



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-34-46

Читинский опыт программы Научного Общества Гастроэнтерологов России и Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов «Медики без хеликобактериоза»

Лузина Е. В.¹, Лазебник Л. Б.², Ларева Н. В.¹, Чарторижская Н. Н.¹, Дутова А. А.¹, Мельников В. В.^{1,3}, Муцольгова Т. Б.⁴

¹ ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России (Чита, Россия)

² ФГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

³ ООО «Медика Холдинг» инновационная клиника «Академия Здоровья» (Чита, Россия)

⁴ Многопрофильный медицинский центр «Медлюкс» (Чита, Россия)



Experience of Chita the program of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia and Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine "Physicians without helicobacteriosis"

E. V. Luzina¹, L. B. Lazebnik², N. V. Lareva¹, N. N. Chartorizhskaya¹, A. A. Dutova¹, V. V. Melnikov^{1,3}, T. B. Mutsolgova⁴

¹ Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Chita, Russia)

² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

³ L. L. C. "Medica Holding" (innovative clinic "Academy of Health" (Chita, Russia))

⁴ MEDLUX multidisciplinary medical center (Chita, Russia)

Для цитирования: Лузина Е. В., Лазебник Л. Б., Ларева Н. В., Чарторижская Н. Н., Дутова А. А., Мельников В. В., Муцольгова Т. Б. Читинский опыт программы Научного Общества Гастроэнтерологов России и Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов «Медики без хеликобактериоза». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;175(3): 34–46. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-34-46

For citation: Luzina E. V., Lazebnik L. B., Lareva N. V., Chartorizhskaya N. N., Dutova A. A., Melnikov V. V., Mutsolgova T. B. Experience of Chita the program of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia and Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine "Physicians without helicobacteriosis". *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;175(3): 34–46. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-34-46

✉ **Corresponding author:**

Лузина Елена Владимировна
Elena V. Luzina
el.luz@list.ru

Лузина Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, председатель Забайкальского научного общества гастроэнтерологов

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии; президент Научного общества гастроэнтерологов России; главный редактор журнала «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология»

Ларева Наталья Викторовна, д.м.н., профессор, проректор по научно-исследовательской работе, заведующая кафедрой терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов; Председатель Забайкальского регионального отделения РНМОТ

Чарторижская Наталья Николаевна, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии; заслуженный врач РФ

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

Мельников Вячеслав Викторович, к.м.н., ассистент кафедры функциональной и ультразвуковой диагностики, заведующий отделением ультразвуковой и функциональной диагностики ООО «Медика Холдинг» (инновационной клиники «Академия Здоровья»); главный внештатный специалист МЗ Забайкальского края по ультразвуковой диагностике

Муцольгова Тамара Башировна, врач-эндоскопист 1 категории многопрофильного медицинского центра «Медлюкс», Чита

Elena V. Luzina, MD, PhD, associate Professor of the Department of Therapy faculty of advanced training and professional retraining of specialists; Chairman of the TRANS-Baikal scientific society of gastroenterologists

Leonid B. Lazebnik, MD, PhD, Professor; President of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia; Editor-in-chief of the journal "Experimental and clinical gastroenterology"

Nataliya V. Lareva, MD, PhD, Professor, Vice-rector for research, Head of the Department of Therapy faculty of advanced training and professional retraining of specialists

Nataliya N. Chartorizhskaya, MD, PhD, associate Professor of the Department of Pathological Anatomy; Honored Doctor of the Russian Federation

Anastasiya A. Dutova, MD, PhD, senior researcher at the laboratory of molecular genetics of the research Institute of molecular medicine

Vyacheslav V. Melnikov, MD, PhD, assistant of the Department of functional and ultrasound diagnostics; Head of the Department of ultrasound and functional diagnostics of L.L.C. «Medica Holding» (innovative clinic "Academy of Health"), Chief freelance specialist of the Ministry of health of the Trans-Baikal Region for ultrasound diagnostics

Tamara B. Mutsolgovna, endoscopist of the 1st category of the MEDLUX multidisciplinary medical center, Chita

Резюме

Цель. Установить распространенность *Helicobacter pylori* (HP) у врачей г. Читы, выявить клинические проявления инфекции, эндоскопические, ультразвуковые и морфологические изменения в желудке, провести эрадикационное лечение с оценкой его эффективности, определить резистентность HP к кларитромицину и выработать тактику лечения HP-ассоциированных заболеваний в регионе.

Материал и методы. Обследовано 70 врачей г. Читы, из них 55 женщин и 15 мужчин, среднего возраста $47,04 \pm 12,76$ лет (39 лет и младше — 20 человек, 40–59 лет — 33 человек, 60 лет и старше — 17 человек, гастроэнтерологов — 27 человек, терапевтов — 17, педиатров — 11, хирургов — 5 и врачей других специальностей — 10 человек). Всем врачам проведено определение антигена (АГ) HP в кале, опрос по оригинальной анкете для оценки клинических проявлений. Ультразвуковое исследование (УЗИ) желудка выполнили 47 врачей. Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) проводилась у 35 врачей. Во время эндоскопии у 29 человек был взят биопсийный материал слизистой оболочки (СО) из 5 точек желудка. Выполнено гистологическое исследование биоптатов с оценкой по системе OLGA. Резистентность HP к кларитромицину определялась молекулярно-генетическим методом в биоптатах СО желудка. 44 врача провели эрадикационное лечение разными схемами. Оценивались нежелательные явления (НЯ) и переносимость терапии. Контроль эрадикации проводился через 6–8 недель после окончания лечения путем определения АГ HP в кале. Статистическая обработка проведена методом описательной статистики, критерия Стьюдента и критерия χ^2 (программное обеспечение Биостат).

