ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист Департамента здравоохранения города Москвы гастроэнтеролог Бордин Д.С

«17» 12 2019 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке Департамента здравоохранения города Москвы

«14» 11 2019 г.

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*

Методические рекомендации 39

Москва 2019

УДК 616.34
ББК 54.13
М54

Учреждение - разработчик:
ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ»

Авторы:
Бордин Дмитрий Станиславович, д.м.н., руководитель отдела патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, профессор кафедры общеврачебной практики (семейной медицины) ФПДО ГБОУ ВПО «Тверской ГМУ» Минздрава России d.bordin@mknc.ru

Эмбутниекс Юлия Викторовна, д.м.н., заведующая отделением патологии верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ y.embutnieks@mknc.ru

Хомерики Сергей Германович, д.м.н., профессор, руководитель отдела патологической анатомии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ s.khomeriki@mknc.ru

Войнован Ирина Николаевна, младший научный сотрудник отделения патологии верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ i.voynovan@mknc.ru

Рецензенты:
1. Самсонов Алексей Андреевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, г. Москва

2. Арутюнов Григорий Павлович, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист терапевт, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Заслуженный врач РФ, Лауреат государственной премии,

Для кого предназначены методические рекомендации
Пособие предназначено для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, врачей общей практики, педиатров, эндоскопистов.

Методические рекомендации являются собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежат тиражированию и распространению без соответствующего разрешения

Авторы несут ответственность за представленные данные в методических рекомендациях

СОДЕРЖАНИЕ

1. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....4
2. ВВЕДЕНИЕ.....5
3. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИИ *Helicobacter pylori* 7
3.1. Инвазивные методы выявления *Helicobacter pylori* 8
3.1.1. Гистологический метод 8
3.1.2. Уреазные тесты 11
3.1.3. Бактериологический метод 13
3.1.4. Молекулярный метод 15

3.2. Малоинвазивные методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori* …18
3.2.1. Серологические тесты 18

3.3. Неинвазивные методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori* 19
3.3.1. Уреазные дыхательные тесты (^{13}С-УДТ; ^{14}С-УДТ).....19
3.3.2. Иммунологический метод (Определение антигена *Helicobacter pylori* в кале).....22

4. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИИ *Helicobacter pylori* ……..……...24
4.1. Методы, рекомендованные для первичной диагностики инфекции *Helicobacter pylori*…….24
4.2. Методы контроля эффективности эрадикационной терапии……25
4.3. Как выбрать метод диагностики инфекции *Helicobacter pylori* в клинической практике…….26
4.4. Какой метод диагностики *Helicobacter pylori* выбрать у пациентов с частичной резекцией желудка…….30

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... ..31
6. ЛИТЕРАТУРА..... ...32

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

H. pylori - *Helicobacter pylori*
MALT-лимфома - экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны
ИПП - ингибитор протонной помпы
СОЖ - слизистая оболочка желудка
ПЦР - полимеразная цепная реакция
ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия
^{13}C - изотоп углерода с атомной массой 13
^{14}C - радиоактивный изотоп с атомной массой 14
OLGA - Operative Link for Gastritis Assessment
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
БУТ - быстрый уреазный тест
$HCO3^{-}$ - гидрокарбонат
NH4 + - аммоний
КОЕ - колониеобразующие единицы
N2 - азот
CO2 –углекислый газ
O2 -кислород
Cag A- cytotoxin – associated gene
Vac A - vacuolating – associated cytotoxin
Ice A - induced by contact with epithelium
Bab A- blood group antigen – binding adhesion
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
УФ – облучение – Ультрафиолетовое облучение
Метод FISH - Флуоресцентная гибридизация in situ
рРНК - Рибосомные рибонуклеиновые кислоты
IgG - иммуноглобулины класса G
IgM - иммуноглобулины класса M
IgA- иммуноглобулины класса A
ИФА - иммуноферментный анализ
^{13}C-УДТ - 13С-уреазный дыхательный тест
^{12}C - изотоп углерода с атомной массой 12
^{13}C-мочевина - мочевина, меченная изотопом ^{13}C
^{13}C-углекислый газ – углекислый газ с меченым изотопом ^{13}C
$^{13}CO_2$ - углекислый газ, меченный изотопом ^{13}C
УДТ – уреазный дыхательный тест
^{14}C-УДТ - уреазный дыхательный тест с радиоактивным изотопом ^{14}C
HpSA-test - ИФА-метод выявления антигена *H. pylori* в кале
ИХА - иммунохроматографический анализ
ПА - поликлональные антитела
МА - моноклональные антитела
Hp-EuReg- Европейский регистр *H. pylori*

2. ВВЕДЕНИЕ

Helicobacter pylori (H. pylori)- это микроаэрофильная спиралевидная грамотрицательная бактерия, которая колонизирует слизистую оболочку желудка человека. Благодаря своему строению и продукции определенных ферментов бактерия способна преодолевать защитные барьеры хозяина, выжить в кислой среде и колонизировать слизистую оболочку желудка [1].

Заражение инфекцией происходит главным образом через орально-фекальный путь, в частности через загрязненную воду и пищу. Перорально-оральная передача также возможна, о чем свидетельствует выделение бактерии из слюны и зубного налета [2]. Согласно современным представлениям, *H. pylori* вызывает хронический активный гастрит у всех зараженных лиц. Это может привести к язвенной болезни, атрофическому гастриту, аденокарциноме желудка или MALT-лимфоме желудка. Устранение *H. pylori* приводит к излечению гастрита, что является основой профилактики долгосрочных осложнений или рецидивов болезни. По этим причинам, *H. pylori*-ассоциированные заболевания, считаются инфекционными, независимо от симптомов и стадии [3,4].

В 1994 г. Международное агентство по изучению рака (IARC) отнесло хеликобактерную инфекцию к канцерогенам первого класса [5]. Также следует заподозрить инфекцию *H. pylori* у пациентов с дефицитом витамина B_{12}, сывороточного железа, идиопатической тромбоцитопенией [6].

Распространенность инфекции варьируется в зависимости от географического района, возраста, этнической принадлежности и социально-экономического статуса. Опубликованный в 2017 г. метаанализ свидетельствует, что распространенность *H. pylori* остается высокой в большинстве развивающихся стран (70–90%), а также в отдельных коренных популяциях развитых стан, и обычно связана с социально-экономическим статусом и уровнем гигиены. При этом отмечается снижение распространенности *H. pylori* в развитых странах (25% –50%), что объясняется повышением уровня жизни и улучшением гигиены [7,8,9]. Распространенность этой инфекции в Москве составляет 60,7–88% [10,11], в Санкт-Петербурге - 63,6% [12], в Восточной Сибири -достигает 90% [13,14].

Со снижением распространенности *H. pylori* связано значительное уменьшение заболеваемости раком желудка и язвенной болезнью в Западной Европе, США и Японии [15].

Устранение *H. pylori* приводит к излечению гастрита, что является основой профилактики долгосрочных осложнений или рецидивов болезни. По этим причинам, *H. pylori*-ассоциированные заболевания, считаются инфекционными, независимо от симптомов и стадии [3,4]. Обоснование патогенетической роли и проведение эрадикации *H. pylori* привело к принципиальному изменению течения язвенной болезни, ранее тяжелого рецидивирующего заболевания [16]. После успешного устранения инфекции в большинстве случаев происходит, по сути, ее излечение. Так, в Москве к

2016 г. по сравнению с 1994 г. отмечено драматическое снижение заболеваемости язвенной болезнью на 77% (со 167 до 38,6 на 100000 населения) и распространенности этого заболевания на 64% (с 1992 до 717,9 на 100000 населения).

Значительный интерес привлекает эрадикация *H. pylori* в качестве стратегии первичной профилактики рака желудка, до 90% случаев которого обусловлено *H. pylori* [17]. Диагностика и устранение *H. pylori* рекомендованы у больных, которым показано длительное лечение аспирином и нестероидными противовоспалительными средствами, а также ингибиторами протонной помпы (ИПП). Стратегия «тестируй-и-лечи» рекомендована при наличии симптомов диспепсии при отсутствии симптомов тревоги. Последние международные и отечественные консенсусы рекомендуют проведение эрадикационной терапии у всех инфицированных при отсутствии противопоказаний [3,18,19], поэтому крайне актуальной является информация о достоинствах и недостатках методов диагностики *H. pylori* [20].

3. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИИ *Helicobacter pylori*

Нет никакой другой инфекции в желудочно-кишечном тракте, или в организме человека для которой доступен столь широкий спектр диагностических тестов, как в случае инфекции *H. pylori*.

Методы обнаружения бактерии включают непосредственно гистологическую визуализацию, выявление бактерии по уреазной активности, по метаболическим продуктам деградации мочевины, обнаружение антигенов, полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и антитела в результате системного иммунного ответа.

Какой диагностический подход будет выбран, зависит, прежде всего, от доступности диагностических тестов, необходимости проведения эндоскопии, преимуществ, недостатков и стоимости каждого метода, а также возраст пациента.

В настоящее время существуют как инвазивные, так и неинвазивные методы диагностики инфекции *H. pylori* (Таблица 1). Инвазивные методы, такие как гистология, экспресс-тест на уреазу, микробиологическое культивирование и полимеразная цепная реакция, требуют проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и исследование полученных биоптатов. Неинвазивные тесты включают тест на антиген *H. pylori* в кале, серологию и уреазные дыхательные тесты. Благодаря высокой чувствительности и специфичности современные неинвазивные тесты обеспечивают высокую надежность выявления *H. pylori*. Все эти методы имеют свои ограничения, и выбор конкретной стратегии тестирования будет зависеть от чувствительности, специфичности, клинических обстоятельствах и экономической эффективности исследования [[21]].

Также методы диагностики *H. pylori* условно можно разделить на прямые, которые определяют возбудитель, его генетический материал (антиген), и непрямые (косвенные), которые выявляют продукты метаболизма микроорганизма или антитела к бактерии в крови, табл. 2.

Эндоскопия с биопсией слизистой оболочки желудка оправдана для проведения бактериологического исследования *H. pylori* и оценки чувствительности к антибиотикам. Целесообразность проведения ЭГДС только для диагностики *H. pylori* сомнительна, однако забор биоптатов на *H. pylori* при диагностической эндоскопии у пациентов с симптомами тревоги должен быть осуществлен [[22]].

