

Диагностика хеликобактериоза: проблемы и перспективы

А. С. Молостова, аспирант отдела молекулярной микробиологии¹
Н. С. Гладышев, студент², м.н.с. лаборатории идентификации патогенов³
А. В. Сварваль, к.м.н., зав. лабораторией идентификации патогенов³
Р. С. Ферман, м.н.с. лаборатории идентификации патогенов³
А. Б. Карасева, н.с. отдела молекулярной микробиологии¹
Н. С. Лавренова, н.с. отдела молекулярной микробиологии¹
В. А. Кащенко, д.м.н. проф., зав. кафедрой факультетской хирургии², зам. гл. врача по хирургической помощи, гл. хирург⁴
С. А. Варзин, д.м.н., проф. кафедры факультетской хирургии²
Е. И. Ермоленко, д.м.н., зав. лабораторией биомедицинской микробиологии отдела молекулярной микробиологии¹, проф. кафедры физиологии²

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

³ФГБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, г. Санкт-Петербург

⁴ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

Diagnosis of helicobacter pylori infection: problems and prospects

A.S. Molostova, N.S. Gladyshev, A.V. Svarval, R.S. Ferman, A.B. Karasyova, N.S. Lavrenova, V.A. Kashchenko, S.A. Varzin, E.I. Yermolenko
 Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg Scientific and Research Institute for Epidemiology and Microbiology n.a. Pasteur, North-West Regional Scientific and Clinical Centre n.a. L.G. Sokolov; Saint Petersburg, Russia

Резюме

В исследовании проводилась комплексная диагностика инфекции *Helicobacter pylori* с применением инвазивных и неинвазивных методов. Группу исследования составили 95 пациентов с диспепсией. Инфекция HP была определена у 47 пациентов (49,4%). Доказана целесообразность использования комплекса диагностических методов для выявления HP: ПЦР, иммунохроматографического, бактериологического и метода определения уреазной активности. Чаще всего (100%) у пациентов инфекция HP выявлялась в биоптатах с использованием метода ПЦР. Несколько реже – при исследовании биоптатов инвазивным биохимическим методом (AMA RUT Reader) (82%) и исследовании фекалий иммунохроматографическим методом (83%). Несмотря на то что хеликобактериоз был определен бактериологически у небольшого количества пациентов (24%), это метод представляет особую ценность, так как он позволяет оценить чувствительность к antimicrobial препаратам и пробиотикам, а также не дает ложноположительных результатов.

Ключевые слова: *helicobacter pylori*, диспепсия, биоптаты, антиген, уреазный тест, пробиотики.

Summary

In this study a comprehensive diagnosis of *Helicobacter pylori* (HP) infection was performed using invasive and non-invasive methods. The study group consisted of 95 patients with dyspepsia. HP infection was detected in 47 patients (49.4%). The expediency of using a set of diagnostic methods for detecting HP (PCR, immunochromatographic, bacteriological and method for determining urease activity) is proved. Most often (100%) in patients HP infection was detected in biopsies using the PCR method. Somewhat less frequently it was detected when examining biopsies with an invasive biochemical method (AMA RUT Reader) (82%) and fecal immunochromatographic method (83%). Despite the fact that helicobacteriosis was detected bacteriologically in a small number of patients (24%), this method is of particular value, since it allows you to assess the sensitivity to antimicrobial drugs and probiotics, and does not give false positive results.

Key words: *helicobacter pylori*, dyspepsia, biopsies, antigen, urease test, probiotics.

Инфекция *Helicobacter pylori* принадлежит важная роль в развитии и прогрессировании заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфома и рак желудка [1]. Также *H. pylori* рассматривается как инфекционный агент, приводящий к развитию внежелудочных патологий: метаболический синдром, тромбоцитопеническая пурпура, бронхиальная астма, железодефицитная анемия и другие [2].

По данным эпидемиологических исследований, почти каждый второй человек является носителем *H. pylori*. При этом инфицированность в развитых странах значительно ниже (от 7 до 40% населения), чем в развивающихся (в некоторых регионах – более 85%) [3, 4].

Учитывая широкое распространение и высокую степень патогенности *H. pylori*, возникает вопрос о необходимости ранней диагностики и своевременного назначения терапии, направленной на элиминацию микроорганизма. В клиническую практику в Российской Федерации внедряется стратегия «тестируй и лечи» для пациентов моложе 45 лет даже без симптомов тревоги в отношении возможного рака желудка или осложнений язвенной болезни [5].

