

УДК 615.47-114:616.3

СИСТЕМА НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗА

А. Б. МАТАНЦЕВ¹, Ю. О. УРАЗБАХТИНА², В. Х. ЯСОВЕЕВ³

¹pontovnet@rambler.ru, ²urjuol@mail.ru, ³yasov@mail.ru

ФГБОУ ВПО «Уфимский государственный авиационный технический университет» (УГАТУ)

Поступила в редакцию 03.12.2013

Аннотация. Описывается принцип функционирования и структуры системы неинвазивной экспресс-диагностики желудочно-кишечного тракта для выявления поражения слизистой оболочки желудка штаммом *Helicobacter Pylori*. Рассмотрены методы повышения точности измерения, в том числе с применением систем компьютерной алгебры.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*; диагностика; погрешность.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) — спиралевидная грамотрицательная бактерия, которая инфицирует различные области желудка и двенадцатиперстной кишки. Многие случаи язв желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритов, дуоденитов, и, возможно, некоторые случаи лимфом желудка и рака желудка этиологически связаны с инфекцией *Helicobacter pylori* [1]. Поэтому весьма актуальным является построение измерительной системы для экспресс-диагностики хеликобактерной инфекции, которая позволит выявлять наличие инфицирования вышеназванной бактерией на ранних стадиях развития заболеваний.

СУЩЕСТВУЮЩИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностика хеликобактерной инфекции обычно производится в два этапа. На первом этапе происходит опрос больного, в ходе которого выявляется наличие жалоб на диспепсию и устанавливаются симптомы диспепсии. На втором этапе выполняются тесты, которые могут помочь подтвердить или опровергнуть факт наличия хеликобактерной инфекции.

Неинвазивные (не требующие эндоскопии) тесты на наличие хеликобактерной инфекции включают в себя определение титра антител в крови к антигенам *H. pylori*, определение наличия антигенов *H. pylori* в кале, а также уреазный дыхательный тест, состоящий в том, что пациент выпивает раствор меченой ¹⁴C- или ¹³C-углеродом (изотопами углерода (т. н. углерода-12; ¹²C-), которые при естественном метаболизме не образуются в организме человека) моче-

вины, которую бактерия расщепляет с образованием меченой, соответственно, ¹⁴C- или ¹³C-двуокиси углерода, которая затем может быть обнаружена в выдыхаемом воздухе при помощи масс-спектрометрии.

Существуют также уреазные дыхательные тесты, основанные на определении концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе. Данные методы предполагают прием пациентом мочевины нормального изотопного состава и последующее измерение концентрации аммиака с помощью газоанализатора с датчиками полупроводникового типа. К достоинствам метода можно отнести невысокую стоимость обследования, скорость получения результатов, высокую чувствительность (96 %), значительно меньшую стоимость оборудования по сравнению с системами, содержащими в своем составе масс-спектрографы.

Однако самым надежным и референсным методом диагностики хеликобактерной инфекции остается биопсия, производимая во время эндоскопического обследования желудка и двенадцатиперстной кишки. Взятую при биопсии ткань слизистой оболочки подвергают быстрому тестированию на наличие уреазы и антигенов хеликобактера, гистологическому исследованию, а также культуральному исследованию с выделением хеликобактера на искусственных питательных средах [2].

Ни один из методов диагностики хеликобактерной инфекции не является полностью достоверным и защищенным от диагностических ошибок и неудач. В частности, результативность биопсии в диагностике хеликобактерной

инфекции зависит от места взятия биоптата, поэтому при эндоскопическом исследовании обязательно взятие биоптатов из разных мест слизистой желудка. Тесты на наличие антител к антигенам хеликобактера имеют чувствительность всего лишь от 76 до 84 %. Некоторые лекарства могут повлиять на активность уреазы, продуцируемой хеликобактером, в результате чего при исследовании уреазной активности при помощи меченой мочевины могут получиться ложноотрицательные результаты.