Приоритет первичной диагностики инфекции должен отдаваться неинвазивным диагностическим тестам, в первую очередь, дыхательному тесту с ^{13}С-мочевиной, а также анализу кала на наличие антигенов *H. pylori* с применение моноклональных антител [[23],[24]].

Таблица 1 - Инвазивные и неинвазивные методы диагностики *H.pylori*

Инвазивные	Неинвазивные
• Бактериологический метод (материал – биоптат СОЖ) • Гистологический метод (материал – биоптат СОЖ) • Быстрый уреазный тест (материал – биоптат СОЖ) • Молекулярный метод (материал – биоптат СОЖ)	• ^{13}C / ^{14}C-уреазный дыхательный тест (материал – выдыхаемый воздух пациента, после приема мочевины, меченной изотопами углерода ^{13}C или ^{14}C) • Исследование кала на наличие антигена *H.pylori* • Серологический метод (материал – плазма крови)

Таблица 2. Прямые и непрямые методы диагностики *H.pylori*

Прямые	Непрямые (косвенные)
• Бактериологический метод • Гистологический метод • Молекулярный метод	• Быстрый уреазный тест • Серологический метод • ^{13}C-уреазный дыхательный тест • ^{14}C- уреазный дыхательный тест

3.1. Инвазивные методы выявления *Helicobacter pylori*

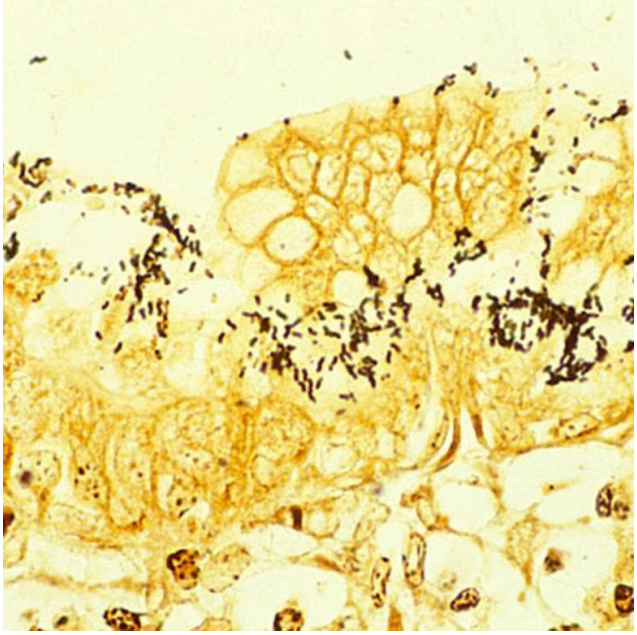
3.1.1. Гистологический метод

Гистологический метод был первым методом, который стали использовать для обнаружения *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка (СОЖ). Гистологический метод позволяет непосредственно визуализировать *H. pylori* и может быть рекомендован для первичной диагностики у больных, которым показана ЭГДС. Гистологическое исследование позволяет не только выявить *H. pylori*, а также определить количественно степень бактериальной обсемененности, позволяет оценить характер и активность воспаления слизистой оболочки желудка, выявить наличие других патологических процессов (степень выраженности атрофии, кишечной метаплазии или предраковых изменений) [[25]].

Материалом исследования является биоптат СОЖ. Для элективной окраски *H. pylori* применяют различные методики, такие как окраска по Гимзе, толуидиновым синим, серебрение по Вартин-Старри, по Грамму, Гименесу и Генте при которых специфичность может достигать 90-100% [20].

Серебрение по Вартину – Старри «Рисунок 1», подходит в случае обнаружения кокковидных форм *H. pylori*. Каждая методика имеет высокую

специфичность и чувствительность для диагностики *H. pylori*, однако, недостатком всех элективных методик окраски является плохая визуализация патогистологических изменений в слизистой оболочке желудка, которые лучше всего выявляются при окрашивании гематоксилином-эозином. При окрашивании гематоксилином и эозином (Рисунок 2) чувствительность и специфичность составляет 69-93% и 87-90% соответственно. Окрашивание по Гимзе (Рисунок 3) является методом выбора из-за менее дорогостоящих материалов и хорошей воспроизводимостью и чувствительностью результатов [26].



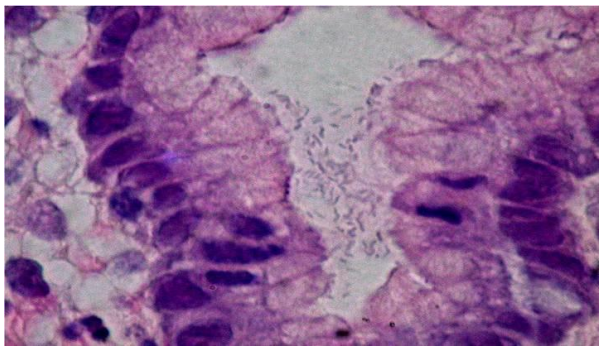


Рис.2. Окраска препарата гематоксилином и эозином

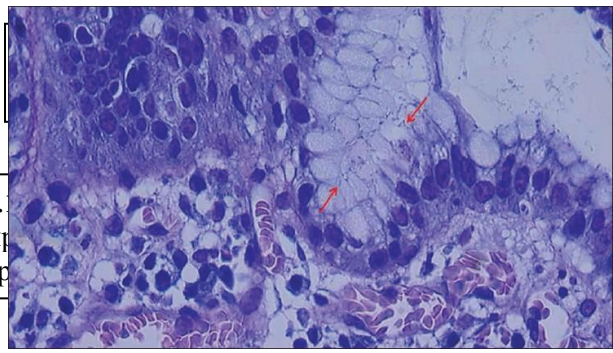


Рис.
имп
Стар

Преимуществом гистологического метода является простота исполнения, удобство хранения, транспортировки. Степень обсемененности слизистой оболочки желудка инфекцией *H. pylori* оценивается методом световой микроскопии по критериям Аруин Л.И. с соавт. (1993), согласно которым выделяют три степени обсемененности слизистой оболочки:

-слабая (+) – до 20 микробных тел в поле зрения (при х 630)

-средняя (++) – 20-50 микробных тел в поле зрения;

-высокая (+++) – более 50 микробных тел в поле зрения.

Определение *H. pylori* с помощью гистологического метода занимает 2-3 дня, и определенно зависит от опыта врача.

Специфичность гистологического метода может достигать 100%, а чувствительность - 91-93% [27]. Несмотря на высокую чувствительность гистологического метода, на его диагностическую точность может оказать влияние количество биоптатов и место их забора, учитывая тот факт, что бактерии *H. pylori* могут быть неравномерно распределены по слизистой оболочке желудка. Для получения оптимальной информации рекомендуется множественная биопсия, которая так же обеспечивает морфологическую

оценку СОЖ [25]. Ценность исследования повышается при оценке степени и стадии хронического гастрита согласно современной классификации хронического гастрита OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment), которые позволяют оценить прогноз заболевания [28]. Обновленная Сиднейская система рекомендует брать образцы биопсии из пяти разных мест желудка как для оптимальной оценки степени и стадии гастрита, так и выявления *H. pylori*. По этой системе осуществляется взятие двух биопсийных образцов из антрального отдела (на 2-3 см от привратника по передней и задней стенке), двух из тела желудка (8 см от кардии по большой и малой кривизне) и один из угла желудка. Взятие биопсийного материала производится из мест с максимально выраженной гиперемией и отёком. Взятие материала из дна язв и эрозий, а также из их краев, является ошибкой, поскольку в них нет эпителиальных клеток, обладающих свойствами, необходимыми для адгезии и колонизации *H. pylori*.

При малой обсемененности *H. pylori*, а также при утрате бактерий в процессе подготовки препаратов вероятны ложноотрицательные результаты. При слабой подготовке гистолога возможна идентификация в качестве *H. pylori* других микроорганизмов – ложноположительный результат.

Чувствительность и специфичность гистологического метода у пациентов с желудочно-кишечным кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в среднем составляет лишь 70% [29]. Поэтому к вопросу диагностики и лечения *H. pylori* следует вернуться в период ремиссии в плановом порядке.

Кроме того, предшествующий прием антибиотиков и ИПП могут трансформировать типичную форму *H. pylori* из спиралевидной в кокковую, которую невозможно выявить с помощью обычной микроскопии.

Следует учитывать, что обнаружить *H. pylori* удается только на достаточно тонких и хорошо окрашенных срезах. При наличии атрофических изменения в СОЖ повышается частота ложноотрицательных результатов. Более того, в области кишечной метаплазии *H. pylori* в большинстве случаев не обнаруживается ни при обычных, ни при специальных методах окрашивания, не смотря на серологические признаки инфекции. Исчезновение *H. pylori* коррелирует с развитием кишечной метаплазии и снижением секреции желудка [30]. У пациентов, принимающих антисекреторные средства, препараты висмута и антибиотики, чувствительность и специфичность гистологического метода снижается. Универсальной рекомендацией является отмена ИПП за 2 недели до проведения исследования, антибиотиков и препаратов висмута – за 30 дней [31].

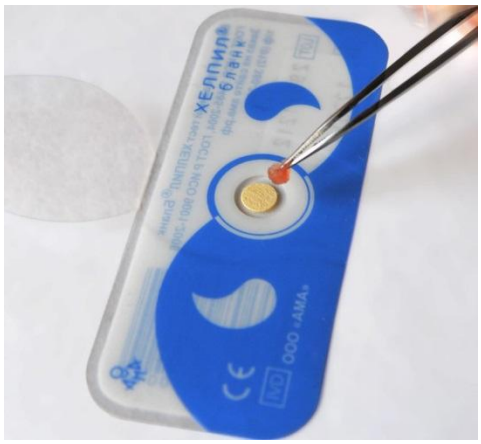
3.1.2 Быстрый уреазный тест

Быстрый уреазный тест (БУТ) является непрямым методом диагностики *H. pylori* на основе выявления уреазной активности бактерии. Для обычной клинической практики БУТ является наиболее доступным инвазивным тестом для диагностики инфекции *H. pylori*, метод недорогой, быстрый, легко выполняемый, высокоспецифичный и широко доступный.

Метод основан на способности фермента уреазы *H. pylori* разлагать мочевину до $HCO3^-$ и $NH4^+$. Тест требует взятия биоптата СОЖ, который помещается в пробирку с мочевиной и индикатором на жидкостной, гелевой или сухой основе. В присутствии *H. pylori* в образце биопсии помещенной в раствор с мочевиной продуцируется аммиак, что приводит к увеличению pH и изменению цвета индикатора. По изменению цвета индикатора можно с достаточно высокой точностью идентифицировать *H. pylori*. В клинической практике при наличии показаний к эндоскопии и отсутствии противопоказаний к проведению биопсии БУТ рекомендуется использовать в качестве диагностического метода первой линии [[32]].

