



Лечение инфекции *Helicobacter pylori* у медицинских работников

Лузина Е. В.¹, Дутова А. А.¹, Лазебник Л. Б.², Ларева Н. В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Читинская государственная медицинская академия Минздрава России (ул. Горького, 39А, Чита, Забайкальский край, 672000, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Для цитирования: Лузина Е. В., Дутова А. А., Лазебник Л. Б., Ларева Н. В. Лечение инфекции *Helicobacter pylori* у медицинских работников. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;211(3): 28–40. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-28-40

✉ Для переписки:

Лузина

Елена

Владимировна

el.luz@list.ru

Лузина Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии факультета дополнительного профессионального образования; председатель Забайкальского научного общества гастроэнтерологов

Дутова Анастасия Алексеевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики НИИ молекулярной медицины

Лазебник Леонид Борисович, вице-президент РНМОТ, Президент НОГР, член президиума Общества врачей России, член президиума Национальной медицинской палаты, д. м. н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии

Ларева Наталья Викторовна, д.м.н., профессор, проректор по научно-исследовательской работе, заведующая кафедрой терапии факультета дополнительного профессионального образования; председатель Забайкальского регионального отделения РНМОТ

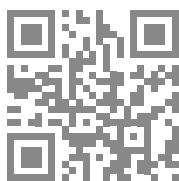
Резюме

Цель. Изучить частоту наличия *Helicobacter pylori* (HP), эффективность эрадикационного лечения, факторы, определяющие неудачу лечения среди врачей г. Читы.

Материалы и методы. Обследовано 164 человек в возрасте от 19 до 73 лет (средний возраст 45,34±13,15 лет), из них 93 врача и 71 пациент, не имеющих отношения к медицинской деятельности. Наличие инфекции HP у 112 человек исследовалось путем определения антигена (АГ) в кале. 98 человек были обследованы на наличие ДНК HP в биоптатах слизистой оболочки желудка (СОЖ) и мутации A2142G, A2143G и T2717C в геноме бактерии, обеспечивающих ее резистентность к кларитромицину методом ПЦР. 59 врачей провели эрадикационное лечение HP разными схемами. Контроль эрадикации проводился через 6–8 недель после окончания терапии путем определения АГ HP в кале. Проведено генетическое тестирование у 30 врачей на носительство полиморфных генов CYP2C19*2: G681A (P227P), CYP2C19*3: G636A (W212X), CYP2C19*17: C-806T, MDR1 (ABCB1: C3435T) методом ПЦР и изучено влияние выявленных генетических особенностей на результаты лечения. Статистическая обработка проведена методом описательной статистики, критерия χ^2 и критерия Фишера для малых выборок (программное обеспечение Биостатистика).

Результаты. АГ HP в кале определялся у 62,5% обследованных. В группе врачей инфицированными оказались 66,3% человек, в сравняваемой популяции — 50% ($p=0,187$). ДНК HP в СОЖ была обнаружена у 49 человек, что составило 50% от обследованных, из них у 73,8% врачей и у 32,1% человек — не медицинских работников ($p<0,001$). При условии соблюдения режима терапии эффективность всех схем эрадикации составила 72,5% (схемы с кларитромицином — 72,7%, с джозамицином — 100%, с тетрациклином и метронидазолом — 43%, с левофлоксацином — 85,7%). Несоблюдение режима терапии было отмечено у 8 человек. Эффективность в этой группе составила 12,5% ($p\leq 0,01$). Мутации в геноме HP, обеспечивающие устойчивость к кларитромицину, обнаружены в 38,8%: в группе врачей — в 45,2%, среди пациентов, не имеющих отношения к медицинской деятельности, — в 27,8% случаев

EDN: QJYRGX



($p=0,368$). При отсутствии генотипической резистентности эффективная эрадикация имела место у 42,1%, при наличии резистентных штаммов — у 16,7% ($p=0,364$). При генотипировании CYP2C19 ультрабыстрые и быстрые метаболиты составили 30%, нормальные — 46,7%, промежуточные — 20% и медленные — 3,3%. Эффективность всех схем эрадикации среди ультрабыстрых и быстрых метаболитов отмечена у 55,5%, схемы с кларитромицином — у 16,7% ($p>0,05$). При наличии мутантных аллелей СТ и ТТ MDR1 эффективная эрадикация на фоне лечения всеми схемами регистрировалась у 69,2%–70%, на фоне схемы с кларитромицином — у 37,5% врачей ($p>0,05$).

Заключение. Медицинские работники входят в группу риска по инфицированию *Helicobacter pylori*. У врачей инфекция определяется в 1,3–2,3 раза чаще (при исследовании разными методами), чем у пациентов, не связанных с медицинской деятельностью. Эффективность всех схем эрадикации составила 72,5%. Худшие результаты продемонстрировала схема с тетрациклином и метронидазолом (43%). При несоблюдении режима терапии вероятность успешного лечения была снижена в 5,8 раз. Отмечена тенденция к снижению уровня эрадикации при формировании генотипической резистентности к кларитромицину в геноме *Helicobacter pylori*, у носителей мутантных аллелей с ультрабыстрым и быстрым метаболизмом CYP2C19 и у носителей генотипа ТТ MDR1. Выявленные причины неэффективности антихеликобактерного лечения у врачей г. Читы не отличались от общей популяции. Исключение составила генотипическая устойчивость *Helicobacter pylori* к кларитромицину, которая имела тенденцию к более частому формированию у врачей.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, врачи, распространенность, эффективность лечения, генотипическая резистентность к кларитромицину, полиморфизм CYP2C19, MDR1

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-28-40>

Treatment of *Helicobacter pylori* infection for medical professionals

E. V. Luzina¹, A. A. Dutova¹, L. B. Lazebnik², N. V. Lareva¹

¹ Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (39A, st. Gorky, Chita, Trans-Baikal Territory, 672000, Russia)

² A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1 Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

For citation: Luzina E. V., Dutova A. A., Lazebnik L. B., Lareva N. V. Treatment of *Helicobacter pylori* infection for medical professionals. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;211(3): 28–40. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-28-40

✉ **Corresponding author:**

Elena V. Luzina
el.luz@list.ru

Elena V. Luzina, MD, PhD, associate Professor of the Department of Therapy Faculty of Additional Professional Education; Chairman of the TRANS-Baikal scientific society of gastroenterologists; ORCID: 0000-0002-8282-3056

Anastasiya A. Dutova, MD, PhD, senior researcher at the laboratory of molecular genetics of the research Institute of molecular medicine; ORCID: 0000-0001-8285-6061

Leonid B. Lazebnik, Vice President of the RSMST, President of the GSSR, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine and Preventive Medicine; Scopus Author ID: 7005446863, ORCID: 0000-0001-8736-5851

Nataliya V. Lareva, MD, PhD, Professor, Vice-rector for research, Head of the Department of Therapy Faculty of Additional Professional Education; Chairman of the Trans-Baikal Regional Branch of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine; ORCID: 0000-0001-9498-9216

Summary

Objective. To study the frequency of the presence of *Helicobacter pylori* (HP), the effectiveness of eradication treatment, the factors that determine the failure of treatment among doctors in Chita.

Material and methods. The study involved 164 people aged 19 to 73 years (average age 45.34 ± 13.15 years), including 93 doctors and 71 patients not related to medical activities. The presence of HP infection in 112 people was investigated by determining the antigen (AH) in the feces. 98 people were examined for the presence of HP DNA in gastric biopsies and A2142G, A2143G, and T2717C mutations in the bacterial genome, providing its resistance to clarithromycin by PCR. 59 doctors performed eradication treatment for HP with different schemes. Control of eradication was carried out 6–8 weeks after the end of therapy by determining AH HP in feces. Genetic testing was carried out in 30 doctors for the carriage of polymorphic genes CYP2C19 * 2: G681A (P227P), CYP2C19 * 3: G636A (W212X), CYP2C19 * 17: C-806T, MDR1 (ABC81: C3435T) by PCR and the

effect of the revealed genetic characteristics on the results of treatment. Statistical processing was carried out using descriptive statistics, χ^2 test and Fisher's test for small samples (Biostatistics software).

