

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЫСТРОГО УРЕАЗНОГО ТЕСТА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ *H. PYLORI* В РАЗНЫХ ОТДЕЛАХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

КОВАЛЕНКО Т.В.*, КОНОРЕВ М.Р.**

Витебский областной клинический онкологический диспансер,
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра госпитальной терапии***

Резюме. Оценена эффективность использования уреазного теста для диагностики *Helicobacter pylori* (Hр) в ротовой полости, желудке, желудочном содержимом и двенадцатиперстной кишке (ДПК). Диагностика Hр проведена у 172 человек. Отбор больных осуществлялся рандомизированным методом. Использовался стандартный набор быстрого уреазного теста Jatrox-H.p.-Test (Rohm Pharma, Германия). Оценку эффективности уреазного теста проводили у одних и тех же больных (65 человек) с применением принципов доказательной медицины (Таблица). В качестве метода сравнения использовали обнаружение видоспецифичной ДНК Hр (фрагмент *ureC* гена) методом ПЦР (стандартный набор Хеликопол II, НПФ Литех, Россия). Сравнительная оценка эффективности быстрого уреазного теста (n=65) показала следующий результат (соответственно - рот, желудочное содержимое, желудок, ДПК): чувствительность (Se) - 0,83; 0,93; 0,96; 0,96; специфичность (Sp) - 0,14; 0,82; 0,91; 0,97; распространенность (P) - 0,09; 0,83; 0,83; 0,40; точность теста (ТА) - 0,20; 0,91; 0,95; 0,97; прогностическая ценность при отрицательном результате (-PV) - 0,11; 0,31; 0,17; 0,03; прогностическая ценность при положительном результате (+PV) - 0,09; 0,96; 0,98; 0,96; отношение правдоподобия положительного результата (LR+) - 0,96; 5,20; 10,70; 32,00; отношение правдоподобия отрицательного результата (LR-) - 1,20; 0,08; 0,04; 0,04.

В слизистой оболочке рта и зубном налете применение уреазного теста нецелесообразно. При положительном результате теста в осадке желудочного содержимого и желудке вероятность наличия Hр в желудке равна 93%-96%. При отрицательном результате теста в желудке (вероятность отсутствия Hр - 82%-91%) проводится биопсия слизистой ДПК. При положительном результате теста вероятность наличия Hр в ДПК - 96%. При отрицательном результате теста вероятность отсутствия Hр в ДПК - 97%.

Ключевые слова: уреазный тест, рот, желудок, двенадцатиперстная кишка.

Abstract. The efficacy of rapid urease test for diagnosis of *H. pylori* (Hp) in oral cavity, stomach gastric juice, gastric and duodenal mucosa was estimated. Randomly selected 172 patients were examined. Standard set for rapid urease test Jatrox-H.p.-Test (Rohm Pharma, Germany) was used to evaluate urease activity. Polymerase chain reaction (PCR) for detection of specific fragment of *ureC* gene Hp (standard set Helicopol II, Lytech, Russia) was used as comparison method. Comparative estimation of efficacy of urease test was carried out in the same patients (n=65). The results of rapid urease test estimation (mouth, deposit of gastric juice, stomach, duodenum, respectively): are as follows sensitivity (Se) - 0,83; 0,93; 0,96; 0,96; specificity (Sp) - 0,14; 0,82; 0,91; 0,97; prevalence (P) - 0,09; 0,83; 0,83; 0,40; test accuracy (TA) - 0,20; 0,91; 0,95; 0,97; negative predictive value (-PV) - 0,11; 0,31; 0,17; 0,03; positive predictive value (+PV) - 0,09; 0,96; 0,98; 0,96; positive likelihood ratio (LR+) - 0,96; 5,20; 10,70; 32,00; negative likelihood ratio (LR-) - 1,20; 0,08; 0,04; 0,04.