В настоящее время инфекция *H. pylori* может быть диагностирована с помощью целого ряда методов: 1) гистологического, с оценкой морфологии возбудителя (в том числе с обнаружением коккоидных форм) [6, 7]; 2) бактериологиче-

ского (выделение чистых культур возбудителя, определение чувствительности к антибактериальным препаратам) [3]; 3) молекулярно-генетического (определение генов, кодирующих факторы патогенности) [8]; 4) серологического (выявление антигенов *H. pylori* и антител к ним) [3]; 5) биохимического (основанного на выявлении уреазной активности) [5, 9].

Эти методы отличаются по механизмам используемых реакций, необходимому техническому оснащению лаборатории и по видам анализируемых материалов. В зависимости от видов анализируемого материала (биоптаты, полученные при фиброгастроуденоскопии [ФГДС], сыворотка крови, фекалии, слюна и выдыхаемый воздух) методы делятся на инвазивные и неинвазивные [10, 11].

До сих пор диагностика хеликобактериоза проводится с использованием одного, реже двух методов, часто дающих неравнозначные результаты [12]. По материалам V Маастрихтского консенсуса, наблюдается неуклонный рост устойчивости данной бактерии к препаратам, включенным в схемы эрадикационной терапии, что может свидетельствовать о необходимости неоднократного проведения контрольных тестов для определения успешности эрадикации возбудителя [13]. Рекомендации по выявлению инфекций *H. pylori* постоянно меняются и требуют усовершенствования.

В данной работе предлагаются описание и сравнительный анализ эффективности различных методов для выявления *H. pylori* инфекции у пациентов с диспепсией.

Целью исследования явилась оптимизация диагностики хеликобактериоза.

Материалы и методы

Исследование проводилось на группе из 95 пациентов, страдающих диспепсией.

Критерии включения: согласие на участие в исследовании, подписание информированного согласия на проведение расширенного обследования и наличие показаний к использованию ФГДС.

Критерии исключения: наличие указаний в анамнезе на получение эрадикационной терапии (до 2 лет), прием в течение последних 2 недель антибиотиков, ингибиторов протонной помпы, антацидов, препаратов висмута, наличие тяжелой соматической и (или) инфекционной патологии, беременность и лактационный период у женщин, наличие в анамнезе онкологических заболеваний; злоупотребление алкоголем.

Биоптаты, полученные с помощью ФЭГДС, исследовались бактериологическим, биохимическим и молекулярно-генетическим методами.

В те же дни были взяты пробы фекалий, для анализа которых был использован иммунохроматографический метод определения *H. pylori*.

Оценка уреазной активности в биоптатах

Для оценки уреазной активности бактерий в биоптате была использована тест-система AMA RUT Expert с детек-

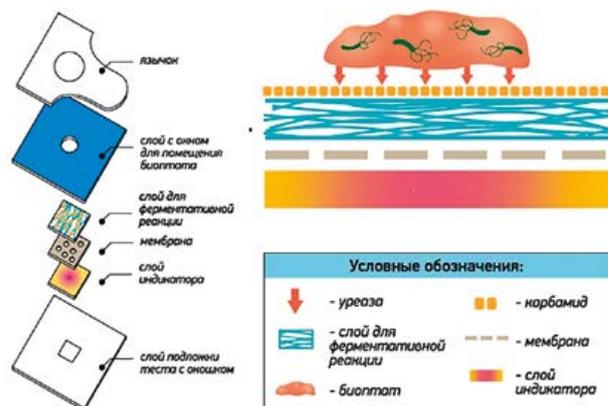


Рисунок 1. Конструкция теста AMA RUT.



Рисунок 2. Индикатор AMA RUT Expert (A) с регистрирующим устройством – считывателем AMA RUT Reader (B).

тированием и протоколированием результатов с помощью считывателя AMA RUT Reader (AMA, Россия).

Индикатор AMA RUT Expert представляет собой подложку прямоугольной формы с лункой, в которой закреплен чувствительный элемент, герметично защищенный пленкой. На подложку нанесена специальная маркировка, обеспечивающая возможность автоматической обработки результата анализа (рис. 1).

AMA RUT Reader представляет собой электронное устройство кубической формы с ЖК-дисплеем и кнопкой управления. Полученные при проведении ФГДС биоптаты помещались в лунку индикатора, закрывались пленкой и размещались в отверстии для теста, находящемся на боковой поверхности считывателя AMA RUT. Результат исследования отображался на ЖК-дисплее считывателя AMA RUT (рис. 2).

