

БЫСТРЫЙ УРЕАЗНЫЙ ТЕСТ ПО ПРАВИЛАМ И БЕЗ

Назаров В. Е.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Кирочная ул., 41, Санкт-Петербург, 191015, Россия)

Назаров Виталий Евгеньевич, д. м. н., профессор кафедры факультетской хирургии с курсом эндоскопии имени И. И. Грекова

РЕЗЮМЕ

Для переписки:

Назаров
Виталий
Евгеньевич
Vitaly E.
Nazarov

e-mail:
VENazarov
@yandex.ru

В статье рассматриваются вопросы диагностики *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) с помощью быстрого уреазного теста (БУТ). Выделены особенности колонизации и персистенции *H.pylori*, которые влияют на результаты БУТ и определяют преимущественное использование для исследования биоптатов, а не аспирата желудочной слизи, локализацию взятия биоптатов и их оптимальное количе-

ство. Описываются особенности уреазы *H.pylori* и указываются факторы, влияющие на уреазную активность *H.pylori*. На основании описанных свойств, приводятся основные причины ошибочных результатов и методы предупреждения ложноотрицательных и ложноположительных результатов, формулируются основные правила работы с БУТ для получения оптимальных результатов.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, свойства, быстрый уреазный тест, правила.

Информация о конфликте интересов: конфликт интересов отсутствует.
Информация о спонсорстве: данная работа не финансировалась.

Для цитирования: Назаров В. Е. Быстрый уреазный тест по правилам и без. Клиническая эндоскопия. 2024;66(3):31-38. doi: 10.31146/2415-7813-endo-66-3-31-38

RAPID UREASE TEST ACCORDING TO THE RULES AND WITHOUT

V. E. Nazarov

North-Western state medical University named after I. I. Mechnikov, (41, Kirochnaya street, St. Petersburg, 191015, Russia)

Vitaly E. Nazarov, MD, PhD; professor of the Department of Faculty Surgery with a course of endoscopy named after I. I. Grekov;
ORCID: 0000-0003-4629-4836

SUMMARY

The article discusses the problems of diagnosing *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) using a rapid urease test (RUT). Features of *H.pylori* colonization and persistence are highlighted, which affect the results of RUT and determine the preferential use of biopsy specimens for the study, rather than gastric mucus aspirate, the localization of

biopsy collection and their optimal number and the factors influencing the urease activity of *H.pylori* are indicated. Based on the described properties, the main causes of erroneous results and methods for preventing false negative and false positive results are given, the basic rules for working with RUT are formulated to obtain optimal results.

EDN: BIYGWA



Keywords: *Helicobacter pylori*, properties, rapid urease test, rules.

Information on conflicts of interest: there is no conflict of interest.
Sponsorship Information: This work was not funded.

For citation: Nazarov V. E. Rapid urease test according to the rules and without. *Filin's Clinical endoscopy*. 2024;66(3):31-38. (in Russ.) doi: 10.31146/2415-7813-endo-66-3-31-38

ВВЕДЕНИЕ

Быстрый уреазный тест (БУТ), как дешевый, простой и быстрый метод диагностики *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), активно используется в клинической практике по всему миру, поскольку по данным различных исследований обладает высокой чувствительностью (около 90%) и специфичностью (в диапазоне 95–100%). До настоящего времени он является тестом первой линии, положительный результат которого позволяет начать проведение эрадикационной терапии *H.pylori* [1].

С момента выделения *H.pylori* из биоптатов слизистой оболочки желудка у больных с хроническим гастритом и пептической язвой и определения условий его культивирования, была определена способность данного микроорганизма активно продуцировать уреазу [2]. В 1985 году С.А. McNulty и R. Wise показали возможность определения активности уреазы для диагностики *H.pylori* непосредственно в биоптате желудка, без бактериологического исследования, используя стандартный лабораторный тест для определения уреазной активности микроорганизмов с помощью 2% бульона Кристенсена с мочевиной и индикатором pH [3]. Далее, в 1989 году С.А. McNulty с соавт. применили эту методику в масштабном исследовании по тестированию на *H.pylori* 1445 пациентов и сообщили о 100% специфичности и 96% чувствительности по сравнению с гистологией и культуральным методом [4].