At positive result of the test in deposit of gastric juice and gastric biopsy the probability of presence Hp in the stomach is 93%-96%. When the carried out is result of the test in a stomach (the probability of absence Hp - 82%-91%) is negative duodenal biopsy. At positive result of the test in duodenal biopsy the probability of presence Hp in the duodenum is 96%. At negative result of the test in duodenal biopsy the probability of absence Hp in the duodenum is 97%.

Продукция *H. pylori* большого количества фермента уреазы привело к созданию методов его косвенного обнаружения в организме человека. Одним из таких методов является быстрый уреазный тест. Первый уреазный тест CLOtest (Delta West Ltd., Бентлей, Австралия) разработали Marshall B.J., Warren J.R., et al. [25] для обнаружения *H. pylori* в слизистой оболочке желудка. После этого данный метод стали широко использовать в клинической практике. В настоящее время быстрый уреазный тест вместе с морфологическим методом является «золотым стандартом» для диагностики инфекции *H. pylori* в желудке [1]. Вместе с тем, за 20 лет изучения данного микроорганизма установлено его наличие не только в слизистой оболочке желудка, но и в участках желудочной метаплазии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК), желудочном содержимом, слюне, зубном налете и слизистой оболочке ротовой полости [2, 12, 20, 23, 24]. Следует отметить, что оценка эффективности уреазного теста для диагностики *H. pylori* в этих отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) практически не проводилась. По данным мировой литературы, имеются существенные различия по частоте встречаемости Нр в зубном налете при использовании ПЦР, морфологического и бактериологического методов (3,0%-84,4%) [7, 9, 15, 17, 21, 24, 37] и быстрого уреазного теста (79,0%-100,0%) [8, 10, 31, 35]. Данные о взаимосвязи персистенции Нр в зубном налете и слизистой желудка противоречивы [14]. Ряд авторов [10, 28, 37] отмечают наличие статистически значимой корреляционной зависимости между степенью обсеменения *H. pylori* зубного налета (цитологический метод) и слизистой оболочки желудка (гистологический метод), а также между результатами быстрого уреазного теста соскоба зубного налета и слизистой желудка [3, 5, 19]. По данным других авторов [11, 13, 17, 26, 33, 36], при использовании для диагностики Нр в ротовой полости и желудке различных методов (быстрый уреазный тест, гистологический и бактериологический методы, ПЦР) не выявлено корреляционной зависимости между наличием Нр в зубном налете и Нр

ассоциированным гастритом. До настоящего времени, по данным мировой литературы, не проведена оценка эффективности использования уреазного теста для диагностики Нр в ротовой полости, желудочном содержимом и двенадцатиперстной кишке.

Цель исследования. Оценить эффективность использования и разработать алгоритм применения быстрого уреазного теста для диагностики Нр в ротовой полости, желудке, желудочном содержимом и двенадцатиперстной кишке.

Методы

Диагностика инфекции Нр в разных отделах ЖКТ проведена у 172 лиц. Средний возраст пациентов составил $47,3 \pm 13,1$ года (минимальный возраст 18, максимальный - 65 лет), соотношение мужчин и женщин 120/52. Было сформировано 4 группы обследованных. Здоровые лица составили 1 группу (n=24), пациенты с хроническим гастродуоденитом – 2 группу (n=43), больные с неосложненным течением гастродуоденальной язвы – 3 группу (n=40), больные с осложненным течением гастродуоденальной язвы – 4 группу (65 человек). Отбор больных проводился рандомизированным методом последовательных номеров. Группа здоровых лиц была сформирована методом сплошной выборки. Для 2 и 3 групп пациентов отбор из 777 больных с синдромом диспепсии, поступивших в ВОКБ в 1999-2003 гг., проводился рандомизированным методом последовательных номеров (каждый девятый). Для 4 группы пациентов отбор из 398 больных, оперированных в ВОКБ по поводу осложненной язвы желудка и/или ДПК (пенетрация, перфорация или стеноз) за период с 1999 по 2003 год, проводился рандомизированным методом последовательных номеров (каждый шестой). Номер отбора устанавливался на основании соотношения общего количества госпитализированных больных за предыдущие пять лет (1994-1998 гг.) и установленного размера выборки ($P < 0,05$).