ОПИСАНИЕ ПРИМЕНЯЕМОГО МЕТОДА

Газоаналитический метод обладает несколькими неоспоримыми преимуществами по сравнению с методами, перечисленными выше. Он неинвазивен, что во много раз снижает требования к стерилизации, а также исключает возможность заражения пациента через медицинский инструмент. Благодаря простоте конструкции устройства и удобству в его обслуживании данный метод позволяет быстро устанавливать прибор в кабинете врача-гастроэнтеролога с минимальными затратами, либо делать прибор мобильным для проведения экспресс-диагностики [3].

Работа прибора основана на факте выделения бактерией в процессе жизнедеятельности уреазы, которая помогает *Helicobacter pylori* нейтрализовать кислоту в желудке.

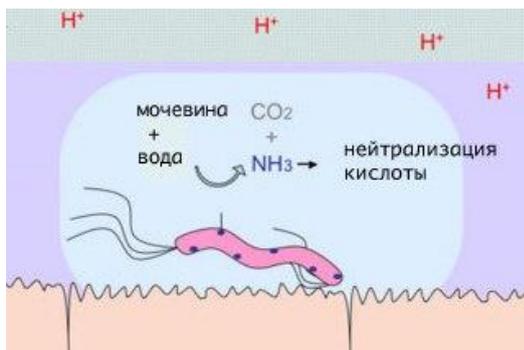


Рис. 1. Нейтрализация кислоты бактерией *H. pylori*

Аммиак, выделяющийся при ферментации мочевины уреазой, смешивается с воздухом и выдыхается пациентом. Концентрация аммиака в выдохе измеряется с помощью полупроводниковых газовых датчиков.

Методика исследования заключается в следующем. Вначале измеряется концентрация аммиака без внешних воздействий. Таким образом, измеряется фоновая концентрация газа в естественных условиях. После этого пациент

принимает раствор мочевины. Повышение концентрации мочевины в желудке приводит к повышению концентрации образующегося аммиака. По истечении нескольких минут концентрация аммиака измеряется повторно. При значительном изменении концентрации газа диагностируется поражение слизистой оболочки желудка штаммом *H. pylori*.

ТЕХНИКА ИЗМЕРЕНИЯ

Предлагаемое нами устройство состоит из трех основных узлов: блока полупроводниковых датчиков, многоканального АЦП и микроконтроллера.



Рис. 2. Структурная схема предлагаемого прибора

В блоке датчиков 1 располагаются несколько полупроводниковых датчиков, чувствительных к разным газам. Показания датчиков фиксируются многоканальным АЦП 2, и затем передаются микроконтроллеру 3. Последний производит анализ полученных данных и корректирует показания основного (имеющего наибольшую чувствительность к аммиаку) датчика.

Процедура анализа состоит из двух этапов [4]. На первом этапе производится «холостая проба» – анализ выдыхаемого пациентом воздуха без каких-либо внешних воздействий на среду желудка. Показания датчиков фиксируются, и принимаются за опорную точку измерения. На втором этапе пациент принимает раствор мочевины, и по истечении 5–7 мин производится повторный замер концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе. Микроконтроллер вычисляет изменение концентрации относительно опорной и на основании этой разности формирует заключение о наличии либо отсутствии инфекции *Helicobacter pylori*.

Одним из основных элементов измерительной системы для экспресс-диагностики хеликобактериоза является полупроводниковый датчик «с нагретым проводником» (hotwire). Большинство полупроводниковых датчиков имеют в своем составе резистивный элемент, сопротивление которого изменяется при воздействии газа, к которому чувствителен датчик. Это позволяет легко получить в качестве выходной величины

напряжение, если применить мостовую схему включения датчика.