Иммунохроматографический метод

Определение антигена *H. pylori* в кале проводилось с использованием тест-системы H&R *H. pylori* (Vegal Farmaceutica, Испания).

На рис. 3 представлена схема иммунохроматографического исследования для выявления специфических антигенов.

Набор тест-системы состоит из твердой подложки с тест-полоской, покрытой моноклональными антителами к антигенам *H. pylori* и флакона с буфером. Исследуемый образец смешивали с буферным раствором во флаконе. Полученную смесь наносили на тест-полоску. Одна красная полоса всегда появлялась в контрольной линии и служила

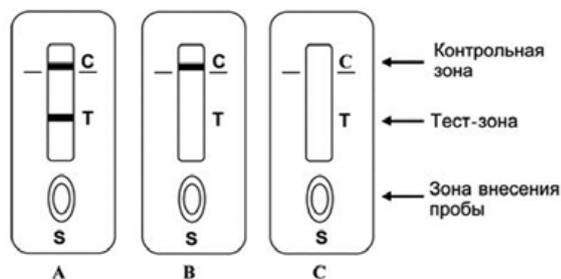


Рисунок 3. Схема иммунохроматографического исследования для выявления специфических антигенов. А – положительная реакция (обнаружен антиген), В – отрицательная реакция (антиген не обнаружен), С – контроль, тест система до внесения образца.

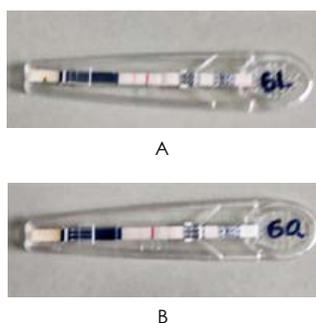


Рисунок 4. Определение *H. pylori* в кале иммунохроматографическим методом (ИХМ). А – положительная реакция (обнаружен антиген), В – отрицательная реакция (антиген не обнаружен).



Рисунок 5. Определение чувствительности клинических изолятов *H. pylori* к пробиотикам (зоны задержки роста после воздействия): 1 – колибактерина; 2 – аминолакта; 3 – лактобактерии; 4 – бифидоформа).

подтверждением того, что был добавлен достаточный объем материала. В случае положительного результата специфические антитела, присутствующие на тест-полоске, реагировали с конъюгатом смеси и образовывали вторую окрашенную линию (рис. 4).

Выделение и исследование чистой культуры хеликобактерий

Для выделения чистой культуры хеликобактерии выращивались в микроаэрофильных условиях при температуре 37 °С в течение 5 дней на поверхности специальной питательной среды (колумбийский агар с добавлением 10%-ной лошадиной сыворотки и 1%-ного IsoVitalex; bio Merieux, Франция). Количество жизнеспособных бактерий (КОЕ/г) в биоптатах желудка определяли высевом соответствующих десятикратных серийных разведений суспензий. Чувствительность к антибиотикам определялась диско-диффузионным методом [3], к пробиотикам – капельным методом (рис. 5) и методом двухслойного агара [14].

Исследование генома *Helicobacter pylori*

Для выявления *H. pylori* в биоптатах также использовали метод ПЦР с контролем наличия генов *cagA* и *vacA*, как это было описано ранее [3]. В случае выделения чистой культуры геном исследовали более детально. Дополнительно анализировали наличие генов патогенности *cagA*, *cagC*, *cagE*, *cagF*, *cagH*, *cagM*, *cagT*, *vacAs*, *babA2*, *jhp0917*, *jhp0918*, *UreA*, *UreB*, *UreC*, *rdxA*, *frxA*, *pbp1A*, *rpoB*, *OipA*, *hpaA*, *napA*, *alpB* [8].

Полимеразная цепная реакция в реальном времени для оценки состава микробиоты

Для выявления и количественной оценки облигатных и условно патогенных представителей микробиоты гастроудоденальной зоны использовался метод ПЦР в режиме реального времени.