Первый коммерческий быстрый уреазный тест (БУТ) на основе агарового геля, содержащего мочевины, индикатор pH (феноловый красный) и антибактериальный агент был создан и запатентован Barry Marshal. Он называл его «тестом на организм, подобный кампилобактерам» (campylobacter like organism test или CLO- test). В течение последующего десятилетия были разработаны различные БУТ: гелевые, жидкие и на тест-полосках, проведены сравнительные исследования их диагностической точности [5, 6]. Помимо этого, был проведен целый ряд исследований по определению диагностической значимости времени реакции, температуры инкубации, места взятия, размеров и количества биоптатов, выявлены причины ложно отрицательных и ложно положительных результатов [7–12]. На основании этих исследований были сформулированы основные правила проведения БУТ и определены ограничения применения данного метода, связанные как со свойствами *H.pylori*, так и с функциональ-

ным и морфологическим состоянием слизистой оболочки желудка [13].

Быстрота, простота и дешевизна БУТ сделали его очень популярным методом диагностики *H.pylori* в нашей стране. На протяжении почти двух десятилетий он занимал лидирующие позиции как для первичной диагностики *H.pylori*, так и для оценки эффективности эрадикационной терапии. Вместе с тем, разномыслие БУТ, отсутствие достоверной информации о сравнительной диагностической точности и качестве различных тестов, порой неосознанное нарушение практическими врачами правил проведения тестирования привели к росту недоверия у клиницистов к его результатам и закономерному снижению частоты использования. Поэтому знание и учет факторов, влияющих на уреазную активность *H.pylori*, строгое соблюдение правил проведения теста и правильная интерпретация результатов с учетом возможности ложноотрицательных и ложноположительных ответов позволяет избежать диагностических ошибок.

ОСОБЕННОСТИ КОЛОНИЗАЦИИ И ПЕРСИСТЕНЦИИ H.PYLORI

Кислое желудочное содержимое с pH = 1–2 обладает мощными антибактериальными свойствами и уничтожает большинство бактерий, поступающих с пищей. Для предотвращения повреждения соляной кислотой собственной слизистой оболочки желудочный эпителий покрыт активно секретлируемой слизью, которая состоит из двух основных слоев. Слой слизи вблизи просвета желудка – гидрофильный, текучий с pH=1–2. Именно этот слой активно участвует в обеззараживании пищи и последующих процессах пищеварения. Слой слизи, прилежащий к эпителию – это плотный гидрофобный (водонерастворимый) гель с pH≈7, который защищает эпителиальные клетки от повреждения кислотой. Поэтому слизь желудка – это физический барьер, который могут преодолевать ограниченные виды бактерий, взаимодействующие с эпителиальными клетками желудка [14].

H. pylori быстро теряет моторику в кислой среде, поэтому стойкая колонизация в области, близкой к эпителию, возможна только при быстром проникновении *H. pylori* в желудочную слизь и нарушении плотности пристеночного слоя слизи [14]. Нарушению вязкости слизистого геля способствуют гликосульфатазная, протеазная и фосфолипазная активности *H.pylori*, а проникать через слой слизи и достигать поверхности слизистой оболочки

микробу позволяют спиральная форма и наличие жгутиков [15]. Резервуар бактерий и формирование колоний в слизи желудка происходит близко к эпителиальной поверхности там, где $\text{pH} \approx 7$. Это позволяет *H.pylori* избежать удаления слизью и уничтожения желудочной кислотой. Жизнеспособные *H.pylori* в достаточном количестве содержатся только в плотном пристеночном гидрофобном слое слизи [14, 15]. В жидкой фракции геля жизнеспособных бактерий практически нет или крайне мало. При аспирации гидрофобный плотный пристеночный гель не попадает в канал эндоскопа. Поэтому только биоптат обеспечивает материал, богатый бактериями в количестве, достаточном для проведения БУТ (для положительного результата в образце биопсии должно присутствовать приблизительно 10^5 бактерий [7]).

pH в различных отделах желудка также неоднородно. В теле желудка, где расположены париетальные клетки, в норме значения $\text{pH} = 1,5-2,0$. В антральном отделе, где расположены клетки, образующие слизь, которая нейтрализует соляную кислоту, нормальная $\text{pH} = 1,3-7,4$, что является одним из основных факторов очень строгого тканевого тропизма *H.pylori* к эпителию антрального отдела желудка [14].

