

Сравнительный анализ диагностических характеристик инвазивных и неинвазивных методов диагностики инфекции *Helicobacter pylori*

Д.Ю. Матевосов, Г.В. Цодиков, И.Л. Андреева, С.Г. Терещенко, Б.А. Никулин, Е.В. Ухлина, Л.В. Кудрявцева

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

ИБФМ РАН

Центр медицинской диагностики и обучения «Вера»

Лаборатория «Литех»

За прошедшие десятилетия после открытия *Helicobacter pylori* разработано и предложено множество различных методов диагностики Нр-инфекции, некоторые из них были усовершенствованы и модифицированы. Все доступные сегодня методы диагностики *H. pylori*, при надлежащем их использовании, довольно надежны. Однако с течением времени стало ясно, что никакой отдельный метод диагностики не является универсальным, и только комбинация различных методов обеспечивает адекватную диагностику [10, 13, 15].

В ежедневной клинической практике диагностика *H. pylori* нередко проводится одним методом и, следовательно, выбор более удобного для использования теста нередко становится даже более важным, чем его диагностическая эффективность [4]. Пределы возможностей этих методов не только могут быть ограничены их чувствительностью, но зачастую зависят от возраста пациента, его индивидуальных особенностей, стадии заболевания, а также особенностей течения инфекции. Так, при выборе метода диагностики важно принимать во внимание данные о том, проводится ли диагностика первично или после эрадикационной терапии, или это скрининг. Кроме того, имеет значение оснащенность лаборатории, квалификация персонала, необходимость проведения эндоскопии и, наконец, соотношение «стоимость/эффективность» [7].

Полученные результаты во многом зависят от соблюдения правил забора биологического материала, условий и сроков его хранения, консервации и транспортировки в лабораторию для каждого конкретного исследования. Даже при соблюдении этих правил каждый из методов имеет свои пределы диагностических возможностей, которые отражены в их основных рабочих характеристиках: чувствительность, специфичность, точность. Точность метода определяется, во-первых, его чувствительностью, то есть инфекция диагностируется, когда она есть, и чем она выше, тем меньше процент ложноположительных результатов (ЛП) и, во-вторых, специфичностью, то есть инфекция не диагностируется, когда ее нет, и чем она выше, тем меньше процент ложноотрицательных результатов (ЛО).

В зависимости от способов получения биологического материала существующие методы можно разделить на две большие группы: инвазивные и неинвазивные. Для диагностики *H. pylori* посредством инвазивных методов необходима эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Неинвазивными являются методы, не требующие проведения эндоскопического исследования.

Диагностика Нр-инфекции имеет свои особенности и свои правила проведения. Все они регламентированы международными и региональными соглашениями. В России используются рекомендации II Маастрихтского соглашения (2000) и Российской группы

по изучению *Helicobacter pylori* 1997 г. [1, 3], которая для проведения первичной диагностики рекомендовала методы, непосредственно выявляющие бактерию или продукты ее жизнедеятельности в организме больного. Данным требованиям удовлетворяют следующие методы: бактериологический, гистологический, дыхательный тест, уреазный тест. При соблюдении всех правил выполнения методик и надлежащей стерилизации эндоскопической аппаратуры обнаружение *H. pylori* даже одним из описанных методов является достаточным для назначения антихеликобактерной терапии.

II и III Маастрихтские соглашения (2000, 2005) отдают предпочтение неинвазивным методам. Пациентам моложе 45 лет вполне применима стратегия диагностики неинвазивным методом с последующим лечением без использования эндоскопии (стратегия «Test and treat»), за исключением больных ГЭРБ, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, пациентов с подозрением на онкологические заболевания, а также кровных родственников больных раком желудка. Лицам этой категории должна выполняться эндоскопия. В этих соглашениях отмечено, что на сегодняшний день стандартными наиболее точными и удобными для больного методами является дыхательный тест с мочевиной, меченной ¹³C и ИФА *H. pylori* в кале. Эта стратегия существенно уменьшает количество эндоскопических исследований (примерно на 30%) и является эффективной в популяциях с фоновым уровнем распространения *H. pylori*-инфекции свыше 20%, а также исключает реинфицирование *H. pylori*-инфекцией [2, 9, 13].