У всех пациентов в стерильных условиях взят соскоб зубного налета и слизистой десневых карманов из 8 зубодесневых борозд и зубов верхней и нижней челюсти, по 2 соскоба с каждой стороны. Весь собранный соскоб от

одного больного использовался для проведения быстрого уреазного теста. У 65 больных (4 группа) с язвой желудка и/или луковицы двенадцатиперстной кишки, которым была сделана резекция желудка по поводу основного заболевания, весь собранный соскоб от одного больного делился на две части. Одна часть использовалась для проведения быстрого уреазного теста, а другая – для постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Всем пациентам при эндоскопическом исследовании проведена биопсия слизистой из 8 участков антрального отдела, тела желудка и луковицы ДПК. Полученные биоптаты использовались для проведения быстрого уреазного теста и гистологического исследования. У 65 больных (4 группа) с язвой желудка и/или луковицы двенадцатиперстной кишки, которым была сделана резекция желудка по поводу основного заболевания, биопсия из 8 участков антрального отдела, тела желудка, луковицы ДПК и забор желудочного содержимого натошак проводилась в стерильных условиях из макропрепарата удаленного органа через 60-120 секунд после резекции желудка. Два биоптата от каждого больного делились на две части. Одна часть каждого биоптата использовалась для проведения быстрого уреазного теста, а другая – для постановки ПЦР. Остальные 6 биоптатов использовались для проведения гистологического исследования. Весь осадок желудочного содержимого натошак использовался для проведения быстрого уреазного теста.

Диагностика *H. pylori* осуществлялась морфологическим методом (окраска методом Гимзы с использованием стандартной визуально-аналоговой шкалы), с помощью стандартного набора быстрого уреазного теста Jatrox-H.p.-Test (Rohm Pharma, Германия) и методом полимеразной цепной реакции с определением фрагмента *ureC* гена ДНК *H. pylori* (стандартный набор Хеликопол II, НПФ Литех, Россия). Для определения уреазной активности в осадке желудочного содержимого натошак использовался метод Конорева М.Р. и соавт. [4].

Оценку эффективности уреазного теста в диагностике *H. pylori* в ротовой полости, желудочном содержимом, желудке и ДПК проводили у одних и тех же больных 4 группы (65 человек) по методу Griner P.F. et al. [18] с заполнени-

ем всех четырех полей (a,b,c,d) таблицы [6]. В качестве метода сравнения использовали обнаружение видоспецифичной ДНК *H. pylori* (фрагмент *ureC* гена) в зубном налете и слизистой десневых карманов, в желудке, ДПК методом полимеразной цепной реакции. При оценке эффективности уреазного теста в диагностике *H. pylori* в ротовой полости, желудочном содержимом, желудке и ДПК учитывались следующие показатели: чувствительность (sensitivity; $Se=a/a+c$), специфичность (specificity; $Sp=d/b+d$), распространенность (prevalence; $P=a+c/a+b+c+d$), точность теста (test accuracy; $TA=a+d/a+b+c+d$), прогностическая ценность отрицательного результата теста (negative predictive value; $-PV=c/c+d$), прогностическая ценность положительного результата теста (positive predictive value; $+PV=a/a+b$), отношение правдоподобия положительного результата теста (positive likelihood ratio; $LR+=a/a+c / b/b+d$), отношение правдоподобия отрицательного результата теста (negative likelihood ratio; $LR-=c/a+c / d/b+d$), где, a - истинно положительные, b - ложноположительные, c - ложноотрицательные, d - истинно отрицательные результаты теста. Возраст пациентов (в годах) были представлены как среднее±стандартное отклонение (SD). Р уровни <0,05 считались достоверными. Были изучены корреляционные взаимосвязи, а также проведен логлинейный анализ между результатами уреазного теста и наличием Нр в ротовой полости, желудке и ДПК.