Нагретый проводник (обычно изготавливаемый из платины) покрыт полупроводниковым компаундом, поверх которого наносится слой катализатора. При попадании газа на катализатор происходит эндотермическая реакция, вызывающая охлаждение полупроводника, и, следовательно, изменение его сопротивления. Разогрев катализатора ускоряет течение реакции и улучшает чувствительность датчика.

В качестве примера рассмотрим схему включения и характеристики датчика TGS2444 фирмы Figaro. Он предназначен для измерения концентрации аммиака в пределах от 10 до 100 м. д. (миллионных долей). Время реакции датчика на минимальную концентрацию составляет менее 5 мин.

На рис. 3 приведена типовая схема включения датчика.

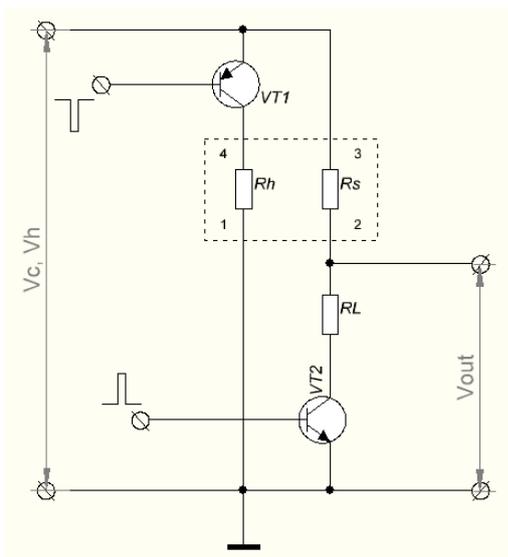


Рис. 3. Типовая схема включения датчика TGS2444

На рис. 3 условно показаны: R_h – эквивалентное сопротивление нагревательного элемента; R_s – эквивалентное сопротивление чувствительного элемента датчика, изменяющееся в зависимости от концентрации газа; R_L – сопротивление нагрузки, образующей с чувствительным элементом датчика резистивный делитель.

Подача напряжения на нагреватель и чувствительный элемент осуществляется транзисторами в импульсном режиме. Этот режим работы необходим для предотвращения миграции материалов нагревателя в материал чувствительного элемента, которая ухудшает характеристики

датчика. Временная диаграмма подачи напряжений на элементы датчика показана на рис. 4.

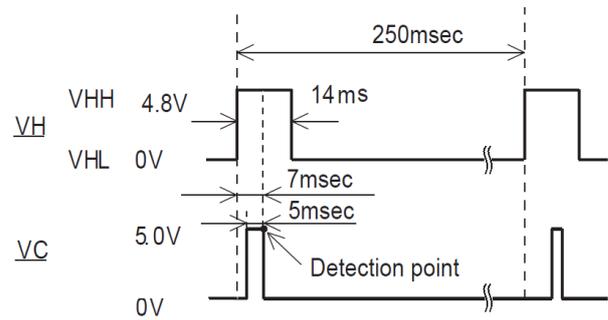


Рис. 4. Временная диаграмма подачи напряжений на датчик TGS2444

Выходной величиной датчика является сопротивление, а характеристика преобразования является отношением сопротивления чувствительного элемента при некоторой концентрации газа к сопротивлению этого же элемента в чистом воздухе, в зависимости от концентрации газа. Вид выходной характеристики датчика приведен на рис. 5.

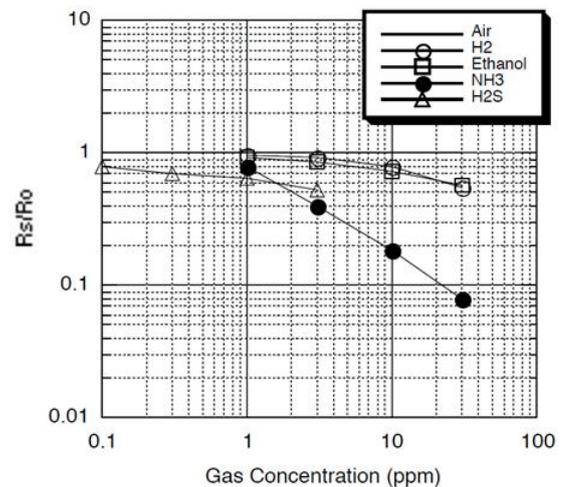


Рис. 5. Выходная характеристика датчика TGS2444

Измерительная схема представляет собой резистивный делитель [7]. Напряжение снимается с сопротивления нагрузки, его величина V_{OUT} равна:

$$V_{OUT} = \frac{V_C \cdot R_L}{R_S + R_L},$$

где R_S – эквивалентное сопротивление чувствительного элемента датчика, изменяющееся в зависимости от концентрации газа; R_L – сопротивление нагрузки, образующей с чувствительным элементом датчика резистивный делитель; V_C – напряжение, подаваемое на чувствительный элемент датчика.

СПОСОБЫ ПОВЫШЕНИЯ ТОЧНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Как видно из рис. 5, датчик чувствителен к нескольким газам. Это явление называется перекрестной чувствительностью (англ. cross-sensitivity), и является одной из серьезных проблем измерения при использовании полупроводниковых датчиков. К сожалению, во многих разработках этому аспекту уделяется недостаточно внимания, хотя влияние газообразных химических веществ на показания прибора особенно актуально в клинических условиях, где часто используют легко испаряющиеся дезинфицирующие вещества.

Кроме того, пары, содержащие, например, соединения хлора, опасны для многих датчиков, поскольку хлор необратимо деактивирует катализатор, которым покрыт чувствительный элемент.

Для уменьшения погрешности измерения предлагается применять несколько датчиков, чувствительных к разным газам. Это позволит корректировать показания системы при воздействии сторонних газов, а также информировать персонал о снижении качества показаний датчиков или выходе их из строя.

Структурная схема измерительного канала с применением нескольких датчиков приведена на рис. 6.

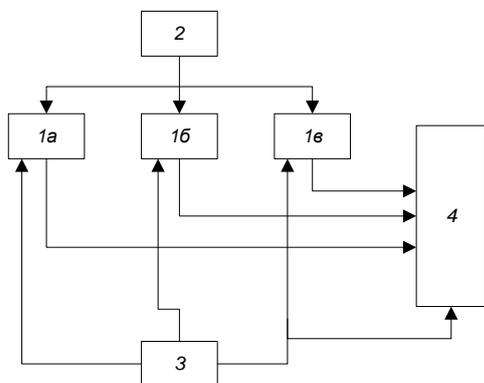


Рис. 6. Измерительный канал с применением нескольких датчиков:

- 1 – полупроводниковые датчики:
a – TGS2444; *b* – TGS2620; *c* – MQ-3;
- 2 – источник питания нагревательного элемента датчика; 3 – источник опорного напряжения для чувствительного элемента датчика; 4 – АЦП

В измерительный канал помимо датчика, чувствительного к аммиаку, устанавливаются датчики, чувствительные к газам, которые также влияют на показания основного датчика (TGS2620, чувствительный к летучим органическим растворителям; MQ3, чувствительный к

алкоголю, бензину, метану). Однако эти вспомогательные датчики обладают большей чувствительностью к примесным газам. При измерении оцениваются показания всех датчиков, и показания основного корректируются с учетом показаний вспомогательных.

Для того чтобы иметь возможность оценить любое значение концентрации из всего возможного диапазона, требуется знать закон изменения сопротивления (или напряжения на выходе делителя) в зависимости от концентрации. Однако на графике (рис. 5) эта зависимость построена по 4 точкам. Для вывода искомого закона требуется аппроксимация выходной характеристики датчика.