В России ¹³C-уреазный дыхательный тест (¹³C-УДТ) и ИФА *H. pylori* в кале для практического использования остаются недоступными и до настоящего времени применяются лишь в рамках научно-исследовательских работ [9].

Цель исследования - изучить диагностические характеристики инвазивных и неинвазивных методов диагностики инфекции *H. pylori*, в том числе нового модифицированного ¹³C-УДТ на основе отечественного реагента «¹³C-Карбамид-теста» у больных с заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки до и после эрадикационной терапии.

Обследовано 145 пациентов (64 женщины и 81 мужчина), страдающих хроническим гастродуоденитом (36 человек), эрозивным гастродуоденитом (21), язвенной болезнью желудка (5) и двенадцатиперстной кишки (74), а также сочетанной язвенной болезнью с локализацией в желудке и двенадцатиперстной кишки (9). Возраст больных колебался от 16 до 80 лет, преобладали пациенты средней возрастной группы (в среднем – 47,31 года). Все пациенты были информированы о задаче и целях настоящего исследования и дали согласие на участие в этой работе.

Диагностика *H. pylori*-инфекции у каждого пациента проводилась инвазивными и неинвазивными методами.

Инвазивные методы включали морфологическое и микробиологическое исследования, полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в биоптате на ДНК *H. pylori*. Для морфологического исследования использовали один биоптат из тела желудка и два биоптата из антрального отдела. Бактерии *H. pylori* выявляли окраской гематоксилином и эозином, при необходимости проводилась иммуногистохимическая окраска с использованием моноклональных антител. Оценка морфологических изменений проводилась по модифицированной Сиднейской системе, принятой в 1996 г. Обсемененность слизистой оболочки *H. pylori* оценивалась полуколичественно: слабая степень – до 20 микробных тел в поле зрения при $\times 630$; средняя степень – до 50 микробных тел; высокая степень обсеменения – более 50 микробных тел.

Микробиологические исследования проводили путем посева Hp-бактерий на селективные среды с использованием биоптата из антрального отдела желудка. Для ПЦР к ДНК *H. pylori* в слизистой оболочке желудка использовался один биоптат из антрального отдела желудка.

Неинвазивные методы включали: ¹³C-УДТ со стандартным и модифицированным протоколом, серологическое исследование (полуколичественное определение IgG в крови) и ПЦР к ДНК *H. pylori* в кале.

¹³C-УДТ со стандартным протоколом (станд.) проводился с двумя измерениями изотопного состава CO₂ в выдыхаемом воздухе. Первую пробу выдыхаемого воздуха собирали натощак, затем пациент принимал пробный завтрак в виде 150 мл апельсинового сока, а через 30 мин. – 100 мг ¹³C-мочевины (99% ¹³C, EUROISOTOP Groupe SCA) фармацевтической квалификации для клинических исследований, растворенной в 200 мл воды. Сбор второй порции проводился через 1 час после приема пробного завтрака.

При проведении ¹³C-УДТ с модифицированным (мод.) протоколом в качестве реагента была использована ¹³C-мочевина отечественного производства в дозе 20 мг (¹³C-Карбамид-тест). Забор воздуха проводили натощак, а затем на 15-й и 30-й минутах после приема тестового раствора ¹³C-мочевины и 2 г лимонной кислоты с известным изотопным составом, растворенных в 150 мл воды. Выбор указанных интервалов сбора воздуха сделан после анализа кинетических кривых, показавших максимальный выход ¹³C в выдыхаемом воздухе с 15-й по 35-ю минуту у всех ранее обследованных пациентов. Измерения изотопного состава CO₂ проводили на масс-спектрометре CN-7 Вариан (Германия) и на специализированном для дыхательных тестов масс-спектрометре BreathMAT Финниган (Германия).

Исследование проходило в два этапа. На первом этапе у всех пациентов проводилась диагностика Hp-инфекции посредством инвазивных и неинвазивных методов. Вторым этапом для определения диагностических характеристик методов диагностики *H. pylori* включал в себя сравнительный анализ результатов данного метода диагностики с результатами «референсного» метода. В нашем исследовании сравнение проводилось относительно морфологического метода, принятого в качестве «золотого стандарта» с использованием доверительного интервала (ДИ) для 95% вероятности (95% ДИ). Расчет диагностических характеристик методов диагностики Hp-инфекции проводился до и после эрадикационной терапии. На втором этапе выполняли сравнительный анализ двух протоколов ¹³C-УДТ, с этой целью из 145 пациентов было обследовано 43, как ¹³C-УДТмод., так и ¹³C-УДТстанд..