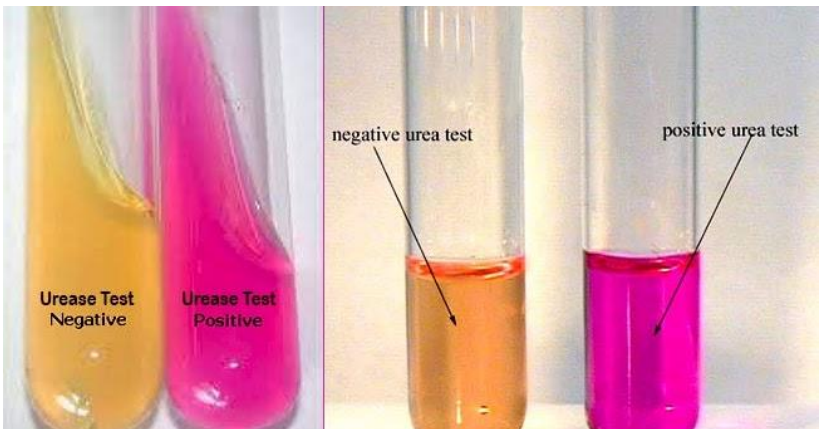
В настоящее время доступны несколько коммерческих тестов на уреазу, включая тесты на основе геля (CLOtest, HpFast), тесты на основе бумаги (PyloriTek, ProntoDry) и тесты на жидкостной основе (UFT300, EndoscHp) (Рисунок 4). Разные коммерческие БУТ имеют разное время реакции для получения результатов. Время срабатывания тестов от 3 минут до 24 часов. CLOtest обычно занимает 24 часа для получения точного результата, тогда как PyloriTek занимает 1 час, а UFT 300 занимает 5 минут, чтобы обеспечить более быстрые результаты. В России широко распространены тесты отечественного производства на основе сухого индикатора (тест-системы ХЕЛПИЛ, ООО «АМА»), которые предусматривают предельно простую (помещение биоптата на поверхность индикаторного диска прямо в ходе эндоскопии) и быструю (до трех минут) процедуру [20].

Рис.4. Быстрые уреазные тесты



a) Хелпил тест

b) CLOtest



c) Тесты на жидкостной основе

При использовании качественных тестов и нескольких гастробиоптатов, хорошей обработке биопсийных щипцов специфичность теста может достигать 95-100%, по другим данным 90%. Чувствительность варьирует в пределах 80-90% [33], по другим данным, от 61 до 74% [34,35,36]. Увеличение количества биопсий, их забор из двух отделов желудка (из тела и антрума) позволяют увеличить чувствительность БУТ [37].

Чувствительность БУТ при биопсии из антрального отдела повышается с 57% до 84%, если выполнены две биопсии, так как бактерии в слизистой оболочке желудка распределены фокально [38]. Подавление соляной кислоты с помощью ИПП способствует перемещению *H. pylori* в слизистую оболочку тела и дна желудка, тогда как из антрума исчезает *H. pylori* у 40% - 80% пациентов [39].

Результаты теста зависят от заболевания желудка, наличия атрофических изменений или экзогенных факторов, которые уменьшают бактериальную нагрузку, что приводит к ложноотрицательным результатам. Ложноположительные результаты могут возникать, если другие содержащие уреазу организмы таких как *Proteus mirabilis, Citrobacter freundii, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae* и *Staphylococcus aureus* присутствуют в достаточном количестве или если один из них контактирует с образцом и средой в течение длительного периода, обычно более 24 часов. Количество *H. pylori* присутствующих в образце биопсии, также влияет на время реакции и диагностическую точность БУТ Приблизительно 10^5 КОЕ бактерий должно присутствовать в образце биопсии для положительного результата [22], и все, что приводит к уменьшению количества бактерий, прием антибиотиков, висмутсодержащих препаратов или ингибиторов протонной помпы, может приводить к ложноотрицательному результату [38]. Антагонисты Н2-рецепторов не снижают бактериальную нагрузку и могут применяться до дня проведения теста [40]. Кроме того, формалиновое загрязнение образцов биопсии также снижает чувствительность БУТ.

Кровотечение из верхних отделов ЖКТ, например, язвенное, значительно снижает чувствительность и специфичность БУТ и делает его более ненадежным тестом, чем другие тесты, проводимые при одинаковых

условиях. Если для диагностики *H. pylori*, при наличии желудочно-кишечного кровотечения, все же будет выбран БУТ, то предлагается выполнять две биопсия, один биоптат из антрального отдела, второй из тела желудка, чтобы повысить точность диагностики.

Ложноотрицательные результаты теста наблюдаются чаще, чем ложноположительные, что не позволяет использовать отрицательный результат для исключения *H. pylori* [19]. Ложноотрицательные результаты могут быть получены у пациентов, перенесших язвенное кровотечение, а также при выраженной атрофии или метаплазии слизистой оболочки желудка [39].

Таким образом, положительный результат БУТ свидетельствует о наличии *H. pylori* и дает возможность назначать лечение, но отрицательный не позволяет исключить *H. pylori*, поэтому БУТ не рекомендован для оценки эффективности эрадикации [19].

3.1.3 Бактериологический метод

Метод основан на идентификации возбудителя путем посева из биоптата слизистой оболочки желудка (СОЖ). Бактериологический метод позволяет культивировать *H. pylori*, используя биоптаты слизистой оболочки желудка, индентифицировать бактерию, изучить ее морфологические, биохимические и биологические свойства, позволяет изучать факторы патогенности *H. pylori*. Основным преимуществом культурального метода является возможность проведения тестов на чувствительность *H. pylori* к антибиотикам для выбора правильных антибиотиков при назначении схем эрадикации в лечении пациентов и предотвращения резистентности к антибиотикам нового поколения, учитывая высокую устойчивость *H. pylori* к антибиотикам в настоящее время.

Культуральный метод имеет самую высокую специфичность, но чувствительность метода снижается в виду того что требуется особая осторожность при обращении с образцом слизистой оболочки желудка. В целом, культивирование имеет почти 100% специфичность, чувствительность - 76-90% [22], по другим данным - 50-90%.

Метод достаточно дорогой, очень трудоемкий, требует соблюдения точной методики исследования. Из-за привередливой природы *H. pylori* культивирование in vitro требует определенной транспортной среды, среды роста и среды инкубации. Забор биоптата при эндоскопическом исследовании должен проводиться стерильным биопсийным зондом через стерильный зондовый канал. Полученные при эндоскопии биоптаты сразу должны быть помещены в пробирки с транспортными средами. (Cary-Blaer или Pylori-средой), поскольку *H. pylori* микроаэрофил и быстро гибнет в воздушной среде. В транспортной среде такой как Portagerm pylori, или Стюарта образцы биопсии могут храниться в течение 24 часов при 4 ° С. После доставки в лабораторию пробы подлежат обработке и посеву на

специальные среды. Посев материала необходимо выполнить в первые 2-4 часа после получения биоптата. Для культивирования используют различные селективные и неселективные питательные среды, можно использовать несколько типов агара. Обычно используемыми средами являются агар Pylori, среда Скирроу, агар крови «Колумбиа», агар для выделения бруцелл, соевый агар Trypticase, с добавлением цельной или лизированной крови овцы или лошади. В настоящее время широко используется селективная среда “Pylori”, выпускаемая BIOMerieux [22].

Чашки агара обычно инкубируют в микроаэробной среде (80% -90% N2, 5% -10% CO2, 5% -10% O2) при температуре 35-37 ° С в течение, по меньшей мере, 5-7 дней. Тем не менее, недавнее исследование показало, что рост *H. pylori* стимулируется уровнями кислорода в атмосфере с присутствием 10% CO2 [[41]]. В дальнейшем проводится идентификация выделенных культур, определяются их морфологические, тинкториальные свойства, чувствительность к антибиотикам.

Определенное количество ложноотрицательных результатов возникает при несоблюдении или неточном соблюдении методики исследования, такие как плохое качество образцов, задержка транспорта, воздействие аэробной среды или неопытный микробиолог.

Факторы пациента, такие как низкая бактериальная нагрузка, кровотечение из верхних отделов ЖКТ, употребление алкоголя, прием ИПП, препаратов висмута, антагонистов Н2-рецепторов, антибиотиков, оказывают неблагоприятное влияние на получение культуры *H. pylori*. Следует отказаться за две недели от приема ИПП, антагонистов Н2-рецепторов, а антибиотиков - за четыре недели перед проведением культурального метода. Чтобы избежать отрицательных результатов из-за неравномерного распределения *H. pylori* в желудке, и повысить чувствительность и специфичность метода в диагностике *H. pylori*, необходимо брать несколько образцов биопсий из слизистой оболочки желудка, два образца из антрального отдела и два из тела желудка. Некоторые авторы считают, что для повышения чувствительности и специфичности бактериологического метода, взятие биоптатов для культивирования должно проводится через 3 месяца после окончания приема ИПП, антибиотиков, висмутсодержащих препаратов [[42]].

Несмотря на точность метода, для первичной диагностики *H. pylori* бактериологический метод слишком дорог и трудоемок (средняя продолжительность исследования 7 дней), он редко используется в обычной клинической практике. Однако, он незаменим для получения штаммов микроорганизма для проверки на предмет резистентности к тем или иным антибактериальным препаратам, что позволяет прогнозировать результаты лечения. Метод рекомендуется после двух неудачных курсов эрадикационной терапии, когда выбор антибиотиков определяется чувствительностью *H. pylori* к ним [4].