Тропность к антральному отделу желудка и участкам желудочной метаплазии в луковице двенадцатиперстной кишки (ДПК) можно объяснить и тем, что наиболее прочно *H.pylori* связываются с алкилацилглицеролипидом, который расположен на поверхности эпителия антрального отдела желудка. При этом показано, что *in vivo* только часть микробной ассоциации (2–20%) адгезируется на поверхности эпителиальных клеток, в то время как большая часть популяции остается в защитном слизистом слое [17]. Это приводит к неоднородному распространению *H.pylori* на слизистой оболочке антрального отдела желудка и отсутствию – на атрофированной слизистой и участках с кишечной метаплазией. Поэтому при атрофическом гастрите и больших участках кишечной метаплазии количество *H.pylori* снижено. Следует также учитывать, что по мере прогрессирования атрофии и кишечной метаплазии при выраженном атрофическом гастрите происходит антрализация желез тела желудка и распространение *H.pylori* на проксимальные отделы желудка.

Следовательно, биоптат для БУТ необходимо брать из участков с нормально выглядящей слизистой оболочкой, а взятие двух биоптатов (антрум + угол или антрум + тело) с последу-

ющим помещением их в одну тестовую лунку повышает чувствительность теста как минимум на 12% [18, 19, 20].

Имеются некоторые особенности персистенции *H.pylori* и при язвенной болезни, особенно – при ее осложнениях. Во время обострения в зоне язвенного дефекта происходит массивная гибель *H.pylori*, что приводит к более редкому определению жизнеспособных спиралевидных и кокковых форм *H.pylori* [21]. При язвенном кровотечении происходит ощелачивание желудка. Кроме того, плазма содержит бактерицидные факторы, снижающие микробную нагрузку [22–26]. При перфоративной язве и язвенных стенозах существенно увеличивается количество кокковых форм, что значительно снижает чувствительность БУТ, применение которого не рекомендовано при наличии осложненных вариантов течения язвенной болезни во время обострения.

УРЕАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ H.PYLORI

Отличительной особенностью *H.pylori* является способность выживать в кислой среде за счет высокой активности уреазы, цитоплазматического фермента, расщепляющего мочевины [27, 28]. Уреаза разлагает мочевины до ионов аммония и углекислого газа. Образующийся аммиак создает щелочное окружение вокруг бактерий и служит дополнительным повреждающим фактором. Он вызывает истончение муцинового слоя, а также повреждает клетки за счет угнетения митохондриального окисления, замедления клеточной репродукции и прямого цитотоксического действия [28, 29].

Работа фермента контролируется уникальным pH -зависимым каналом, регулирующим поглощение мочевины, который открыт при низких значениях pH и закрыт при высоких [30]. Доступ мочевины к ферменту ограничен наличием поры, управляемой H^+ (Urel). Продукт гена напрямую отвечает за проницаемость мочевины и активен при кислом pH или регулирует проницаемость мочевины другого белка цитоплазматической мембраны, так что в кислых условиях мочевины может проникать в цитоплазматическое пространство и гидролизироваться до CO_2 и аммиака. Выработываемый аммиак диффундирует в желудок с низким pH , где он ионизируется и задерживается в просвете желудка, тогда как CO_2 появляется в крови и впоследствии выдыхается. При нейтральных значениях pH экскреция прекращается [30, 31]. Канал не позволяет транспортировать мочевины в бактериальную клетку при нейтральном pH , тем самым

предотвращая летальное защелачивание цитоплазмы бактерий [32, 33].

Жизнедеятельность *H.pylori* и ее уреазная активность зависят от pH среды. Большинство фермента уреазы обнаруживается в бактериальной цитоплазме, хотя до 10% появляется на поверхности из-за лизиса клеток во время культивирования. Поверхностная или свободная уреазы имеет оптимум pH между 7,5 и 8,0, но необратимо инактивируется при pH ниже 4,0 [30]. Поэтому активность уреазы в биоптате зависит от количества лизированных при кислом pH среды бактерий, а определяемая уреазная активность *H.pylori* обусловлена не только степенью обсемененности, но и pH желудочного содержимого [32]. При pH = 6,0–7,0 *H.pylori* осуществляют активную жизнедеятельность и вступают в фазу деления, уреазная активность прекращается. При pH = 8,0–8,5 и 4,0–4,5 – бактерии переходят в фазу покоя, образуя кокковые и переходные формы, которые не обладают уреазной активностью. При pH выше 8,5 и ниже 3,5 – они гибнут и уреазы лизированных бактерий попадает в окружающую слизь. Поэтому у пациентов с аутоиммунным атрофическим гастритом и гипо- или ахлоргидрией уреазная активность существенно снижается или прекращается вовсе. [15, 17, 28, 29].