Результаты. Положительный результат АГ HP в кале зарегистрирован у 71,4% обследованных врачей: у 73,3% мужчин и 70,9% женщин, у 75% лиц в возрасте младше 39 лет, у 72,7% — в возрасте 40–59 лет и у 64,7% — старше 60 лет. Врачи-гастроэнтерологи инфицированы в 63%, терапевты — в 70,6%, педиатры — в 72,7%, хирурги — в 80%, узкие специалисты — в 90% случаев. При наличии HP у 81,6% обследованных отмечены симптомы со стороны органов пищеварения, в 3 раза чаще в наследственном анамнезе имел место рак желудка. Толщина стенки желудка при УЗИ у инфицированных регистрировалась на 0,21–0,18 мм больше, чем в группе HP-негативных лиц. При гистологическом исследовании III–IV степень активности воспаления в желудке была диагностирована у 86,1%, III стадия атрофии и толстокишечная метаплазия — у 20,7% обследованных. Желание провести эрадикационное лечение выразили 78% докторов, выполнили терапию 44 человека. Несоблюдение режима эрадикации отмечено у 9 человек. НЯ зарегистрированы в 76,6% случаев. Эффективность всех схем составила 71,4%: при использовании схемы с кларитромицином — 73%, с джозамицином — 100%, с тетрациклином и метронидазолом — 33%, с левофлоксацином — 100%. В 27 образцах СО желудка обнаружена ДНК HP. В 10 случаях выявлены мутации A2142G и A2143G в геноме HP, обеспечивающие устойчивость к кларитромицину, что составило 37%.

Заключение.

1. 71,4% врачей г. Читы инфицированы HP, среди которых чаще всего бактерия выявляется в молодом возрасте (39 лет и младше).
2. Инфицированные врачи чаще имеют симптомы со стороны ЖКТ, поражение желудка в анамнезе, отягощенную наследственность по раку желудка.
3. У 20,7% врачей при гистологическом исследовании выявлена толстокишечная метаплазия и дисплазия, что подтверждает необходимость лечения и требует дальнейшего наблюдения.
4. Только 78% читинских врачей выразили готовность провести эрадикацию HP, а 20,4% начавших лечение не соблюдали режим терапии. Данный факт требует дальнейшего проведения образовательных мероприятий.
5. Эффективность эрадикации всеми схемами составила 71,4%. Генотипическая резистентность HP к кларитромицину обнаружена у 37% врачей. Необходимы дальнейшие исследования для выявления особенностей макро- и микроорганизма (генетический полиморфизм ферментов, мутации HP) в группах, как у врачей, так и у других категорий пациентов, не имеющих профессиональных контактов с микроорганизмами и антибиотиками с целью разработки рекомендаций по использованию схем эрадикации HP в регионе.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, врачи, распространенность, морфология, лечение, эффективность, резистентность к кларитромицину

Summary

Objective. To determine the prevalence of *Helicobacter pylori* (HP) in doctors in Chita, to identify clinical manifestations of infection, endoscopic, ultrasound and morphological changes in the stomach, to conduct eradication treatment with an assessment of its effectiveness, to determine the resistance of HP to clarithromycin and to develop treatment tactics for HP-associated diseases in the region.

Material and methods. 70 doctors of Chita were examined, including 55 women and 15 men, average age 47.04 ± 12.76 years (20 persons were 39 years and younger, 33 persons were 40–59 years, 17 people were 60 years and older; 27 persons were gastroenterologists, 17 — therapists, 11 — pediatricians, 5 — surgeons and 10 persons were doctors of other specialties). All doctors underwent antigen (AH) of HP determination in feces, a survey on the original questionnaire to assess clinical manifestations. Ultrasound examination of the stomach was performed in 47 doctors. Endoscopy of the upper gastrointestinal tract (GI) was performed in 35 persons. During endoscopy, in 29 doctors biopsy material of the mucous membrane from 5 points of the stomach were taken. A histological examination of biopsy samples was performed with an assessment using the OLGA system. The resistance of HP to clarithromycin was determined by the molecular genetic method in biopsy samples of gastric biopsy. 44 doctors conducted eradication with different schemes. Adverse events (AE) and treatment tolerance were evaluated. Control of eradication was carried out 6–8 weeks after the end of therapy by determining AH of HP in the feces. Statistical processing was carried out using the method of descriptive statistics, criterion of Student and criterion χ^2 (Biostatprogramm).

Results. A positive AH of HP in feces was registered in 71.4% of the doctors examined: 73.3% of men and 70.9% of women, 75% of people under the age of 39 years, 72.7% of those aged 40–59 years and 64.7% are over 60 years old. Gastroenterologists were infected in 63%, therapists in 70.6%, pediatricians in 72.7%, surgeons in 80%, another specialists in 90% of cases. In the presence of HP, 81.6% of the examined showed symptoms from the digestive organs, 3 times more often a hereditary history of stomach cancer was determined. The wall thickness of the stomach during ultrasound in the infected was recorded 0.21–0.18 mm more than in the group of HP-negative individuals. A histological examination of III–IV degree of activity of inflammation in the stomach was diagnosed in 86.1%, stage III atrophy and colonic metaplasia in 20.7% of the examined doctors. The desire to conduct eradication treatment was expressed by 78% of doctors, 44 people completed the therapy. Non-compliance with the eradication regimen was noted in 9 people. AE were registered in 76.6% of cases. The efficacy of all regimens was 71.4%: when using the regimen with clarithromycin — 73%, with josamycin — 100%, with tetracycline and metronidazole — 33%, with levofloxacin — 100%. HP DNA was detected in 27 samples of gastric. In 10 cases, mutations A2142G and A2143G in the HP genome were detected, providing resistance to clarithromycin, which amounted to 37%.