3.1.4 Молекулярный метод

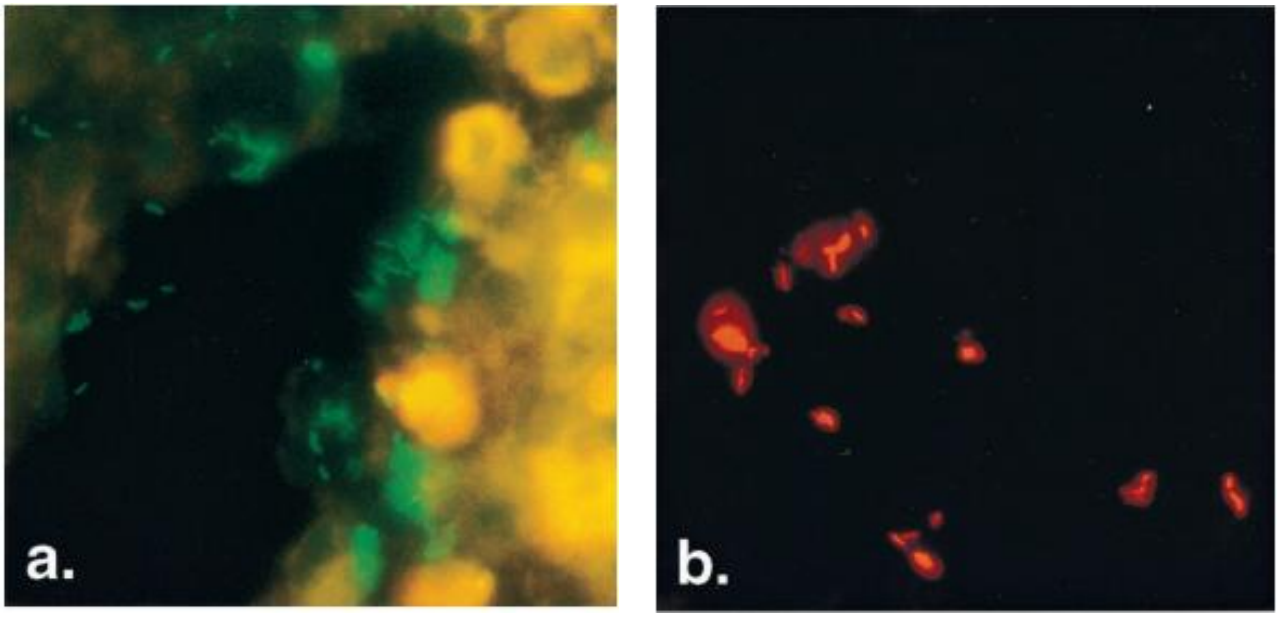
Молекулярный метод диагностики, а именно применение ПЦР используется для изучения генотипических и фенотипических характеристик *H. pylori* в образцах биопсии желудка, слюны, стула, желудочного сока, зубном налете. ПЦР обеспечивает отличную чувствительность и специфичность, более 95%, по сравнению с другими тестами, и имеет более точные результаты обнаружения *H. pylori* у пациентов с кровотечением [43]. Принцип метода полимеразной цепной реакции был разработан американским биохимиком Кэри Муллисом в 1983 г., который революционизировал молекулярную биологию и медицину и в настоящее время метод широко используется как для научных исследований, так и для диагностики в клинической практике. В 1993 году К. Муллис был удостоен Нобелевской премии по химии.

Существует ряд генов, продукты которых – белки Cag A, Vac A, Ice A, Bab A – являются факторами патогенности. В зависимости от их наличия выделяют два типа штаммов *H. pylori*, экспрессирующие Cag A- и Vac A-токсин относятся к первому типу, штаммы второго типа не экспрессируют указанные гены и считаются менее патогенными.

В основе метода ПЦР лежит процесс многократного увеличения копий (амплификации) определенных участков ДНК, осуществляемый с помощью фермента ДНК-полимеразы. Эта реакция носит название репликации ДНК.

Проведение анализа с использованием метода ПЦР включает три основных этапа. На первом этапе происходит экстракция (извлечение) ДНК из биопрепарата и удалении или нейтрализации посторонних примесей для получения препарата ДНК с чистотой, пригодной для постановки реакции амплификации. Второй этап – это амплификация специфического фрагмента ДНК. Его проводят в специальных программируемых термостатах, автоматически меняющих температуру реакционной смеси по заданной программе. Скорость «наработки» фрагмента зависит от эффективности ПЦР, при максимальной эффективности достаточно 38-40 циклов для получения 25-50 нг/мкл ампликонов из одной исходной молекулы ДНК. На третьем этапе- происходит детекция продуктов амплификации. Используют два основных метода: детекция в агарозном геле и флуоресцентная схема детекции. В первом случае происходит электрофоретическое разделение ПЦР-продуктов в агарозном геле согласно размеру фрагментов ДНК. Более короткие молекулы ДНК движутся быстрее, чем длинные. Визуализация ампликонов в геле проводится путем добавления к ним интеркалирующего агента – бромистого этидия, который встраивается в двуцепочечные цепи ДНК и флуоресцирует в оранжево-красном диапазоне видимого спектра при УФ-облучении. В зависимости от количества конечного продукта яркость свечения полос может быть различной, но дать количественную оценку ДНК-копий с помощью этого метода невозможно [44].

Альтернативой электрофоретическому методу является использование флюоресцентной гибридизации in situ (FISH). FISH является высокочувствительным (97%) и высокоспецифичным методом (100%). При флуоресцентной гибридизации in situ используют ДНК-зонды (ДНК-пробы), которые связываются с комплементарными мишенями в образце. В состав ДНК-зондов входят нуклеозиды, меченные флюорофорами (прямое мечение) или такими конъюгатами, как биотин или дигоксигенин. Методика основана на обработке срезов меченными флюоресцирующими нуклеотидами, после чего бактерии обнаруживаются при флюоресцентной микроскопии. С ее помощью можно идентифицировать различные штаммы *H. pylori*. Метод FISH может идентифицировать кокковидную форму *H. pylori*, которая обычно не обнаруживается путем рутинного гистологического исследования. Кроме того, FISH - это быстрый, точный и экономически эффективный метод обнаружения устойчивости к кларитромицину *H. pylori* в образцах биопсии желудка. Ограничения этого метода включают деградацию нуклеотидов протеазами и нуклеазами, присутствующими в образце, плохую проницаемость микробной клеточной стенки для ДНК-зондов и низкую доступность зонда к целевой области рРНК из-за вторичной структуры рибосомы [45] (Рисунок 5).



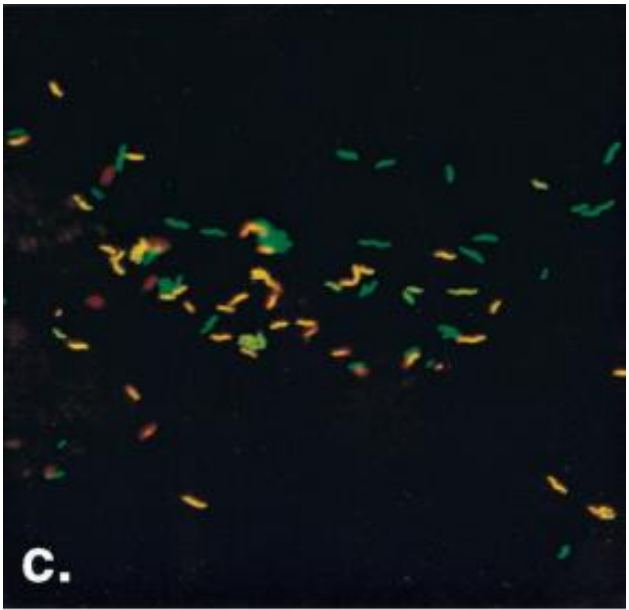


Рис. 5.
гистол
помощ
мечен
(а) О
флуоре
(б)
кларитр
флуоре
(с)
кларитр
одном
Устойч
pylori в
зелены
кларитр

Для молекулярной диагностики, перед началом эрадикационной терапии берется биоптат из антрального отдела желудка во время эндоскопического исследования. При контроле лечения взятие биопсийного образца проводится не ранее чем через 4 недели после окончания курса антихеликобактерной терапии из тела желудка. Биоптат опускается в стерильную сухую пробирку (эппендорф) и немедленно доставляется в лабораторию. Возможна заморозка взятого биопсийного материала при температуре -20^{0}С для более длительного хранения.

При наличии у пациентов гастродуоденальной патологии в сочетании с гингивитом, парадонтозом возможно исследование биопсийного материала из десен, мазка зубного налета, слюны. Материал также помещается в стерильную сухую пробирку и доставляется в лабораторию для проведения ПЦР диагностики. Но частота обнаружения микроба в зубном налете реже, чем в биоптате слизистой оболочки желудка, поэтому данные методики в клинической практике не применяются [[46]].

Обнаружение *H. pylori* в образцах кала с помощью ПЦР диагностики показало достаточно высокую чувствительность 83,8% и специфичность 98,4% [[47]], однако в ряде исследований был выявлен высокий процент ложноположительных результатов, особенно при проведении теста на 4-6 неделе поле успешно проведенной антихеликобактерной терапии [[48]]. Ложноположительные результаты у пролеченных пациентов можно объяснить персистенцией в организме кокковых форм *H. pylori*, которые, со временем, начинают снижаться и полностью исчезают на 8-12 неделе.

В целом, молекулярный метод позволяет выявлять, дифференцировать штаммы бактерии *H. pylori* между собой по различным признакам, в том числе по факторам вирулентности, такие как CagA и VacA. ПЦР позволяет выявить специфические мутации, которые приводят к устойчивости к антибиотикам, что позволяет до начала терапии выявить резистентность к макролидам и фторхинолонам. Метод позволяет обнаруживать микроб в любой форме, в том числе и кокковой. Праймер для ПЦР получают из нуклеотидной последовательности гена уреазы А или В *H. pylori*. Эти праймеры специфичны для всех штаммов *H. pylori* и не обнаруживаются в других видах бактерий, что делает ПЦР высокоспецифичным методом. Кроме того, ПЦР - это наиболее чувствительный метод по сравнению с другими методами диагностики *H. pylori* -инфекции и позволяет обнаружить даже 1,47 pg ДНК. Чувствительность и специфичность этого метода составляют соответственно 95% и 100% [[49]].

3.2. Малоинвазивные методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*

3.2.1. Серологические тесты

Многочисленные серологические тесты, основанные на обнаружении иммуноглобулина G (IgG), широко доступны для диагностики *H. pylori*. Определять IgM и IgA не рекомендуется поскольку. *H. pylori* является хронической инфекцией.

Диагностическая точность серологических методов диагностики инфекции *H. pylori* варьируется в зависимости от продолжительности воздействия *H. pylori*, перекрестной антигенности с другими распространенными антигенно родственными бактериями, такими как Campylobacter, разнообразием штаммов *H. pylori* в разных регионах, от антигена, используемого в коммерческом наборе, иммунного ответа хозяина, степени гастрита и обсемененности *H. pylori* [50].