Результаты и обсуждение

При оценке эффективности уреазного теста для диагностики *H. pylori* в ротовой полости, желудочном содержимом, желудке и ДПК был определен размер выборки, необходимый для получения достоверных результатов согласно принципам доказательной медицины. Для этой цели был проведен анализ литературных источников, котируемых по системе MedLine и PubMed с 1994 по 2004 год. Критерии отбора: уровень доказательности не ниже класса В (хорошо организованные исследования с правильным контролем, исследования случай-контроль) и диагностика Нр генетическим методом (ПЦР). Из 49 источников для последующего мета-анализа отобрано 15 научных исследований из 13

стран мира, в которых проводилась ПЦР диагностика Нр в ротовой полости, желудке и ДПК у пациентов с синдромом диспепсии [7, 9, 11, 15, 16, 17, 22, 24, 26, 27, 29, 30, 32, 33, 34, 38]. По данным мета-анализа 1174 пациентов, при использовании генетического метода частота встречаемости Нр в ротовой полости составила 8,1%, в желудке – 65,0% и ДПК – 44,3%. В этом случае минимальный размер выборки, необходимый для получения достоверных результатов диагностики Нр методом ПЦР, при сравнении по частоте встречаемости Нр в ротовой полости и желудке, ротовой и ДПК, желудке и ДПК оказался равным 45 человек ($P = 0,0001$, $P = 0,0002$ и $P = 0,0485$ соответственно; при статистическом расчете Difference tests: %; случайная ошибка минимизирована). В нашем исследовании для оценки эффективности уреазного теста размер выборки был увеличен до 65 человек.

Был определен контингент больных с наибольшей частотой встречаемости Нр в слизистой оболочке ротовой полости, желудка и ДПК при сравнительном анализе групп здоровых лиц ($n=24$), пациентов с хроническим гастродуоденитом ($n=43$) и больных с неосложненным течением гастродуоденальной язвы ($n=40$). Группы были сопоставимы по полу, возрасту и длительности заболевания (табл. 1). В общей груп-

пе пациентов ($n=107$) Нр в желудке и ДПК обнаружен соответственно у 49 и 12 человек, уреазный тест оказался положительным в ротовой полости, желудке и ДПК соответственно у 91, 50 и 12 человек. Результаты диагностики Нр морфологическим и биохимическим методами у различных контингентов обследованных приведены в таблице 2. Наибольший процент обсемененности Нр слизистой оболочки желудка и ДПК оказался у больных с гастродуоденальной язвой.

Были определены условия забора материала. Для исключения ложноположительных результатов ПЦР анализа материал должен был взят в стерильных условиях. Поэтому он проводился у больных с осложненным течением гастродуоденальной язвы (пенетрация, перфорация или стеноз), из макропрепарата удаленного органа, в стерильных условиях, сразу после резекции желудка.

Таким образом, оценка эффективности уреазного теста для диагностики Нр в ротовой полости, желудке, желудочном содержимом, двенадцатиперстной кишке была проведена у одних и тех же больных, в количестве 65 человек, с осложненным течением гастродуоденальной язвы, в стерильных условиях.