С целью выделения ДНК в 200 мкл лизирующего раствора из набора «ДНК-экспресс» (НПФ «Литех», Россия) вносили биоптат желудка, гомогенизировали с помощью вортекса Microspin и инкубировали смесь при температуре 98 °С в течение 30 мин. Затем пробы центрифугировали 90 °С при 13,4 тыс. об./мин. (центрифуга Mini-Spin марки Eppendorf). Далее 60 мкл супернатанта добавляли в пробирку, содержащую 100 мкл лизирующего раствора. Затем смесь вновь инкубировали в термоблоке в течение 10 мин. при 98 °С. После окончания лизиса пробирку перемешивали на вортексе и центрифугировали 75 с при 13,4 тыс. об./мин. Выделенную таким образом ДНК хранили при температуре 0 ± 4 °С и использовали для проведения ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ).

ПЦР-РВ с флуоресцентно-мечеными зондами Taqman проводили на приборе Bio-Rad с использованием программы Opticon Monitor 3. Для проведения ПЦР пользовались набором реагентов «Колонофлор-16» (ООО «АльфаЛаб», Россия), следуя рекомендациям производителя. Данный набор позволяет выявить и количественно оценить облигатных и условно патогенных представителей микробиоты: *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Proteus mirabilis/vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida spp.*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, а так же общее количество бактерий.

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета Statistica 8.0 (StatSoft, США). Различия между группами сравнивали с использованием дисперсионного анализа и критерия Краскела-Уоллиса. $P \leq 0,05$ считалось значимым.

Результаты и обсуждение

В исследовании проводилась комплексная диагностика инфекции *H. pylori* с применением инвазивных и неинвазивных методов. Группу исследования составили 95 пациентов, обратившихся на прием к врачу-гастроэнтерологу с диспепсическим синдромом. Всем пациентам проводилась ФГДС, во время которой осуществлялось взятие биоптатов, которые были исследованы на наличие *H. pylori* бактериологическим методом и при помощи ПЦР (с определением генов *vacA* и *cagA*). Используя эти методы диагностики, инфекция *H. pylori* была определена у 47 пациентов, что составило 49,4 %. Выборочно у 22 пациентов было проведено исследование микробиоты желудка при помощи ПЦР-РВ.

Пятнадцать пациентов прошли комплексную диагностику на наличие *H. pylori* с использованием бак-

териологического, биохимического, молекулярно-генетического методов при исследовании биоптатов и иммунохроматографического метода при исследовании фекалий.

На рис. 7 представлена гистограмма распределения, отражающая чувствительность данных методов.

Инвазивные методы

ПЦР на наличие хеликобактерий в биоптатах

Исходя из данной гистограммы наиболее точным из выбранных нами методов исследования биоптатов являлся ПЦР (100%), что полностью совпадает с данными, полученными другими авторами [15]. Однако, несмотря на свою эффективность, этот метод обладает рядом ограничений. Во-первых, для диагностики *H. pylori* в биоптатах методом ПЦР необходимо проведение инвазивной процедуры ФГДС, назначение которой требует медицинских показаний. Во-вторых, использование данного метода ограничено из-за его довольно высокой стоимости, что не позволяет применять его повсеместно в рутинной практике.

AMA RUT – тест

В настоящем исследовании чувствительность AMA RUT теста оказалась равной 82%. Однако имели место три ложноположительных результата, которые, возможно, объясняются наличием у данных пациентов микробиоты, в состав которой входили бактерии, продуцирующие уреазу.

Бактериологическое исследование

Бактериологический метод является «золотым стандартом» при диагностике хеликобактериоза, так как он не дает ложноположительных результатов, отличается специфичностью и информативностью.

Несмотря на то что выделение чистой культуры было отмечено только у 24% пациентов и бактериологический метод обладал наименьшей чувствительностью, он позволил не только доказать наличие хеликобактерий в материале, но и исследовать гены патогенности возбудителя, определить его чувствительность к антибиотикам и пробиотикам.

На рис. 8 представлены результаты ПЦР для расширенного исследования факторов патогенности.

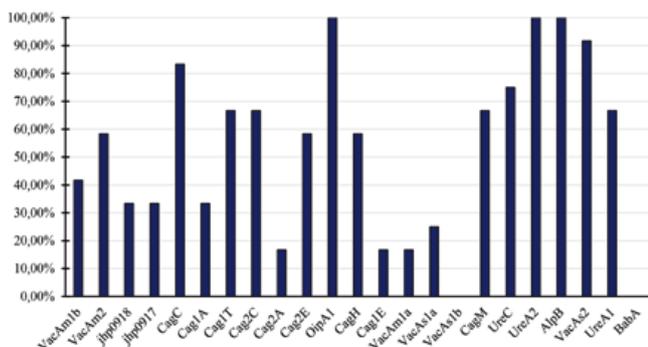


Рисунок 8. Частота выявления генов патогенности в геноме выделенных чистых культур *H. pylori* (n = 17), в процентах.

