemā pozitīvi paredzamā vērtība (PPV) populācijā ar zemu HP infekcija prevelenci. Urīnvielas elptests un fēču antigēna tests, nodrošina ticamu rezultātu aktīvas HP infekcijas noteikšanu pirms antibiotiku terapijas. Urīnvielas

elptests ir visdrošākā no ne-endoskopiskā metodēm, lai novērtētu HP infekcijas eradikācijas rezultātu. Monoklonālais fēču antigēnu tests ir laba alternatīva, lai izvērtētu HP infekciju pēc antibiotiku lietošanas. Pārbaudes, jāveic vismaz pēc 4 nedēļām pēc ārstēšanas kursa pabeigšanas, lai pierādītu HP izskaušanu, un lai iegūtu augstāku rezultātu ticamību (Chey et al. 2007).

1.4.2.1 Seroloģiskā HP diagnostika

Seroloģiska antivielu noteikšana atkarīga no specifisko imūnglobulīna G (IgG) antivielu noteikšanu pret HP serumā, asinīs, urīnā. HP IgG antivielas parasti parādās aptuveni 21 dienu pēc inficēšanās un var saglabāties vēl ilgu laiku pēc eradikācijas terapijas (Ho and Marshall, 2000).

Antivielas pret HP kvantitatīvi novērtē ar enzīmu imunoloģisko imūnfermentatīvo analīzi (ELISA) un lateksa aglutinācijas metodēm vai kvalitatīvi, izmantojot speciāli sagatavotus ātrās novērtēšanas komplektus. Priekšrocības seroloģiska antivielu testam ir tā zemās izmaksas, plaša pieejamība un ātri iegūstams rezultāts. Meta-analīze, novērtējot vairāku komerciālo pieejamo kvantitatīvo seroloģisko testu veikspēju un to īpašības, konstatēja, ka to jutība ir 85% un specifitāte - 79%. Diemžēl daži faktori ierobežo seroloģisko testu lietderīgumu klīniskajā praksē, ņemot vērā, ka pastāv atšķirības starp infekcijas reģionālās izplatību un infekcijas slodzi. Tāpēc pielietojot apstiprinātu HP celmu antigēnu no viena reģiona, var nedot pietiekami ticamu rezultātu, ja tiek noteikts pacientam no cita pasaules reģiona. Vislielākais metodes trūkums ir tas, ka seroloģiski apstiprinātos antivielas testa rezultātus nevar izmantot HP infekcijas eradikācijas rezultātu izvērtēšanai, jo pozitīvais rezultāts saglabājās gadiem ilgi pēc veiksmīgas infekcijas izārstēšanas (Chey et al., 2007).

Māstrihtas V vadlīnijās ziņojumā par seroloģiskie testiem rakstīts, ka tie sniedz augstu precizitāti, jutību un specifiskumu virs 90%, izmantojot vietēji apstiprinātos HP celmus un to izmantot kā neinvazīvas HP diagnostiku metodi (Malfertheiner et al., 2017).

1.4.2.2 Urīnvielas elptests

1987. gadā tika prezentēts pirmais ¹³C urīnvielas elptests HP infekcijas noteikšanai (Graham et al., 1987).

Urīnvielas elptests nosaka aktīvu HP infekciju. Urīnvielas elptesta pamatā ir HP spēja hidrolizēt kuņģa gļotādas virsmas urīnvielu un izdalīt CO₂ un slāpekli. Testa substrāts ir urīnviela ar iezīmētu oglekļa izotopu ¹³C vai ¹⁴C, HP to sašķeļ, atbrīvojot oglekļa dioksīdu ar iezīmētu oglekļa izotopu ¹³CO₂ vai ¹⁴CO₂, kurš difūzijas ceļā nonāk asinīs un tiek izvadīts caur plaušām, kuru kvantitatīvi var noteikt izelpotā gaisa paraugos. Ar ¹⁴C iezīmētā urīnviela ir radioaktīva, bet ¹³C izotopam šāda negatīva īpašība nepiemīt (Chey et al., 2007; Garza-Gonzalez et al., 2014). Kaut gan ¹⁴C elptesta radiācijas deva ir mazāka par ikdienas radiācijas ekspozīciju, bērniem un grūtniecēm tas netiek ieteikts. Kopumā, abu testu (¹³C vai ¹⁴C) rezultātiem ir līdzīga jutība un specifiskums, vairākumā pētījumos pārsniedzot 95% (Gisbert and Pajares, 2004).

Lielākā daļa elptestu izmanto kopā ar kādu citrātu saturošu maltīti, kas tiek uzņemta pirms ar oglekļa izotopu iezīmētā urīnvielas. Citrātu saturošo dzērienu lietošana ir nepieciešama, lai uzlabotu urīnvielas hidrolīzi un ātrāk iezīmētu oglekļu izotopu ¹³C veidošanos (Pathak et al., 2005).

Šo testu laikā visbiežāk tiek veiktas 2 izelpotā gaisa paraugu ņemšanas ar 20 līdz 30 minūšu atstarpi, un ir nepieciešams masu spektrometrs, analīzes parauga nolasīšanai (Schmilovitz-Weiss et al., 2012).

Urīnvielas elptests sniedz arī precīzu un ticamu rezultātu pirms un pēc eradikācijas terapijas. Testa rezultāta precizitāti samazina bismuta saturoši savienojumi, antibiotikas un PSI. Tādēļ tiek rekomendēts atcelt bismutu un antibiotikas vismaz 4 nedēļas pirms un 2 nedēļas PSI, pirms urīnvielas elpas testa. H₂ receptoru antagonisti un antacīdi neietekmē testa rezultātu (Chey et al., 2007; Malfertheiner et al., 2017).

Māstrihtas V vadlīnijās ziņojumā izteikts apgalvojums, ka ¹³C urīnvielas elptests ir labākā pieeja, lai diagnosticētu HP infekciju, ar augstu jutību un specifiskumu, un lielisku veiktspēju. Visvairāk izpētītā un ieteicamākā neinvazīvā pārbaude, pielietojot "testēt-un-ārstēt stratēģiju" (Malfertheiner et al., 2017).

1.4.2.3 Fēču antigēna tests

Fēču antigēna tests (FAT) nosaka HP antigēnu fēcēs ar ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) metodi, izmantojot poliklonālu vai monoklonālu HP antivielu. Tās diagnostikas metodes, lai noteiktu aktīvu HP infekciju un, lai apstiprinātu efektīvu ārstēšanu. Fekāliju paraugu pirms testa var uzglabāt 24 stundas istabas temperatūrā, vai

72 stundas 4 °C temperatūrā, bet ja paraugs netiek sasaldēts, tad pēc 2 dienām, testa jutība ievērojami samazinās. Ir pierādījumi, ka FAT jāveic vismaz pēc 4 nedēļas pēc ārstēšanas, iespējams pat vairāk kā pēc 8 – 12 nedēļām. Fēču antigēna testa jutību ietekmē bismuta saturoši savienojumi, antibiotikas un PSI, kā arī gremošanas traucējumi un asiņojoša čūlas (Chey et al., 2007; Garza-Gonzalez et al., 2014).