Из табл. 1 видно, что при использовании морфологического метода диагностики *H. pylori* обнаружен у 104 из 145 пациентов (71,7%), из них у 82 (78,8%) Hp-инфицированных в группе больных до лечения и у 22 (21,1%) пациентов – после. При проведении морфологического метода посредством стандартной окраски препаратов было зафиксировано 2 ложноположительных (ЛП) и один ложноотрицательный (ЛО) результат (по отношению к иммуногистохимическим методам). Учитывая, что иммуногистохимическое исследование является разновидностью морфологического метода, полученные данные интерпретировались как объективные результаты морфологического метода.

Таблица 1

Диагностика Нр-инфекции инвазивными и неинвазивными методами до и после антихеликобактерной терапии

Результат	Инвазивные методы			Неинвазивные методы			
	Морфол. исследование	Микробиол. исследование	ПЦР в биоптате	ПЦР в кале	¹³ С-УДТ _{станд.}	¹³ С-УДТ _{мод.}	Серол. исследование
Первичная диагностика H. pylori							
Всего больных	87	59	59	42	19	87	16
ИП	82	29	53	35	19	81	13
ИО	5	3	2	2	0	5	1
ЛП	0	0	1	0	0	0	1
ЛО	0	27	3	5	0	1	1
Диагностика после антихеликобактерной терапии							
Всего больных	58	42	41	35	24	58	-
ИП	22	7	13	10	9	20	-
ИО	36	26	15	13	15	38	-
ЛП	0	0	11	9	0	0	-
ЛО	0	9	2	3	0	0	-

Примечание: ИО – истинно отрицательный, ИП – истинно положительный результат.

По данным микробиологического анализа, проведенного у 101 пациента, H. pylori высеян из 36 биоптатов антрального отдела желудка (35,6% случаев). Совпадение с морфологическим методом установлено при положительном результате у 29 пациентов до лечения (100%), у 7 (100%) после терапии, а при отрицательном результате – у 3 (10%) и 26 пациентов (74,28%) соответственно. При этом ЛО – результаты были зафиксированы у 35 пациентов, преобладая в группе больных, не получавших лечения (у 27 пациентов). В табл. 2 и на рис. 1 чувствительность, специфичность и точность метода при первичной диагностике составили 51,79% [ДИ 39,01-64,33], 100% [ДИ 43,85-100] и 54,23% [ДИ 41,66-66,3] соответственно. После эрадикационной терапии эти характеристики незначительно отличались от результатов первичной диагностики и составили 43,75% [ДИ 23,1-66,82], 100% [ДИ 86,68-100] и 78,57% [ДИ 64,06-88,29] соответственно.

Таблица 2

Данные диагностической чувствительности, специфичности, точности и эффективности методик до лечения

Показатели	УДТ _{мод.}	УДТ _{станд.}	Бактериол. исслед.	ПЦР в биоптате	ПЦР в кале	Серологич. исслед.
ДЧ [95% ДИ]	98,78 [93,41-99,78] p<0,3172	100 [83,89-100] p<1	51,79 [39,01-64,33] p<0,00001	94,64 [85,39-98,16] p<0,0359	87,5 [73,89-94,54] p<0,0014	92,9 [68,53-98,73] p<0,0172
ДС [95% ДИ]	100 [56,55-100] p<1		100 [43,85-100] p<1	66,67 [20,77-93,85] p<0,2198	100 [34,24-100] P<1	50 [9,45-90,55] p<0,1484
ДТ [95% ДИ]	98,85 [93,77-99,8] p<0,3511	100 [83,89-100] p<1	54,23 [41,66-66,3] p<0,0001	93,22 [83,82-97,33] p<0,015	88,1 [75-94,81] p<0,0013	87,5 [63,98-96,5] p<0,0012
ДЭ	99,39	50	75,89	80,65	93,75	71,45

Примечание: ДЧ – диагностическая чувствительность; ДС – диагностическая специфичность; ДТ – диагностическая точность; ДЭ – диагностическая эффективность.