Helicobacter pylori в ротовой полости, желудке и ДПК (65 человек) обнаружен методом

Таблица 1

Характеристика групп обследованных по полу, возрасту и длительности заболевания ($n=107$)

Группы обследованных	Всего	Пол		Возраст (годы)	Длительность заболевания (годы)
		муж.	жен.		
Здоровые лица	24	15	9	$34,8 \pm 12,2$	-
Хр. гастродуоденит	43	29	14	$50,9 \pm 13,9$	$8,2 \pm 4,2$
Язва желудка и ДПК	40	25	15	$47,8 \pm 11,6$	$8,4 \pm 5,0$
Всего	107	69	38	$46,1 \pm 14,1$	-

Таблица 2

Процент выявления *H.pylori* биохимическим и морфологическим методами у различных контингентов обследованных ($n=107$)

Группы обследованных	Всего	Уреазный тест n(%)			<i>H.pylori</i> n(%)	
		рот	желудок	ДПК	желудок	ДПК
Здоровые лица	24	21(87,5)	-	-	-	-
Хр. гастродуоденит	43	35(81,4)	25(58,1)	3(7,0)	25(58,1)	3(7,0)
Язва желудка и ДПК	40	35(87,5)	25(62,5)	9(22,5)	24(60,0)	9(22,5)
Всего	107	91(85,0)	50(46,7)	12(11,2)	49(45,8)	12(11,2)

ПЦР соответственно у 6 (9,2%), 54 (83,1%) и 26 (40,0%) человек, уреазный тест оказался положительным в ротовой полости, желудке и ДПК соответственно у 56 (86,1%), 53 (81,5%) и 26 (40,0%) человек. В соскобе слизистой десневых

ответственно в 9 и 4 случаях. Результаты оценки эффективности быстрого уреазного теста для диагностики *Нр* в различных отделах ЖКТ приведены в таблице 3.

В общей группе пациентов (n=172) не об-

Таблица 3

Сравнительная оценка эффективности уреазного теста для диагностики *H. pylori* в разных отделах желудочно-кишечного тракта (n=65)

Оценка эффективности	Рот	Желудочное содержимое	Желудок	ДПК
Чувствительность (Se)	0,83	0,93	0,96	0,96
Специфичность (Sp)	0,14	0,82	0,91	0,97
Распространенность (P)	0,09	0,83	0,83	0,40
Точность теста (TA)	0,20	0,91	0,95	0,97
Прогностическая ценность при отрицательном результате (-PV)	0,11	0,31	0,17	0,03
Прогностическая ценность при положительном результате (+PV)	0,09	0,96	0,98	0,96
Отношение правдоподобия положительного результата (LR+)	0,96	5,16	10,67	32,00
Отношение правдоподобия отрицательного результата (LR-)	1,2	0,08	0,04	0,04

карманов истинно положительные (а) и ложноположительные (b) результаты уреазного теста оказались соответственно в 5 и 51 случае, истинно отрицательные (d) и ложноотрицательные (c) результаты теста – соответственно в 8 и 1 случае. В биоптате слизистой желудка истинно положительные (а) и ложноположительные (b) результаты уреазного теста оказались соответственно в 52 и 1 случае, истинно отрицательные (d) и ложноотрицательные (c) результаты теста – соответственно в 10 и 2 случаях. В биоптате слизистой ДПК истинно положительные (а) и ложноположительные (b) результаты уреазного теста оказались соответственно в 25 и 1 случае, истинно отрицательные (d) и ложноотрицательные (c) результаты теста – соответственно в 38 и 1 случае. Уреазный тест осадка желудочного содержимого оказался положительным у 52 (80,0%) человек. В осадке желудочного содержимого натошак (в качестве метода сравнения использовано обнаружение *ureC* гена *H. pylori* в желудке) истинно положительные (а) и ложноположительные (b) результаты уреазного теста оказались соответственно в 50 и 2 случаях, истинно отрицательные (d) и ложноотрицательные (c) результаты теста – соот-