Для быстрого вывода аппроксимирующей зависимости как линейной комбинации разнообразных функций можно воспользоваться системой компьютерной алгебры (СКА) Wolfram Mathematica 9.0. Для аппроксимации данных линейными комбинациями функций служит команда Fit. Зависимость сопротивления датчика от влажности имеет логарифмический характер. Аппроксимируем дискретные значения функциями $\ln(x)$, x и константой. Ввод команды и результаты работы показаны на рис. 7.

```

In[9]:= A = {{35, 0.86}, {50, 0.74}, {65, 0.61}, {96, 0.57}}
Fx = Fit[A, {-Log[10, x], x, 1}, x]

Out[9]:= {{35, 0.86}, {50, 0.74}, {65, 0.61}, {96, 0.57}}

Out[10]:= 3.16088 + 0.006833 x - 0.712351 Log[x]
  
```

Рис. 7. Ввод данных в СКА Mathematica и вычисленная зависимость

Вычисленная зависимость имеет вид:

$$\frac{R_s}{R_0} = -0,712351 \cdot \ln c + 0,006833 \cdot c + 3,16088 \quad ,$$

где $\frac{R_s}{R_0}$ – отношение сопротивлений чувствительного элемента датчика в присутствии газа к его сопротивлению в чистом воздухе; c – концентрация газа.

Используя полученную зависимость, можно вычислить изменение сопротивления в произвольной точке зависимости, что позволяет избавиться от больших табличных массивов данных [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение точности измерений при диагностике хелиобактериоза может быть достигнуто введением в измерительный тракт дополнительных датчиков TGS2620 и MQ-3, что позво-

лит скомпенсировать ошибку измерения концентрации аммиака во всем возможном диапазоне значений. Снижение погрешности измерения при переходе от линейной аппроксимации к непрерывной модели составляет до 3,4 %. Научная новизна при создании прибора заключается в коррекции показаний основного датчика по показаниям вспомогательных.

Также предложенный способ позволит производить неинвазивную диагностику бактериального заражения, что исключит возможность заражения через медицинский инструмент. Разрабатываемое устройство может быть выполнено мобильным, и может использоваться как в амбулаторных условиях, так и на дому. Система может быть оборудована USB-портом, а также беспроводными интерфейсами, что позволит собирать статистику проводимых исследований с помощью ПК, в т. ч. дистанционно [6].

Рекомендуется применение разрабатываемого устройства в лечебно-профилактических учреждениях, а также при амбулаторном наблюдении пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Кучерявый Ю. А.** Инфекция *Helicobacter pylori* и заболевания поджелудочной железы // Клиническая фармакология и терапия. 2004. Т. 13, № 1. [Y.A. Kucheryaviy, "Helicobacter pylori infection and pancreas diseases," (in Russian), *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*, vol. 13, no. 1, 2004.]
2. **Жебрун А. Б., Лазебник Л. В., Щербак П. Л. и др.** Диагностика и лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori* (практическое руководство для врачей). М.: Биоград, 2006. [A. B. Zhebrun, L. V. Lazebnik, P. L. Scherbakov, et al., *Diagnosis and treatment of digestive tract diseases associated with Helicobacter pylori infection (practical guide for doctors)*, (in Russian). Moscow: Biograd, 2006.]
3. **Методы** диагностики хеликобактериоза / Под ред. А. В. Козлова, В. П. Новиковой. СПб.: Диалектика, 2008. 88 с. [A. V. Kozlova, V. P. Novikova (Editors-in-Chief), *Methods of helicobacteriosis diagnosis*, (in Russian). Saint-Petersburg: Dialectica, 2008.]
4. **Матанцев А. Б., Тимофеев А. О.** Система диагностики поражения слизистой оболочки желудка штаммом *Helicobacter pylori* // Тинчурские чтения: 7-я Междунар. мол. науч. конф. (Казань, 25–27 апр. 2012). Казань: КГЭУ, 2012. С. 163–164. [A. B. Matantsev, A. O. Timofeev, "The system for diagnosis of gastric mucosa lesions caused by *Helicobacter pylori* strain," (in Russian), in *Proc. 7th Int. Youth Science Conf.*, Kazan, Russia, 2012, pp. 163-164.]
5. **Гусев В. Г., Гусев Ю. М.** Электроника и микропроцессорная техника. М.: КНОРУС, 2013. 800 с. [V. G. Gusev, Y. M. Gusev, *Electronics and microprocessor technics*, (in Russian). Moscow: KNORUS, 2013.]
6. **Матанцев А. Б., Уразбахтина Ю. О., Ясовеев В. Х.** Система диагностики хеликобактерной инфекции // Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине: 5-я Междунар. науч.-