Имеются данные и о том, что уреазы располагаются не только в цитоплазме бактерий, но и на поверхности клеток. Это происходит в результате аутолиза части клеток и адсорбции фермента на поверхности выживших бактерий [30]. Будучи сильным антигеном, фермент связывает антитела, которые могли бы повредить *H.pylori*, и комплекс уреазы-антитела удаляется с поверхности клеток (после этого свободная уреазы вновь появляется на поверхности клеток).

Помимо уреазы *H.pylori* в желудочном содержимом может встречаться уреазы и других микроорганизмов, колонизирующих желудок или полость рта и обладающих сравнимой с *H.pylori* уреазной активностью: *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*, грибы рода *Candida* и др. [34, 35]. Однако, другие уреазопродукторы могут заселять слизистую желудка лишь при гипо- или анацидном состоянии: длительном приеме ингибиторов протонной помпы (ИПП), после проведения эрадикационной терапии на фоне атрофии, аутоиммунном атрофическом гастрите [34, 35, 36].

При этом следует учитывать, что уреазы *H.pylori* проявляет гораздо более высокое сродство к своему субстрату, чем уреазы, про-

дуцируемые другими видами бактерий [34, 36, 37]. А уреазы микробиоты ротоглотки, проглоченная со слюной – слабый фермент и быстро денатурирует при высокой кислотности желудка [38]. Поэтому на определении уреазной активности в биоптате из слизистой оболочки желудка основан БУТ по выявлению активной инфекции именно *H.pylori*. Производителем качественного БУТ точно выверяет время, при котором только самая сильная уреазы *H.pylori* сработает в установленное время. Именно поэтому нельзя интерпретировать тест по истечению времени инкубации, указанному в инструкции, так как результат после этого времени не является надежным индикатором инфекции *H.pylori*. Качественный БУТ высоко специфичен [34, 36].

Знание особенностей жизнедеятельности и взаимодействия *H.pylori* со слизистой оболочкой желудка дает возможность прогнозировать ложноотрицательные и ложноположительные результаты БУТ, что позволяет избежать диагностических ошибок.

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ОШИБОЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И МЕТОДЫ ИХ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Причины ложноотрицательных результатов

1. Снижение или прекращение уреазной активности *H.pylori* при повышении внутрижелудочного pH до нейтральных значений в результате:

- применения ИПП [40, 41].
- защелачивания желудка при язвенном кровотечении [42, 43].
- атрофии кислотопродуцирующей слизистой тела желудка при распространенном *H.pylori* – ассоциированном гастрите или при его сочетании с аутоиммунным гастритом [44].

2. Снижение микробной нагрузки в результате:

- использования препаратов висмута или антибиотика (в том числе и после однократного приема по поводу других заболеваний) [19, 39].
- воздействия бактерицидных факторов плазмы крови при язвенном кровотечении [42, 43, 45].
- при распространенной атрофии и кишечной метаплазии слизистой антрального отдела желудка [7, 44]
- антрализации желез тела желудка и распространении *H.pylori* на этот отдел при выраженном атрофическом гастрите. [7, 44, 46].

3. Образование при неблагоприятных условиях метаболически неактивных кокковых и U-форм [15, 17, 27, 31].

Таким образом, ложноотрицательные результаты предсказуемы. При сборе анамнеза (применение ИПП, недавнее желудочно-кишечное кровотечение) и правильном отборе биоптатов их можно избежать. Так, в VI редакции Маастрихтских соглашений [1] утверждение 10 гласит: «Для повышения диагностической ценности контрольного теста на *H.pylori* не рекомендуется использовать антибиотики или висмут в течение 4–6 недель перед исследованием. ИПП следует прекратить за 14 дней до тестирования. Соответствие 96% Уровень А1».

Во время проведения эндоскопического исследования следует обращать внимание на наличие и распространенность атрофии, участков метаплазии слизистой оболочки. Биоптаты необходимо брать из участков нормально выглядящей слизистой оболочки, избегая участков атрофии, кишечной метаплазии, эрозий и изъязвлений.