Серологические тесты часто используются для скрининга в эпидемиологических исследованиях из-за их не дороговизны, быстроты и приемлемы для пациентов. Серологические тесты следует использовать для первичной диагностики *H. pylori* [22].

Колонизация *H. pylori* вызывает системный иммунный ответ. Через 3-4 недели после инфицирования в крови больных появляются антитела к *H. pylori*. Эти антитела определяются путем иммуноферментного анализа (ИФА). Поскольку инфекция является хронической и ее спонтанный клиренс невозможен, то положительные серологические тесты у нелеченых пациентов указывают на наличие текущей инфекции. Специфичность метода 93-94%, чувствительность 59-71% [51].

Несмотря на то, что уровень антител в процессе успешной эрадикации падает, серологическая реакция остается положительной в течение ряда лет. Этот «серологический рубец» не позволяет использовать серологическое исследование крови для оценки эффективности лечения (причина ложноположительных результатов). Кроме того, серологический метод малоинформативен у пациентов со слабым иммунным ответом, ранней стадией инфицирования, так как антитела IgG появляются не ранее, чем через месяц после инфицирования (причина ложноотрицательных результатов), большой вариабельностью антигенной структуры различных штаммов *H. pylori*.

Преимуществом серологического метода для первичной диагностики *H. pylori* является возможность его использования у лиц, принимающих ИПП и антибиотики [4], а так же после состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения и при атрофии слизистой оболочки желудка. Все перечисленные ситуации ассоциированы со снижением бактериальной

«нагрузки», ввиду чего остальные диагностические тесты могут дать ложноотрицательный результат [52].

3.3. Неинвазивные методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*

3.3.1. ^{13}C / ^{14}C – Уреазный дыхательный тест

^{13}C-уреазный дыхательный тест (^{13}C-УДТ) для выявления *H. pylori* впервые был разработан и применен Дэвидом Грэмом в 1987 году [53]. С 1996 года FDA (Food and Drug Administration) в США и EMA (European Medicines Agency) в Европе разрешили применять ^{13}C-УДТ в клинических целях. В 2000 году (Маастрихт II-2000) ^{13}C-УДТ был принят в качестве «золотого стандарта» в диагностике *H. pylori.*

В природе углерод встречается в виде двух стабильных нерадиоактивных изотопов: «легкого» с массовым числом 12 (^{12}C) и «тяжелого» с массовым числом 13 (^{13}C). Распространенность ^{12}C составляет 98,89%, ^{13}C – 1,11%. Природное соотношение $^{13}C/^{12}C$ равно 0,01122. Так, в теле человека с условной массой 50 кг содержится 11,4 кг углерода с изотопным числом 12 (^{12}C) и 0,137 кг углерода с изотопным числом 13 (^{13}C) [54].

Метод ^{13}C-УДТ основан на способности *H. pylori* продуцировать фермент уреазу, которая в желудке гидролизует мочевину до NH4+ и HCO3- с последующим образованием диоксида углерода и аммиака. Уреаза является ферментом с абсолютной субстратной специфичностью и способна катализировать превращение только одного вещества, т.е. катализирует гидролиз только мочевины [55].

^{13}C-УДТ является неинвазивным методом диагностики *H. pylori*. Основным реагентом в данном тесте является водный раствор мочевины, обогащенной изотопом углерода ^{13}C, в которой ^{12}C-атом углерода заменён на ^{13}C-изотоп. При наличии в желудке *H. pylori* продуцируемая бактерией уреаза расщепляет поступившую в желудок ^{13}C-мочевину на аммиак и ^{13}C-углекислый газ, который затем всасывается в кровь, попадает в лёгкие и выводится с выдыхаемым воздухом, изменяя в нем соотношение $^{13}C/^{12}C$ в сторону увеличения ^{13}C, которое регистрируется на приборе (Рисунок 6). Если в желудке *H. pylori* отсутствует, то ^{13}C-мочевина в неизмененном виде всасывается в кровь и выделяется из организма почками через несколько часов. Таким образом, по появлению в выдыхаемом воздухе ^{13}C мы с высокой точностью можем определить инфицирован ли пациент *H. pylori*, а по величине соотношения $^{13}C/^{12}C$ можно дать оценку степени инфицированности.

Процедура проведения теста (Рисунок 7). Исходно проводится сбор выдыхаемого пациентом воздуха в специальный герметичный пакет №1. Затем пациент выпивает 200 мл тестового раствора, состоящего из

лимонного сока (также может использоваться апельсиновый, грейпрутовый сок) и раствора мочевины меченной изотопом углерода ^{13}C. Сам раствор мочевины без вкуса и запаха, его прием не сопровождается никакими неприятными ощущениями, аллергических реакций не вызывает. Затем в течение получаса следует находиться в спокойном состоянии, чтобы на результаты исследования не повлиял углекислый газ, выделяющийся при физической нагрузке. Через 30 минут производится забор второй пробы воздуха в пакет №2, который также герметично закрывается. Затем пробы воздуха анализируют на инфракрасном спектрометре, который определяет изотопное соотношение $^{13}C/^{12}C$. Если пациент инфицирован *H. pylori*, то во второй пробе воздуха появится увеличенное количество $^{13}CO_2$ по сравнению с его содержанием в первой (контрольной) пробе.

Рис. 6. Схема гидролиза ^{13}C-мочевины на аммиак и ^{13}C-углекислый газ

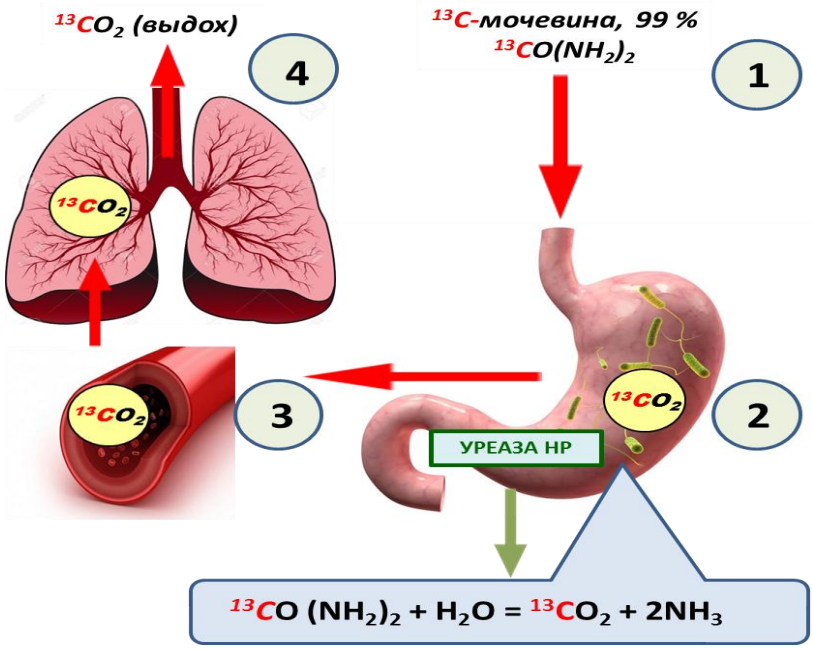


Рис. 7. Этапы выполнения ^{13}C-УДТ

Прирост меченного CO_2 выражается как дельта по сравнению с исходным значением (DOB). Обычно в качестве критерия присутствия инфекции *H. pylori* используют DOB 2,0‰ более. Было показано, что значение DOB положительно коррелируют с бактериальной нагрузкой *H. pylori* [56]. Чувствительность ^{13}C-УДТ составляет 96%, специфичность - 93% [57].

Были описаны множество вариаций УДТ, в которых была изменена доза, время, состав субстрата, использование адъювантов, тестовые приемы пищи, тип детектора разных производителей и было показано, что все методики эффективны [58].

Изначально ^{13}C-УДТ был разработан с использованием мочевины, меченной слабо радиоактивным изотопом ^{14}C, однако, в настоящее время он практически полностью заменен на тест с мочевиной, меченной стабильным не радиоактивным изотопом ^{13}C [57]. ^{13}C-УДТ предпочтительнее ^{14}C-УДТ, поскольку позволяет избежать даже минимального воздействия радиации. Однако меньшая стоимость теста и оборудования обеспечивает популярность ^{14}C-УДТ в развивающихся странах. Точность диагностики между ^{13}C-УДТ и ^{14}C-УДТ не отличается, и оба теста можно считать «золотым стандартом» среди неинвазивных методов диагностики *H. pylori* [59].

Ложноположительные результаты редки, но могут наблюдаться после выполнения ЭГДС с биопсией непосредственно перед тестом, у больных, перенесших резекцию желудка, а также при значительном снижении секреции желудка. Ложноположительные тесты чаще всего вызывают гидролиз мочевины бактериями в ротовой полости или бактериями, содержащими уреазу в желудке [60]. Это особенно вероятно в присутствии ахлоргидрии или гипохлоргидрии. Небольшое количество ложноотрицательных может быть связано с нарушением методики взятия и хранения проб выдыхаемого воздуха, физической нагрузкой накануне и в процессе выполнения теста. Как и при большинстве других тестов, достоверный результат УДТ может быть получен после 2-недельной отмены ИПП и не ранее, чем через 4 недели после прекращения приема антибиотиков и препаратов висмута. Консенсус Маастрихт V оценивает УДТ с меченой мочевиной как лучший способ диагностики *H. pylori* с высокой

чувствительностью и специфичностью, и отличной производительностью, как для первичной диагностики инфекции, так и для оценки эффективности эрадикации.

В России получил распространение дыхательный тест с не меченой мочевиной («Хелик-тест»). Результаты открытого многоцентрового исследования эффективности дыхательных тестов продемонстрировало его недостаточную чувствительность (78%) и низкую специфичность (62%) [[61]]. Авторы другого исследования «Хелик-теста» отметили, что низкая специфичность NH_3-уреазных тестов и, как следствие, высокая частота ложноположительных результатов не допускают их использование для первичной диагностики инфекции и контроля эффективности эрадикации *H. pylori* [[62]].

3.3.2. Иммунологический метод
Определение антигена Helicobacter pylori в кале

Анализ кала на антиген *H. pylori* (**Helicobacter pylori stool antigen – HpSA-test**) - это другой неинвазивный метод диагностики с высокой чувствительностью (94%) и специфичностью (97%) [22]. Для проведения этого исследования необходима небольшая порция стула, причем пробы могут храниться при температуре -20°С неограниченно долго. Существует два варианта исследования: иммуноферментный анализ (ИФА) и иммунохроматографический анализ (ИХА) с использованием поликлональных антител (ПА) или моноклональных антител (МА).