Results. A positive AH of HP in feces was registered in 62.5% of the examined: 66.3% of doctors and 50% in the compared population ($p = 0.187$). HP DNA in the gastric mucosa was detected in 49 people, which was 50% of the examined people. HP DNA was detected in 73.8% of doctors and in 32.1% of non-medical workers ($p < 0.001$). Subject to the treatment regimen, the effectiveness of all eradication regimens was 72.5% (regimens with clarithromycin — 72.7%, with josamycin — 100%, with tetracycline and metronidazole — 43%, with levofloxacin — 85.7%). Non-compliance with the therapy regimen was noted in 8 people. The effectiveness in this group was 12.5% ($p \leq 0.01$). Mutations in the HP genome, providing resistance to clarithromycin, were found in 38.8%: in the group of doctors — 45.2%, in non-medical workers — 27.8% ($p = 0.368$). In the absence of genotypic resistance, effective eradication took place in 42.1%, in the presence of resistant strains — in 16.7% ($p = 0.364$).

When genotyping CYP2C19, ultrarapid (UM) and rapid metabolizer (RM) accounted for 30%, normal — 46.7%, intermediate — 20% and poor metabolizers (PM) — 3.3%. The effectiveness of all eradication regimens among UM and RM was 55.5%, the clarithromycin regimen — 16.7% ($p > 0.05$). In the CT and TT MDR1 mutant alleles, the effectiveness of all eradication schemes was 69.2% — 70%, of the clarithromycin scheme — 37.5% ($p > 0.05$).

Conclusion. Doctors are at risk for *Helicobacter pylori* infection. In doctors, the infection is determined 1.3–2.3 times more often (when examined by different methods) than in patients not associated with medical activities. The effectiveness of all eradication schemes was 72.5%. The worst results were demonstrated by the scheme with tetracycline and metronidazole (43%). In case of non-adherence to the therapy regimen, the probability of successful treatment was reduced by 5.8 times. There is a tendency to a decrease in the level of eradication with genotypic resistance to clarithromycin in the genome of *Helicobacter pylori*, in carriers of mutant alleles with UM and RM of CYP2C19 and in the TT MDR1 genotype. The revealed reasons for the ineffectiveness of HP eradication in the doctors of Chita did not differ from the general population. The exception was the genotypic resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin, which tended to develop more frequently in doctors.

Keywords: *Helicobacter pylori*, doctors, prevalence, treatment efficacy, genotypic resistance to clarithromycin, polymorphism CYP2C19, MDR1

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

После публикации J. R. Warren и B. J. Marshall в 1983 г. в журнале Lancet сообщения о наличии бактерий на эпителии желудка при активном хроническом гастрите интерес к этой проблеме не ослабевает [1]. За прошедшие десятилетия были исследованы свойства бактерии, которую назвали *Helicobacter pylori* (HP), ее распространенность, и доказана связь HP с формированием и прогрессированием хронического гастрита, язвенной болезни (ЯБ), MALT-лимфомы, аденокарциномы желудка и ряда других заболеваний. Успехи в лечении инфекции позволили изменить течение ЯБ, снизить заболеваемость раком желудка [2]. Известно, что HP инфицировано около 2/3 населения Земли с частотой 25–50% в развитых странах и до 90% в развивающихся странах. В систематическом обзоре и мета-анализе, проведенном J. K. Y. Ho и соавт. и опубликованном в 2017 г., отмечено, что регионами с наиболее высокой распространенностью инфекции являются Африка (70,1%; 95% ДИ: 62,6%–77,6%), Южная Америка (69,4%; 95% ДИ: 63,9%–74,9%) и Западная Азия (66,6%; 95% ДИ: 56,1%–77,0%). Самая низкая степень инфицированности зарегистрирована в Океании (24,4%; 95% ДИ: 18,5%–30,4%), Западной Европе (34,3%; 95% ДИ: 31,3%–37,2%) и Северной Америке (37,1%; 95% ДИ: 32,3%–41,9%). Российскую Федерацию (РФ) отнес-

ли к странам с высоким уровнем заражения HP с частотой 78,5% (95% ДИ: 67,1%–89,9%) [3]. Вместе с тем, результаты обследования, проведенные в 2016–2018 гг. Р. Г. Плавник и соавт. с использованием 13С-уреазного дыхательного теста (УДТ) во всех федеральных округах России свидетельствуют о наличии бактерии только у 42,5% населения [4]. К факторам риска инфицирования относят, прежде всего, социально-экономические условия жизни. Ряд исследований демонстрирует повышенный уровень наличия HP у медицинских работников [5].

Уничтожение хеликобактерной инфекции рассматривается, как необходимое условие лечения гастрита, ЯБ, профилактики рака желудка. Однако за последние 20 лет отмечается снижение эффективности эрадикационного лечения, которая не достигает 90%-го барьера. Более всего такая тенденция характерна для стандартной тройной терапии на основе кларитромицина (63,9%–74,1%) [6]. Согласно данным Европейского регистра *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) при обследовании 30394 пациентов из 27 европейских стран эффективность тройной терапии с амоксициллином и кларитромицином достигает только 81,5% [7]. Причинами неэффективности эрадикации могут быть многие факторы, наиболее важными из которых являются отсутствие приверженности к терапии, особенности

метаболизма лекарственных препаратов, формирование резистентности бактерии к антибиотикам. Результаты Европейского регистра НР показывают уровень резистентности к кларитромицину 23%, к метронидазолу – 32% и 13% к обоим препаратам [7]. Систематизация данных резистентности НР к кларитромицину в РФ, проведенная И. В. Маевым с соавт. в 2020 г., включала 16 исследований (1227 изолятов). Обобщенный показатель резистентности к кларитромицину в РФ составил 11,85% (95% ДИ 7,315–17,302; $I^2 = 86,19\%$), в Москве и Московской области – 10,87% (95% ДИ 7,280–15,439; $I^2 = 50,57\%$), в Санкт-Петербурге – 22,26% (95% ДИ 9,525–38,470; $I^2 = 84,75\%$), в Смоленске – 5,74% (95% ДИ 3,511–8,789; $I^2 = 0,00\%$), в Казани – 10,0% (95% ДИ 5,023–17,355; $I^2 = 45,22\%$). Эти данные свидетельствуют о возможности использования режимов терапии на основе кларитромицина в РФ в качестве терапии первой линии с применением методов ее оптимизации [8]. В качестве таких методов рассматривается добавление солей висмута к антибактериальным препаратам, увеличение продолжительности лечения до 14 дней, использование в качестве ингибиторов протонной помпы (ИПП) рабепразола и эзомепразола в удвоенной дозе [9]. Рекомендации применения больших доз более мощных ИПП базируются на исследованиях

метаболизма этого класса лекарственных средств, зависящих от генетических особенностей ферментов цитохрома, в частности CYP2C19. При наличии мутаций в гене CYP2C19, обеспечивающих быструю трансформацию ИПП, антисекреторный эффект снижается, что влечет за собой уменьшение уровня эрадикации. Зависимость эффекта лечения НР от генетического полиморфизма CYP2C19 была продемонстрирована в исследовании Н.-L.Tang et al. (2013): при быстром метаболизме ИПП отношение шансов (ОШ) эффективной эрадикации составило 0,507 (95% ДИ 0,379–0,679; $p < 0,001$) в сравнении с медленным метаболизмом и 0,724 (95% ДИ 0,594–0,881; $p = 0,001$) в сравнении с промежуточным метаболизмом [10].

На успех терапии могут влиять и другие факторы, в частности более низкий уровень эрадикации регистрируется среди медицинских работников. В исследовании Д. С. Бордина и соавт. этот показатель составил всего 51,6% [11]. По данным Н. В. Бакулиной и соавт. успешная эрадикация среди врачебного сообщества из 14 городов РФ имела место в 69,2% случаев [12].