наружено корреляционных взаимосвязей между результатами уреазного теста в ротовой полости и уреазного теста в желудочном содержимом, слизистой желудка и ДПК, а также между уреазным тестом полости рта и степенью обсемененности *Нр* слизистой оболочки желудка и метаплазированной слизистой ДПК ($P>0,05$). Установлена корреляционная зависимость средней силы между результатами уреазного теста в желудке, желудочном содержимом и степенью обсемененности *Нр* слизистой оболочки тела ($r=0,59$; $P<0,05$), антрального отдела желудка ($r=0,66$; $P<0,05$). Выявлена сильная корреляционная зависимость между результатами уреазного теста в ДПК и степенью обсемененности *Нр* метаплазированной слизистой ДПК ($r=0,92$; $P<0,05$), а также между результатами уреазного теста в желудке и желудочном содержимом ($r=0,88$; $P<0,05$). Определена сильная корреляционная зависимость между наличием *UreC* гена *Нр* в желудке и результатами уреазного теста в желудочном содержимом ($r=0,78$; $P<0,05$), слизистой оболочке желудка ($r=0,89$; $P<0,05$), а также между наличием *UreC* гена *Нр* в ДПК и результатами уреазного теста в слизистой оболочке ДПК ($r=0,92$; $P<0,05$).

По данным логлинейного анализа, у одних и тех же больных ($n=65$) отсутствовали взаимосвязи между результатами уреазного теста и диагностикой Нр методом ПЦР в ротовой полости, а также между результатами уреазного теста в ротовой полости и результатами диагностики Нр биохимическим (уреазный тест) и генетическим (ПЦР) методами в желудке и ДПК ($P>0,05$). У одних и тех же больных установлены взаимосвязи между результатами диагностики Нр уреазным тестом и методом ПЦР в желудке и ДПК (Log-Linear Analysis; $P<0,001$).

На основании полученных данных разработан алгоритм применения быстрого уреазного теста для диагностики инфекции Нр в разных отделах ЖКТ. Уреазный тест соскоба слизистой десневых карманов и зубного налета нецелесообразно использовать в качестве скринингового метода для диагностики Нр в ротовой полости, желудке и ДПК. Уреазный тест осадка желудочного содержимого натошак рекомендуется использовать при серийном эндоскопическом контроле без взятия биопсии слизистой. Уреазный тест биоптата слизистой желудка рекомендуется использовать при эндоскопическом исследовании с биопсией слизистой и морфологическим подтверждением диагноза, в том числе и для контроля за эрадикационной терапией. Уреазный тест биоптата слизистой ДПК рекомендуется использовать в качестве скринингового метода для диагностики Нр в дуоденальной слизистой при отрицательном результате уреазного теста в желудке. Осложнений при применении данного алгоритма не зарегистрировано. При получении малого количества осадка желудочного содержимого натошак возможен ложноотрицательный результат. При отсутствии визуализации участков желудочной метаплазии дуоденальной слизистой с помощью метода хромодуоденоскопии высокая вероятность взятия биопсии из других областей, что снижает прогностическую ценность метода при отрицательном результате.

Выводы

1. В слизистой оболочке ротовой полости и зубном налете применение быстрого уреазного теста для диагностики Нр нецелесообразно (чувствительность теста – 83%, специ-

фичность – 14%, точность – 20%).

2. Целесообразно применение быстрого уреазного теста для диагностики Нр в желудке и ДПК (чувствительность теста – 96%, специфичность – 91-97%, точность – 95-97%).

3. При положительном результате уреазного теста в желудочном содержимом или биоптате слизистой оболочки желудка вероятность наличия Нр в желудке равна 93%-96%. При отрицательном результате теста в желудке (вероятность отсутствия Нр – 82%-91%) проводится биопсия слизистой оболочки ДПК. При положительном результате теста вероятность наличия Нр в ДПК – 96%. При отрицательном результате теста вероятность отсутствия Нр в ДПК – 97%.