Полученный нами материал свидетельствует о том, что бактериологический метод обладает довольно низкой чувствительностью, в частности, высеваемость чистой культуры *H. pylori* в нашем исследовании составила 50,7%, что коррелирует с частотой выделения этой культуры, по данным мировой литературы, которая колеблется от 33 до 97% и строго зависит от соблюдения этапов, необходимых для идентификации микробов (транспортировки, культивирования, изучения культуры) [8].

Таким образом, самые низкие показатели чувствительности среди 6 методов диагностики *H. pylori*-инфекции как до, так и после эрадикационной терапии, показал бактериологический метод, что свидетельствует о его непригодности для первичной диагностики. Однако несомненным преимуществом бактериологического метода является его высокая специфичность (равная 100%), которая была подтверждена и в нашем исследовании.

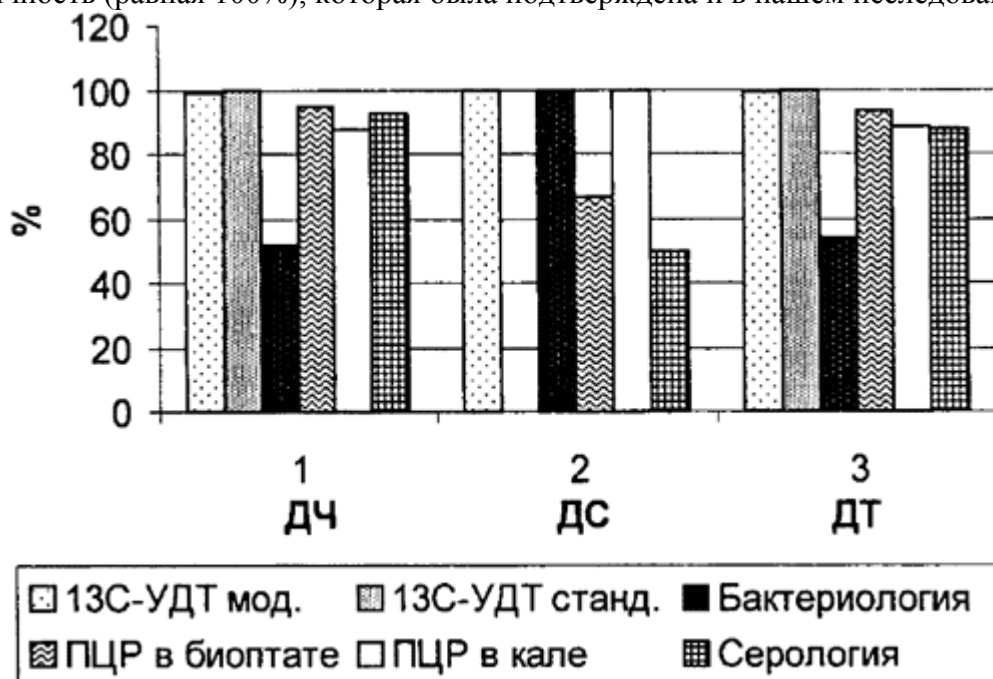


Рис. 1. Данные диагностической чувствительности, специфичности и точности до лечения.

Методом ПЦР *H. pylori* был выявлен в антральном отделе желудка у 78 пациентов из 100 (78%). Из них 12 Нр-положительных реакций были ЛП, причем 11 случаев приходились на диагностику послеэрадикационной терапии. У 5 пациентов зафиксированы ложноотрицательные результаты, 3 из них находились в группе больных, не получавших лечения. Результаты ПЦР-диагностики совпали с данными морфологического метода при положительном результате у 53 пациентов (98% случаев) до и у 13 (54%) после терапии, а при отрицательных результатах – у 2 (40%) и у 15 (88%) пациентов соответственно. Метод ПЦР в биоптате показал высокие значения чувствительности как до, так и после терапии – 94,64% [ДИ 85,39-98,16] и 81,25% [ДИ 56,99-93,41] соответственно. Но, к сожалению, за счет большого количества ЛП-результатов, особенно после терапии, резко снизилась специфичность метода – соответственно до 66,67% [ДИ 20,77-93,85] и 56% [ДИ 37,07-73,33]. Высокие показатели точности при первичной диагностике – 93,22% [ДИ 83,82-97,33] сочетались с довольно низкими ее данными после лечения 65,85% [ДИ 50,55-78,44]. Таким образом, наличие ЛП-результатов и низкая специфичность резко ограничивает ПЦР-диагностику в биоптате после эрадикационной терапии, но, наряду с этим, вполне приемлемо ее использование для первичной диагностики.