практ. конф. (Санкт-Петербург, 14–15 нояб. 2013). СПб.: СПбГПУ, 2013. С. 142–143. [A. B. Matantsev, Y. O. Yrazbakhtina, V. H. Yasoveev, "The system for *Helicobacter infection* diagnosis," (in Russian), in *Proc. 5th Int. High Technologies, Basic and Applied Researches in Physiology and Medicine*, Saint-Petersburg, Russia, 2013, pp. 142-143.]

ОБ АВТОРАХ

МАТАНЦЕВ Александр Борисович, асп. каф. инф.-измер. техники. Дипл. инж. (УГАТУ, 2012). Готовит дис. о системе неинвазивной диагностики поражения слизистой оболочки желудка штаммом *Helicobacter Pylori*.

УРАЗБАХТИНА Юлия Олеговна, декан ф-та авиац. приборостроения, доц. каф. электроники и биомед. технологий. Дипл. инж.-электрик (УГАТУ, 1993). Канд. техн. наук по инф.-измер. системам (УГАТУ, 1996). Иссл. в обл. биотехн. систем мед. назначения.

ЯСОВЕЕВ Васих Хаматович, зав. каф. инф.-измер. техники. Дипл. инж.-электромех. (УГАТУ, 1975). Д-р техн. наук по элем. и устр. выч. техники и сист. управления (УГАТУ, 2002), проф. Иссл. в обл. датч. и преобр. информации.

METADATA

Title: System for non-invasive diagnosis of lesions caused by *Helicobacter pylori*.

Authors: A. B. Matantsev, Y. O. Yrazbakhtina, V. H. Yasoveev.

Affiliation: Ufa State Aviation Technical University (UGATU), Russia.

Email: pontovnet@rambler.ru, urjuol@mail.ru, yasov@mail.ru

Language: Russian.

Source: Vestnik UGATU (scientific journal of Ufa State Aviation Technical University), vol. 18, no. 2 (63), pp. 69-73, 2014. ISSN 2225-2789 (Online), ISSN 1992-6502 (Print).

Abstract: The article describes the principle of operation and structure of the system for non-invasive rapid diagnosis of the gastrointestinal tract to detect lesions of the gastric mucosa caused by *Helicobacter Pylori*. The methods for improving the accuracy of measurement are reviewed, including the use of computer algebra systems.

Key words: *Helicobacter pylori*; diagnostics; error.

About authors:

MATANITSEV, Alexander Borisovitch, Postgrad. (PhD) Student, Dept. of Information and Measurement Technics. Dipl. engineer (UGATU, 2012). Prepares diss. about non-invasive system for diagnosis of the gastric mucosa lesions caused by *Helicobacter Pylori*

YRAZBAKHTINA, Yilya Olegovna, PhD, Dept. of Electronics and Biomedical Technologies. Dipl. Engineer-electrician (UGATU, 1993). Cand. of Tech. Sci., Information and Measurement Systems (UGATU, 1996). Studies in biotechnical systems of medical applications.

YASOVEEV, Vasih Hamatovich, Prof., Dept. of Information and Measurement Technics. Dipl. Electromechanic (UGATU, 1975). Dr. of Tech. Sci., Elements and Computational Technics Devices and Control Systems (UGATU, 2002). Studies in Sensors and Information Converters.