В 1997 году появился первый анализ кала на антиген с поликлональными антителами. В настоящее время для анализа используются моноклональные антитела. Тесты на основе МА более точны, а ИФА обеспечивают более надежные результаты, чем ИХА [[63]]. Наряду с ^{13}С-УДТ моноклональный тест на основе ИФА рекомендован как для первичной диагностики *H. pylori*, так и для контроля эрадикации [4]. Моноклональный антиген в кале является удобным и эффективным тестом для диагностики *H. pylori* у детей [[64]]. Кроме того, исследование антигена *H. pylori* можно применять для эпидемиологических исследований и программ скрининга в виду относительно невысокой стоимости исследования и оборудования [29].

Причинами ложноотрицательных результатов могут являться неравномерное распределение антигена в каловых массах, разрушение антигена при замедлении эвакуации каловых масс (запоры), желудочно-кишечное кровотечение. Ложноотрицательные результатов могут быть вызваны низкой колонизацией бактерий в желудке, что приводит к низкой концентрации антигенов *H. pylori* в фекалиях и неспособности реагировать в тесте [[65]].

Диагностическая точность HpSA-теста, особенно чувствительность, снижается при кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, приеме ингибиторов протонной помпы в течение 2-х недель,

антибактериальных препаратов в течение последнего месяца, наличия атрофии и метаплазии желудочного эпителия, а отрицательный результат теста должен подтверждаться дальнейшими диагностическими методами [66].

4. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИИ *Helicobacter pylori*

4.1. Методы, рекомендованные для первичной диагностики инфекции *Helicobacter pylori*

Основными задачами, стоящими перед врачом, являются диагностика *H. pylori*, подбор эффективной схемы терапии и, в дальнейшем, оценка эффективности проведенного лечения. При выборе метода тестирования *H. pylori* необходимо, в первую очередь, учитывать его чувствительность и специфичность. Каждый из этих тестов, если он правильно выполнен, гарантирует высокую точность диагностики, и положительный результат в каждом из этих тестов является показанием к эрадикационной терапии.

БУТ обеспечивает быстрый результат с возможностью начать лечение без задержки; гистологическое обследование обеспечивает оценку состояния слизистой оболочки желудка, которую можно динамически контролировать.

Культуральный метод имеет самую высокую специфичность, но чувствительность метода снижается в виду того что требуется особая осторожность при обращении с образцом слизистой оболочки желудка. Культуральный метод является методом выбора для тестирования чувствительности *H. pylori* к антибиотикам и имеет решающее значение для выбора адекватной эрадикационной терапии, учитывая высокую устойчивость *H. pylori* к антибиотикам в настоящее время.

Диагностическая точность серологического метода с определением антител IgG к *H. pylori*, при правильном проведении, сопоставима с гистологическим методом, неинвазивными тестами, но не позволяет заключить, является ли инфекция *H. pylori* текущей в настоящее время или была в прошлом.

Все тесты, используемые для обнаружения *H. pylori*, должны рассматриваться индивидуально, учитывая их преимущества и недостатки в различных клинических ситуациях и их выполнение должно проводиться соответствующим образом. При выборе метода исследования и интерпретации полученных результатов должны учитываться особые состояния, такие как кровотечение при язвенной болезни, атрофический гастрит с или без кишечной метаплазии, влияние лекарств, таких как ИПП, антибиотики и соли висмута.

Прием ИПП ограничивает точность диагностических методов в связи со снижением уреазной активности *H. pylori*, а также уменьшением количества вегетативных (спиралевидных) форм бактерии. Однако, в одном исследовании сравнивалось подавляющее действие ИПП на *H. pylori* и было показано, что пантопразол не ингибирует рост и уреазу *H. pylori* в отличие от омепразола и лансопразола и использование пантопразола в течение 14 дней не влияет на диагностическую точность методов диагностики *H. pylori*.

Пятидневный прием ИПП в высокой дозе оказывают значительное влияние на активность уреазы (при выполнении БУТ и 13С-УДТ), поэтому необходимо тщательно рассмотреть прием ИПП и его продолжительность. Прием менее пяти дней высокодозных ИПП (например, омепразол 80 мг) не оказывают существенного влияния на активность уреазы, при поведении БУТ или 13С-УДТ[67].

Каждый из применяемых сегодня методов имеет свои недостатки, и поэтому ограничиваться в практической деятельности только одним из них не желательно.

Методы, которые можно использовать для первичной диагностики, представлены в «Таблица 3».

Таблица 3. Методы, рекомендованные для первичной диагностики *H. pylori*.

Инвазивная	Неинвазивная
ЭГДС с биопсией • Морфологическое исследование* • Цитологическое исследование* • Быстрый уреазный тест* • Бактериологическое исследование*	• Антитела к *H. pylori* IgG • ^{13}С-уреазный дыхательный тест* • ^{14}С-уреазный дыхательный тест* • Антиген моноклональный в стуле*

Примечание: * тест достоверен, если больной более месяца не принимал по любому поводу антибиотики, препараты висмута, более 2 недель – ИПП, H_2-блокаторы.

4.2. Методы контроля эффективности эрадикационной терапии

Контроль эффективности эрадикации *H. pylori*, независимо от используемых тестов, следует проводить не ранее, чем через 30 дней после завершения приема всех препаратов схемы. Несоблюдение этого правила ведет к ложному заключению об эффективности терапии.

Предпочтение следует отдавать неинвазивным методам: ^{13}С-УДТ и определению антигена *H. pylori* в кале. Для контроля эрадикации БУТ не рекомендуется. Исключение могут составлять случаи, требующие проведения повторной ЭГДС, при которой может быть получен биоптат для гистологического, цитологического или бактериологического исследования. Вместе с тем, обычно контрольная ЭГДС у больных с обострением язвенной болезни проводится на фоне продолжающегося приема ИПП, что делает невозможным диагностику *H. pylori*. Проведение ЭГДС через месяц после завершения лечения только с целью выявления инфекции может быть оправдана только при недоступности и невозможности применения неинвазивных методов. При этом не следует использовать БУТ для

исключения инфекции [68]. Методы, которые можно использовать для контроля эффективности терапии (Таблица 4).

Одной из распространенных ошибок является применение для контроля эффективности эрадикации серологического метода: после успешного устранения *H. pylori* в крови еще долго остаются антитела. Однако, по данным наблюдательного исследования «ПАРАД», серологический метод для контроля эрадикации применялся в 17,8% случаев, что является грубой ошибкой. Кроме того, контроль эффективности лечения проводился менее чем через 4 недели после окончания терапии в 62,3% случаев, что так же является серьезным отклонением от рекомендаций [69]. Анализ данных российских пациентов, внесенных в Европейский регистр *H. pylori* (Hp-EuReg), свидетельствует, что с целью контроля эффективности терапии серологический тест используется в 2,5-3,6% случаев [70].

Таблица 4. Методы контроля эффективности эрадикационной терапии*

Инвазивная	Неинвазивная
ЭГДС с биопсией • Морфологическое исследование • Цитологическое исследование • Бактериологическое исследование	• ^{13}С-уреазный дыхательный тест • ^{14}С-уреазный дыхательный тест • Антиген моноклональный в стуле

Примечание: * проводится не ранее, чем через 30 дней после завершения эрадикационой терапии, и не ранее чем через 2 недели после завершения приема ИПП.

4.3. Как выбрать метод диагностики инфекции Helicobacter pylori в клинической практике

В клинической практике нередко наблюдается ситуация, когда обращается пациент с симптомами диспепсии, которому ранее не проводилось лечение *H. pylori*, но в настоящее время он принимает или недавно принимал ИПП, антибактериальные или висмут содержащие препараты. В таком случае для диагностики *H. pylori* возможно выполнение иммуноферментного анализа крови на антитела к *H. pylori* класса IgG, остальные методы диагностики будут малоинформативны. Вместе с тем известно, что 28-дневный прием висмута трикалия дицитрата способен в ряде случаев (до 33%) привести к эрадикации *H. pylori* [71], поэтому для принятия решения о лечении инфекции следует в плановом порядке провести неинвазивную диагностику (к примеру, ^{13}С-УДТ) не ранее, чем через 30 дней после проведенной терапии.

Если ранее пациент лечился от *H. pylori*, и в настоящее время он принимает или принимал ИПП, антибактериальные или висмут содержащие препараты, то достоверная диагностика *H. pylori* возможна не ранее, чем через 30 дней после завершения приема антибиотиков и препаратов висмута, и не ранее, чем через 2 недели после прекращения приема ИПП. Может быть использован любой тест, за исключением серологического. Если нет показаний для проведения ЭГДС, предпочтительна неинвазивная диагностика.

Лечение инфекции возможно только после ее выявления. После завершения терапии ее успех должен быть доказан. Диагностическая ценность большинства тестов снижается при низкой бактериальной обсемененности, что наблюдается текущем или предшествующем приеме антисекреторных и антибактериальных препаратов, а также при атрофическом гастрите [[72]].

Адекватная интерпретация результатов возможна только при условии отмены ИПП за 2 недели, а антибиотиков и препаратов висмута - за 4 недели до проведения теста. Каждый метод имеет свои преимущества, недостатки и ограничения.

Сводная характеристика методов диагностики *H. pylori* представлена в Таблице 5.

Алгоритм диагностики *H.pylori* приведен на Рисунке 8.