В этой связи нами было проведено исследование, в котором изучалась частота наличия НР, эффективность эрадикации, факторы, определяющие неудачу лечения среди врачей г. Читы.

Материалы и методы

В 2019–2020 г.г. было обследовано 164 человек в возрасте от 19 до 73 лет (средний возраст $45,34 \pm 13,15$ лет), из них 93 врача (средний возраст $45,48 \pm 12,48$ лет) и 71 пациент, не имеющий отношения к медицинской деятельности – не врачи (средний возраст $44,89 \pm 15,31$ лет). Среди врачебных специальностей было 32 гастроэнтеролога, 22 терапевта, 18 стоматологов, 11 педиатров, 7 хирургов и 3 врача параклинических специальностей.

Наличие инфекции НР у 112 человек исследовалось путем определения антигена (АГ) в кале с помощью одностадийного иммунохроматографического анализа (ИХА), из них у 86 врачей и у 28 человек – не врачей. 98 человек (42 врача и 56 человек, не связанных с медицинской деятельностью) были обследованы на наличие ДНК НР в биоптатах слизистой оболочки желудка (СОЖ) и мутации A2142G, A2143G и T2717C в геноме бактерии, обеспечивающих ее резистентность к кларитромицину методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной детекцией результатов в режиме реального времени (ООО «АльфаЛаб»).

59 врачей провели эрадикационное лечение НР разными схемами. 41 человек использовал схему 1, которая включала ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки. 4 врача лечились схемой 2, в которой вместо кларитромицина применялся джозамицин 1000 мг 2 раза в сутки. 7 человек использовали схему 3 (ИПП, тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки и метронидазол 500 мг 3 раза в сутки) и 7 врачей применяли схему 4 (левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин 1000 мг 2 раза

в сутки). В качестве ИПП использовался эзомепразол в удвоенной дозе (40 мг 2 раза в день). Все схемы были усилены добавлением висмута трикалия дицитрата 240 мг 2 раза в сутки и мультиштаммовым пробиотиком, содержащим 14 штаммов микроорганизмов (*Streptococcus thermophilus*, бифидобактерии *Infantis*, *Bifidum*, *Breve*, *Longum*, лактобактерии *Delbrueckii ssp. Bulgaricus*, *Helveticus*, *Salivarius*, *Fermentum*, *Casei*, *Plantarum*, *Rhamnosus*, *Acidophilus*, *Lactis ssp. Lactis*). Продолжительность лечения всеми схемами составила 14 дней. Оценивались нежелательные явления (НЯ) и переносимость терапии по шкале от 0 до 5, где 0 – это невозможность закончить лечение из-за НЯ, 1 – было много тяжелых НЯ, но лечение было закончено согласно протокола, 2 – НЯ умеренные, переносимость терапии плохая, но лечение было закончено, 3 – НЯ имели место, переносимость удовлетворительная, 4 – НЯ незначительные, переносимость хорошая, 5 – никаких НЯ не было. Контроль эрадикации проводился через 6–8 недель после окончания терапии путем определения антигена НР в кале методом ИХА.

Было проведено генетическое тестирование 30 врачей на носительство полиморфных генов CYP2C19*2: G681A (P227P), CYP2C19*3: G636A (W212X), CYP2C19*17: C-806T, MDR1 (ABCB1: C3435T), для чего осуществлялся забор крови. Выделенную ДНК из лейкоцитов крови изучали методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием набора реагентов «ФармакоГенетикаКлопидогрел» (ООО «НПО ДНК-Технология»). Из 30 обследованных врачей эрадикацию НР провели 29 человек, у которых

оценивали эффективность лечения и формирование генотипической резистентности НР к кларитромицину в зависимости от наличия мутаций в генах CYP2C19 и MDR1.

Результаты

Антиген НР в кале определялся у 62,5% обследованных. В группе врачей инфицированными оказались 66,3% человек, в сравняваемой популяции – 50% (p = 0,187). ДНК НР в СОЖ была обнаружена у 49 человек, что составило 50% от обследованных, из них у 73,8% врачей и у 32,1% человек – не медицинских работников (p < 0,001) (рис. 1).

Среди врачебных специальностей наличие НР чаще демонстрировали хирурги и доктора параклинических специальностей (85,7% и 100% соответственно). Врачи-гастроэнтерологи были инфицированы в 62% случаев. Менее всего количество инфицированных НР врачей оказалось среди стоматологов – 55,5% (рис. 2).

Статистическая обработка проведена методом описательной статистики, критерия χ^2 и критерия Фишера для малых выборок (программное обеспечение Биостатистика).

Эффективность всех схем эрадикации составила 72,5% при условии соблюдения режима терапии. Во время лечения НЯ регистрировались в 76,6% случаев на фоне всех схем лечения. Среди НЯ преобладали горечь во рту, тошнота, абдоминальные боли и вздутие живота. Диарея имела место у 11,3% врачей (табл. 1). Серьезных НЯ отмечено не было. В целом переносимость лечения была оценена на 3,51±1,53 баллов согласно предложенной шкале, при этом переносимость схемы с кларитромицином составила 3,31±1,69 баллов, с джозамицином – 4,25±0,95 баллов, с тетрациклином и метронидазолом – 4,28±0,75 баллов и с левофлоксацином – 4,14±0,69 баллов.

Рисунок 1. Количество инфицированных *Helicobacter pylori* (НР) по данным обследования на антиген (АГ) НР в кале методом ИХА и обнаружения ДНК НР в слизистой оболочке желудка (СОЖ) методом ПЦР в реальном времени в целом в обследуемой группе, у врачей и у пациентов, не имеющих отношения к медицинской деятельности (не врачи)

Примечание: *- достоверная разница с группой не врачей, p < 0,001

Figure 1. The number of *Helicobacter pylori* (HP) infected according to the examination for HP antigen (AH) in feces by immunochromatographic analysis and detection of HP DNA in the gastric mucosa by real-time PCR as a whole in the study group, in doctors and in patients not related to medical activity (not doctors)

Note: *- significant difference with the group of non-doctors, p < 0.001

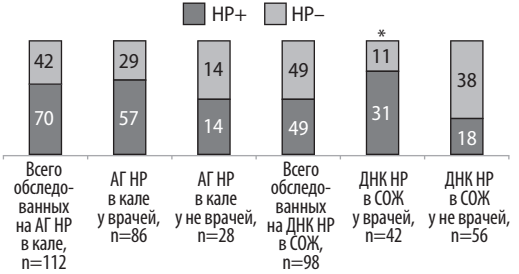


Рисунок 2. Количество инфицированных *Helicobacter pylori* врачей в зависимости от врачебной специальности

Figure 2. The number of doctors infected with *Helicobacter pylori*, depending on the medical specialty

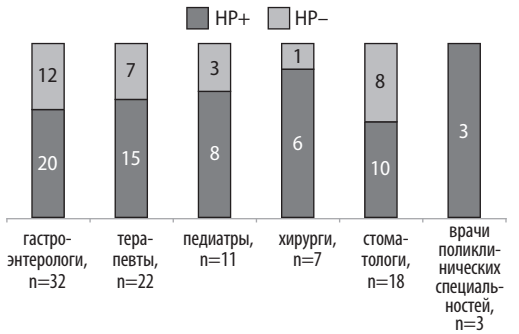


Таблица 1. Нежелательные явления, зарегистрированные во время эрадикационного лечения *Helicobacter pylori*

Table 1. Adverse events registered during eradication treatment of *Helicobacter pylori*

Симптомы / Symptoms	%
Горечь во рту / Bitterness in the mouth	34,1
Тошнота / Nausea	27,3
Абдоминальные боли / Abdominal pain	25
Вздутие живота / Bloating	18,2
Сухость во рту / Dry mouth	13,6
Диарея / Diarrhea	11,3
Неприятный вкус во рту / Bad taste in the mouth	9,1
Головные боли / Headache	9,1
Снижение аппетита / Decreased appetite	4,5
Снижение настроения / Mood decline	4,5
Запоры / Constipation	2,3
Отрыжка / Burping	2,3
Кожный зуд / Itchy skin	2,3

При использовании схемы 1 успешное уничтожение бактерии было достигнуто в 72,7% случаев, при использовании схемы 2 – в 100%, схемы 4 – в 85,7%. Схема 3 с тетрациклином и метронидазолом продемонстрировала эффективность всего 43%. (табл. 2).