Более того, отрицательный результат БУТ не следует использовать для исключения *H.pylori*. БУТ-отрицательные образцы биопсий желудка могут быть повторно использованы для ПЦР-тестирования, что позволит подтвердить или исключить инфекцию *H.pylori*. Именно об этом говорится в утверждении 8 Маастрихтских соглашений в VI редакции: «Биопсия желудка, полученная в результате экспресс-тестов на уреазу (БУТ), может быть использована для молекулярного тестирования методом ПЦР. Соответствие 100% Уровень В2» [1]. Там же говорится и о том, что БУТ-положительные образцы могут быть повторно использованы для выявления мутаций *H.pylori*, связанных с устойчивостью к кларитромицину.

ПРИЧИНЫ ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

1. Колонизация слизистой желудка другими уреазопродуцирующими бактериями (*Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*, грибы рода *Candida* и др.). [34–38].

- у пациентов с гипо- и ахлоргидрией при аутоиммунном или тотальном атрофическом гастрите, длительном применении ИПП [34, 35, 37]
- после проведения эрадикационной или интенсивной антибактериальной терапии [39].

2. Ощелачивание желудочного содержимого при избыточном слюноотделении или рефлюксе щелочной желчи [27].

3. Использование тестов некоторых производителей с низкой специфичностью.

Ложноположительные быстрые уреазные тесты встречаются редко, но на возможность получения ложноположительных результатов БУТ указывали еще В. J. Marshall и J. R. Warren объясняя ее тем, что у больных с патологией желудочно-кишечного тракта его верхние отделы заселяются грамотрицательными бактериями, из которых многие виды способны продуцировать уреазу, а наиболее часто встречающиеся у человека *Proteus vulgaris* и *Proteus mirabilis* способны расщеплять мочевины в те же сроки, что и *H.pylori* [2]. И в данном случае избежать ложноположительных результатов позволяют тщательный сбор анамнеза, отсутствие рекомендаций по использованию БУТ для контроля эффективности эрадикационной терапии [1, 39], учет особенностей колонизации и персистенции *H.pylori* при распространенном атрофическом гастрите или в сочетании с аутоиммунным гастритом.

Достаточно редкой, но возможной причиной является защелачивание желудочного содержимого при избыточном слюнотечении у пациентов или рефлюксе щелочной желчи, особенно при гипо- или анацидных состояниях. Эти биологические жидкости могут загрязнить небольшой образец желудочной биопсии, так что полученный поверхностный pH будет больше 6,0. Такая ситуация может вызвать слабую положительную реакцию в некоторых быстрых уреазных тестах, особенно если в реагенте отсутствует кислый буфер (pH <6,0) [27].

Поэтому особенно важно использование качественных БУТ, имеющих высокие показатели специфичности и чувствительности, поскольку недостоверные тесты наносят вред пациенту необоснованной антибактериальной терапией и формируют резистентность к антибиотикам [5, 6, 7]. При соблюдении правил взятия биоптата и времени инкубации выверенный производителем тест практически не дает ложноположительных результатов [47, 48]. Поэтому доверие или недоверие к тесту должно формироваться к конкретному бренду, а не всей группе БУТ и в заключении необходимо указывать название теста и его производителя [9, 10, 48].

К сожалению, сравнительных исследований по чувствительности, специфичности и диагностической точности БУТ различных производителей в нашей стране крайне мало, а публикации на эту тему встречаются редко [49,

50]. Поэтому важным критерием качества тестов является собственный критический анализ опыта использования БУТ различных производителей. Наличие частых положительных результатов ПЦР-тестирования при повторном использовании БУТ-отрицательных образцов биопсий желудка свидетельствуют о недостаточной чувствительности используемых тестов. Напротив, частые ложноположительные результаты БУТ, взятых с нарушением правил, на фоне применения ИПП или в короткие сроки после эрадикационной или антибактериальной терапии заставляют задуматься о целесообразности дальнейшего использования БУТ конкретного производителя. Всегда следует помнить, что главным критерием выбора является не цена теста, а его диагностическая точность.

Таким образом, все изложенное выше позволяет сформулировать ряд важных правил работы с БУТ.

Правило № 1. Всегда собирайте анамнез

Пациенты должны прекратить терапию ИПП в течение 2 недель, а прием антибиотиков или висмута в течение 4 недель. Следует помнить, что даже однократный прием антибиотика, в том числе и по поводу другого заболевания, приводит к длительному прекращению уреазной активности

Правило № 2. Для выполнения БУТ забирается только биоптат

Нельзя брать аспират из канала эндоскопа на БУТ, поскольку при аспирации гидрофобный плотный пристеночный гель в котором формируют колонии *H.pylori* не попадает в канал эндоскопа. В жидкой фракции геля жизнеспособных бактерий нет, поэтому только биоптат обеспечивает материал, богатый бактериями

Правило № 3. Забирайте биоптат из визуально здоровой слизистой оболочки желудка

При взятии биопсии следует избегать участков распространенной атрофии, кишечной метаплазии, эрозий и изъязвлений, на которых *H.pylori* часто отсутствует.