С помощью серологического метода обнаружена Нр-инфекция у 14 из 16 обследуемых (87,5%). С «референсным» морфологическим методом он совпал при положительных результатах у 13 пациентов (92%), при отрицательных – у одного (50%). Такой низкий процент совпадений при отрицательном результате связан с малой выборкой больных в данной группе, в частности, с отрицательными результатами Нр-диагностики в исследовании участвовали всего два обследуемого. Серологический метод при первичной диагностике оказался довольно чувствительным – 92,9% [ДИ 68,53-98,73] и точным – 87,5% [ДИ 63,98-96,5], однако его специфичность заметно уступала другим показателям диагностических характеристик, составив при этом всего 50% [ДИ 9,45-90,55].

Полученные результаты диагностических характеристик определения IgG в крови, за исключением специфичности, коррелируют с данными других авторов [14]. Надо заметить, что причиной столь низкой специфичности может также явиться тот факт, что результаты серологического исследования зависят от уровня распространенности Нр-инфекции. В популяции с низкой распространенностью Нр-инфекции (10%) точными являются лишь отрицательные результаты, при этом велик процент гипердиагностики. При высокой распространенности *H. pylori* (90%), например, в российской популяции, напротив, точность отрицательного результата составляет всего около 63%. Поэтому серологические тесты должны быть адаптированы к региональным условиям [12].

Таблица 3

Данные диагностической чувствительности, специфичности, точности и эффективности методик после лечения

Показатели	УДТ _{мод.}	УДТ _{станд.}	Бактериол. исслед.	ПЦР в биоптате	ПЦР в кале
ДЧ [95% ДИ]	90,91 [72,19-94,74] p< 0,1573	90 [59,58-98,21] p< 0,1423	43,75 [23,1-66,82] p<0,0003	81,25 [56,99-93,41] p<0,0413	71,43 [45,35-88,28] p<0,0112
ДС [95% ДИ]	100 [90,36-100] p<1	100 [78,47-100] p<1	100 [86,68-100] p<1	56 [37,07-73,33] p<0,0001	57,14 [36,55-75,53] p<0,0001
ДТ [95% ДИ]	96,55 [88,27-99,05] p< 0,1267	95,83 [79,76-99,26] p< 0,1216	78,57 [64,06-88,29] p<0,0004	65,85 [50,55-78,44] p<0,0001	62,86 [46,34-76,83] p<0,0001
ДЭ	95,45	95	71,88	68,63	64,29

Примечание: обозначения те же, что и в табл. 2.

Методом ПЦР в кале Нр-инфекция диагностирована у 54 пациентов (71,4%), при этом все ЛП-результаты были выявлены в группе больных после эрадикационной терапии, а из 23 отрицательных результатов у 5 больных зафиксированы ЛО-показатели до лечения и у 3 – после. Совпадение ПЦР в кале с морфологическим методом при положительных результатах получено у 35 пациентов (100%) в группе до эрадикации и у 10 (52,6%) – после. При негативных результатах совпадение в подгруппе, не получавшей терапии, выявлено у 2 пациентов (28%) и у 13 (81,2%) обследованных – после лечения. Основываясь на этих данных, были рассчитаны диагностические характеристики метода, которые показали высокую специфичность при первичной диагностике, достигающей 100% [ДИ 34,24-100], удовлетворительные чувствительность – 87,5% [ДИ 73,89-94,54] и точность 88,1% [ДИ 75-94,81]. При диагностике Нр-инфекции методом ПЦР в кале в группе пролеченных больных все вышеуказанные характеристики показали низкие результаты, которые ставят под сомнение уместность использования данного метода для оценки эффективности эрадикационной терапии. Так, за счет 9 ЛП-результатов значительно снизилась специфичность метода, составив 56% [ДИ 37,07-73,33], а чувствительность и точность – 81,25% [ДИ 56,99-93,41] и 65,85% [ДИ 50,55-78,44] соответственно. О возможных причинах столь низких результатов говорилось выше. Полученные нами диагностические характеристики метода ПЦР в кале соответствуют данным отечественной и зарубежной литературы, в которых они варьируют в диапазоне от 36 до 100% [5, 6, 11].