1.5 HP UN SOCIALI-DEMOGRĀFISKIE ASPEKTI

Gastrītam, peptiskas čūlas slimībai un kuņģa vēzim ir vairāki etioloģiskie faktori, kuru vidū HP infekcija ir galvenais cēlonis. HP infekcija ir atkarīga no daudziem mainīgie faktoriem, piemēram, vecuma, dzimuma, sociālekonomiskā statusa (Eusebi et al., 2014). Ir pētījumi kuros, netiek iegūta būtiska atšķirība HP infekcijas izplatībā saistībā ar dzimumu (Shokrzadeh et al., 2012; Tarkhashvili et al., 2009). Savukārt Indijas pētījums, novēroja augstāku HP infekcijas izplatību vīriešu dzimumam - 63.04% (Navinchandra, 2012).

HP infekcijas izplatībai saistībā ar vecumu nav tendence infekcijai palielināties vai samazināties saistībā ar novecošanu. Statistiski nav būtiska atšķirības HP infekcijas izplatībā starp vecumā grupām, līdz 50 gadiem un no 50 gadiem. (Tarkhashvili et al., 2009). Lai gan ir pētījumi, kuros konstatēta, palielināta HP infekcijas izplatība vecuma grupās no 20 līdz 40 gadiem salīdzinot ar lielāka vecuma grupām (Navinchandra, 2012; Shokrzadeh et al., 2012).

Vairāki sociālekonomiskie faktori ir saistīti ar HP infekcijas izplatību, jo īpaši, pacientiem ar zemu sociālekonomisko statusu (den Hollander et al., 2013; Hanafi and Mohamed, 2013) un zemiem ienākumiem (Lim et al., 2013; Zhu et al., 2014), kuriem ir lielāka iespēja iegūt HP infekciju. Savukārt ir pētījumi kuros saistība starp izglītības līmeni un HP infekciju, tika konstatēta. Lielākajā daļā pētījumu, personām ar zemāku izglītības līmeni bija lielāks HP infekcijas risks nekā ar augstāku izglītību (Epplein et al., 2011, Eusebi et al., 2014). Starp galvenajiem kaitīgajiem ieradumiem - smēķēšana un alkohola lietošana, dažu autoru pētījumos norādīts, ka regulāriem smēķētājiem (Hanafi and Mohamed, 2013; Ozaydin, et al., 2013) un alkoholu lietotājiem (Hanafi and Mohamed 2013) ir lielāks risks iegūt HP infekciju.

1.6 GISTAR PĒTĪJUMS

Latvija no 2012. piedalās Daudzcentru randomizētajā kuņģa vēža izraisītās mirstības samazināšanas pētījumā (GISTAR) Latvijas Universitātes profesora M. Lejas vadībā. Pētījuma mērķis ir atklāt un pierādīt jaunu diagnostisko metožu efektivitāti kuņģa un zarnu vēžu agrīnai atklāšanai un profilaksei augsta vēža izplatības reģionos. Pētījums plānots ar mērķi iegūt trūkstošo informāciju gremošanas sistēmas audzēju organizētas sijāšanas metožu ieviešanai. Kuņģa vēža gadījumā tā ir optimālas metodes izstrāde, kura būtu ieviešama organizēta vēža sijāšanai. Kuņģa vēža sijāšanai ideālu metožu šobrīd nav, taču pētījumā tika izmantotas gan labākais no pasaulē līdz šim pierādītā – pepsinogēnu sijāšana, kas labākās metodes statusā minēts gan Eiropas (Dinis-Ribeiro et al., 2012; Malfertheiner et al. 2012), gan Āzijas (Fock et al. 2009) vadlīnijās, gan arī eksperimentālas metodes - gaistošie biomarķieri izelpā, kas varētu pārspēt līdz šim labāko variantu un kas daļēji vai pilnīgi tikušas izstrādātas arī Latvijā (Xu et al., 2013; Zayakin et al., 2013).

Lai varētu pretendēt uz dalību GISTAR pētījumā dalībniekiem jāatbilst šādiem iekļaušanas kritērijiem:

- Vīrieši un sievietes vecumā no 40 līdz 64 gadiem
- Personai ir jāparaksta piekrišanas veidlapu
- Motivācija ievērot pētījuma protokolu
- Labs veselības stāvoklis, vadoties pēc fizikālās apskates iekļaušanas laikā un slimību anamnēzes (vēstures) datiem.

Savukārt izslēgšanas kritēriji, kurus pārbauda un izvērtē projekta personāls (apmācīts ārsta palīgs). Pētījuma dalībnieks netiek iekļauti pētījumā, ja atbilst sekojošiem kritērijiem:

- Kuņģa vēža anamnēze (situācijā, ja kuņģa vēzis tika diagnosticēts iekļaušanas izmeklējumu laikā, atbilstošais indivīds arī tika izslēgts no sekojošas novērošanas)
- Kuņģa rezekcijas anamnēzē (labdabīgu slimību dēļ; taču čūlas apšūšana un vagotomijas veikšana netika kvalificēta kā izslēgšanas kritērijs)
- Trauksmes simptomu esamība (attiecas gan uz gastrointestinālajām sasilšanām, gan arī citām sasilšanām raksturīgajiem trauksmes simptomiem);

- Nopietnas psihiskas slimības, kas liedz adekvāti izprast diagnostiskos un/vai ārstnieciskos pasākumus, kas paredzēti protokolā;
- Antibiotiku lietošana 1 mēneša laikā pirms iekļaušanas pētījumā.
- Protonu sūkņu inhibitoru vai bismuta saturošu medikamentu lietošana 2 nedēļas pirms iekļaušanas pētījumā.
- Iepriekš saņemta HP eradikācijas terapija (neatkarīgi no ārstēšanas rezultāta)
- Zema sagaidāmā līdzestība protokolā paredzētajiem diagnostiskās un/vai ārstnieciskiem pasākumiem;
- Nav parakstīta piekrišanas forma dalībai pētījumā.

Pēc tam, kad respondenti tiek izvērtēti pēc iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem, pētījuma dalībnieki tiek aicināti veikt detalizētu dzīvesveida un medicīniskās vēstures aptauju (Leja et al., 2017).