Несоблюдение режима терапии было отмечено у 8 человек, что составило 19,5% от начавших лечение. Нарушение эрадикационного протокола выражалось в использовании одного антибиотика, сокращении сроков лечения, использование менее 90% необходимых лекарственных средств. Эффективность лечения в этой группе составила 12,5% (табл. 2).

На наличие мутантных штаммов НР обследовано 49 человек. Мутации A2142G, A2143G в геноме НР обнаружены в 38,8% случаев. Мутация T2717C

не определялась. В группе врачей мутантные штаммы НР, устойчивые к кларитромицину, обнаружены в 45,2% случаев. Среди пациентов, не имеющих отношения к медицинской деятельности, мутации в геноме НР были выявлены только у 27,8% обследованных (p = 0,368) (табл. 3).

Оценка эффективности эрадикации НР схемой, включающей кларитромицин, проведена у 25 человек с наличием ДНК НР в СОЖ, из них у 19 человек мутантные штаммы НР отсутствовали и у 6 человек определялась генотипическая резистентность к кларитромицину. При отсутствии мутаций A2142G и A2143G в геноме НР эффективная эрадикация составила 42,1%, а при наличии резистентных штаммов – только 16,7% (p = 0,364).

Метаболизм многих лекарственных препаратов происходит с участием цитохрома CYP2C19.

Таблица 2.

Эффективность схем эрадикации у врачей г. Читы

Примечание:

*- сравнение с группой несоблюдения режима терапии

Table 2.

The effectiveness of eradication schemes for doctors in Chita

Note:

* – comparison with non-compliant therapy group

Схема	Успешная эрадикация, абс.	Отсутствие эффективности, абс.	р-значение	
Несоблюдение режима терапии, n = 8	1	7		Non-compliance with the therapy regimen, n = 8
Все схемы с соблюдением режима терапии, n = 51	37	14	0,002*	All regimens in compliance with the therapy regimen, n = 51
Схема 1 (эзомепразол + кларитромицин + амоксициллин + висмута трикалия дицитрат + пробиотик), n = 33	24	9	0,003*	Scheme 1 (Esomeprazole + clarithromycin + amoxicillin + bismuth tripotassium dicitrate + probiotic), n = 33
Схема 2 (эзомепразол + джозамицин + амоксициллин + висмута трикалия дицитрат + пробиотик), n = 4	4	0	0,01*	Scheme 2 (Esomeprazole + josamycin + amoxicillin + bismuth tripotassium dicitrate + probiotic), n = 4
Схема 3 (эзомепразол + тетрациклин + метронидазол + висмута трикалия дицитрат + пробиотик), n = 7	3	4	0,282	Scheme 3 (Esomeprazole + tetracycline + metronidazole + bismuth tripotassium dicitrate + probiotic), n = 7
Схема 4 (эзомепразол + левофлоксацин + амоксициллин + висмута трикалия дицитрат + пробиотик), n = 7	6	1	0,01*	Scheme 4 (Esomeprazole + levofloxacin + amoxicillin + bismuth tripotassium dicitrate + probiotic), n = 7
	Successful eradication, abs.	Lack of effectiveness, abs.	p-value	Treatment regimen

Таблица 3

Наличие генотипической резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину

Примечание:

*- разница между группами врачей и не врачей

Table 3

Presence of genotypic resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin

Note:

* – difference between groups of doctors and non-doctors

Группы обследованных	Отсутствие мутантных штаммов в геноме НР, абс.	Наличие мутаций A2142G и A2143G в геноме НР, абс.	
Все обследованные с наличием ДНК НР в слизистой оболочке желудка, n = 49	30	19	All examined with the presence of HP DNA in the gastric mucosa, n = 49
Врачи, n = 31	17	14	Doctors, n = 31
Пациенты, не связанные с медицинской деятельностью (не врачи), n = 18	13	5	Patients not associated with medical activity (not doctors), n = 18
	Absence of mutant strains in the HP genome, abs.	The presence of the A2142G and A2143G mutations in the HP genome, abs.	Examined groups
р-значение	0,362*		p-value

Таблица 4
Результаты
генотипирования
врачей г. Читы на
носительство по-
лиморфных генов
CYP2C19 и MDR1
(n = 30)
Table 4
Results of geno-
typing of doctors
in Chita for the
carriage of polymor-
phic genes CYP2C19
and MDR1 (n = 30)

Гены / Genes	Генотип / Genotype	Частота / Frequency	
		Абс. / Abs.	%
CYP2C19: 681 G>A *2 (P227P)	GG	24	80
	GA	6	20
	AA	0	0
CYP2C19: 636 G>A *3 (W212X)	GG	29	96,7
	GA	0	0
	AA	1	3,3
CYP2C19: -806 C>T *17	CC	17	56,7
	CT	12	40
	TT	1	3,3
	CC	7	23,3
MDR1: ABCB1 (3435C>T)	CT	13	43,3
	TT	10	33,3

Таблица 5
Эффективность эрадика-
ции среди врачей г. Читы
в зависимости от фенотипа
CYP2C19

Примечание: * – разница между группой
ультрабыстрых, быстрых
метаболизаторов и группой
промежуточных, нормаль-
ных метаболизаторов

Table 5
The effectiveness of eradication among doctors in
Chita, depending on the
phenotype of CYP2C19

Note: * – the difference between
the group of ultra-rapid,
rapid metabolizers and
the group of intermediate,
normal metabolizers

Фенотип CYP2C19	Успешная эрадикация, абс. (%)		
	Все схемы, n = 29	Схема с кларитромицином, n = 22	
Ультрабыстрые и быстрые метаболизаторы	5 (55,5)	1 (16,7)	ultra-rapid and rapid metabolizers
Нормальные метаболизаторы	11 (84,6)	6 (54,5)	Normal metabolizers
Промежуточные метаболизаторы	5 (83,3)	2 (50)	Intermediate metabolizers
Медленные метаболизаторы	0	0	Poor metabolizers
p-значение	0,304*	0,721*	p-value
	All schemes, n = 29	Clarithromycin regimen, n = 22	Phenotype CYP2C19
	Successful eradication, abs. (%)		

Рисунок 3.
Эффективность эрадикации в зависимости от наличия
генотипической резистентности НР к кларитромицину
(p = 0,364)

Figure 3.
Eradication efficiency depending on the presence of HP geno-
typic resistance to clarithromycin (p = 0.364)



Полиморфизм гена CYP2C19 играет роль в реакциях биотрансформации ИПП, что обеспечивает выраженность антисекреторного эффекта. Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC) рекомендует выделять ультрабыстрых, быстрых, нормальных, промежуточных и медленных метаболизаторов [13]. Аллель CYP2C19*1 соответствует полностью функциональному ферменту, тогда как аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3 соответствуют ослабленному метаболизму. Другие аллели, ассоциируемые с ослабленным метаболизмом, включают CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8, но они встречаются чрезвычайно редко. Аллель *17 связан с повышенной транс-

крипцией гена, и гомозиготы по этому аллелю относятся к высокоактивным метаболизаторам. При генотипировании полное отсутствие каких-либо мутаций CYP2C19 имели 14 человек (табл. 4). Ультрабыстрые и быстрые метаболизаторы составили 30%, нормальные – 46,7%, промежуточные – 20% и медленные – 3,3%. (рис. 4). Эффективность всех схем эрадикации среди ультрабыстрых и быстрых метаболизаторов имела место в 55,5% случаев, а схемы с кларитромицином – в 16,7% (p > 0,05) (табл. 5).