Правило № 4. Забирайте 2 биоптата и помещайте в одну лунку теста

Объединение двух биоптатов, взятых из антрального отдела и угла или тела желудка, в одной тестовой лунке повышает чувствительность теста как минимум на 12%

Правило № 5. Не превышайте время считывания результата

Кроме *H.pylori*, особенно у пациентов с гипохлоргидрией, возможна колонизация слизистой оболочки желудка и другими уреазопродуцирующими бактериями. Поэтому в установленное, точно выверенное производителем теста время, сработает только самая сильная уреаса *H.pylori*. Именно четко выверенным временем инкубации достигается специфичность БУТ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T. et al. On behalf of the European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;71:1724–1762. doi: 10.1136/gutjnl-2022-32774.
2. Marshall B. J., Warren J. R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984 Jun 16;1(8390):1311–5. doi: 10.1016/s0140-6736(84)91816-6.
3. McNulty C.A., Wise R. Rapid diagnosis of Campylobacter-associated gastritis. *Lancet*. 1985;1(8443):1443–4. doi: 10.1016/s0140-6736(85)91865-3.
4. McNulty C.A., Dent J. C., Uff J. S., et al. Detection of *Campylobacter pylori* by the biopsy urease test: an assessment in 1445 patients. *Gut*. 1989 Aug;30(8):1058–62. doi: 10.1136/gut.30.8.1058.
5. Yousfi M. M., El-Zimaity H.M., Cole R. A. et al. Comparison of agar gel (CLOtest) or reagent strip (PyloriTek) rapid urease tests for detection of *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Gastroenterol*. 1997 Jun;92(6):997–9. PMID: 9177518.
6. Laine L., Lewin D., Naritoku W. et al. Prospective comparison of commercially available rapid urease tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc*. 1996 Nov;44(5):523–6. doi: 10.1016/s0016-5107(96)70002-0.
7. Mégraud F., Bessède E., Lehours P. Current methods used for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. // In: Buzás GM. eds. *Helicobacter pylori – A Worldwide Perspective 2014*. Oak Park: Bentham Science, 2014. pp. 234–258.
8. Calvet X., Sánchez-Delgado J., Montserrat A. et al. Accuracy of diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a reappraisal. *Clin. Infect. Dis*. 2009 May 15;48(10):1385–91. doi: 10.1086/598198.
9. Al-Humayed S.M., Ahmed M. E., Bello C. S. et al. Comparison of 4 laboratory methods for detection of *Helicobacter pylori*. *Saudi Med. J*. 2008 Apr;29(4):530–2. PMID: 18382793.