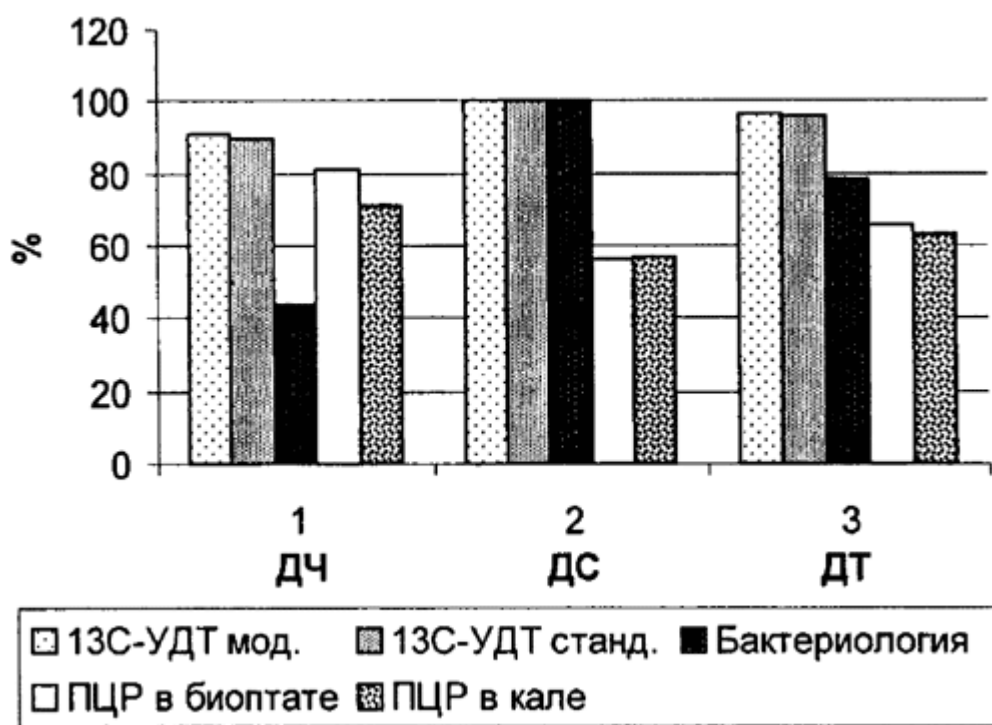


Рис. 2. Данные диагностической чувствительности, специфичности и точности после лечения.

^{13}C -УДТ со стандартным протоколом был проведен 43 пациентам, у 28 из них он обнаружил Нр-инфекцию, все результаты при этом были истинно положительными (ИП) – у 19 пациентов до лечения и у 9 после. Данные всех 15 Нр-негативных пациентов после лечения оказались истинно отрицательными (ИО). То есть полученные результаты ^{13}C -УДТ_{станд.} в 100% случаев совпали как при положительных, так и при отрицательных результатах морфологического исследования. Этот факт явился основанием для столь высоких в процентном отношении диагностических характеристик метода, которые составили при первичной диагностике 100% [ДИ 83,89-100] для чувствительности и точности (в группу диагностики не попали Нр-негативные пациенты, поэтому невозможно было рассчитать специфичность метода). В группе больных, получивших антихеликобактерную терапию, показатели чувствительности и точности несколько снизились – до 90% [ДИ 59,58-98,21] и 95,83% [ДИ 79,76-99,26], однако специфичность метода оказалась 100% [ДИ 78,47-100].

Анализ кинетических кривых при проведении ^{13}C -УДТ с модифицированным протоколом обнаружил высокую уреазную активность у 101 пациента (69,6%) из 145 обследуемых. При этом все Нр-положительные результаты совпали с данными «золотого» стандарта и оказались ИП. Из 44 неинфицированных пациентов только в одном наблюдении был зафиксирован ЛО-результат у больного после лечения. Тем самым, наряду с ^{13}C -УДТ_{станд.} и ПЦР в биоптате, ^{13}C -УДТ_{мод.} при первичной диагностике показал высокую чувствительность – 98,78 % [ДИ 93,41-99,78], а специфичность при этом, как и у «эталонного» для специфичности бактериологического метода составила 100% [ДИ 56,55-100]. Диагностическая точность ^{13}C -УДТ_{мод.} уступала бактериологическому методу менее чем на 1,5%, составив 98,85% [ДИ 93,77-99,8]. Как и у большинства методов, результаты диагностических характеристик ^{13}C -УДТ после эрадикационной терапии были незначительно ниже, чем при первичной диагностике. Однако при этом самым чувствительным, специфичным и точным из всех методов диагностики оказался ^{13}C -