Таблица 5. Сводная характеристика методов диагностики *H. pylori*

	Инвазив-ный метод	Неинвазив-ный метод	Влияние приема антибиоти-ков, ИПП, препаратов висмута	Подходит для первичной диагности-ки	Подходит для контроля эрадика-ции	Выявление уреазной активности	Специфич-ность	Чувстви-тельность
Антитела к *H. pylori* IgG в крови	-	+	-	+	-	-	90-100%	61-95%
Морфологическ ое исследование	+	-	+	+	+	-	93-94 %	95 %
Цитологическое исследование	+	-	+	+	+	-	100%	80-90%
Бактериологичес кое исследование	+	-	+	+	+	-	98%	76-90%
Быстрый уреазный тест	+	-	+	+	-	+	90%	75-90%
^{13}C-уреазный дыхательный тест	-	+	+	+	+	+	95 - 97,5%	93,2% - 100%
^{14}C- уреазный дыхательный тест	-	+	+	+	+	+	95 - 97,5%	93,2% - 100%
Антиген *H. pylori* в стуле	-	+	+	+	+	-	92,8%	93,1%

Рис.8. Алгоритм диагностики *H.pylori*. Адаптировано Malfertheiner P. et al. Gut 2012;61:646-664.
Megraud F., Lehours P. Clin microbiol rev. 2007;20(2):280-322.
Хомерики С.Г., Касьяненко В.И., Лабораторная диагностика инфекции H. pylori. СПб, 2011

4.4. Какой метод диагностики *Helicobacter pylori* выбрать у пациентов с частичной резекцией желудка

Еще одной проблемой является диагностика *H. pylori* у пациентов с частичной резекцией желудка, этой проблеме уделяется меньше внимания, поскольку эти пациенты представляют собой очень небольшую часть населения в целом.

В метаанализе, сравнивающем три часто используемых теста у пациентов с частичной резекцией желудка, гистология показала лучшие результаты, на втором месте оказался БУТ, в то время как 13С-УДТ имел низкую диагностическую точность. Чувствительность и специфичность гистологического метода, БУТ и 13С-УДТ составляли 93% и 85%; 79% и 94%; 77% и 89% соответственно. Несмотря на то, что ^{13}С-УДТ является быстрым, безопасным и надежным методом, который способен точно определить инфекцию *H. pylori*, у пациентов после частичной резекции желудка метод показывает меньшую чувствительность и специфичность. Возможная причина низкой информативности теста может быть обусловлена ускоренной эвакуацией из культи желудка, в результате чего тестовый раствор мочевины недостаточно задерживается по времени в культе желудка для взаимодействия с уреазой, продуцируемой *H. pylori*, а также низкой бактериальной нагрузкой. Таким образом, гистологический метод будет более предпочтительным, чем остальные для диагностики инфекции *H. pylori* после частичной гастрэктомии [[73]].

Другим альтернативным и надежным методом для выявления *H. pylori* у пациентов с дистальной резекцией желудка может быть серологический метод. В одном исследовании оценивалась диагностическая точность серологического метода, у пациентов с дистальной гастрэктомией. Чувствительность и специфичность теста выявления антигена *H. pylori* в кале (HpSA) были 100%, 90,5% соответственно [[74]].

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая распространенность и этиопатогенетическая связь *H. pylori* с наиболее значимыми заболеваниями желудка диктует необходимость оптимизации диагностики этой инфекции с учетом чувствительности и специфичности тестов, а также условий их проведения. До назначения терапии инфекция должна быть выявлена, а после лечения – подтвержден его успех. Важно подчеркнуть, что отсутствие оценки эффективности эрадикации *H. pylori*, с одной стороны, не позволяет документировать достижения цели у конкретного больного, с другой стороны, лишает врача возможности оценить эффективность назначаемых схем лечения в данном регионе. Последнее принципиально важно для критического переосмысления и улучшения клинической практики. Широкий арсенал диагностических тестов при рациональном их применении позволяет успешно решать эти задачи.

6. ЛИТЕРАТУРА

[1] Salama NR, Hartung ML, Müller A. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen Helicobacter pylori. Nat Rev Microbiol 2013; 11: 385-399. doi: 10.1038/nrmicro3016

[2] Mladenova I, Durazzo M. Transmission of Helicobacter pylori. Minerva Gastroenterol Dietol. 2018;64:251–254. doi: 10.23736/S1121-421X.18.02480-7

[3] Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., Haruma K., Asaka M., Uemura N., Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut. 2015;64(9): 1353–67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252

[4] Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2017;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288

[5] IARC. Working Group. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter Pylori, Vol. 61. Lyon, France: IARC, 1994

[6] Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review World J Gastroenterol. 2018 Aug 7; 24(29): 3204–3221. doi: 10.3748/wjg.v24.i29.3204

[7] Salih BA. *Helicobacter pylori* infection in developing countries: The burden for how long? Saudi J Gastroenterol. 2009;15:201–7. doi: 10.4103/1319-3767.54743

[8] Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M.M.Y., Underwood F.E., Tanyingoh D., Malfertheiner P., Graham D.Y., Wong V.W.S., Wu J.C.Y., Chan F.K.L., Sung J.J.Y., Kaplan G.G., Ng S.C. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology 2017;153:420–429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022

[9] Nagy P., Johansson S., Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of Helicobacter pylori infection in China and the USA. GutPathog 2016; 8:8 doi: 10.1186/s13099-016-0091-7

[10] Лазебник Л. Б., Васильев Ю. В., Щербаков П. Л., Хомерики С. Г., Машарова А. А., Бордин Д. С., Касьяненко В. И, Дубцова Е. А. Helicobacter pylori: распространенность, диагностика, лечение // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 2: 3–7

[11] Герман С.В., Зыкова И.Е., Модестова А.В., Ермаков Н.В. Распространенность инфекции H. pylori среди населения Москвы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010; 2: 25–30

[12] Барышникова Н.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Современные аспекты состояния проблемы Helicobacter pylori-ассоциированных заболеваний / В кн.: Гастроэнтерология. Болезни взрослых. Под общ. ред. Л.Б. Лазебника, П.Л. Щербакова. М.: МК, 2011. С. 103

[13] Цуканов В.В., Хоменко О.В., Ржавичева О.С., Буторин Н.Н., Штыгашева О.В., Маады А.С., Бичурина Т.Б., Амельчугова О.С. Распространенность Helicobacter pylori и ГЭРБ у монголоидов и европеоидов восточной Сибири // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009; 19 (3): 38–41

[14] Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А., Кротова В.А. Хеликобактерная инфекция в сибирских популяциях // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2010; 2: 88–93

[15] Graham D.Y. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. World J Gastroenterol. 2014;20:5191–5204. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5191

[16] Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984;1(8390):1311–1315

[17] International Agency for Research on Cancer Helicobacter pylori Working Group. Helicobacter pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. (IARC Working Group Reports, No. 8). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2014. Доступно по ссылке: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs- online/wrk/wrk8/index.php

[18] Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., Haruma K., Asaka M., Uemura N., Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut. 2015;64(9): 1353–67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252

[19] Лазебник Л. Б., Ткаченко Е. И., Абдулганиева Д. И., Абдулхаков Р. А., Абдулхаков С. Р., Авалуева Е. Б., Ардатская М. Д., Ахмедов В. А., Бордин Д. С., Бурков С. Г., Бутов М. А., и соавт. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacterpylori заболеваний (VI Московские соглашения). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017;02(138):3-21

[20] Хомерики С.Г., Касьяненко В.И. Лабораторная диагностика инфекции Helicobacter pylori. –С.Петербург: ООО «АМА». 2011. 110с.

[21] Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of Helicobacter pylori: what should be the gold standard? World J Gastroenterol. 2014;20:12847–12859. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12847

[22] Wang YK, Kuo FC , Liu CJ, Wu MC, Shih HY, Wang SS, Wu JY, Kuo CH, Huang YK, Wu DC. Diagnosis of Helicobacter pylori infection: Current options and developments. World J Gastroenterol. 2015 Oct 28; 21(40): 11221–11235. doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11221

[23] Ricci C., Holton J., Vaira D. Diagnosis of Helicobacter pylori: invasive and non-invasive tests. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21:299- 313. doi: 10.1016/j.bpg.2006.11.002

[24] Gisbert J.P., de la M.F., Abraira V.. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of H. pylori infection: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2006;101:1921e30. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00668.x

[25] Lee JY, Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology Ann Transl Med. 2015 Jan; 3(1): 10. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.03

[26] Takahiro Uotani and David Y. Graham. Diagnosis of *Helicobacter pylori* using the rapid urease test. Ann Transl Med. 2015 Jan; 3(1): 9. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.12.04

[27] Lopes AI, Vale FF, Oleastro M. Helicobacter pylori infection - recent developments in diagnosis. World J Gastroenterol. 2014 Jul 28;20(28):9299-313. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9299

[28] Rugge M, Fassan M, Pizzi M, Pennelli G, Nitti D, Farinati F. Operative Link for Gastritis Assessment gastritis staging incorporates intestinal metaplasia subtyping. Hum Pathol. 2011;42:1539–1544. doi:10.1016/j.humpath.2010.12.017

[29] Lee YC, Tseng PH, Liou JM, Chen MJ, Chen CC, Tu CH, Chiang TH, Chiu HM, Lai CF, Ho JC, et al. Performance of a one-step fecal sample-based test for diagnosis of Helicobacter pylori infection in primary care and mass screening settings. J Formos Med Assoc. 2014;113:899–907. doi: 10.1016/j.jfma.2012.05.014

[30] Craanen ME, Blok P, Dekker W, et al. Subtypes of intestinal metaplasia and Helicobacter pylori. Gut.1992;33:597-600

[31] Braden B. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. BMJ 2012;344:e828. doi: 10.1136/bmj.e828

[32] Vaira D, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, Saracino I, Fiorini G, Holton J. Accuracy of a new ultrafast rapid urease test to diagnose Helicobacter pylori infection in 1000 consecutive dyspeptic patients. Aliment Pharmacol. Ther. 2010;31:331–338. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04196.x

[33] Midolo P, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Urease tests. Gastroenterol Clin North Am. 2000;29:871–8

[34] Uotani T, Graham DY. Diagnosis of Helicobacter pylori using the rapid urease test. AnnTransl Med. 2015; 3(1): 9. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.12.04

[35] Dolak W, Bilgilier C, Stadlmann A, Leiner J, Püspök A, Plieschnegger W, Siebert F, Wewalka F, Schöfl R, Huber-Schönauer U, Datz C, Biowski-Frotz S, Högenauer C, Schrutka-Kölbl C, Makristathis A, Schöniger-Hekele M, Steininger C; Austrian Helicobacter Pylori Study Group. A multicenter prospective study on the diagnostic performance of a new liquid rapid urease test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection Gut Pathog. 2017; 9: 78. doi: 10.1186/s13099-017-0226-5

[36] Seo J.H., Park J.S. Yeom J.S. et al. Correlation between positive rate and number of biopsy samples on urease test in childhood Helicobacter pylori infection. J Korean Med Sci 2014;29:106-9. doi: 10.3346/jkms.2014.29.1.106

[37] Hsu WH, Wang SS, Kuo CH, Chen CY, Chang CW, Hu HM, Wang JY, Yang YC, Lin YC, Wang WM, et al. Dual specimens increase the diagnostic accuracy and reduce the reaction duration of rapid urease test. World J Gastroenterol. 2010;16:2926–2930