Conclusion

1. 71.4% of doctors in Chita are infected with HP, among which the bacterium is most often detected at a young age (39 years and younger).
2. Infected doctors are more likely to have gastrointestinal symptoms, a history of gastric damage, and hereditary gastric cancer.
3. In 20.7% of doctors, histological examination revealed colonic metaplasia and dysplasia, which confirms the need for treatment and requires further observation.
4. Only 78% of Chita doctors expressed their readiness to eradicate HP, and 20.4% of those who started treatment did not comply with the treatment regimen. This fact requires further educational activities.
5. The efficacy of eradication by all schemes was 71.4%. Genotypic resistance of HP to clarithromycin was found in 37% of doctors. Further studies are needed to identify the characteristics of the macro- and microorganism (genetic polymorphism of enzymes, HP mutations) in groups, both among doctors and other categories of patients who do not have professional contacts with microorganisms and antibiotics in order to develop recommendations on the use of HP eradication schemes in region.

Keywords: *Helicobacter pylori*, doctors, prevalence, histological, treatment, efficacy, clarithromycin resistance

Введение

Одной из актуальных проблем современной гастроэнтерологии является инфекция *Helicobacter pylori* (HP). Длительное изучение HP позволило доказать роль этой бактерии в формировании и прогрессировании многих заболеваний желудка, таких как хронический гастрит (ХГ), язвенная болезнь (ЯБ), МALT-лимфома, аденокарцинома желудка, причем Всемирная Организация Здравоохранения считает

хеликобактериоз фактором риска № 1 развития некардиального рака желудка [4]. В период внедрения антихеликобактерного лечения произошло снижение количества больных с ЯБ (по Москве в период с 1994 г. по 2016 г. на 77% (с 167 до 38,6 на 100 тыс. населения) [1]. В Забайкальском крае в 2018 г. заболеваемость ЯБ снизилась с 112,4 в 2008 г. до 64,3 на 100 тыс. населения [2, 3].

Однако не стоит предполагать, что эти значимые для показателей всех стран цифры достигнуты лишь благодаря рациональной антихеликобактерной терапии.

Инфекционным заболеванием признан хронический гастрит, ассоциированный с инфекцией НР, с развитием атрофии и дальнейшим прогрессированием в рак [4]. В 2018 г. в мире выявлено 1 000 000 новых случаев и 783 000 смертей от рака желудка (РЖ), что делает заболевание, по-прежнему, пятым наиболее часто диагностируемым раком и третьей ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований у обоих полов [5].

В Российской Федерации проблема РЖ также остается актуальной. Анализ распространенности онкологических заболеваний в России за 10 лет с 2008 г. по 2018 г. свидетельствует, что РЖ составляет 93,3–95,1 случаев на 100 000 населения, а летальность в течение года с момента установления диагноза из числа больных, впервые взятых на учет в предыдущем году, составляет 54,1–47,4% [6]. Наблюдение 3021 человек в 23 японских центрах показало, что РЖ развился в течение 5 лет у 1,3% лиц после предварительно проведенной успешной эрадикации и у 3,6% пациентов без эрадикации НР [7].

Анализ данных из базы государственной больницы в Гонконге свидетельствует, что лечение НР-инфекции ассоциировано с более низким риском развития РЖ, особенно у пожилых пациентов, получавших такое лечение более 10 лет назад [5].

Вместе с тем, антихеликобактерная терапия имеет определенные трудности в связи с высокой частотой отрицательных результатов. Эффективность эрадикации оценивается на уровне 69–88% [8].

Международные и Российские руководства по диагностике и лечению инфекции НР предлагают использовать схемы, содержащие кларитромицин и амоксициллин или квадротерапию с тетрациклином и метронидазолом [4, 9, 10]. Однако эффективность этих схем снижается во всем мире, что связано со многими причинами. Важным фактором является наличие резистентности НР к кларитромицину и метронидазолу. В случае отсутствия кларитромицинрезистентных штаммов эффективность эрадикации составляет 87,8%, а при их наличии – только 18,3% [11].

Помимо растущей резистентности НР к антибиотикам, важным фактором является низкая

приверженность к лечению со стороны пациента. В исследовании М. А. Ливзан показано, что при приеме не менее 90% препаратов из схем антихеликобактерной терапии уровень достигнутой эрадикации составляет 86%, а при применении менее 70% от назначенных врачом средств – только 74,9% [12]. Существенная роль среди причин, определяющих эффективность терапии, отводится низкой приверженности к лечению со стороны врача и неадекватный выбор препаратов. М. А. Ливзан при опросе врачей о необходимости проведения антихеликобактерного лечения отмечает, что врачи полностью согласны диагностировать и лечить НР в случае ЯБ в период обострения в 90,5% случаев, у родственников первой линии родства большого раком желудка – в 81,4%, при хроническом атрофическом гастрите – в 77,8%, а при наличии симптомов диспепсии – только в 41,2% случаев [12].

По результатам анкетирования врачей в различных регионах Российской Федерации, проведенным Н. Н. Дехнич и соавт. в 2016–2017 гг., показано, что адекватный выбор лекарственных препаратов и их дозирование в терапии первой линии имеет место только в 64,7%, в терапии второй линии – в 34,8% случаев [13]. Понимание врачом ключевой роли НР в развитии заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), правильный выбор терапии является залогом успеха эффективного лечения и профилактики смертельных исходов.

В связи с этим Научным обществом гастроэнтерологов России (НОГР) и Российским научным медицинским обществом терапевтов (РНМОТ) в 2018 г. была инициирована программа «Медики без хеликобактериоза».