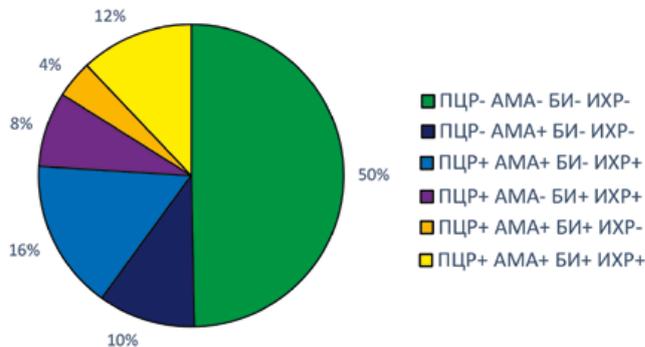


Рисунок 6. Количество (в процентах) пациентов с диспептическими нарушениями, у которых была обнаружена *H. pylori* разными методами. ИХР – иммунохроматографический метод, БИ – бактериологическое исследование, АМА – АМА RUT Expert (уреазный тест).

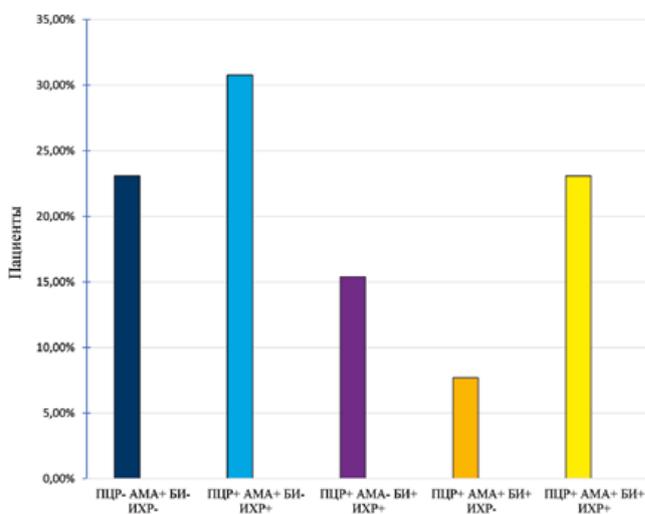


Рисунок 7. Чувствительность различных сочетаний методов диагностики хеликобактериоза.

На рис. 9 приведены результаты исследования чувствительности выделенных нами клинических изолятов хеликобактерий к антибактериальным препаратам. Была проанализирована чувствительность 21 выделенного штамма *H. pylori* к четырем антибактериальным препаратам, наиболее часто используемым для эрадикационной терапии хеликобактериоза.

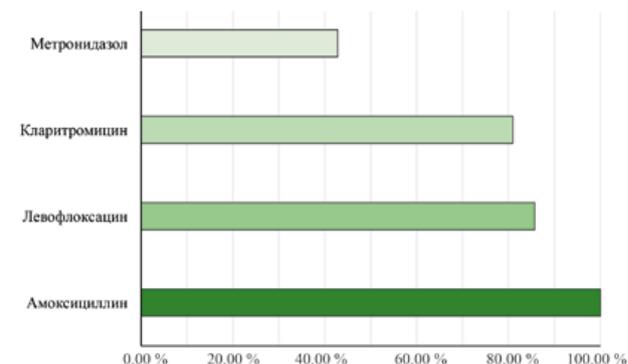


Рисунок 9. Частота выявления штаммов *H. pylori*, чувствительных к антибактериальным препаратам (n = 21), в процентах.

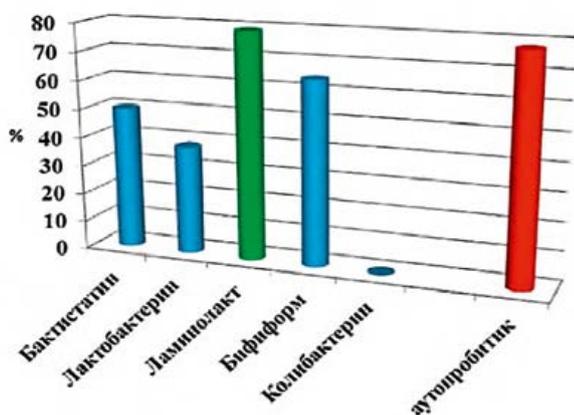


Рисунок 10. Результаты исследования антагонистической активности пробиотиков аутопробиотиков (процент чувствительных клинических изолятов *H. pylori*, n = 20).