Konceptuāli pētījumā tika izmantotas metodes, kas tiek realizētas un tiek ieteiktas augsta kuņģa saslīmšanas riska teritorijās, pie kādām pieder arī Latvija, atbilstoši starptautiskām vadlīnijām (Dinis-Ribeiro et al., 2012; Fock et al., 2009; Malfertheiner et al., 2012; Segnan et al., 2010). Projekta ietvaros iedzīvotājiem, kas piekrita piedalīties pētījumā vēža sijasšanas veikšanai tika piedāvāti diagnostiskās metodes - pepsinogēna noteikšana, gastrīna-17 noteikšana, HP IgG grupas antivielu klātbūtnes noteikšana asins sērūmā, ¹³C urīnvielas elptests, Vēža antivielu testa panelis kuņģa vēža noteikšanai, gaistošo biomarkieru noteikšanas metode kuņģa vēža identifikācijai, imunoloģiskais tests slēpta asins piejaukuma noteikšanai fēcēs un endoskopiski izmeklējumi – augšējā endoskopija un kolonskopija (Leja et al., 2017).

Pētījuma protokols ir apstiprināts Starptautiskās vēža izpētes aģentūras ētikas komitejā (*Ethics Committee of the International Agency for Research on Cancer*) (IEC 12-36), kā arī Latvijas valsts ētikas komitejās - Rīgas Austrumu klīniskās universitātes atbalsta fonda Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komiteja (Nr. 14-A/13), un Centrālās medicīnas ētikas komiteja (Nr. 01-29,1/11). Pētījuma protokols ir reģistrēts starptautiskā datu bāzē „clinicaltrials.gov” (NCT02047994).

2. METODIKA UN MATERIĀLI

2.1 Pētījuma dizains

Darbs ir šķērsriezuma pētījums kurā ir izmantoti sākotnējie GISTAR pētījuma dati, kas savākti no 2016. gada 13.martam līdz 2017. gada 28. februārim.

2.2 Dalībnieki

Pētījumā iesaistīti GISTAR dalībnieki, iedzīvotāji no Latvijas reģioniem, t.sk. lauku rajoniem un reģionālām pilsētām. Tika uzaicināti iesaistīties iedzīvotāji bez slimību trauksmes simptomiem, kas bija motivēti un vēlējas līdzdarboties pētījumā. Pētījums tika veikts GISTAR reģionālos centros ar pašvaldības un vietējo slimnīcu atbalstu.

Pētījumā iesaistītie dalībnieki tika intervēti, izmantojot izstrādātu standarta aptaujas anketu. Jautājumi ietvēra respondentu personīgos un sociāli-demogrāfiskos datus, nodarbinātības un ienākumu datus, alkohola un tabakas lietošanas paradumus, respondenta un viņa ģimenes slimību vēsturi. Aptaujas anketas jautājumi tika izstrādāti, balstoties uz Eiropas Sociālais fonda projekta sijāšanas pētījumu rezultātiem, kā arī ņemot vērā starptautisko sijāšanas vadlīniju rekomendācijas (www.gistar.eu).

No kopējām 1180 aptaujātām personām, tika atlasīti 588 pētījuma dalībnieki, kuri atbildēja uz aptaujas anketu, nodeva asins paraugu HP antivielu noteikšanai un kuriem tika veikts ¹³C urīnvielas elptests.

2.3 Laboratorijas metodes un testu rezultātu novērtējums

Izmantotas metodes, kuras tiek realizētas un ieteiktas izmantošanai augsta kuņģa saslīmšanas riska teritorijās, atbilstoši starptautiskām vadlīnijām (Dinis-Ribeiro et al., 2012; Fock et al., 2009; Malfertheiner et al., 2012; Segnan et al., 2010).

2.4 ¹³C urīnvielas elptests

Elptesta laikā tika izmantots infrasarkanais izotopu analizators (*Infra Red Isotope Analyzer, IRIS*), kas kvantificē izelpā esošo iezīmēto oglekļa dioksīda oglekļa izotopu ¹³C un koncentrāciju un salīdzina to daudzumu attiecību ar stabilu, zināmu izotopu standartu. Mērījumi tiek veikti uz izelpas paraugiem, kas uzglabāti izelpas 2 savācējmaisos. Respondents savu normālo izelpu iepūš 1. savācējmaisā, to aizkorķē. Uzreiz pēc tam respondents izdzer 180ml apelsīnu sulā izšķīdinātu iezīmēto urīnvielu,

kuras oglekļa atoms aizstāts ar neradioaktīvu ^{13}C izotopu. Pēc 30 minūtēm respondents atkārtoti iepūš jaunā 2. savācējmaisā un to aizkorķē. Baktērija HP izdala enzīmu ureāzi, kas pārstrādā šo iezīmēto urīnvielu amonjakā un oglekļa dioksīdā (CO_2). ^{13}C izotops, nu jau $^{13}\text{CO}_2$ formā, tiek absorbēts asinīs, transportēts uz plaušām un izvadīts kopā ar izelpu, ko ievāc savācējmaisos analizēm. Palielināts $^{13}\text{CO}_2$ daudzums izelpā ir pārliecinošs pierādījums HP klātbūtnei respondenta kuņģī. Ja kuņģī nav HP tad norītā urīnviela tiek absorbēta un izvadīta no organisma ar urīnu. Pievieno katra respondenta abus izelpas savācējmaisus jebkurām divām blakus esošām aparāta metāla gaisa ievades trubām un veic izelpotā $^{13}\text{CO}_2$ daudzums mērījumu. Tests rezultāts uzskatāms par pozitīvu, ja beigu urīnvielas hidrolīzes aktivitāte (microg/minūtē) 2. savācējmaisā, salīdzinot ar 1. savācējmaisā, pārsniedz pieņemto robežvērtību 4.0 ‰ (Leja et al., 2017).

2.5 Seroloģijas tests

Seroloģiskai HP IgG antivielu noteikšanai no asins parauga, tika izmantots Eiken Chemical Co (Tokija, Japāna) lateksa aglutinācijas testu-sistēma. Šī metode ir optiska mērīšanas metode, izmantojot lateksa aglutinācijas reakciju un automatizētu analizatoru. Lateksa reaģents ir sagatavots, sasaistot HP antigēnus ar lateksa virsmas daļiņām. Kad šis reaģents tiek sajaukts ar paraugu, HP antigēni, kuri ir ieslēgti uz lateksa daļiņas reaģē ar HP antivielu paraugā un rodas aglutinācija. Paraugš tiek ievietots automatizētu analizatorā, kur tiek mērīts šīs reakcijas izmaiņas, pieaugoša dullkainība, pieaugot proporcionāli augstākai HP antivielu koncentrācijai paraugā HP antivielas daudzums paraugā tiek konstatēts un nolasīts no automatizētā analizatora. Tests rezultāts uzskatāms par pozitīvu, ja $\text{IgG} \geq 10 \text{ U/mL}$ (www.eiken.co.jp).