В январе 2019 г. члены Забайкальского научного общества гастроэнтерологов (ЗНОГ) присоединились к программе и начали реализацию проекта «Члены ЗНОГ против *Helicobacter pylori*». Целью проекта стало установление распространенности НР у врачей г. Читы, выявление клинических проявлений инфекции, эндоскопических, ультразвуковых и морфологических изменений в желудке, проведение эрадикационного лечения с оценкой его эффективности, определение резистентности НР к кларитромицину и выработка тактики лечения НР-ассоциированных заболеваний в регионе.

Материалы и методы

В течение 2019 г. в исследование включено 70 врачей г. Читы, из них 55 женщин и 15 мужчин, среднего возраста $47,04 \pm 12,76$ лет. Врачей в возрасте 39 лет и младше оказалось 20 человек, 40–59 лет – 33 человек, 60 лет и старше – 17 человек. Было обследовано 27 гастроэнтерологов, 17 терапевтов, 11 педиатров, 5 хирургов и 10 врачей других специальностей (эндокринологов, врачей УЗИ-диагностики, морфологов). Определение инфекции НР проведено антигенным тестом (АГ) в кале с помощью одностадийного иммунохроматографического метода. Для оценки симптомов и анамнеза со стороны органов ЖКТ была разработана оригинальная

анкета. Ультразвуковое исследование (УЗИ) желудка с оценкой толщины стенки в пилорическом, кардиальном отделе и в теле желудка выполнили 47 врачей на аппарате VOLUSON E10 (GE, США-Австрия). Эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ проводилось с помощью видеогастроскопа Pentax EG 29-i10, видеопроцессор Pentax EPK-i7010 у 35 врачей. Во время эндоскопии у 29 человек был взят биопсийный материал слизистой оболочки (СО) из 5 точек желудка (2 – из антрального отдела по большой и малой кривизне, 1 – из угла желудка и 2 – из тела желудка по большой и малой кривизне) для проведения гистологического

исследования и оценки по системе OLGA, а также шестой биоптат из антрального отдела желудка для определения ДНК НР и выявления мутаций A2142G, A2143G и T2717C в геноме бактерии, обеспечивающих ее резистентность к кларитромицину, методом полимеразной цепной реакции с флуоресцентной детекцией результатов в режиме реального времени (ООО «АльфаЛаб»). 44 врача провели эрадикационное лечение разными схемами. Схему, включающую ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки использовали 30 человек, вместо кларитромицина применялся джозамицин 1000 мг 2 раза в сутки у 4 врачей, резервная схема с ИПП, тетрациклином 500 мг 4 раза в сутки и метронидазолом 500 мг 3 раза в сутки использовалась у 7 врачей, с левофлоксацином 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллином 1000 мг 2 раза в сутки – у 3 человек. Во всех схемах в качестве ИПП применялся эзомепразол в удвоенной дозе (40 мг 2 раза в день). Все схемы были усилены добавлением препарата висмута трикалия дицитрата (ВТД) 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 – врач не смог закончить лечение из-за НЯ, 1 – было много тяжелых НЯ, но лечение закончил согласно протокола, 2 – НЯ умеренные, перенес терапию тяжело, но закончил, 3 – НЯ имели место, переносимость удовлетворительная, 4 – НЯ незначительные, переносимость хорошая, 5 – никаких НЯ не было, лечение перенес отлично. Контроль эрадикации проводился через 6–8 недель после окончания терапии путем определения антигена НР в кале одностадийным иммунохроматографическим методом. Статистическая обработка проведена методом описательной статистики, критерия Стьюдента и критерия χ^2 (программное обеспечение Биостат).

Результаты

Положительный результат антигенного теста в кале зарегистрирован у 71,4% обследованных врачей г. Читы. Мужчины были инфицированы в 73,3% случаев, женщины – в 70,9% ($p>0,05$). Наибольшее количество положительных результатов теста выявлено у врачей в возрасте младше 39 лет – 75%. В старшей возрастной группе (старше 60 лет) НР имели наименьшее число обследованных – 64,7%. (Рис. 1). Однако эта разница была статистически недостоверной ($p=0,46$).

Интересные результаты были получены при сравнении количества НР-инфицированных в группах врачей в зависимости от специальности. Положительный результат анализа чаще имели хирурги и доктора узких и параклинических специальностей. Врачи-гастроэнтерологи и терапевты были инфицированы меньше всего – в 63% и 70,6% случаев (Рис. 2). Согласно данным анкеты 81,6% НР-положительных врачей имели какие-либо симптомы со стороны органов пищеварения, при отрицательном результате теста – только 65% ($p=0,731$).

На симптомы диспепсии жаловались примерно в одинаковой степени НР-положительные и НР-отрицательные респонденты (22,4% и 25%), но эпигастральные боли НР-положительные лица испытывали в 5 раз чаще, чем НР-отрицательные (26,5% и 5% соответственно, $p=0,169$), также как изжогу, которая беспокоила в 2 раза чаще (28,6% инфицированных и 15% неинфицированных, $p=0,522$). При наличии НР симптомы были чаще, чем 1 раз в неделю, у 32,6% анкетированных, у НР – отрицательных 25% ($p=0,853$). В 18,4% случаев симптомы беспокоили недавно (в течение года), чего не отмечалось при НР-негативном результате. Анамнез заболеваний ЖКТ (кроме желудка) имели в одинаковой степени инфицированные и неинфицированные врачи (22,4% и 20% соответственно, $p=0,893$), однако хронический

гастрит диагностировался у НР-положительных респондентов в 2 раза чаще, а эрозивно-язвенные поражения желудка в 4 раза чаще. Отягощенную наследственность со стороны органов пищеварения имели 75,5% инфицированных и 80% неинфицированных докторов, вместе с тем, рак желудка в наследственном анамнезе был отмечен в 3 раза чаще при наличии НР, правда без статистической достоверности (Табл. 1).