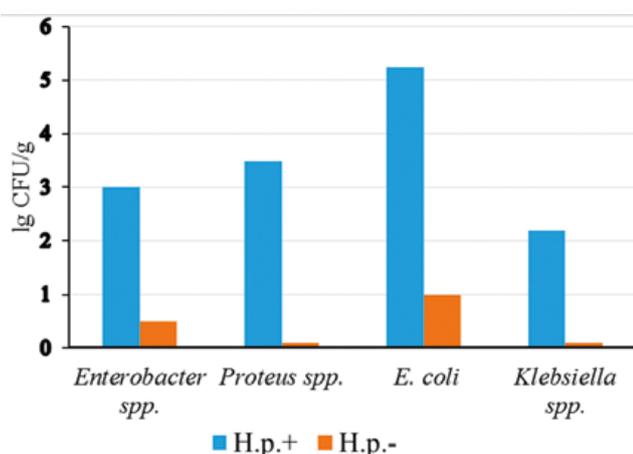


Рисунок 11. Количественное содержание различных энтеробактерий в пробах желудка у неинфицированных и инфицированных *H. pylori* пациентов.

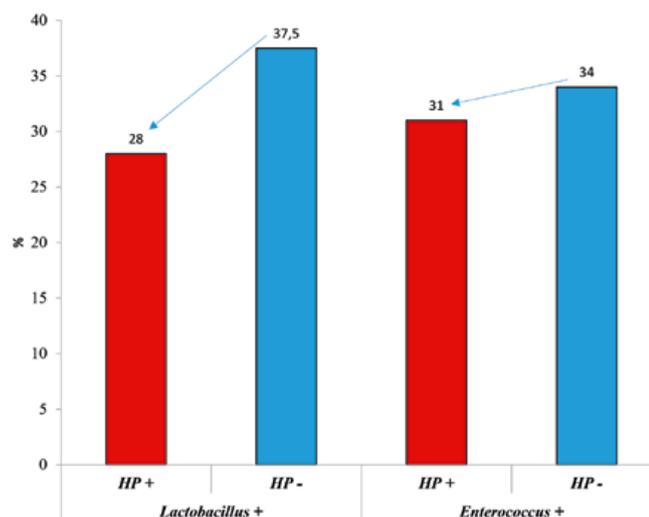


Рисунок 12. Частота выявления хеликобактерий в желудке у больных с диспепсией на фоне выделения лактобацилл и энтерококков.

Из гистограммы следует, что чувствительность к амоксициллину достигает 100%, тогда как к метронидазолу – в два раза меньше (42,9%). Антибиотики левофлоксацин и кларитромицин занимают промежуточ-

ное положение – 85,7 и 81,0%. Полученные нами данные сходны с результатами исследований 2015 года [16]. Таким образом, можно не только рекомендовать врачам более эффективно действующие антибиотики при терапии хеликобактериоза, но и осуществлять контроль за распространенностью антибиотикорезистентных штаммов *H. pylori*.

Использование культурального метода также позволило определить чувствительность к пробиотическим и индигенным (аутопробиотическим) штаммам энтерококков, выделенных из фекалий пациента до проведения эрадикационной терапии (рис. 10).

Как следует из гистограммы, максимальное количество клинических изолятов оказалось чувствительным к индигенным энтерококкам, ламиналактору и бициформу. Значительно реже были выявлены хеликобактерии, чувствительные к лактобактерину и бактистатину. Колибактерин не оказал ингибирующего действия ни на один клинический изолят.

Указанный метод является уникальной разработкой и позволяет осуществлять персонализированную терапию хеликобактериоза, осуществляя не только подбор антибиотиков, но и пробиотических средств.

Пробиотики, как известно, могут не только ингибировать рост патогенных микроорганизмов, но и восстанавливать состав микробиоценоза, влиять на иммунную систему, слизеобразование и моторику желудочно-кишечного тракта [17].

Исследование микробиоценоза желудка

Также нами был проведен сравнительный анализ микробиоты желудка у пациентов с положительным и негативным *H. pylori* – статусом. Особенности микробиоты желудка были установлены при помощи ПЦР-РВ. Из образцов 22 пациентов, включенных в исследование, в биоптатах 10 из них (группа *H. pylori* – положительных) были выделены *H. pylori*, у остальных 12 (группа *H. pylori* – негативных) эти бактерии не определялись.