2.6 Statistiskā analīze

Aprakstošā statistika tika izrēķināta visiem pētījuma datiem: kvantitatīviem un ordināliem mainīgiem (piemērām, izglītības līmenis un ienākumu līmenis) tika izrēķināts procenta skaitlis no visas izlases; nepārtrauktiem mainīgiem (piemērām, vecums) tika izrēķināts vidējais un standartnovirze vai mediāna (atkarība no mainīga sadalījuma). Viendimensiju analīze veikta, izmantojot Hī kvadrāta (χ^2) testu, kvalitatīvu neatkarīgu mainīgu gadījumā, un t-tests gadījumā ja nepārtraukts neatkarīgais mainīgais. Testu rezultāti (pozitīvs/negatīvs) salīdzināti, izmantojot Hī kvadrāta (χ^2)

testu. Uzticamība izrēķināta, izmantojot Kohena Kappa koeficientu. Daudzdimensiju analīze veikta, izmantojot bināro loģistisko regresiju, kurā iekļauti neatkarīgie mainīgie, statistiski nozīmīgi atkarīgie mainīgie un mainīgiem, kuriem ir zināms klīniskais svarīgums. Par statistiski nozīmīgu rezultātu uzskatīja $p < 0.05$. Statistiskai analīzei tika izmantotas datorprogrammas Microsoft Office 365 Excel 2016 (Microsoft Corp., 2017) un IBM SPSS Statistics 22.0 versija (IBM Corp., 2013).

3. REZULTĀTI

3.1 Sociālie un demogrāfiskie rādītāji

Pētāmā dalībnieku izlase sastāvēja no 558 personām: no tiem lielāka daļa (69.9%) bija sievietes. Dalībnieku vecumu amplitūda bija no 40 līdz 64 gadiem (vecuma mediāna – 51.00). Lielākai daļai no izlases bija – precēti cilvēki vai dzīvo civillaulībā. Lielākai daļai bija profesionāli tehniskā izglītība. Lielākā daļa dalībnieku norādījuši, ka ir nodarbināti vai pašnodarbināti. Vidējais ienākumu līmenis aptaujas dalībniekiem bija no €100 līdz €250 un no €250 līdz €500 (Tabula 2).

Tabula 2. Dalībnieku izlases sociālie un demogrāfiskie dati

Mainīgais	Kopējais skaits N = 588
Vidējais vecums gados ± standartnovirze	51.41 ± 6.66
Sievietes N (%)	390 (69.9)
Ģimenes stāvoklis, N (%)	
Nevēlos atbildēt	4 (0.3)
Precējies/-usies vai dzīvo civillaulībā	390 (69.9)
Šķīries/-usies vai atraitnis/-e	122 (21.9)
Neprecējies/-usies	42 (7.5)
Izglītības līmenis, N (%)	
Pamatskolas izglītība	24 (4.3)
Vispārējā vidējā izglītība	95 (17.0)
Profesionāli tehniskā izglītība	247 (44.3)
Augstākā izglītība (profesionālā, bakalaurs, maģistrs vai doktors);	192 (34.4)
Nodarbinātība, N (%)	
Bezdarbnieks/-ce	29 (5.2)
Nodarbināts/-a vai pašnodarbināts/-a	500 (89.6)
Pensionārs/-e (nestrādājošs/-a)	18 (3.2)
Invalīds/-e (nestrādājošs/-a)	11 (2.0)
Vidējais ienākumu līmenis, N (%)	
Bezdarbnieks/-ce	14 (2.5)
Mazāk par €100	21 (3.8)
No €100 līdz €250	134 (24.0)
No €250 līdz €500	263 (47.1)
No €500 līdz €1000	98 (17.6)
Vairāk nekā €1000	13 (2.3)
Nevēlos atbildēt	15 (2.7)
Pēdējo reizi smēķējis, N (%)	
Nesmēķētājs/-a	323 (57.9)
Šodien vai vakar	104 (18.6)
Pirms 2-30 dienām	16 (2.9)
Pirms 1-6 mēnešiem	3 (0.5)
Pirms 6-12 mēnešiem	6 (1.1)
Pirms 1-5 gadiem	22 (3.9)
Pirms 5-10 gadiem	27 (4.8)
Pirms vairāk nekā 10 gadiem	57 (10.2)

3.2 Seroloģijas testa rezultāti un sociāli-demogrāfiskie dati

Pētāmo dalībnieku kopā, kurai tika veikts seroloģijas tests pozitīvs tests ir konstatēts 290 (52.0%) gadījumos un negatīvs tests 268 (48.0%) gadījumos. Nav nozīmīgas atšķirības sociāli-demogrāfiskos parametros starp respondentiem ar pozitīvu un negatīvu seroloģijas testu (Tabula 3).

Tabula 3. Atšķirība sociāli-demogrāfiskos parametros starp dalībniekiem ar pozitīvu un negatīvu seroloģisko testa rezultātu

Mainīgais	Pozitīvs, N = 290	Negatīvs, N = 268	t / χ^2	p
Vecums gados, (vidējais \pm standartnovirze)*	51.88 \pm 6.53	50.91 \pm 6.79	-1.71	0.09
Sievietes (N, %)	201 (69.3)	189 (70.5)	0.10	0.76
Ģimenes stāvoklis, (N, %)**				
Nevēlos atbildēt	4 (1.4)	0 (0.0)		
Precējies/-usies vai dzīvo civillaulībā	207 (71.4)	183 (68.3)	4.57	0.10
Šķīries/-usies vai atraitnis/-e	62 (21.4)	60 (22.4)		
Neprecējies/-usies	17 (5.9)	25 (9.3)		
Izglītības līmenis, (N, %)**				
Pamatskolas izglītība	15 (5.2)	9 (3.4)		
Vispārējā vidējā izglītība	50 (17.2)	45 (16.8)	5.19	0.16
Profesionāli tehniskā izglītība	137(47.2)	110 (41.0)		
Augstākā izglītība (profesionālā, bakalaura, maģistrs vai doktors);	88 (30.3)	104 (38.8)		
Nodarbinātība, (N, %)**				
Bezdarbnieks/-ce	11 (3.8)	18 (6.7)		
Nodarbināts/-a vai pašnodarbināts/-a	266 (91.7)	234 (87.3)	4.57	0.36
Pensionārs/-e (nestrādājošs/-a)	8 (2.8)	10 (3.7)		
Invalīds/-e (nestrādājošs/-a)	5 (1.7)	6 (2.2)		
Vidējie ienākumi līmenis, (N, %)**				
Bezdarbnieks/-ce	7 (2.4)	7 (2.6)		
Mazāk par €100	10 (3.4)	11 (4.1)		
No €100 līdz €250	68 (23.4)	66 (24.6)	1.87	0.94
No €250 līdz €500	137 (47.2)	126 (47.0)		
No €500 līdz €1000	51 (17.6)	47 (17.5)		
Vairāk nekā €1000	49 (3.1)	4 (1.5)		
Nevēlos atbildēt	8 (2.8)	7 (2.6)		
Pēdējo reizi smēķējis, (N, %)**				
Nesmēķētājs/-a	157 (54.1)	166 (61.9)		
Šodien vai vakar	57 (19.7)	47 (17.5)		
Pirms 2-30 dienām	9 (3.1)	7 (2.6)		
Pirms 1-6 mēnešiem	2 (0.7)	1 (0.4)	7.98	0.34
Pirms 6-12 mēnešiem	3 (1.0)	3 (1.1)		
Pirms 1-5 gadiem	17 (5.9)	5 (1.9)		
Pirms 5-10 gadiem	15 (5.2)	12 (4.5)		
Pirms vairāk nekā 10 gadiem	30 (10.3)	27 (10.1)		