УЗИ желудка выполнили 47 врачей, из них НР-положительных – 32 человека, НР-отрицательных – 15 человек.

В группе инфицированных в 1,5 раза чаще выявлялись какие-либо изменения, в том числе дуодено-гастральный рефлюкс определялся в 4,6 раза чаще, усиление перистальтики желудка – в 1,8 раз чаще, утолщение стенки желудка – в 3,7 раз чаще (Рис. 3). При наличии бактерии толщина стенки в теле желудка регистрировалась на 0,21 мм больше, в кардиальном отделе – на 0,18 мм больше, однако без статистической значимости ($p>0,05$). В пилорическом отделе разницы получено не было (Табл. 2).

Видеоэзофагогастродуоденоскопию выполнили 35 врачей, из них 31, имеющих НР. В виду малой выборки сравнительный анализ провести не удалось. В группе инфицированных на фоне эритематозной гастропатии были выявлены следующие изменения: у 18 – бульбит, у 4 – рефлюкс желчи, у 8 – признаки эзофагита, у 4 – рубец в двенадцатиперстной кишке. При НР-отрицательном результате практически у всех врачей диагностирован бульбит (100%) и эзофагит (75%). Эрозии в желудке обнаружены у восьми НР-положительных обследованных (25,8%) и у одного – в группе с НР-негативным результатом (25%). Полипы диагностированы у трех человек: у 2 (6,4%) НР-положительных и у 1 (25%) НР-отрицательного.

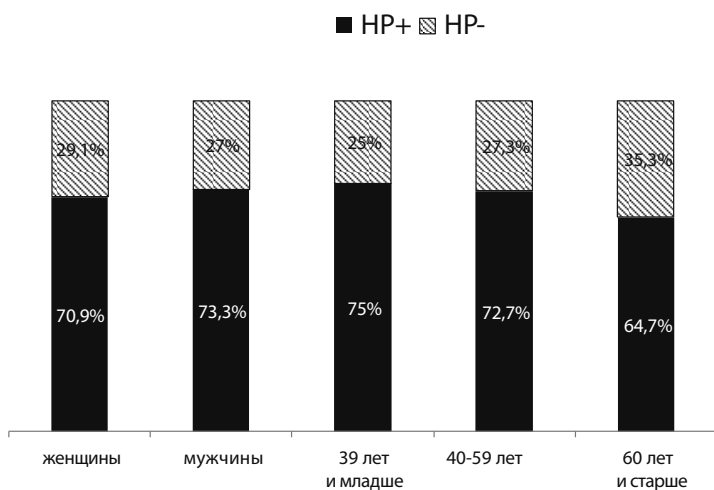


Рисунок 1.
Количество инфицированных Helicobacter pylori врачей г. Читы в зависимости от пола и возраста

Figure 1.
The number of doctors in Chita infected with Helicobacter pylori, depending on gender and age

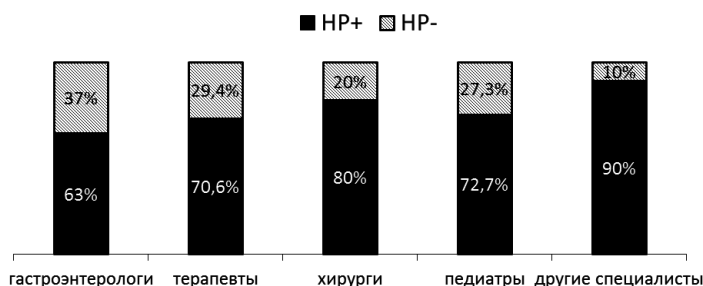


Рисунок 2.
Количество инфицированных Helicobacter pylori врачей г. Читы в зависимости от врачебной специальности

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

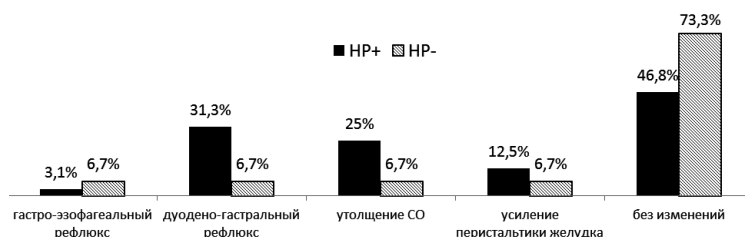


Рисунок 3.
Относительное соотношение выявленных изменений при ультразвуковом исследовании желудка у обследованных врачей в зависимости от наличия инфекции Helicobacter pylori

Figure 3.
Relative ratio of detected changes in gastric ultrasound in the examined doctors, depending on the presence of Helicobacter pylori infection

Данные анкеты	HP-положительные HP positive		HP-отрицательные HP negative		p	Questionnaire data
	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%		
Симптомы	40	81,6	13	65	0,731	Symptoms
Эпигастральные боли	13	26,5	1	5	0,169	Epigastric pain
Диспепсия желудочная	11	22,4	5	25	0,9	Gastric dyspepsia
Диспепсия кишечная	9	18,4	6	30	0,597	Intestinal dyspepsia
Изжога	14	28,6	3	15	0,522	Heartburn
Симптомы реже 1 раза в неделю	24	49	8	40	0,859	Symptoms less than 1 time per week
Симптомы чаще 1 раза в неделю	16	32,6	5	25	0,853	Symptoms more than 1 time per week
Симптомы беспокоят меньше года	9	18,4	0		0,142	Symptoms duration less than a year
Симптомы беспокоят больше года	31	63,2	13	65	0,882	Symptoms duration over a year
Анамнез ЖКТ (кроме желудка)	11	22,4	4	20	0,893	History of gastrointestinal diseases (except stomach lesions)
В анамнезе хронический гастрит	15	30,6	3	15	0,45	History of chronic gastritis
В анамнезе эрозивно-язвенные поражения желудка	11	22,4	1	5	0,25	History of erosive and ulcerative lesions of the stomach