10. Redéen S., Petersson F., Törnkrantz E. et al. Reliability of Diagnostic Tests for *Helicobacter pylori* Infection. *O. Gastroenterol. Res. Pract.* 2011;2011:940650. doi: 10.1155/2011/940650.
11. Vaira D., Perna F. How useful is the rapid urease test for evaluating the success of *Helicobacter pylori* eradication therapy? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007 Nov;4(11):600–1. doi: 10.1038/ncpgasthep0966.
12. Laine L., Estrada R., Lewin D. N., Cohen H. The influence of warming on rapid urease test results: a prospective evaluation. *Gastrointest. Endosc.* 1996 Oct;44(4):429–32. doi: 10.1016/s0016-5107(96)70094-9.
13. Uotani T., Graham D. Y. Diagnosis of *Helicobacter pylori* using the rapid urease test. *Ann. of Transl. Med.* 2015 Jan;3(1):9. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.12.04.
14. Ichikawa T., Ishihara K. Protective Effects of Gastric Mucus. // In: Tonino P. eds. Gastritis and Gastric Cancer – New Insights in Gastroprotection, Diagnosis and Treatments. 2011. 310 p. doi: 10.5772/23951.
15. Ali A., AlHussaini K. I. *Helicobacter pylori*: A Contemporary Perspective on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment Strategies. *Microorganisms.* 2024 Jan 22;12(1):222. doi: 10.3390/microorganisms12010222.
16. Kumari R., Kumar M., Seema K. et al. Diagnostic Approaches to *Helicobacter pylori*: A Comparative Study of Detection in Gastric Biopsy and Aspirates. *Cureus.* 2024 Mar 28;16(3): e57100. doi: 10.7759/cureus.57100. eCollection 2024 Mar.
17. Hessey S. J., Spencer J., Wyatt J. I. et al. Bacterial adhesion and disease activity in *Helicobacter* associated chronic gastritis. *Gut.* 1990 Feb;31(2):134–8. doi: 10.1136/gut.31.2.134.
18. Bermejo F., Boixeda D., Gisbert J. P., et al. Rapid urease test utility for *Helicobacter pylori* infection diagnosis in gastric ulcer disease. *Hepatogastroenterology.* 2002 Mar-Apr; 49(44):572–5. PMID: 11995500.
19. El-Zimaity H.M., al-Assi M.T., Genta R. M., et al. Confirmation of successful therapy of *Helicobacter pylori* infection: number and site of biopsies or a rapid urease test. *Am. J. Gastroenterol.* 1995; 90:1962–4. PMID: 7485000.
20. Woo J. S., el-Zimaity H.M., Genta R. M. et al. The best gastric site for obtaining a positive rapid urease test. *Helicobacter.* 1996; 1:256–9. doi: 10.1111/j.1523-5378.1996.tb00048.x.
21. Ho C. Y., Chen T. Sh., Chang F. Y., Lee Sh. D. Rapid urease test from non-ulcer part of stomach is superior to histology from ulcer in detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric ulcer. *Hepatogastroenterology.* 2004 Nov-Dec; 51(60):1877–80. PMID: 15532848.
22. Lee J. M., Breslin N. P., Fallon C., O'Morain C. A. Rapid urease tests lack sensitivity in *Helicobacter pylori* diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. *Am. J. Gastroenterol.* 2000 May;95(5):1166–70. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.02004.x.
23. Gómez M. R., Vargas J., Utrilla D. et al. Prospective study on the influence of gastroduodenal ulcer hemorrhage on the diagnostic methods in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol. Hepatol.* 1998 Jun-Jul; 21(6):267–71. PMID: 9711007.
24. Colin R., Czernichow P., Baty V. et al. Low sensitivity of invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding ulcer. *Gastroenterol Clin Biol.* 2000 Jan; 24(1):31–5. PMID: 10679585.
25. Peitz U., Leodolter A., Wex T. et al. Diagnostics of *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer bleeding. *Gastroenterol.* 2004 Feb;42(2):141–6. doi: 10.1055/s-2004-812836.
26. Mahachai V., Vilaichone R. K., Kullavanijaya P. Diagnosis method of *Helicobacter pylori* infection in bleeding peptic ulcer. *J. Med. Assoc. Thai.* 2002 Jun;85 Suppl 1: 103–8. PMID: 12188399.
27. Midolo P., Marshall B. J. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Urease tests. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2000 Dec;29(4):871–8. doi: 10.1016/s0889-8553(05)70154-0.
28. Sachs G., Weeks D. L., Wen Y., et al. Acid acclimation by *Helicobacter pylori*. *Physiology (Bethesda).* 2005 Dec; 20:429–38. doi: 10.1152/physiol.00032.2005.429-438.
29. Clyne M., Labigne A., Drumm B. *Helicobacter pylori* requires an acidic environment to survive in the presence of urea. *Infect Immun.* 1995;63:1669–73 1995 May;63(5):1669–73. doi: 10.1128/iai.63.5.1669-1673.1995.
30. Weeks D. L., Eskandari S., Scott D. R., Sachs G. A H⁺-gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization. *Science.* 2000 Jan 21;287(5452):482–5. doi: 10.1126/science.287.5452.482.
31. Graham D. Y., Miftahussurur M. *Helicobacter pylori* urease for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A mini review. *J Adv Res.* 2018 Jan 31;13:51–57. doi: 10.1016/j.jare.2018.01.006.
32. Sachs G., Shin J. M., Munson K. et al. Review article: the control of gastric acid and *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14 (11):1383–1401. doi: 10.1046/j.1365-2036.2000.00837.x.
33. Scott D. R., Marcus E. A., Weeks D. L. et al. Expression of the *Helicobacter pylori* urel gene is required for acidic pH activation of cytoplasmic urease. *Infect. Immun.* 2000; 68 (2): 470–477. doi: 10.1128/IAI.68.2.470-477.2000.
34. Uotani T., Graham D. Y. 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.
35. Osaki T., Mabe K., Hanawa T. et al. Urease-positive bacteria in the stomach induce a false-positive reaction in a urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J. Med. Microbiol.* 2008 Jul;57(Pt 7):814–819. doi: 10.1099/jmm.0.47768-0.
36. Patel S. K., Pratap C. B., Jain A. K. et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: what should be the gold standard? *World. J. Gastroenterol.* 2014 Sep 28;20(36):12847–59. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12847.