* analīze veikta izmantojot t-testu;

** analīze veikta izmantojot χ^2 testu;

3.3 ¹³C urīnvielas elptestu rezultāti un sociāli-demogrāfiskie dati

Pētāmo dalībnieku kopā, kurai tika veikts ¹³C urīnvielas elptests tests konstatēts pozitīvs tests 266 (47,7%) un negatīvs tests 292 (52,3%) no dalībniekiem. Dalībnieki ar pozitīvu un negatīvu rezultātu ir atšķirīgi ar smēķēšanas statusu – vairāk smēķētāju grupā ar pozitīvu ¹³C urīnvielas elptesta rezultātu, nekā ar negatīvu rezultātu, $p = 0,02$. Pārējie sociāli-demogrāfiskie mainīgie neatšķirās dalībniekiem ar pozitīvu un negatīvu ¹³C urīnvielas elptesta rezultātu (Tabula 4).

Tabula 4. Atšķirība sociāli-demogrāfiskos parametros starp dalībniekiem ar pozitīvi un negatīvo ¹³C urīnvielas elptestu rezultātu

Mainīgais	Pozitīvs, N = 266	Negatīvs, N = 292	t / χ^2	P
Vecums gados, (vidējais \pm standartnovirze)*	51.48 \pm 6.65	51.35 \pm 6.68	0.23	0.82
Sievietes (N, %)	189 (68.0)	209 (71.6)	0.82	0.37
Ģimenes stāvoklis (N, %)**				
Nevēlos atbildēt	3 (1.1)	1 (0.3)		
Precējies/-usies vai dzīvo civillaulībā	185 (69.5)	205 (70.2)	1.34	0.72
Šķīries/-usies vai atraitnis/-e	57 (21.4)	65 (22.3)		
Neprecējies/-usies	21 (7.9)	21 (7.2)		
Izglītības līmenis (N, %)**				
Pamatskolas izglītība	11 (4.1)	13 (4.5)		
Vispārējā vidējā izglītība	47 (17.7)	48 (16.4)	3.16	0.37
Profesionāli tehniskā izglītība	126 (47.4)	121 (41.4)		
Augstākā izglītība (profesionālā, bakalaurs, maģistrs vai doktors);	82 (30.8)	110 (37.7)		
Nodarbinātība (N, %)**				
Bezdarbnieks/-ce	15 (5.6)	14 (4.8)		
Nodarbināts/-a vai pašnodarbināts/-a	237 (89.1)	263 (90.1)	3.34	0.34
Pensionārs/-e (nestrādājošs/-a)	11 (4.1)	7 (2.4)		
Invalīds/-e (nestrādājošs/-a)	3 (1.1)	8 (2.7)		
Vidējie ienākumi līmenis (N, %)**				
Bezdarbnieks/-ce	5 (1.9)	9 (3.1)		
Mazāk par €100	9 (3.4)	12 (4.1)		
No €100 līdz €250	64 (24.1)	70 (24.0)	5.97	0.43
No €250 līdz €500	127 (47.7)	136 (46.6)		
No €500 līdz €1000	45 (16.9)	53 (18.2)		
Vairāk nekā €1000	10 (3.8)	3 (1.0)		
Nevēlos atbildēt	6 (2.3)	9 (3.1)		
Pēdējo reizi smēķējis (N, %)**				
Nesmēķētājs/-a	135 (50.8)	188 (64.4)		
Šodien vai vakar	57 (21.4)	47 (16.1)		
Pirms 2-30 dienām	7 (2.6)	9 (3.1)		
Pirms 1-6 mēnešiem	2 (0.8)	1 (0.3)	16.09	0.02
Pirms 6-12 mēnešiem	3 (1.1)	3 (1.0)		
Pirms 1-5 gadiem	17 (6.4)	5 (1.7)		
Pirms 5-10 gadiem	14 (5.3)	13 (4.5)		
Pirms vairāk nekā 10 gadiem	31 (11.7)	26 (8.9)		

* analīze veikta izmantojot t-testu;

** analīze veikta izmantojot t / χ^2 testu;

3.4 ¹³C urīnvielas elptesta un seroloģijas testa rezultātu salīdzinājums

¹³C urīnvielas elptests un seroloģijas testa rezultāti nozīmīgi atšķiras salīdzinot ar Hī kvadrāta analīzi (Tabula 5). Testu uzticamība salīdzinot seroloģisko testu un urīnvielas elptestu ir mērena, bet statistiski nozīmīga (Kohena Kappa koeficients = 0.66, $p < 0.01$).

Tabula 5. Veikto elptesta un seroloģijas testa rezultātu salīdzinājums

		Seroloģijas tests		χ^2	p
		Negatīvs	Pozitīvs		
¹³ C urīnvielas elptests	Negatīvs	233 (41.8%)	59 (10.6%)	247.62	< 0.01
	Pozitīvs	35 (6.3%)	231 (41.4%)		

3.5 Daudzdimensiju salīdzinājumu analīze

Salīdzinot vairākus loģistikas regresijas modeļus, saistībā ar ¹³C urīnvielas elptests un ar seroloģisko testu, neviena no kovariatātēm neuzrāda statistiski ticamību - 5% ticamības līmenī (Tabula 6). Mainīgais "Dzimums" saistībā ar seroloģisko testu uzrāda nozīmību 0.06 statistiskā ticamība līmeni, parādot 1.71 reizes lielāku varbūtību vīriešiem sasniegt pozitīvu rezultātu. Modelis būvēts ar seroloģisko testa rezultātu kā atkarīgo mainīgu ir labāks nekā modelis būvēts ar ¹³C urīnvielas elptesta rezultātu kā atkarīgo mainīgu (-2 Log Likelihood 314.5 pret 319.6). Lai gan abi testu modeļi uzrāda nelielu procentuālu daļu izmaiņas rezultātos, seroloģiskais tests izskaidro 4.4% no izmaiņām, bet ¹³C urīnvielas elptesta modelis izskaidro 1.7% no izmaiņām (Koriģētais R² 0.044 un 0.017).

Tabula 6. Daudzdimensiju salīdzinājumu analizēs rezultāti.