Ген MDR1 кодирует гликопротеин-P, являющийся белком-транспортером и участвующий во всасывании многих лекарственных средств в ки-

Рисунок 4. Распределение полиморфизмов по CYP2C19 среди врачей г. Читы (n=30)

Figure 4. Distribution of CYP2C19 polymorphisms among doctors in Chita (n = 30)

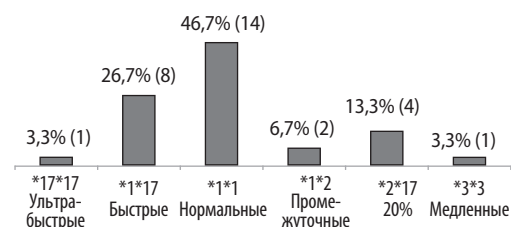


Рисунок 5. Эффективность эрадикации среди врачей г. Читы в зависимости от генотипа MDR1 ($p > 0,05$)

Figure 5. The effectiveness of eradication among doctors in Chita, depending on the MDR1 genotype ($p > 0.05$)

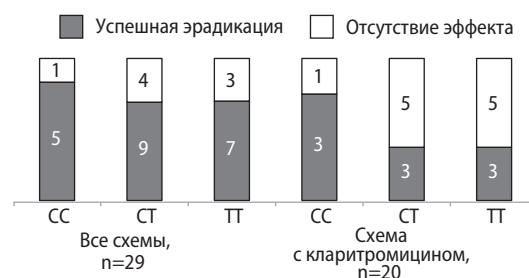
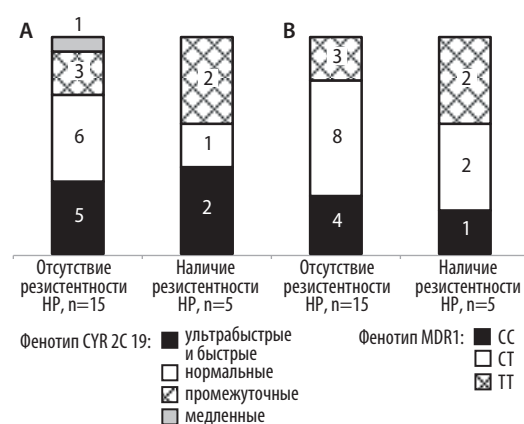


Рисунок 6. Формирование резистентности HP к кларитромицину у носителей мутантных аллелей генов CYP2C19 (A) ($p = 0,603$) и MDR1 (B) ($p = 0,56$)

Figure 6. Formation of HP resistance to clarithromycin in carriers of mutant gene alleles of the CYP2C19 (A) ($p = 0.603$) and MDR1 (B) ($p = 0.56$)



шечнике и в выведении их из клетки. Участвует во всасывании многих лекарственных средств в кишечнике. При замене в позиции 3435 C>T показано изменение функции гена, ассоциированное с данным полиморфизмом. Генетические изменения MDR1 были обнаружены у 76,6% врачей г. Читы. При наличии мутантных аллелей эффективная эрадикация HP при использовании всех схем составила 69,2%-70%, что не отличалось от носителей дикого типа. Однако при сравнении эффективности эрадикации схемой, включающей кларитромицин, успешное лечение было зарегистрировано только в 37,5% случаев у носителей мутантных

аллелей и в 75% – у носителей CC-типа MDR1 ($p > 0,05$) (рис. 5).

Генотипирование CYP2C19 и MDR1 проведено у 29 врачей, из них ДНК HP из СОЖ выделена у 20 человек, резистентные штаммы HP к кларитромицину обнаружены у 5 человек. Наличие резистентности HP чаще демонстрировали лица, имеющие полиморфные варианты генов CYP2C19 с ультрабыстрым, быстрым и промежуточным метаболизмом лекарственных препаратов, а также лица, имеющие полиморфный вариант гена MDR1 TT (рис. 6). Статистически значимой достоверности получено не было ввиду малой выборки ($p > 0,05$).

Обсуждение

К факторам риска инфицирования HP относят мужской пол, старший возраст, санитарно-гигиенические условия проживания, низкий уровень образования [14, 15]. Профессиональная принадлежность также играет роль в этом процессе. Согласно систематическому обзору, включающему 98 исследований и опубликованному Н. Kheyr et al. в 2018 г., работники, занятые в сельском, лесном хозяйстве, в рыбаловстве, в учреждениях для умственно отсталых, шахтеры инфици-

рованы чаще, чем население в целом. Значительно более высокую распространенность инфекции HP показывают медицинские работники [16]. При обследовании 1154 врачей из 14 городов РФ с помощью УДТ выявлено 59% зараженных HP, менее всего в Саратове (38,5%), более всего в Перми (70,8%) и в Новосибирске (69,2%) [12].

В нашем исследовании частота инфицирования HP в зависимости от метода исследования составила 50%-62,5%, при этом врачи оказались

инфицированными чаще на 16,6% при определении АГ НР в кале ($p = 0,187$) и в 2,3 раза чаще при обнаружении ДНК НР в СОЖ ($p < 0,001$). В ранее опубликованных работах также обнаружена более высокая распространенность хеликобактериоза у медицинских работников, особенно среди персонала гастроэнтерологических отделений [17, 18]. Однако в нашем исследовании гастроэнтерологи оказались инфицированными реже, чем врачи других специальностей ($p > 0,05$). Аналогичные результаты анализа НР-статуса показаны в г. Москве и г. Казани: инфекцию имели 53,6% врачей, причем реже гастроэнтерологи (47,6%), чаще эндоскописты (61,5%) и терапевты (60,9%) [11]. При обследовании читинских врачей НР определялась в 68,2% случаев у терапевтов, в 72,7% – у педиатров, в 85,7% – у хирургов. Предполагается, что передача инфекции врачам может происходить путем контакта с каплями слюны или желудочного сока пациентов [19]. Однако при обследовании стоматологов эта категория докторов оказалась инфицирована в меньшей степени – всего в 55,5% случаев.

Необходимость уничтожения бактерии доказана уже давно и закреплена во всех международных и национальных Рекомендациях, в т. ч. и в Российских [9, 20]. Снижение эффективности лечения происходит во многих странах. В работе S. Y. Kim and J. W. Chung (2020 г.) отмечен показатель ликвидации инфекции с использованием стандартной тройной терапии 63,9%-74,1% [6]. По данным Российской части Европейского регистра НР (Нр-EuReg) за период наблюдения 2013–2018 гг. средняя эффективность стандартной тройной терапии в России составила 74,3% [21].

Доказательства эффективности четырехкомпонентной терапии на основе висмута в качестве терапии первой линии в настоящее время очень четко установлены. Результаты исследования Нр-EuReg свидетельствуют, что при использовании 14-дневной тройной терапии, усиленной висмута трикалия дицитратом (ВТД), уровень эрадикации в Москве составил 89% по режиму ИТТ (у начавших терапию) и 91% по РР (у завершивших лечение по протоколу), в Казани – 87,9% (ИТТ; РР) [22, 23]. По данным S. Y. Kim and J. W. Chung классическая четырехкомпонентная схема (ИПП+ВТД+терапиклин+метронидазол) в течение 14 дней показывает результаты 91,5% [6]. В нашем исследовании, в котором приняли участие врачи г. Читы, стандартная тройная схема лечения, усиленная ВТД продемонстрировала эффективность только 72,7%, а четырехкомпонентная схема – всего 43%.

Причинами таких низких показателей могут быть объективные моменты, характерные для медицинской деятельности, такие как формирование устойчивости инфекции к антибиотикам. Однако одним из важнейших факторов, определяющих успешность терапии, является приверженность лечению. Многомерный анализ, проведенный A. G. McNicholl et al. (2020), свидетельствует об увеличении в 13 раз шансов успешной эрадикации при соответствии назначенной схеме терапии (ОШ 13,0) и только в 2 раза – при увеличении продолжительности лечения до 14 дней (ОШ 2,0) [24]. Этот постулат был подтвержден нашими результатами. При несоблю-

дении режима терапии успешная эрадикация была достигнута только в 12,5% случаев, что достоверно ниже, чем при лечении любыми другими схемами эрадикации при условии приверженности лечению ($p \leq 0,01$) (Табл. 2). Несколько удручает тот факт, что врачи недооценивают важность строгого соблюдения режима применения лекарственных средств.