Микробиота желудка у пациентов из этих групп (*H. pylori* – положительных и *H. pylori* – негативных) существенно различалась. Бактерии родов *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* или энтеропатогенные *E. coli* определялись только в образцах, взятых у пациентов, инфицированных *H. pylori*. Статистически значимой корреляция между наличием *H. pylori* и *Fusobacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Bacteroides fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *Bifidobacterium spp.* обнаружено не было.

Следует отметить, что в случае обнаружения лактобацилл и энтерококков в желудке в концентрации более 3 lg КОЕ/мл вероятность обнаружения *H. pylori* проявляла тенденцию к снижению.

Таким образом, увеличение содержания условно патогенных представителей семейства *Enterobacteriaceae* на фоне снижения представительства энтерококков и лактобацилл в желудке ассоциировано с *H. pylori* и может рассматриваться как одна из причин развития заболеваний желудка или утяжеления их проявлений, а пациенты

с описанными нарушениями микробиоценоза желудка могут быть включены в группу риска по возможности развития хеликобактериоза.

Неинвазивные методы

Неинвазивные методы, при помощи которых проводится исследование слюны и фекалий, обладают меньшей чувствительностью и специфичностью. Например, уреазный дыхательный тест менее специфичен, так как некоторые представители бактериальной флоры рта и желудка также способны продуцировать уреазу (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus* и др.) [18], а его чувствительность достигает 81,8–97,9% [19]. Тем не менее он позволяет быстро предположить наличие либо отсутствие *H. pylori* и провести контроль эрадикации.

Такой материал, как фекалии, при диагностике инфекции *H. pylori* может быть исследован при помощи большого количества методов, в основном они направлены на поиски антигена при помощи иммунохроматографического (H & R *H. pylori* Vega Farmaceutica, Италия) и иммуноферментного метода (Magi Rock, Финляндия). Значительно реже в фекалиях удается обнаружить хеликобактерии при помощи иммуногистохимии, иммунофлюоресцентного метода и ПЦР [7, 8].

Из представленной на рис. 7 гистограммы следует, что иммунохроматографическая оценка фекалий в наших исследованиях была вторым по эффективности методом диагностики хеликобактериоза у рассматриваемого контингента больных. Из-за высокой чувствительности (83%) и неинвазивности этот метод может быть рекомендован для ранней диагностики наличия или отсутствия хеликобактериоза, а также для оценки динамики эффективности проводимой эрадикационной терапии.

Заключение

Таким образом, результаты исследования говорят о целесообразности комплексного подхода к диагностике *Helicobacter pylori* с использованием сочетания методов. Комплексное обследование позволяет исключить ложноположительные и ложноотрицательные результаты и сформировать представление о прогнозе течения и необходимой терапии. С целью контроля эрадикации также необходимо использовать несколько неинвазивных методов для большей достоверности полученных результатов.

В настоящее время при отсутствии строгой регламентации в постановке диагноза хеликобактериоза представляется целесообразным использовать не менее двух методов, отдавая предпочтение наиболее чувствительным (иммунохроматографический, АМА, бактериологический метод). При контрольном исследовании и невозможности повторной ФГДС адекватным методом может быть ИХМ.

Наиболее перспективным является культуральное исследование биоптатов желудка и двенадцатиперстной кишки, при котором возможно определение количественного содержания энтерококков и лактобацилл, наличия условно патогенных бактерий, а также выделение чистой культуры *H. pylori* с последующим анализом вирулентности возбудителя и подбором антибактериальных и пробиотических препаратов.