[38] Uotani T, Graham DY. Diagnosis of *Helicobacter pylori* using the rapid urease test. Ann Transl Med 2015; 1: 9–9. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.12.04

[39] Malfertheiner P. Diagnostic methods for *H. pylori* infection: Choices, opportunities and pitfalls United European Gastroenterol J. 2015 Oct; 3(5): 429–431.doi: 10.1177/2050640615600968

[40] Attumi TA, Graham DY. Follow-up testing after treatment of Helicobacter pylori infections: cautions, caveats, and recommendations. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:373-5. doi: 10.1016/j.cgh.2010.12.025

[41] Park SA, Ko A, Lee NG. Stimulation of growth of the human gastric pathogen Helicobacter pylori by atmospheric level of oxygen under high carbon dioxide tension. BMC Microbiol. 2011;11:96. doi: 10.1186/1471-2180-11-96

[42] Leszczyńska K, Namiot A, Namiot Z, Leszczyńska JK, Jakoniuk P, Chilewicz M, Namiot DB, Kemona A, Milewski R, Bucki R. Patient factors affecting culture of Helicobacter pylori isolated from gastric mucosal specimens. Adv Med Sci. 2010;55:161–166. doi: 10.2478/v10039-010-0028-1

[43] Peng X, Song Z, He L, Lin S, Gong Y, Sun L, Zhao F, Gu Y, You Y, Zhou L, Zhang J. Gastric Juice-Based Real-Time PCR for Tailored *Helicobacter Pylori*Treatment: A Practical Approach. Int J Med Sci. 2017; 14(6): 595–601. doi: 10.7150/ijms.18996

[44] Thomas Bazin,[1] Arouna Nchare Mfondi,[2] Catherine Julie,[3] Jean-François Émile,[3,5] Josette Raymond,[4] andDominique Lamarque[5] Contribution of genetic amplification by PCR for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients receiving proton pump inhibitors. United European Gastroenterol J. 2018 Oct; 6(8): 1267–1273. doi: 10.1177/2050640618787055

[45] Laura Cerqueira, Ricardo M. Fernandes, Rui M. Ferreira, Mónica Oleastro, Fátima Carneiro, Catarina Brandão, Pedro Pimentel-Nunes, Mário Dinis-Ribeiro, Céu Figueiredo, Charles W. Keevil, Maria J. Vieira, Nuno F. Azevedo Validation of a Fluorescence *In Situ* Hybridization Method Using Peptide Nucleic Acid Probes for Detection of *Helicobacter pylori* Clarithromycin Resistance in Gastric Biopsy Specimens J Clin Microbiol. 2013 Jun; 51(6): 1887–1893. doi: 10.1128/JCM.00302-13

[46] Sahin F.I., Tinaz A.C., Simsek I.S. et al. /Detection of Helicobacter pylori in dental plaque and gastric biopsy samples of Turkish patients by PCR-RFLP. //Acta Gastroenterol. Belg. 2001. V.64. N.2. P.150–152

[47] Vecsei A, Innerhofer A, Binder C et al. /Stool polymerase chain reaction for Helicobacter pylori detection and clarithromycin susceptibility testing in children. //
Clin Gastroenterol Hepatol. 2010. V.8. P.309–312

[48] Trevisani L., Sartori S., Galvani F. et al. /Evaluation of a new enzyme immunoassay for detecting Helicobacter pylori in feces: a prispective pilot study // Am. J. Gastroenterol., 1999, 94:1830–1833

[49] Bharath TS, Reddy MS, Dhanapal R, Raj Kumar NG, Neeladri Raju P, Saraswathi T. Molecular detection and corelation of *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric biopsies

of dyspeptic patients. J Oral Maxillofac Pathol. 2014 Jan;18(1):19-24. doi: 10.4103/0973-029X.131885

[50] Tu H, Sun L, Dong X, et al. Serum anti-*Helicobacter pylori* immunoglobulin G titer correlates with grade of histological gastritis, mucosal bacterial density, and levels of serum biomarkers. Scand J Gastroenterol. 2014;49:259–266 doi: 10.3109/00365521.2013.869352

[51] Кудрявцева Л.В., Щербаков П.Л., Иваников И.О., Говорун В.М. Helicobacter pylori – инфекция: современные аспекты диагностики и терапии (пособие для врачей), М., 2004г

[52] Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al; European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report//Gut.2012;61(5):646-64. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084

[53] Graham D.Y., Klein P.D., Evans D.J. Jr., Evans D.G., Alpert L.C., Opekun A.R. et al . Campylobacter pylori detected noninvasively by the 13C-urea breath test. Lancet. 1987; 23; 1(8543): 1174-7

[54] Available at: http://www.textronica.com/basic/isotope_human.htm

[55] Зубарева И.М., Гейсун А.А., Вакулич А.М., Савченко М.П. Исследование растительных источников получения фермента уреазы аналитического назначения. Вопросы химии и химической технологии. 2010; 3: 49-52

[56] Eisdorfer I, Shalev V, Goren S, Chodick G, Muhsen K. Sex differences in urea breath test results for the diagnosis of Helicobacter pylori infection: a large cross-sectional study/ Biol Sex Differ. 2018; 9: 1. doi: 10.1186/s13293-017-0161-7

[57] Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajiahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, Altayar O, Limburg PJ, Murad MH, Knawy B. Accuracy of urea breath test in Helicobacter pylori infection: meta-analysis. World J Gastroenterol 2015; 21:1305-14. doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1305.

[58] Graham DY, Miftahussurur M. *Helicobacter pylori* urease for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A mini review. J Adv Res. 2018 Sep; 13: 51–57. doi: 10.1016/j.jare.2018.01.006

[59] Nocon M, Kuhlmann A, Leodolter A, Roll S, Vauth C, Willich SN, Greiner W. Efficacy and cost-effectiveness of the 13C-urea breath test as the primary diagnostic investigation for the detection of Helicobacter pylori infection compared to invasive and non-invasive diagnostic tests. GMS Health Technol Assess. 2009;5:Doc14. doi: 10.3205/hta000076

[60] Peng N.J., Lai K.H., Liu R.S., Lee S.C., Tsay D.G., Lo C.C. Clinical significance of oral urease in diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by [13C]urea breath test. Dig Dis Sci. 2001;46(8):1772–1778

[61] Маев И.В., Сайфутдинов Р.Г., Самсонов А.А., Гречушников В.Б. Результаты открытого мультицентрового исследования эффективности дыхательных тестов в диагностике H. pylori Дневник казанской медицинской школы 2013; 5:21-23

[62] Агеева Е.А., Харитонова Т.И., Гуляко Л.Ф., Зайнулина З.У. и соавт. Диагностические возможности уреазного дыхательного (Хелик) теста в оценке эрадикации Helicobacter pylori – инфекции. Дальневосточный медицинский журнал 2010; 4:12-15

[63] Dalla Nora M, Hörner R, De Carli DM, Rocha MP, Araujo AF, Fagundes RB. Is the immunocromatographic fecal antigen test effective for primary diagnosis of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients? Arq Gastroenterol. 2016 Oct-Dec;53(4):224-227. doi: 10.1590/S0004-28032016000400003

[64] Zhou X, Su J, Xu G, Zhang G. Accuracy of stool antigen test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children: a meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2014;38:629–638 doi: 10.1016/j.clinre.2014.02.001

[65] Kuloğlu Z, Kansu A, Kirsaçlioğlu CT, et al. A rapid lateral flow stool antigen immunoassay and (14)C-urea breath test for the diagnosis and eradication of Helicobacter pylori infection in children. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008;62:351–6. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.07.006

[66] El-Shabrawi M, El-Aziz NA, El-Adly TZ, Hassanin F, Eskander A, Abou-Zekri M, Mansour H, Meshaal S. Stool antigen detection versus ^{13}C-urea breath test for non-invasive diagnosis of

pediatric *Helicobacter pylori* infection in a limited resource setting. Arch Med Sci. 2018 Jan; 14(1): 69–73. doi: 10.5114/aoms.2016.61031

[67] Parente F, Sainaghi M, Sangaletti O, et al. Different effects of short-term omeprazole, lansoprazole or pantoprazole on the accuracy of the (13)C-urea breath test. Alimet Pharmacol Ther 2002; 16: 553–557.

[68] Бунова С.С., Рыбкина Л.Б., Бакалов И.А., Копин Е.Ж., Шамшев Ю.В. Методы диагностики инфекции Helicobacterpylori: современное состояние вопроса. Молодой ученый. 2012.; 12: 540-3

[69] Бордин Д.С., Янова О.Б., Абдулхаков Р.А., Цуканов В.В., Ливзан М.А. и др. Европейский регистр Helicobacter pylori (протокол Hp-EuReg): первые результаты Российских центров. Терапевтический архив. 2016;88(2):33-8 doi: 10.17116/terarkh201688233-38

[70] Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Вологжанина Л.Г., Ильчишина Т.А., Войнован И.Н., Сарсенбаева А.С., и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России. Терапевтический архив 2018; 2; 35-42

[71] Лазебник Л.Б., Бордин Д.С.; исследовательская группа программы «ПАРАД». Ведение пациентов с Helicobacter pylori-ассоциированными заболеваниями в условиях реальной клинической практики. Промежуточные результаты наблюдательной программы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2013;5:93-101

[72] Atkinson NS, Braden B. Helicobacter Pylori Infection: Diagnostic Strategies in Primary Diagnosis and After Therapy. Dig Dis Sci. 2016;61(1):19-24.doi: 10.1007/s10620-015-3877-4. doi: 10.1007/s10620-015-3877-4

[73] Tian XY, Zhu H, Zhao J, She Q, Zhang GX. Diagnostic performance of urea breath test, rapid urea test, and histology for Helicobacter pylori infection in patients with partial gastrectomy: a meta-analysis. J Clin Gastroenterol. 2012 Apr;46(4):285-92. doi: 10.1097/MCG.0b013e318249c4cd.

[74] Yan J, Yamaguchi T, Odaka T, Suzuki T, Ohyama N, Hara T, Sudo K, Nakamura K, Denda T, Takiguchi N, et al. Stool antigen test is a reliable method to detect Helicobacter pylori in the gastric remnant after distal gastrectomy for gastric cancer. J Clin Gastroenterol. 2010;44:73–74. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181aae65e