Вместе с тем, объективной причиной неэффективности антихеликобактерной терапии является устойчивость НР к антибиотикам. В систематическом обзоре и мета-анализе 2020 г., в который было включено 120 исследований, в том числе 28707 пациентов, оценивали влияние устойчивости к антибиотикам на эффективность эрадикации. Было показано, что коэффициент эрадикации RR у пациентов со штаммами НР, резистентными по сравнению с чувствительными к кларитромицину, составил 0,682 (95% ДИ: 0,636–0,731), к метронидазолу – 0,843 (95% ДИ: 0,810–0,877), к левофлоксацину – 0,794 (95% ДИ: 0,669–0,941) [25]. Оценивая эффективность лечения, наше исследование подтвердило снижение уровня эрадикации в 2,5 раза при наличии мутантных штаммов НР. При этом врачи имели устойчивые к кларитромицину штаммы бактерии в 1,6 раза чаще.

Однако при отсутствии устойчивых к кларитромицину штаммов успешная эрадикация была достигнута только в 42,1% случаев. В обзоре Javier P. Gisbert показано, что только 70–80% успеха достигается у пациентов, инфицированных чувствительными к кларитромицину штаммами, при использовании схемы на основе кларитромицина. Восприимчивость к антибиотикам *in vitro* не обязательно приводит к эрадикации *in vivo*. У одного пациента могут сосуществовать разные штаммы: восприимчивые и резистентные к одному и тому же антибиотику [26]. Помимо этого, мутации A2142G и A2143G в 23S рРНК, которые наиболее часто связаны с устойчивостью к кларитромицину и, которые были исследованы в нашей работе, являющиеся не единственными точечными мутациями в геноме НР. Существуют мутации A2142C, A2115G, G2142T, A2142T и T2182C, и распределение этих мутаций отличается географически [6].

Разные результаты лечения чувствительных к антибиотикам штаммов НР *in vitro* и *in vivo* может быть связано с тем фактом, что тест *in vitro* не отражает фактические уровни активных антибиотиков в просвете желудка, где низкий pH может оказывать влияние на антимикробную активность [26]. Достижение pH в просвете желудка выше 6–7 имеет основополагающее значение для успешной эрадикации НР. С одной стороны, при pH 6–7 бактерии наиболее восприимчивы к антибиотикам. С другой стороны, некоторые антибиотики, включая кларитромицин и амоксициллин, при таком показателе pH наиболее стабильны и биодоступны. Генетические особенности ферментных систем CYP2C19, участвующих в метаболизме ИПП и других лекарственных препаратов, могут быть причиной извращения антисекреторной активности ИПП, что проявляется снижением эффективности эрадикационной терапии НР [27]. Систематический обзор и мета-анализ, который включал 57 исследований из 11 стран с участием 9616 пациентов показал, что у лиц с повышенным метаболизмом CYP2C19 неудач при эрадикации НР

было в 2,52 раза больше, чем у лиц с медленным метаболизмом. Этот показатель увеличивался до 4,44 раза, если соблюдалась приверженность лечению, и пациенты были колонизированы штаммами НР, чувствительными *in vitro* к назначаемому режиму антибиотиков [28]. Обзор Н.-J. Zhang et al. (2020) свидетельствует, что больше всего быстрых метаболизаторов встречается среди европеоидов (26%-34%), медленные метаболизаторы преобладают среди азиатов (10%-23%) [29]. Более раннее исследование S. B. Yoon et al. (2014) показало долю быстрых метаболизаторов среди европеоидов в мире в пределах 56–81% [30]. Российские исследования демонстрируют похожие результаты. В С.-Петербурге выявили 39% быстрых метаболизаторов, 20% – промежуточных и совсем не обнаружили медленных [31]. На территории Омской области быстрые метаболизаторы составили 71,4%, промежуточные – 18,4%. Авторы обнаружили довольно большой процент медленных метаболизаторов – 10,2% [32]. В Москве преобладали быстрые метаболизаторы (83,5%) [33]. Забайкальский край географически находится на азиатской территории Российской Федерации, и можно было предположить наличие большого количества носителей мутантных аллелей CYP2C19 с медленным метаболизмом. Однако генетическое тестирование врачей г. Читы показало преобладание ультрабыстрых и быстрых метаболизаторов (30%). Наличие мутантных аллелей имело влияние на результаты лечения НР. Эффективная эрадикация у ультрабыстрых и быстрых метаболизаторов оказалась ниже в 1,5 раза при использовании всех схем и в 3,2 раза – при использовании схемы с кларитромицином по сравнению с нормальными и промежуточными метаболизаторами, однако без статистической значимости ($p > 0,05$).

Помимо цитохрома CYP2C19 в модификации pH желудка играют роль генетические особенности CYP3A4, интерлейкинов IL1 β , TNF α , IL1RN, а также MDR1, который кодирует гликопротеин-P [28, 34]. Концентрация ИПП в плазме крови зависит не только от биотрансформации в печени через систему цитохрома, но и от абсорбции и выведения лекарственного средства из организма. Этот процесс обеспечивает белок-переносчик – гликопротеин-P. Полиморфные варианты гена MDR1 могут участвовать в изменении всасывания и выведения ИПП. Однако в мета-анализе, проведенном S. C. Shah et al., не было обнаружено ассоциации между полиморфизмами MDR1 и неудачей эрадикации НР. Достоверность доказательств была умеренной. [28]. Вместе с тем, ряд ученых находят такую взаимосвязь. Так, в исследовании Н. В. Бакулиной и соавт. установлен более низкий уровень успешной эрадикации (76,2%) при наличии у пациентов мутантного аллеля TT MDR1 в отличие от генотипов CC и CT (96,3%) [31]. М. Sugimoto and T. Furuta продемонстрировали эффективность эрадикации НР при использовании схемы с лансопразолом, амоксициллином и кларитромицином на уровне 67% у пациентов с TT-генотипом MDR1 и 82%-81% у пациентов с CC и CT генотипами соответственно [34]. В метаанализе, выполненном в 2017 г. и включавшем 7 исследований, показано, что генотип MDR1 TT является предиктором низкой эффективности

эрадикационной терапии в азиатской популяции (ОШ 0,411; 95% ДИ: 0,280–0,602; $p = 0,0001$) [35]. В нашей работе мы не обнаружили разницы в исходах лечения у носителей разных вариантов MDR1 при применении всех схем. Однако, если оценивались только режимы терапии с использованием кларитромицина, то количество случаев успешной эрадикации имело тенденцию к снижению в 2 раза у носителей мутантных аллелей MDR1 CT и TT по сравнению с диким генотипом CC ($p = 0,285$).

Полиморфизм гена MDR1 определяет экспрессию и функциональную активность гликопротеина-P. В эпителиоцитах кишечника гликопротеин-P осуществляет выброс (эффлюкс) лекарственных веществ – его субстратов – в просвет кишечника и снижает их всасывание. Локализуясь в гепатоцитах и почечном эпителии, он выводит ксенобиотики в просвет желчных капилляров и почечных канальцев. У гомозигот по аллелю TT экспрессия гена MDR1 в тонком кишечнике более чем в 2 раза меньше экспрессии гена MDR1 у гомозигот CC ($p = 0,056$), что свидетельствует о более низкой активности гликопротеина-P у лиц с генотипом TT. Субстратами для гликопротеина-P являются многие антибиотики, включенные в схемы эрадикации (кларитромицин, тетрациклин, левофлоксацин), однако только кларитромицин оказывает дополнительное угнетающее влияние на транспортер [36]. По всей видимости, этот факт является определяющим для снижения эффективности лечения схемой с кларитромицином у носителей мутантных аллелей MDR1 CT и TT.