Mainīgais	¹³ C urīnvielas elptests				Seroloģijas tests			
	B	SE	Sig	Exp (B)	B	SE	Sig	Exp (B)
Vecums (gados)	0.00	0.02	1.00	1.00	0.03	0.02	0.24	1.03
Dzimums (vīrieši)	0.28	0.28	0.32	1.37	0.54	0.29	0.06	1.71
Ģimenes stāvoklis	0.19	0.23	0.40	1.21	-0.27	0.22	0.27	0.76
Izglītības līmenis	-0.14	0.17	0.93	0.99	-0.15	0.17	0.39	0.87
Nodarbinātība	-0.29	0.35	0.41	0.75	-0.51	0.38	0.17	0.60
Vidējais ienākuma līmenis	0.03	0.13	0.81	1.032	0.09	0.14	0.52	1.09
Smēķēšana	-0.01	1.36	0.99	0.99	0.01	0.05	0.86	1.01

DISKUSIJA

Elptestu un seroloģijas testu rezultātu uzticamība ir mērena, bet statistiski atšķiras. No sociāli-demogrāfiskiem parametriem ^{13}C urīnvielas elptests parādīja atšķirību starp smēķētājiem un nesmēķētājiem - ir vairāk smēķētāju grupā ar pozitīvu elptesta rezultātu, nekā ar negatīvu, bet šī atšķirība netika novērota daudzdimensiju analizē. Ņemot vērā sociāli-demogrāfiskos faktorus, lielāka iespēja inficēties ar HP bija vīriešiem.

Prezentētā pētījumā divu HP novērtēšanas metožu – ^{13}C urīnvielas elptests un seroloģija testa – rezultāti nozīmīgi atšķīrās un to savstarpēja uzticamība ir vidēja, bet nozīmīga. Diemžēl, neviens no šiem testiem nav atzīts pasaulē par “zelta standartu”, tādēļ nevar uzskatīt kādu no testiem par labāku (Chey et al., 2007). Māstrihtas vadlīnijās aprakstīts, ka galvenā neinvazīvā HP diagnostikas metode ir urīnvielas elptests (Malfertheiner et al., 2012; Malfertheiner et al., 2017). Urīnvielas elptests identificē aktīvu HP infekciju. Tai ir augsta pozitīva paredzamā vērtība (PPV) un negatīvā paredzamā vērtība (NPV), kas ir neatkarīga no HP izplatības. Metode ir lietderīga pirms un pēc HP terapijas. Seroloģiskā izmeklēšanas metode ir lēta metode, plaši pieejama ar labu NPV, bet PPV ir atkarīga no HP izplatības. Metode nav ieteicama pēc HP terapijas (Chey et al., 2007).

Garza-Gonzalez pētījumā, kurš bija veikts Itālijā pierādīja, ka gados vecākiem pētījuma dalībniekiem virs 65 gadiem, veiktais ^{13}C urīnvielas elptests uzrādīja augstu jutību, specifiskumu ar diagnostisko precizitāti - 97.9%. Savukārt, seroloģijas tests uzrādīja ievērojami zemāku jutību un specifiskumu ar diagnostisko precizitāti - 67.0%. Pētījuma autors ^{13}C urīnvielas elptestu uzskatīta par klīniski noderīgu, neinvazīvu testu HP infekcijas diagnostikā vecākiem indivīdiem (Garza-Gonzalez et al., 2014). Šo pētījumu rezultāti nesakrīt ar rezultātiem iegūtiem prezentētajā pētījumā, jo būtiska atšķirība ir pētījuma dalībnieku vecums pacientu vecums no 40 līdz 64 gadiem.

Pētījumā, kas tika veikts 2010.gadā Turcijā, 96 no 154 pacientiem, kas piedalījās pētījumā, tika konstatēts pozitīvs ^{13}C urīnvielas elptests, un 83 (86%) no tiem bija arī pozitīvs seroloģijas tests. Salīdzinot abus testus, statistikas korelācija bija $p < 0.01$ (Karsligil et al., 2010). Šī pētījumu rezultāti līdzinās ar prezentētā pētījuma iegūtajiem rezultātiem. Turcijas pētījumā seroloģijas testa metodē tika diagnosticētas imūnglobulīns A antivielas, kuras norāda uz lokālu iekaisuma reakciju kuņģa gļotādā un pasargā to no HP adhēzijas pie epitēlija. Prezentētāja pētījuma tika diagnosticētas

IgG antivielas, kas veicina imunoloģiskās reakcijas komplimenta aktivizāciju (Versalovic, 2003).

Prezentētajā pētījumā viendimensijas analīzē netika iegūta būtiska atšķirība HP infekcijas izplatībai saistībā ar dzimumu. Līdzīgi novērojumi tiek aprakstīti arī Tarkhashvili vadītajā pētījumā par HP infekcija izplatību pacientiem Gruzijā (Tarkhashvili et al., 2009).

Ņemot vērā sociāli-demogrāfiskos faktorus, daudzdimensiju analīzē lielāka iespēja saslimst ar HP bija vīriešiem. Lai gan rezultāts nebija nozīmīgs 0.05 nozīmīguma līmenī ($p = 0.06$), tas varētu būt saistīts ar mazo izlases apjomu. Iespējams, ka lielāka izlase varētu risināt šo problēmu. Līdzīgie rezultāti bija iegūti Navinchandra pētījumā kur novēroja augstāku HP infekcijas izplatību vīriešiem - 63.04% (Navinchandra et al., 2012). Jāatzīmē, ka Navinchandra pētījuma dalībnieku vidējais vecums bija no 20 līdz 40 gadiem, salīdzinot ar šo pētījumu, kurā tika iekļauti pacienti vecumā no 40 līdz 64 gadiem.

Prezentētajā pētījumā netika iegūtas atšķirības sociāli-demogrāfiskos parametros pacientiem ar pozitīvo un negatīvo HP rezultātu. Vienīga atšķirība bija ^{13}C urīnvielas elptestā, kurā starp dalībniekiem ar pozitīvu rezultātu bija vairāk smēķētāju, nekā dalībniekiem ar negatīvu rezultātu ($p = 0.02$).

Pētījumos, kuri veikti Saūda Arābijā un Turcijā secināts, ka regulāriem smēķētājiem ir lielāks risks iegūt HP infekciju (Hanafi and Mohamed, 2013; Ozaydin, et al., 2013). Šie dati neapstiprinājās seroloģijas testā, kurā smēķētāju un nesmēķētāju procents bija līdzīgs pozitīva un negatīva HP grupā. Iespējams, ka smēķēšana var ietekmēt elptesta rezultātus, tādēļ nevar izslēgt, ka smēķētājiem tiek iegūti viltus pozitīvi rezultāti. Tas varētu būt elptesta plašas izmantošanas ierobežojums.