Таблица 1.
Симптомы, анамнез и наследственность у HP-положительных и HP-отрицательных врачей по данным анкетирования

Table 1.
Symptoms, anamnesis and heredity in HP-positive and HP-negative doctors according to the questionnaire

таблица 1
(продолжение)
table 1
(continue)

Данные анкеты	HP-положительные HP positive		HP-отрицательные HP negative		p	Questionnaire data
	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%		
Наследственный анамнез по заболеваниям ЖКТ	17	34,7	8	40	0,978	Hereditary history of gastrointestinal diseases
Наследственный анамнез по язвенной болезни	8	16,3	5	25	0,725	Hereditary history of peptic ulcer
Наследственный анамнез по раку желудка	7	14,3	1	5	0,567	Hereditary history of gastric cancer
Наследственный анамнез по раку других локализаций	5	10,2	2	10	0,679	Hereditary history of cancer of other sites

Таблица 2
Толщина стенки различных отделов желудка при ультразвуковом исследовании в зависимости от наличия инфекции *Helicobacter pylori*

Table 2.
Ultrasound gastric wall thickness of various sections depending on the presence of *Helicobacter pylori* infection

	HP+	HP-	p	
Тело желудка, мм	4,87±1,23	4,66±0,81	0,557	The body of the stomach, mm
Кардиальный отдел, мм	4,44±0,8	4,26±0,59	0,466	Cardial stomach, mm
Пилорический отдел, мм	5,41±1,35	5,44±0,93	0,936	Pyloric stomach, mm

Таблица 3
Гистологические изменения слизистой оболочки желудка согласно системе OLGA у обследованных врачей г. Читы, n=29

Table 3.
Histological changes in the gastric mucosa according to the OLGA system in the examined doctors of the city of Chita, n = 29

Степень активности воспаления	The degree of inflammation activity				
	0	I	II	III	IV
Количество, абс.	-	-	4	16	9
Стадия атрофии	0	I	II	III	IV
Количество, абс.	3	21	2	3	-
Метаплазия	I тип (type)		II тип (type)		III тип (type)
Антральный отдел желудка	21		-		4
Угол желудка	21		-		1
Тело желудка	22		-		1

Таблица 4
Нежелательные явления на фоне эрадикационного лечения, абс (%)

Table 4.
Adverse events during eradication treatment, abs (%)

Симптомы	Лечение				Symptoms
	Амоксициллин + кларитромицин, n=30	Амоксициллин + джозамицин, n=4	Тетрациклин + метронидазол, n=7	Амоксициллин + левофлоксацин, n=5	
Тошнота	7 (23%)	1 (25%)	2 (28,6%)	2 (40%)	Nausea
Горечь во рту	13 (43%)	-	2 (28,6%)	-	Bitterness in the mouth
Сухость во рту	5 (16,6%)	-	-	1 (20%)	Dry mouth
Неприятный вкус во рту	3 (10%)	-	-	1 (20%)	Bad taste in the mouth
Абдоминальные боли	8 (26,6%)	-	2 (28,6%)	1 (20%)	Abdominal pain
Послабление стула, диарея	4 (13%)	1 (25%)	-	-	Loose stool, diarrhea
Запор	1 (3%)	-	-	-	Constipation
Вздутие живота	4 (13%)	1 (25%)	2 (28,6%)	1 (20%)	Bloating
Снижение аппетита	-	-	1 (14,3%)	1 (20%)	Decreased appetite
Отрыжка	-	-	-	1 (20%)	Burping
Кожный зуд	1 (3%)	-	-	-	Itchy skin
Головные боли	3 (10%)	-	1 (14,3%)	-	Headache
Снижение настроения	-	-	1 (14,3%)	1 (20%)	Mood decline
	Amoxicillin + clarithromycin, n=30	Amoxicillin + Josamycin, n=4	Tetracycline + metronidazole, n=7	Amoxicillin + Levofloxacin, n=5	Treatment

Схема	Эффективность	Успешная эрадикация, абс.	Отсутствие эффективности, абс.	Терапевтический режим
Эзомепразол + кларитромицин + амоксициллин + ВТД + пробиотик, n=22		16	6	Esomeprazole + clarithromycin + amoxicillin + bismuth tripotassium dicitrate + probiotic, n=22
Эзомепразол + джозамицин + амоксициллин + ВТД + пробиотик, n=4		4	0	Esomeprazole + josamycin + amoxicillin + bismuth tripotassium dicitrate + probiotic, n = 4
Эзомепразол + тетрациклин + метронидазол + ВТД + пробиотик, n=6		2	4	Esomeprazole + tetracycline + metronidazole + bismuth tripotassium dicitrate + probiotic, n = 6
Эзомепразол + левофлоксацин + амоксициллин + ВТД + пробиотик, n=3		3	0	Esomeprazole + levofloxacin + amoxicillin + bismuth tripotassium dicitrate + probiotic, n = 3
		Successful eradication, abs.	Lack of effectiveness, abs.	Effectiveness

Таблица 5
Эффективность схем эрадикации у врачей г. Читы

Table 5.
The effectiveness of eradication schemes in doctors in Chita

При проведении эндоскопии выполнена биопсия СО желудка и проведено морфологическое исследование с ранжированием по системе OLGA (Табл. 3).

При гистологическом исследовании большинство врачей имели высокую степень активности воспаления в желудке: III степень была диагностирована у 55,1%, IV степень – у 31% обследованных, что свидетельствовало о высоком риске эрозивно-язвенных осложнений. Первая стадия атрофии обнаружена в 72,4%, вторая – в 6,9% и третья – в 10,3% случаев. Именно эта группа врачей с III стадией атрофии имеет повышенный риск рака желудка и требует пристального наблюдения.