УДТ_{мод.}, показавший по указанным характеристикам самые высокие результаты 90,91% [ДИ 72,19-94,74], 100% [ДИ 90,36-100] и 96,55% [ДИ 88,27-99,05].

Проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы.

1. Наиболее чувствительным, специфичным и точным методом диагностики Нр-инфекции, как при первичной диагностике, так и при контроле эрадикации, оказался ¹³С-УДТ с модифицированным протоколом на основе отечественного реагента «¹³С-Карбамид-тест».
2. Сравнение ¹³С-УДТ_{мод.} на основе отечественного реагента с импортным ¹³С-УДТ_{станд.} показало 100% совпадение при положительных и отрицательных результатах. Таким образом, использованные протоколы можно считать идентичными.
3. Из-за неоднородности колонизации слизистой оболочки желудка Нр-бактериями после эрадикационной терапии при морфологическом исследовании для верификации ЛП- и ЛО-результатов рекомендуется иммуногистохимическая окраска препаратов с моноклональными антителами, если результаты положительного ответа не совпадают с отрицательными данными УДТ.
4. Использование методов диагностики, основанных на детекции ДНК *H. pylori* в кале и биоптате (ПЦР) показали удовлетворительные и хорошие результаты чувствительности и специфичности при первичной диагностике. После эрадикационной терапии результаты оказались значительно ниже, что резко ограничивает использование ПЦР для диагностики Нр-инфекции после эрадикационной терапии.
5. Модификация ¹³С-УДТ на основе отечественного реагента «¹³С-Карбамид-тест» позволила в 3-5 раз уменьшить количество тест-препарата (с 75-100 до 20 мг) без потери диагностической информативности метода и за счет этого значительно снизить стоимость теста.

Литература

1. Баранская Е.К. // Русск. мед. журн. – 2000. – № 1. – С. 8-14.
2. Ивашкин В.Т., Исаков В.А. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – № 3. – С. 77-85.
3. Исаков В.А., Щербаков П.Л. // Педиатрия. – 2002. – № 2. – С. 5-7.
4. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. – М., 2003. – 412 с.
5. Корниенко Е.А., Дмитриенко М.А., Паролова Н.И. и др. // Экспер. клин, гастроэнтерол. – 2006. – № 1. – С. 47-53.
6. Кудрявцева Л.В., Говорун Г.В., Мисюрина О.Ю. и др. // Кремлевская медицина / Клин. вест. – 2002. – № 1. – С. 15-17.
7. Лапина Т.Л. // *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии / под ред. В.Т. Ивашкина, Ф. Мегро, Т.Л. Лапиной. – М., 1999. – С.107-116.
8. Логинов А.С., Аруин Л.И., Ильченко А.А. Язвенная болезнь и *Helicobacter pylori*. Новые аспекты патогенетической терапии. – М., 1993. – 230 с.
9. Передерий В.Г., Ткач С.М., Марусанич Б.Н. // Сучасна гастроентерологія. – №6(25). – 2005 с.
10. Рапопорт С.И., Цодиков Г.В., Зякун А.М., Ходеев Ю.С. // Клин. мед. — 2003. – №1. – С. 19-24.
11. Krogfelt K., Lehours P., Megraud F. // *Helicobacter*. – 2005. – V. 10. (Suppl. 1). – P. 5-13.

12. Loy C.T., Irwing L.M., Katelaris P.H. et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – V. 91. – P. 1138-1144.
13. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – V. 16, No. 2. – P. 167-180.
14. McNulty C.A., Nair P., Watson B.E. et al. // *Commun. Dis. Public. Health.* – 1999. – V. 2, No. 1. – P. 59-63.
15. Megraud F. // *Gut.* – 1997. – V. 41, No. 1. – P. 8-13.