Недостаточная кислотоподавляющая активность ИПП, изменения концентрации кларитромицина в СОЖ и нарушение функциональной способности антибиотиков в кислой среде могут сопровождаться формированием резистентных штаммов НР. Такую тенденцию мы наблюдали в нашем исследовании при наличии мутаций TT MDR1, а также у быстрых и промежуточных метаболизаторов CYP2C19. Мы не получили статистической достоверности при сравнении в подгруппах ввиду маленькой выборки (рис. 6), поэтому делать какие-то однозначные выводы нельзя, но можно говорить о тенденциях, подтверждающих выводы более крупных исследований. J. Auttajaroon et al. обследовали 93 пациента с функциональной диспепсией и НР-инфекцией и продемонстрировали наличие устойчивых к кларитромицину штаммов НР у 16,7% быстрых метаболизаторов CYP2C19, у 8% – промежуточных и у 0% – медленных метаболизаторов [37]. Китайское исследование также обнаружило тенденцию в корреляции между генотипами CYP2C19 и устойчивостью к кларитромицину. Количество мутаций 23S рННК НР, устойчивых к кларитромицину, было значительно выше у быстрых метаболизаторов CYP2C19, чем у медленных ($p = 0,037$) [38]. Т. Furuta et al. показали более низкую частоту эрадикации у носителей генотипа MDR1 3435 TT при обследовании 313 пациентов. ОШ неудачи лечения в этой группе составило 3,742 (1,540–9,093, $p = 0,004$) по сравнению с генотипом CC. Устойчивые к кларитромицину штаммы НР регистрировались в 35% случаев при TT-генотипе, в 32% – при CT-генотипе и в 25% – при CC-генотипе [39].

Заключение

- Медицинские работники входят в группу риска по инфицированию *Helicobacter pylori*. У врачей инфекция определяется в 1,3–2,3 раза чаще (при исследовании разными методами), чем у пациентов, не связанных с медицинской деятельностью.
- Эффективность всех схем эрадикации составила 72,5%. Худшие результаты продемонстрировала схема с тетрациклином и метронидазолом (43%). Переносимость лечения была удовлетворительная. Умеренные нежелательные явления регистрировались в 76,6% случаев на фоне всех схем лечения.
- Приверженность к лечению является ключевым фактором, определяющим эффективность эрадикации. При несоблюдении режима терапии вероятность успешного лечения была снижена в 5,8 раз. Режим лечения не соблюдали 19,5% медицинских работников.
- Отмечена тенденция к снижению уровня эрадикации при формировании генотипической резистентности к кларитромицину в геноме *Helicobacter pylori*, у носителей мутантных аллелей с ультрабыстрым и быстрым метаболизмом CYP2C19 и у носителей генотипа ТТ MDR1.
- Выявленные причины неэффективности антихеликобактерного лечения у врачей г. Читы не отличались от общей популяции. Исключение составила генотипическая устойчивость *Helicobacter pylori* к кларитромицину, которая имела тенденцию к более частому формированию у врачей.

Литература | References

1. Warren J.R., Marshall B. J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983 Jun 4;1(8336):1273–5.
2. Graham D. Y. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J. Gastroenterol*. 2014;20(18):5191–5204.
3. Hooi J.K.Y., Lai W. Y., Ng W. K., Suen M. M.Y., Underwood F. E., Tanyingoh D. et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):420–429.
4. Plavnik R., Nevmerzhitkiy V., Embutniex Yu., Voinovan I., Kondrasheva E., Abdulova M., Bordin D. The prevalence of *Helicobacter pylori* in Russia. *Helicobacter*. 2018;23(S1):24.
5. Peters C., Schablon A., Harling M., Wohler C., Torres Costa J., Nienhaus A. The occupational risk of infection among gastroenterologists and their assistants. *BMC Infect Dis*. 2011; 11: 154.
6. Kim S.Y., Chung J. W. Best Eradication Strategy in the Era of Antibiotic Resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Aug; 9(8): 436. Published online 2020 Jul 23. doi: 10.3390/antibiotics9080436.
7. Nyssen O.P., Bordin D., Tepes B., Pérez-Aisa A., Vaira D., Caldas M. et al. European Registry on management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021 Jan;70(1):40–54. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321372. Epub 2020 Sep 21.
8. Mayev I.V., Andreyev D. N., Bordin D.S., Kucheryavy Yu. A., Kudryavtseva L. V., Vyuchnova Ye.S. et al. *Helicobacter pylori* Resistance to Clarithromycin in the Russian Federation. *Effective pharmacotherapy*. 2020;16(30):16–22. (in Russ.) doi: 10.33978/2307–3586–2020–16–30–16–22.
Маев И. В., Андреев Д. Н., Бордин Д. С., Кучерявый Ю. А., Кудрявцева Л. В., Вьючнова Е. С. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Российской Федерации. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16(30): 16–22. DOI 10.33978/2307–3586–2020–16–30–16–22.
9. Ivashkin V.T., Mayev I. V., Lapina T. L., Sheptulin A. A., Trukhmanov A. S., Baranskaya Ye.K. et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol*. 2018; 28(1):55–70. (in Russ.) DOI: 10.22416/1382–4376–2018–28–1–55–70.
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Шептулин А. А., Трухманов А. С., Баранская Е. К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2018; 28(1):55–70. DOI: 10.22416/1382–4376–2018–28–1–55–70.
10. Tang H.-L., Li Y., Hu Y.-F., Xie Y.-G., Suo-Di Zhai S.-D. Effects of Loss-of-Function Variants on the Eradication of Infection in Patients Treated with Proton Pump Inhibitor-Based Triple Therapy Regimens: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS One*. 2013; 8(4): e62162. Published online 2013 Apr 30. doi: 10.1371/journal.pone.0062162.
11. Bordin D. S., Plavnik R. G., Nevmerzhitkiy V. I., Butorova L. I., Abdulkhakov R. A., Abdulkhakov S. R. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* among medical workers in Moscow and Kazan according to ¹³C-urease breath test. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1): 40–49. (in Russ.). doi: 10.18786/2072–0505–2018–46–1–40–49.
Бордин Д. С., Плавник Р. Г., Невмержицкий В. И., Буторова Л. И., Абдулхаков Р. А., Абдулхаков С. Р. и др. Распространенность *Helicobacter pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани по данным ¹³С-уреазного дыхательного теста. Альманах клинической медицины. 2018; 46(1): 40–49. doi: 10.18786/2072–0505–2018–46–1–40–49.
12. Bakulina N. V., Simanenkova V. I., Bakulin I. G., Ilchishina T. A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among physicians. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(12):20–24. (in Russ.).
Бакулина Н. В., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., Ильчишина Т. А. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;148(12):20–24.
13. Lima J.J., Thomas C. D., Barbarino J., Desta Z., Van Driest S.L., El Roubi N. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Jun;109(6):1417–1423. doi: 10.1002/cpt.2015. Epub 2020 Sep 20.
14. Miernyk K.M., Bulkow L. R., Gold B. D., Bruce M. G., Hurlburt D.H., Griffin P.M. et al. Prevalence of *Helico-*