Все врачи с III стадией атрофии имели инфекцию НР. Оценивая метапластические изменения в желудке, у 6 человек, что составило 20,7% от всех обследованных был выявлен III тип кишечной метаплазии (неполная толстокишечная), у одного врача – интраэпителиальная неопределенная неоплазия. Эти доктора также подлежат эндоскопическому и морфологическому контролю. Несколько успокаивает тот факт, что атрофия и метаплазия были незначительными или умеренными (максимально до 40%). Все врачи, имеющие риск неопластических изменений в желудке и инфекцию НР, провели антихеликобактерное лечение.

78% инфицированных врачей хотели бы провести эрадикацию инфекции и 44 человека выполнили такую терапию. Во время лечения нежелательные явления (НЯ) регистрировались в 76,6% случаев на фоне всех схем лечения. Наиболее часто НЯ имели место при использовании схемы с кларитромицином (80,6%) и с левофлоксацином (100%). НЯ отметили 50% врачей на фоне лечения джозамицином и 57,1% – на фоне тетрациклина и метронидазола. Среди НЯ преобладали тошнота, горечь во рту, абдоминальные боли и вздутие живота (Табл. 4). 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 3,19±1,74 баллов, с джозамицином – 4,25±0,95 баллов, с тетрациклином и метронидазолом – 4,28±0,75 баллов и с левофлоксацином – 3,8±0,44 баллов.

Несоблюдение режима терапии было отмечено у 9 человек, что составило 20,4% от начавших терапию.

Нарушение эрадикационного протокола выразилось в использовании одного антибиотика, сокращении сроков лечения, использование менее 90% необходимых лекарственных средств. Контроль эрадикации в этой группе показал исчезновение инфекции только у одного врача.

В дальнейшем эти 9 человек были исключены из анализа эффективности схем антихеликобактерной терапии, и оценка производилась только у тех врачей, у кого не было отклонений от протокола лечения.

В итоге эффективность всех схем эрадикации среди врачей г. Читы составила 71,4%. Успешное уничтожение бактерии было достигнуто в 73% случаев при использовании основной схемы с кларитромицином, в 100% – схемы с джозамицином.

Резервная схема с тетрациклином и метронидазолом показала крайне неудовлетворительные результаты: элиминация инфекции была достигнута только в 33% случаев.

Успешное лечение с левофлоксацином продемонстрировали 100% врачей. Однако левофлоксацин и джозамицин использовали небольшое число докторов (3 и 4 человека соответственно), поэтому судить о достоверной эффективности не представляется возможным (Табл. 5).

Причинами неудачного лечения могут быть различные факторы, в том числе генетический полиморфизм ферментов, осуществляющих метаболизм ИПП и других лекарственных средств, или формирование резистентности НР к антибиотикам в схемах эрадикации.

Для определения чувствительности бактерии к кларитромицину были отобраны 27 образцов СО желудка, в которых обнаружена ДНК НР. В 10 случаях были выявлены мутации A2142G и A2143G в геноме НР, обеспечивающих его устойчивость к терапии кларитромицином, что составило 37%. Мутации T2717C не определялись. Клиническую эффективность терапии можно было оценить только у 3 врачей с обнаруженной мутацией. Успешное лечение регистрировалось в одном случае.

Обсуждение

Helicobacter pylori является наиболее широко распространенной инфекцией. В мире насчитывается около 4,4 млрд человек, инфицированных НР. Систематический обзор и мета-анализ, проведенный J.K.Y. Ноо и соавт. и опубликованный в 2017 г., свидетельствует, что регионами с наиболее высокой зарегистрированной 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%). Регионами с самым низким уровнем инфицированности являются Океания (24,4%; 95% ДИ: 18,5%–30,4%), Западная Европа (34,3%; 95% ДИ: 31,3%–37,2%) и Северная Америка (37,1%; 95% ДИ: 32,3%–41,9%). Российская Федерация (РФ) относится к странам с высоким уровнем инфицирования НР, бактерия определяется у 78,5% населения (95% ДИ: 67,1%–89,9%) [14].

Опираясь на отечественные исследования, инфекцию обнаруживают у 65–92% взрослых в различных регионах страны [9].

Вместе с тем, в группу повышенного риска заражения НР относят медицинский персонал, который непосредственно контактирует с инфицированными пациентами.

Так, при обследовании 1154 врачей из 14 городов РФ с помощью С13-уреазного дыхательного теста Н. В. Бакулиной и соавт. было выявлено 59% зараженных НР, менее всего в Саратове (38,5%), более всего в Перми (70,8%) и в Новосибирске (69,2%) [15].

Инфицированность читинских врачей сопоставима с показателями в этих городах – 71,4%.

По данным этих же авторов среди медицинских работников до 30 лет показатель наличия бактерии составляет 45,2%, а у лиц в возрасте 61 и более лет – 59,7% [15].

Подобный повышенный риск хеликобактерной инфекции у персонала отделений гастроэнтерологического профиля в возрасте старше 40 лет отмечали корейские исследователи (ОШ 2,82; 95% ДИ: 1,25–6,40). Авторы выявили тенденцию более высокого инфицирования у мужчин (25,9% против 20,2% в группе НР-отрицательных врачей) [16].

В нашем исследовании мужчины также оказались зараженными несколько чаще.

Однако в старшей возрастной группе (60 лет и старше) хеликобактериоз обнаруживался реже, чем у молодых. Из врачебных специальностей гастроэнтерологи чаще всего контактируют с пациентами, имеющими НР. С. Peters и соавт. продемонстрировали повышенный риск инфицирования у гастроэнтерологического персонала. Отношение шансов (ОШ) составляет 1,62 (95% ДИ: 1,33–1,97) [17].