37. Kolopaking M. S. Urease, Gastric Bacteria and Gastritis. *Acta Med. Indones.* 2022 Jan; 54(1):1–2. PMID: 35398819.
38. Ramírez-Lázaro M.J., Lario S., Calvet X. et al. Occult *H.pylori* infection partially explains 'false-positive' results of (13)C-urea breath test. *United European Gastroenterol. J.* 2015 Oct;3(5):437–42. doi: 10.1177/2050640615572723.
39. Attumi T. A., Graham D. Y. 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.
40. Graham D. Y., Opekun A. R., Hammoud F. et al. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am. J. Gastroenterol.* 2003;98:1005–9. doi: 10.1111/j.1572–0241.2003.07426.x.
41. Laine L., Estrada R., Trujillo M. et al. Effect of proton pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann. Intern. Med.* 1998 Oct 1;129(7):547–50. doi: 10.7326/0003–4819–129–7–199810010–00007.
42. Leung W. K., Sung J. J., Siu K. L. et al. False-negative biopsy urease test in bleeding ulcers caused by the buffering effects of blood. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93:1914–8. doi: 10.1111/j.1572–0241.1998.00457.x.
43. Tangmankongworakoon N., Vilaichone R. K., Kullavanijaya P, Mahachai V. The effect of blood on rapid urease test for *Helicobacter pylori* detection: an in vitro study. *J. Med. Assoc. Thai.* 2002 Jun;85 Suppl 1:70–3. PMID: 12188454.
44. Atkinson N. S.S., Braden B. *Helicobacter pylori* Infection: Diagnostic Strategies in Primary Diagnosis and After Therapy. *Dig. Dis. Sci.* 2016 Jan;61(1):19–24. doi: 10.1007/s10620–015–3877–4.
45. Houghton J., Ramamoorthy R., Pandya H. et al. Human plasma is directly bacteriocidal against *Helicobacter pylori* in vitro, potentially explaining the decreased detection of *Helicobacter pylori* during acute upper GI bleeding. *Gastrointest. Endosc.* 2002 Jan;55(1):11–6. doi: 10.1067/mge.2002.120391.
46. Sudraba A, Daugule I., Rudzite D. et al. Performance of routine *Helicobacter pylori* tests in patients with atrophic gastritis. *J. Gastrointestin. Liver Dis.* 2011 Dec; 20(4): 349–54. PMID: 22187698.
47. Garza-González E. et al. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. *World. J. Gastroenterol.* 2014. PMID: 24587620. doi: 10.3748/wjg.v20.i6.1438.
48. Alsohaibani F., Peedikayil M., Alshahrani A. et al. Practice guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection: The Saudi *H. pylori* Working Group recommendations. *Saudi J. Gastroenterol.* 2023 Nov-Dec;29(6):326–346. doi: 10.4103/sjg.sjg_288_22.
49. Zakharova N. V., Simanenkov V. I., Bakulin I. G., Sablin O. A., Ilchishina T. A., Zakharov D. V. Prevalence of helicobacter pylori infection in gastroenterological patients in Saint Petersburg. *Pharmateca.* 2016;(5S):33–39. (in Russ.)
Захарова Н. В., Симаненков В. И., Бакулин И. Г. с соавт. Распространенность хеликобактерной инфекции у пациентов гастроэнтерологического профиля в Санкт-Петербурге. *Фарматека. Гастроэнтерология / Гепатология.* 2016; 5s(16): 33–39.
50. Savilova I. V. [Possibilities of personalization of anti-*Helicobacter* therapy]. Diss. ... Cand. of Medicine: 14.01.04. St. Petersburg, 2021. 133 p. (in Russ.)
Савилова И. В. Возможности персонализации антихеликобактерной терапии: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / И. В. Савилова – С-Пб., 2021. – 133 с.