Latvijā 2015. gadā ir reģistrētas klīniskās vadlīnijas “Kuņģa vēža (C16) diagnostika, stadijas noteikšana, ārstēšana un novērošana” kurās HP ir minēts kā kuņģa vēža riska faktors Nr.1 (www.vmd.gov.lv). Latvijā nav sijāšanas metodes HP diagnostikai. GISTAR pētījums ir vērsts uz HP diagnostikai piemērotas metodes izvērtēšanu. Pētījums parāda, ka gan seroloģijas tests, gan ^{13}C urīnvielas elptests var tikt izmantoti sijāšanai, jo rezultāti sakrīta uz 66%. Ņemot vērā to, ka urīnvielas elptests ir neinvazīvs un līdz ar to arī vieglāk izpildāms, var ieteikt šo testu izmantošanai lielās populācijās. Tā kā ir iespēja iegūt viltus pozitīvu rezultātu smēķētājiem, tas varētu būt

uzskatāms ka testa ierobežojums. Ja ^{13}C urīnvielas elptests tiktu atzīts kā galvenā sijāšanas metode, ir jāpievērš uzmanība atturībai no smēķēšanas pirms testa veikšanas.

Prezentētā pētījuma precizitāti ierobežo nepietiekamais dalībnieku skaits. No 1180 pētījumā iesaistītajiem dalībniekiem, kuri atbildēja uz detalizētiem aptaujas anketas jautājumiem, tika atlasīti 588 dalībnieki, kuri nodeva asins paraugu HP antivielu noteikšanai un kuriem tika veikts ^{13}C urīnvielas elptests. 2017.gada aprīlī Latvijas plašsaziņas līdzekļos (Latvijas Televīzija 1 un Latvijas Radio 1) izskanēja informācija iedzīvotājiem Latgales reģionā par GISTAR pētījumu, kas varētu palīdzēt iesaistīt un atlasīt jaunus dalībniekus. Iespējams nepieciešams atkārtoti informēt un aicināt ģimenes ārstus iesaistīt pētījumā atbilstošus dalībniekus no saviem pacientu reģistriem (www.gisatr.eu).

SECINĀJUMI

- ^{13}C urīnvielas elptesta un seroloģijas testa rezultātu uzticamība ir mērena, bet statistiski atšķiras.
- No sociāli-demogrāfiskiem parametriem ^{13}C urīnvielas elptests parādīja atšķirību starp smēķētājiem un nesmēķētājiem - ir vairāk smēķētāju grupā ar pozitīvu, nekā ar negatīvu ^{13}C urīnvielas elptesta rezultātu, bet šī atšķirība netika novērota daudzdimensiju analīzē.
- Ņemot vērā sociāli-demogrāfiskos faktoros, daudzdimensiju analīzē novērota lielāka iespēja inficēties ar HP bija vīriešiem.

PATEICĪBAS

Vēlos izteikt lielu paldies Dr. epid., asoc. prof. Lilianai Civjānei, par palīdzību diplomdarba tēmas izvēlē un darba tapšanā. Vēlos izteikt pateicību Dr. med., prof. M. Lejam par iespēju apstrādāt „GISTAR” pētījuma ietvaros savāktus datus, un Inesei Polakai par palīdzību statistikas analīzē.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Amieva, M. R. and E. M. El-Omar (2008). "Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection." Gastroenterology **134**(1): 306-323.
2. Chey, W. D., et al. (2007). "American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection." Am J Gastroenterol **102**(8): 1808-1825.
3. Daugule, I. (2007). DOCTUS. "*Helicobacter pylori* – mijiedarbība ar cilvēku." Resurss pieejams internetā: <http://www.doctus.lv/2007/3/helicobacter-pylori-mijiedarbiba-ar-cilveku>
4. den Hollander, W. J., et al. (2013). "Ethnicity is a strong predictor for *Helicobacter pylori* infection in young women in a multi-ethnic European city." Journal of gastroenterology and hepatology **28**(11)
5. Dinis-Ribeiro, M., et al. (2012). "Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED)." Endoscopy **44**(1): 74-94.
6. Dinis-Ribeiro, M., et al. (2012). "Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED)." Virchows Arch **460**(1): 19-46.
7. Eiken Chemical Co. LZ H.pylori Antibody., V-IY05. Resurss pieejams internetā: [http://www.eiken.co.jp/en/product/others/pdf/380240A_LZ-Hp%20Reag\(V-IY05\).pdf](http://www.eiken.co.jp/en/product/others/pdf/380240A_LZ-Hp%20Reag(V-IY05).pdf)
8. El-Zimaity, H., et al. (2013). "Gastric biopsies: the gap between evidence-based medicine and daily practice in the management of gastric *Helicobacter pylori* infection." Can J Gastroenterol **27**(10): e25-30.
9. Epplein, M., et al. (2011). "*Helicobacter pylori* prevalence and circulating micronutrient levels in a low-income United States population." Cancer Prev Res (Phila) **4**(6): 871-878.
10. Eusebi, L. H., et al. (2014). "Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection." Helicobacter **19** (1): 1-5.
11. Fock, K. M., et al. (2009). "Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection." Journal of gastroenterology and hepatology **24**(10): 1587-1600.
12. Garza-Gonzalez, E., et al. (2014). "A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication." World J Gastroenterol **20**(6): 1438-1449.

13. Gisbert, J. P. and J. M. Pajares (2004). "Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection -- a critical review." Aliment Pharmacol Ther **20**(10): 1001-1017.
14. GISTAR. Gastric cancer prevention study by predicting atrophic gastritis / kuņģa – zarnu trakta audzēju novēršanas pētījums, agrīni atklājot atrofisku gastrītu un resnās un taisnās zarnas bojājumus (2012). GISTAR. Informatīvie matreāli. Resurss pieejams internetā: <https://www.gistar.eu/lv-lv/informationmaterials.aspx>
15. Graham, D. Y., et al. (1987). "Campylobacter pylori detected noninvasively by the 13C-urea breath test." Lancet **1**(8543): 1174-1177.
16. Hanafi, M. I. and A. M. Mohamed (2013). "Helicobacter pylori infection: seroprevalence and predictors among healthy individuals in Al Madinah, Saudi Arabia." J Egypt Public Health Assoc **88**(1): 40-45.
17. Hatakeyama, M. (2006). "Helicobacter pylori CagA - a bacterial intruder conspiring gastric carcinogenesis." Int J Cancer **119**(6): 1217-1223.
18. Hirschl, A. M. and A. Makristathis (2007). "Methods to Detect Helicobacter pylori: From Culture to Molecular Biology." Helicobacter **12**: 6-11.
19. Ho, B. and B. J. Marshall (2000). "Accurate Diagnosis of Helicobacter pylori: Serologic Testing." Gastroenterology Clinics of North America **29**(4): 853-862.
20. IARC (1994). "Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994." IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum **61**: 1-241.
21. IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.
22. Yamaoka, Y. and D. Y. Graham (2014). "Helicobacter pylori virulence and cancer pathogenesis." Future Oncol **10**(8): 1487-1500.
23. Karsligil, T., et al. (2010). "Urea Breath Test and Specific IgA in Helicobacter Pylori Infection." Nobel medicus **6**: 46-50.
24. Kusters, J. G., et al. (2006). "Pathogenesis of Helicobacter pylori infection." Clin Microbiol Rev **19**(3): 449-490.
25. Leja, M., et al. (2012). "Prevalence of Helicobacter pylori infection and atrophic gastritis in Latvia." European Journal of Gastroenterology & Hepatology **24**(12): 1410-1417.
26. Leja, M., et al. (2017). "Multicentric randomized study of H. pylori eradication and pepsinogen testing for prevention of gastric cancer mortality: the GISTAR study." The BMJ.
27. Lejnīeks A. (2012). Klīniskā medicīna 1. grāmata. Rīga, Medicīnas apgāds, 373-380.
28. Leunk, R. D., et al. (1988). "Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of Campylobacter pylori." J Med Microbiol **26**(2): 93-99.