Литература

- Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. – М.: ИД Медпрактика-М, 2003. – 412 с.
- Конорев М.Р. Геликобактерный дуоденит. Витебск: Изд-во ВГМУ, 2002. – 108 с.
- Мансуров Х.Х., Мироджов Г.К., Мансурова Ф.Х., Джураева Ш.Ф. Корреляция встречаемости инфекции *H. pylori* в слизистой полости рта и желудка // Росс. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – Т. XI, №5, Прилож. 15. – С. 28.
- Пат. 5259 ВУ, G 01N 33/48, C 12Q 1/58. Способ определения уреазной активности в тощачковой порции желудочного содержимого / Конорев М.Р., Литвяков А.М., Крылов Ю.В., Матвеев М.Е., Рящиков А.А., Ковалев А.В. – Заявл. 21.09.98; опубл. 03.03.03.
- Рыба О.Б. Значение выявления *Helicobacter pylori* (Нр) в полости рта в диагностике заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки // Росс. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – Т. XI, №5, Прилож. 15. – С. 35.
- Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
- Al-Hawajri A.A., Keret D., Simhon A., et al. *Helicobacter pylori* DNA in dental plaques, gastroscopy, and dental devices // Dig. Dis. Sci. – 2004. – Vol. 49, №7-8. – P. 1091-1094.
- Avcu N., Avcu F., Beyan C. et al. The relationship between gastric-oral *Helicobacter pylori* and oral hygiene in patients with vitamin B12-deficiency anemia // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2001. – Vol. 92, №2. – P. 166-169.
- Berrotean A., Perrone M., Correnti M. et al. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in the oral cavity and gastroduodenal system of a Venezuelan population // J. Med. Microbiol. – 2002. – Vol. 51, №9. – P. 764-770.
- Butt A.K., Khan A.A., Khan A.A. et al. Correlation of *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric mucosa of dyspeptic patients // J. Pak. Med. Assoc. – 2002. – Vol. 52, №5. – P. 196-200.