Список литературы

1. Евсютина Ю. В. Эрадикация *H. pylori*: современный взгляд на старую проблему // РМЖ. 2016. Т. 24, № 11. С. 673–777.
2. Гладышев Н. С., Молостова А. С., Сварваль А. В., и др. Желудочные и внежелудочные заболевания, связанные с инфекцией *Helicobacter pylori* // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2019. Т. 14. Ч. 2. С. 535–548.
3. Жебрун А. Б., Сварваль А. В., Ферман Р. С. и др. Методы лабораторной диагностики инфекции, обусловленной *Helicobacter pylori*: пособие для врачей. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера; 2014.
4. Hooi J., Lai W., Ng W., et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis // Gastroenterology. 2017. Vol. 153, N2. P. 420–9.
5. Бакулина Н. В., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., и др. Описательная эпидемиология *H. pylori*-инфекции у пациентов с диспепсией // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2017. № 2. С. 82–7.
6. Yonezawa H., Osaki T., Kamiya S. Biofilm formation by *Helicobacter pylori* and its involvement for antibiotic resistance; 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/91479>. Accessed: 30 Nov 2019.
7. Kravtsov V., Mikhailova I., Grukhin Y., et al. High degree of gastric mucosa colonization with coccoid forms of *Helicobacter* reduce the efficiency of its eradication // International Journal of Current Research. 2016. Vol. 08, N6. P. 32757–32760.
8. Успенский Ю. П., Суворов А. Н., Барышникова Н. В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. Санкт-Петербург: ИнформМед; 2011.
9. Милехина А. Ю., Дмитриенко М. А., Иванова М. А. и др. Быстрый уреазный тест – один из надежных методов диагностики инфекции *Helicobacter pylori*. В сб.: Неделя науки СПбПУ. 19–24 ноября 2018. Санкт-Петербург; 2018. С. 242–245.
10. Барышникова Н. В. Актуальные проблемы диагностики хеликобактериоза // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 2. С. 50–56.
11. Дехнич Н. Н., Козлов П. С., Саблин О. А., и др. Диагностика *Helicobacter pylori* и выбор эрадикационной терапии: результаты анкетирования врачей в различных регионах Российской Федерации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. Т. 28, № 2. С. 33–41.
12. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2018. Т. 1. С. 55–70.
13. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV / Florence consensus report // Gut. 2012 May 1. Vol. 61, N5. P. 646–664.
14. Ермоленко Е. И., Молостова А. С., Колобов А. Н., и др. Антагонистическая активность пробиотиков и бактериоцинов в отношении *Helicobacter pylori* // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2019. № 2. С. 18.
15. Shetty V., Ballal M., Balaraju G., et al. *Helicobacter pylori* in dyspepsia: Phenotypic and genotypic methods of diagnosis // Journal of global infectious diseases. 2017 Oct; Vol. 9, N4. P. 131.
16. Симаненков В. И., Захарова Н. В., Жебрун А. Б., и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования // Лечащий врач. 2015. Т. 4. С. 91–5.
17. Suvorov A., Karaseva A., Kotyleva M., et al. Autoprobiotics as an approach for restoration of personalised microbiota // Frontiers in microbiology. 2018 Sep 12. Vol. 9. P. 1869.
18. Miftahussurur M., Yamaoka Y. Diagnostic methods of *Helicobacter pylori* infection for epidemiological studies: critical importance of indirect test validation // BioMed research international. 2016. Vol. 2016.
19. Tepeš B., Malfertheiner P., Labenz J., et al. Modified *Helicobacter* test using a new test meal and a 13C-urea breath test in *Helicobacter pylori* positive and negative dyspepsia patients on proton pump inhibitors // World journal of gastroenterology. 2017 Aug 28; Vol. 23, N32. P. 5954.
20. Sheu S. M., Sheu B. S., Yang H. B., et al. Presence of *iceA1* but not *cagA*, *cagC*, *cagE*, *cagF*, *cagN*, *cagT*, or *orf13* genes of *Helicobacter pylori* is associated with more severe gastric inflammation in Taiwanese // Journal of the Formosan Medical Association. 2002 Jan. Vol. 101, N1. P. 18–23.
21. Nguyen L. T., Uchida T., Tsukamoto Y., et al. *Helicobacter pylori* *dupA* gene is not associated with clinical outcomes in the Japanese population // Clinical microbiology and infection. 2010 Aug 1. Vol. 16, N8. P. 1264–9.

Для цитирования: Молостова А. С., Гладышев Н. С., Сварваль А. В., Ферман Р. С., Карасева А. Б., Лавренова Н. С., Кашченко В. А., Варзин С. А., Ермоленко Е. И. Диагностика хеликобактериоза: проблемы и перспективы. Медицинский алфавит. 2020; (17): 54–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-54-59>.

For citation: Molostova A. S., Gladyshev N. S., Svarval A. V., Ferman R. S., Karasyova A. B., Lavrenova N. S., Kashchenko V. A., Varzin S. A., Yermolenko E. I. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: problems and prospects. Medical alphabet. 2020; (17): 54–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-54-59>