29. Lim, S. H., et al. (2013). "Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Korea: nationwide multicenter study over 13 years." BMC Gastroenterol **13**: 104.
30. Lopes, D., et al. (2014). "Eradication of *Helicobacter pylori*: Past, present and future." J Control Release **189**: 169-186.
31. Malfertheiner, P., et al. (2012). "Management of *Helicobacter pylori* infection- the Maastricht IV/ Florence Consensus Report." Gut **61**(5): 646-664.
32. Malfertheiner, P., et al. (2017). "Management of *Helicobacter pylori* infection- the Maastricht V/Florence Consensus Report." Gut **66**(1): 6-30.
33. Microsoft Corp. Released (2013). Microsoft Office 365, Excel 2016, Version 1702, Washington, D.C: Microsoft Corp.
34. Miklós, B. (2014). Helicobacter Pylori : A Worldwide Perspective 2014. Oak Park, IL, Bentham Science Publishers.
35. Navinchandra, M.K., et al. (2012). "Comparative evaluation of the diagnostic tests for *helicobacter pylori* and dietary influence for its acquisition in dyspeptic patients: a rural hospital based study in central india." Journal of Clinical and Diagnostic Research.
36. Osaki, T., et al. (2008). "Urease-positive bacteria in the stomach induce a false-positive reaction in a urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection." J Med Microbiol **57**(Pt 7): 814-819.
37. Owen, R. J. (2002). "Molecular testing for antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*." Gut **50**(3): 285-289.
38. Ozaydin, N., et al. (2013). "Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the (1)(3)C-Urea breath test." BMC Public Health **13**: 1215.
39. Pathak, C. M., et al. (2005). "Changes in gastric environment with test meals affect the performance of 14C-urea breath test." J Gastroenterol Hepatol **20**(8): 1260-1265.
40. Peek, R. M., and J. E. Crabtree (2006). "Helicobacter infection and gastric neoplasia." J Pathol **208**(2): 233-248.
41. Perez-Perez, G. I. (2000). "Accurate Diagnosis of *Helicobacter Pylori*: Culture, Including Transport." Gastroenterology Clinics of North America **29**(4): 879-884.
42. Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas. Latvijas Onkoloģijas centrs Vadlīniju izstrādes darba grupa. (2014). Kungā vēža (C16) diagnostika, stadijas noteikšana, ārstēšana un novērošana. Resurss piejams internetā: <http://www.vmnvd.gov.lv/lv/420-kliniskas-vadlinijas/clinisko-vadliniju-datu-baze/registretas-2015gada/kunga-veza-c16-diagnostika-stadijas-noteiksana-arstesana-un-noverosana>
43. Ramis, I. B., et al. (2012). "Evaluation of diagnostic methods for the detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens of dyspeptic patients." Brazilian Journal of Microbiology **43**: 903-908.

44. Schmilovitz-Weiss, H., et al. (2012). "Applicability of a short/rapid 13C-urea breath test for Helicobacter pylori: retrospective multicenter chart review study." BMC Gastroenterol **12**: 8.
45. Segnan, N., et al. (2010). European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis, Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg. Resurss pieejams internetā: http://bookshop.europa.eu/is-bin/INTERSHOP.enfinity/WFS/EU-Bookshop-Site/en_GB/-/EUR/ViewPublication-Start?PublicationKey=ND3210390.
46. Selgrad, M., et al. (2013). "Antibiotic susceptibility of Helicobacter pylori in central Germany and its relationship with the number of eradication therapies." Eur J Gastroenterol Hepatol **25**(11): 1257-1260.
47. Shokrzadeh, L., et al. (2012). "Prevalence of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients in Iran." Gastroenterology Insights **4**(1): 8.
48. Sipponen, P., Graham D. Y. (2007). "Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: Application of plasma biomarkers." Scandinavian Journal of Gastroenterology **42**(1): 2-10.
49. Stolte, M. and Meining A. (2001). "The updated Sydney system: classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment." Can J Gastroenterol **15**(9): 591-598.
50. Sugano, K., et al. (2015). "Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis." Gut **64**(9): 1353-1367.
51. Tarkhashvili, N., et al. (2009). "Helicobacter pylori Infection in Patients Undergoing Upper Endoscopy, Republic of Georgia." Emerging Infectious Diseases **15**(3): 504-505.
52. Tomb, J. F., et al. (1997). "The complete genome sequence of the gastric pathogen Helicobacter pylori." Nature **388**(6642): 539-547.
53. Varis, K., et al. (2000). "Implications of Serum Pepsinogen I in Early Endoscopic Diagnosis of Gastric Cancer and Dysplasia." Scandinavian Journal of Gastroenterology **35**(9): 950-956.
54. Versalovic, J., et al (2003). Manual of clinical microbiology, 8th edition. ASM Press Washington, DC. 915-928.
55. Wroblewski, L. E., et al. (2010). "Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk." Clin Microbiol Rev **23**(4): 713-739.
56. Xu, Z. Q., et al. (2013). "A nanomaterial-based breath test for distinguishing gastric cancer from benign gastric conditions." Br J Cancer **108**(4): 941-950.
57. Zayakin, P., et al. (2013). "Tumor-associated autoantibody signature for the early detection of gastric cancer." Int J Cancer **132**(1): 137-147.
58. Zhang, W., et al. (2014). "An Update on Helicobacter pylori as the Cause of Gastric Cancer." Gastrointest Tumors **1**(3): 155-165.

59. Zhu, Y., et al. (2014). "Risk Factors and Prevalence of Helicobacter pylori Infection in Persistent High Incidence Area of Gastric Carcinoma in Yangzhong City." Gastroenterol Res Pract **2014**: 481365.
60. Zsikla, V., et al. (2006). "Increased rate of Helicobacter pylori infection detected by PCR in biopsies with chronic gastritis." Am J Surg Pathol **30**(2): 242-248.