11. Cammarota G., Tursi A., Montalto M., et al. Role of dental plaque in the transmission of *Helicobacter pylori* infection // J. Clin. Gastroenterol. – 1996. – Vol.22, №3. – P. 174-177.
12. Dominguez-Bello M., Cienfuentes C., Romero R. et al. PCR detection of *Helicobacter pylori* in string-absorbed gastric juice // FEMS Microbiology Letters. – 2001. – Vol.198. – P. 15-16.
13. Dore-Davin C., Heitz M., Yang H., et al. *Helicobacter pylori* in the oral cavity reflects handling of contaminants but not gastric infection // Digestion. – 1999. – Vol.60, №3. – P. 196-202.
14. Dowsett S.A., Kowolik M.J. Oral *Helicobacter pylori*: can we stomach it? // Crit. Rev. Oral Biol. Med. – 2003. – Vol.14, №3. – P. 226-233.
15. Fritscher A.M., Cherubini K., Chies J., Dias A.C. Association between *Helicobacter pylori* and recurrent aphthous stomatitis in children and adolescents // J. Oral. Pathol. Med. – 2004. – Vol. 33, №3. – P. 129-132.
16. Gallo N., Zambon C.F., Navaglia F., et al. *Helicobacter pylori* infection in children and adults: a single pathogen but a different pathology // Helicobacter. – 2003. – Vol.8, №1. – P. 21-28.
17. Goosen C., Theron J., Ntsala M. et al. Evaluation of a novel heminested PCR assay based on the phosphoglucosamine mutase gene for detection of *Helicobacter pylori* in saliva and dental plaque // J. Clin. Microbiol. – 2002. – Vol.40, №1. – P. 205-209.
18. Griner P.F., Mayewski R.J., Mushlin A.J., Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures // Ann. Intern. Med. – 1981. – Vol.94, №4Pt2. – P. 553-600.
19. Gurbuz A.K., Ozel A.M., Yazgan Y., Celik M., Yildirim S. Oral colonization of *Helicobacter pylori*: risk factors and response to eradication therapy // South Med. J. – 2003. – Vol. 96, №3. – P. 244-247.
20. Herrera A.G. *Helicobacter pylori* and Food Products: A Public Health Problem // Methods Mol. Biol. – 2004. – Vol. 268. – P. 297-302.
21. Hu W., Cao C., Meng H. et al. Detection and analysis of *Helicobacter pylori* in oral cavity and stomach from chronic gastritis patients // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2002. – Vol. 82, №15. – P. 1037-1041.
22. Kamat A.H., Mehta P.R., Natu A.A., et al. Dental plaque: an unlikely reservoir of *Helicobacter pylori* // Indian. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol.17, №4. – P. 138-140.
23. Kilmartin C.M. Dental Implications of *Helicobacter pylori* // J. Can. Dent. Assoc. – 2002. – Vol.68, №8. – P. 489-493.
24. Kim N., Lim S.H., Lee K.H. et al. *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva // Korean J. Intern. Med. – 2000. – Vol.15, №3. – P. 187-194.
25. Marshall B.J., Warren J.R., Francis G.J., et al. Rapid urease test in the management of *Campylobacter pyloridis*-associated gastritis // Am. J. Gastroenterol. – 1987. – Vol.82. – P. 200-210.
26. Nasrolahei M., Maleki I., Emadian O. *Helicobacter pylori* colonization in dental plaque and gastric infection // Rom. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol.12, №4. – P. 293-296.
27. Nguyen A.M., Engstrand L., Genta R.M., et al. Detection of *Helicobacter pylori* in dental plaque by reverse transcription-polymerase chain reaction // J Clin Microbiol. – 1993. – Vol.31, №4. – P. 783-787.
28. Ogunbodede E.O., Lawal O.O., Lamikanra A., Okeke I.N., Rotimi O., Rasheed A.A. *Helicobacter pylori* in the dental plaque and gastric mucosa of dyspeptic Nigerian patients // Trop. Gastroenterol. – 2002. – Vol.23, №3. – P. 127-133.
29. Oshowo A., Gillam D., Botha A., et al. *Helicobacter pylori*: the mouth, stomach, and gut axis // Ann. Periodontol. – 1998. – Vol.3, №1. – P. 276-280.
30. Oshowo A., Tunio M., Gillam D., et al. Oral colonization is unlikely to play an important role in *Helicobacter pylori* infection // Br. J. Surg. – 1998. – Vol.85, №6. – P. 850-852.
31. Ozdemir A., Mas M.R., Sahin S. et al. Detection of *Helicobacter pylori* colonization in dental plaques and tongue scrapings of patients with chronic gastritis // Quintessence Int. – 2001. – Vol. 32, №2. – P. 131-134.
32. Patthy A., Rakoczi G., Vegh A. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection from dental plaque // Fogorv. Sz. – 2002. – Vol.95, №1. – P. 33-34.
33. 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. – Vol.64, №2. – P. 150-152.
34. Sano S., Nishimori I., Kosaki T., et al. The fine form of *Helicobacter pylori* on the metaplastic duodenal mucosa is associated with recurrent duodenal ulcers // Digestion. – 2001. – Vol.64, №3. – P. 161-168.
35. Siddiq M., Haseeb-ur-Rehman, Mahmood A. Evidence of *Helicobacter pylori* infection in dental plaque and gastric mucosa // J. Coll. Physicians Surg. Pak. – 2004. – Vol.14, №4. – P. 205-207.
36. Song Q., Lange T., Spahr A., Adler G., Bode G. Characteristic distribution pattern of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva detected with nested PCR // J. Med. Microbiol. – 2000. – Vol.49, №4. – P. 349-353.
37. Suk F.M., Chen S.H., Ho Y.S. et al. It is difficult to eradicate *Helicobacter pylori* from dental plaque by triple therapy // Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). – 2002. – Vol. 65, №10. – P. 468-473.
38. Umeda M., Kobayashi H., Takeuchi Y., et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* detected by PCR in the oral cavities of periodontitis patients // J. Periodontol. – 2003. – Vol.74, №1. – P. 129-134.