- bacter pylori* among Alaskans: Factors associated with infection and comparison of urea breath test and anti-*Helicobacter pylori* IgG anti-bodies. *Helicobacter*. 2018 Jun;23(3): e12482. doi: 10.1111/hel.12482. Epub 2018 Mar 14.
15. Melese A., Genet Ch., Zeleke B., Andualem T. *Helicobacter pylori* infections in Ethiopia; prevalence and associated factors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2019 Jan 10;19(1):8. doi: 10.1186/s12876-018-0927-3.
 16. Kheyre H., Morais S., Ferro A., Costa A. R., Norton P., Lunet N., Peleteiro B. The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health*. 2018 Aug; 91(6): 657–674. Doi: 10.1007/s00420-018-1315-6. Epub 2018 May 29.
 17. Mastromarino P., Conti C., Donato K., Strappini P. M., Cattaruzza M. S., Orsi G. B. Does hospital work constitute a risk factor for *Helicobacter pylori* infection? *The Journal Hospital Infection*. 2005;60(3):261–268.
 18. Leja M., Grinberga-Derica I., Bilgiler C., Steininger C. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2019 Sep;24 Suppl 1: e12635. <https://doi.org/10.1111/hel.12635>.
 19. Hildebrand P., Meyer-Wyss B. M., Mossi S., Beglinger C. Risk among gastroenterologists of acquiring *Helicobacter pylori* infection: case control study. *BMJ*. 2000 Jul 15; 321(7254): 149. doi: 10.1136/bmj.321.7254.149.
 20. Lazebnik L. B., Tkachenko E. I., Abdulganiyeva D. I., Abdulkhakov R. A., et al. VI National guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and *Helicobacter pylori*-associated diseases (VI Moscow agreement). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(2):3–21. (in Russ.)
Лазебник Л. Б., Ткаченко Е. И., Абдулганиева Д. И., Абдулхаков Р. А. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;138(02):3–21.
 21. Bordin D. S., Embutnieks Yu. V., Vologzhanina L. G., Ilchishina T. A., Voynovan I. N., et al. European registry *Helicobacter pylori* (Hp- EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Therapeutic Archive*. 2019;91(2):16–24 (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.02.000156.
Бордин Д. С., Эмбутниекс Ю. В., Вологжанина Л. Г., Ильчишина Т. А., Войнован И. Н., Сарсенбаева А. С. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp- EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. *Терапевтический архив*. 2019; 2: 16–24. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000156
 22. Bordin D. S., Voynovan I. N., Embutnieks Yu. V., et al. European registry on *Helicobacter pylori* management (Hp- EuReg) as a tool to evaluate and improve clinical practice in Moscow. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (2):12–18 (in Russ.). doi: 10.26442/00403660.2020.02.000567.
Бордин Д. С., Войнован И. Н., Эмбутниекс Ю. В. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp- EuReg) как инструмент для оценки и улучшения клинической практики в Москве. *Терапевтический архив*. 2020; 92(2): 12–18. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000567.
 23. Abdulkhakov S. R., Bordin D. S., Abdulkhakov R. A., et al. European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection: features of diagnosis and treatment in Kazan. *Therapeutic Archive*. 2020;92(8):52–59. (in Russ.). doi: 10.26442/00403660.2020.08.000758. PMID: 33346462
 - Абдулхаков С. Р., Бордин Д. С., Абдулхаков Р. А. и др. Европейский регистр ведения инфекции *Helicobacter pylori*: особенности диагностики и лечения в Казани. *Терапевтический архив*. 2020; 92(8): 52–59. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000758.
 24. McNicholl A. G., Bordin D. S., Lucendo A., Fadeenko G., Fernandez M. C., Voynovan I. et al. Combination of Bismuth and Standard Triple Therapy Eradicates *Helicobacter pylori* Infection in More than 90% of Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;18(1):89–98. doi: 10.1016/j.cgh.2019.03.048. Epub 2019 Apr 10.
 25. Zou Y., Qian X., Liu X., Song Y. P., Song C., Wu Sh. et al. The effect of antibiotic resistance on *Helicobacter pylori* eradication efficacy: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2020 Aug;25(4): e12714. doi: 10.1111/hel.12714. Epub 2020 Jun 12.
 26. Gisbert J. P. Empirical or susceptibility-guided treatment for infection? A comprehensive review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020; 13: 1756284820968736. Published online 2020 Nov 12. doi: 10.1177/1756284820968736.
 27. Harris, D. M., Stancampiano, F. F., Burton, M. C., et al. Use of Pharmacogenomics to Guide Proton Pump Inhibitor Therapy in Clinical Practice. *Dig Dis Sci*. 66, 4120–4127 (2021). doi: 10.1007/s10620-020-06814-1.
 28. Shah S. C., Tepler A., Chung C. P., Suarez G., Peek R. M., Hung A., et al. Host Genetic Determinants Associated with *Helicobacter pylori* Eradication Treatment Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021 Nov;161(5):1443–1459. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.043. Epub 2021 Aug 3.
 29. Zhang H.-J., Zhang X. H., Liu J., Sun L.-N., Chen Y. W., Zhou C. et al. Effects of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of proton pump inhibitors. *Pharm. Res*. 2020 Feb;152: 104606.
 30. Yoon S. B., Park J. M., Lee J. Y., et al. Long-term pretreatment with proton pump inhibitor and *Helicobacter pylori* eradication rates. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20(4): 1061–66.
 31. Bakulina N. V., Maev I. V., Savilova I. V., Bakulin I. G. et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication depending on genetic polymorphism of CYP2C19, MDR1 and IL-1β. *Therapeutic Archive*, 2019;91(8):34–40. (in Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000380.
Бакулина Н. В., Маев И. В., Савилова И. В., Бакулин И. Г. и др. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от генетического полиморфизма CYP2C19, MDR1 и IL-1β. *Терапевтический архив*. 2019; 8: 34–40. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000380.
 32. Elokhina E. V., Kostenko M. B., Livzan M. A., Scalskiy S. V. The effectiveness of eradication in patients with peptic ulcer disease associated with *Helicobacter pylori*, depending on the genotype of the drug metabolism of proton pump inhibitors. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015; 115(3):31–33. (in Russ.)
Елохина Е. В., Костенко М. Б., Ливзан М. А., Скальский С. В. Эффективность эрадикационной терапии у пациентов с язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в зависимости от генотипа лекарственного метаболизма ингибиторов протонной помпы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015; 115(3): 31–33.
 33. Maev I. V., Belyj P. A., Lebedeva E. G. Influence of CYP2C19 gene poly-morphism on the effectiveness of using proton pump inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Lechashchij vrach*. 2011; 7: 93–95. (in Russ.)

- Маев И. В., Белый П. А., Лебедева Е. Г. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ингибиторов протонной помпы в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Лечащий врач. 2011; 7: 93–95.
34. Sugimoto M., Furuta T. Efficacy of tailored *Helicobacter pylori* eradication therapy based on antibiotic susceptibility and CYP2C19 genotype. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 7; 20(21): 6400–6411. doi: 10.3748/wjg.v20.i21.6400.
 35. Shi C, Lixian W. Influence of MDR1 C3435T polymorphism on the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with gastric ulcer. *Chin J Gerontol*. 2014;34:6955–6956.
 36. Yakusheva E.N., Shulkin A. V., Popova N. M., Chernyh I. V., Titov D. S. Structure, functions of P-glycoprotein and its role in rational pharmacotherapy. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2014; 12(2): 3–11. (in Russ.)
Якушева Е. Н., Шулькин А. В., Попова Н. М., Черных И. В., Титов Д. С. Структура, функции гликопротеина-Р и его значение для рациональной фармакотерапии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2014; 12(2): 3–11.
 37. Auttajaroon J., Chotivitayatarakorn P., Yamaoka Y., Vilaichone R.-K. CYP2C19 Genotype, CagA Genotype and Antibiotic Resistant Strain of *Helicobacter pylori* Infection. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019; 20(4): 1243–1247 doi: 10.31557/APJCP.2019.20.4.1243.
 38. Song Y., Dou F., Zhou Z., Yang N., Zhong J., Pan J., et al. Microarray-Based Detection and Clinical Evaluation for Resistance to Clarithromycin or Levofloxacin and the Genotype of CYP2C19 in 1083 Patients. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 2684836. Published online 2018 Sep 10. doi: 10.1155/2018/2684836.
 39. Furuta T., Sugimoto M., Shirai N., Matsushita F., Nakajima H., Kumagai J. Effect of MDR1 C3435T polymorphism on cure rates of *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in relation to CYP 2C19 genotypes and 23S rRNA genotypes of *H. pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Sep 1; 26(5):693–703. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03408.x.