Однако в России Д. С. Бордин и соавт. выявили у гастроэнтерологов более низкие цифры хеликобактерной инфекции. Инфекция была обнаружена только в 47,6% случаев, гораздо реже, чем у эндоскопистов (61,5%) или терапевтов (60,9%) [18].

Подобные результаты получили и мы у врачей г. Читы. Гастроэнтерологи оказались инфицированными реже, чем врачи других специальностей. Чаще бактерия обнаруживалась у хирургов и узких специалистов. Возможно такая ситуация связана

с недооценкой хеликобактериоза врачами. Вместе с тем, при наличии инфекции у обследованных докторов гораздо чаще имели место клинические симптомы со стороны органов пищеварения, воспалительные и эрозивно-язвенные поражения желудка, как в анамнезе, так и при инструментальном исследовании. Так, рубцовая деформация пилоро-дуоденальной зоны была диагностирована только у НР-инфицированных.

Наши результаты сопоставимы с данными корейского исследования, когда при проведении эндоскопии у НР-позитивных сотрудников гастроэнтерологических клиник пептическая язва диагностировалась в 5 раз чаще. ОШ составило 5,85 (95% CI: 1,86–18,32, $p=0,002$) согласно многомерному анализу [16].

В более раннем наблюдении в Дании в течение 12 лет (1982–1994 гг.), из 2416 лиц, изначально не имеющих ЯБ, пептическая язва сформировалась у 5,1% наблюдавшихся при наличии НР и только у 1,3%, не имеющих инфекции [19]. Однако эрозии в желудке могут выявляться и у лиц без НР. При эндоскопическом исследовании врачей г. Читы эрозии были обнаружены с одинаковой частотой, независимо от инфицирования НР.

Киотским консенсусом эрозии желудка предложено выделять отдельно от гастрита, т.к. их клиническая значимость зависит от этиологии и нуждается в дальнейшей классификации (уровень рекомендации – сильный, уровень доказанности – низкий, уровень согласованности – 100%). Более частой причиной их возникновения является повреждение слизистой лекарствами, в частности, кишечнорастворимыми формами аспирина и нестероидными противовоспалительными препаратами [20].

Тем не менее, во всем мире основной причиной воспалительных изменений в желудке считается инфекция НР, которая вызывает прогрессирующее повреждение СО.

Это положение подтверждено результатами ультразвукового исследования желудка читинских врачей, когда утолщение стенки зафиксировано у 25% инфицированных, а также при морфологическом исследовании СО.

Согласно классификации OLGA у 86,1% врачей стратифицирована III и IV степень активности воспаления в желудке, что свидетельствует о высоком риске эрозивно-язвенных повреждений. У 26 врачей НР-ассоциированный гастрит развился в более тяжелые формы, такие как атрофический, с или без кишечной метаплазии. Атрофия желез является следствием длительно протекающего хронического воспалительного процесса в желудке. Возникновение атрофии – это первый морфологически верифицированный этап канцерогенеза, впервые описанный Р. Correa [21]. Выраженность атрофии отражает стадия хронического гастрита по классификации OLGA, согласно которой III и IV стадии свидетельствуют о высоком риске РЖ.

При гистологическом исследовании биоптатов СО желудка у части врачей г. Читы были обнаружены признаки III стадии атрофии и кишечной

метаплазии, т.е. замещением желудочных желез железами кишечного типа. Выделяют два типа кишечной метаплазии – полную (тонкокишечную) или I тип и неполную (толстокишечную, III тип). Неполная кишечная метаплазия является одним из этапов желудочного канцерогенеза. Следующий этап – это формирование дисплазии. Неопределенная дисплазия была диагностирована у одного врача. Метаплазия и дисплазия четко ассоциированы с III и IV стадиями хронического гастрита и также существенно повышают риск развития РЖ. У 1/5 части обследованных врачей, имеющих НР, выявилась неполная кишечная метаплазия и неопределенная дисплазия, что свидетельствовало о длительной персистенции инфекции. Международные руководства обязательно рекомендуют на этом этапе заболевания проведение эрадикации НР, которая должна быть объединена со стратегией эндоскопического и гистологического наблюдения [20].

Единое мнение европейских экспертов по эндоскопии, патоморфологии и изучению НР отражено в международных рекомендациях 2019 г. (MAPS II) по ведению больных с предраковыми изменениями в желудке. Согласно этим рекомендациям эрадикация НР устраняет воспалительную реакцию, приводит к обратному развитию атрофии и показана больным с атрофией в любом отделе желудка, при любой степени ее выраженности, с кишечной метаплазией и без нее [22]. Подобные выводы были сделаны всеми международными и Российскими сообществами по лечению НР инфекции [4, 9, 10].

К сожалению, и российские пациенты, и наши врачи нередко сомневаются в целесообразности и перспективности лечения хеликобактериоза.

Так, по данным исследования Д. С. Бордина и соавт. всего 61,4% врачей готовы были провести эрадикацию себе, а по результатам Н. В. Бакулиной и соавт. – только 18,9% [15, 18].

В то же время, большинство участвующих в проекте читинских докторов (78%) выразили готовность выполнить эрадикационное лечение.

Подходы к эрадикации НР сохраняются на протяжении длительного времени, а именно использование трех- и четырехкомпонентных схем с включением не менее двух антибиотиков, таких как кларитромицин и амоксициллин, тетрациклин и метронидазол (к которому отмечена чрезвычайно высокая резистентность), левофлоксацин и амоксициллин.

Согласно VI Национальным рекомендациям по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний амоксициллин может комбинироваться с джозамицином [23].

В современных руководствах предложены пути повышения эффективности лечения в виде увеличения длительности терапии до 14 дней, использование в схемах эрадикации эзомепразола или рабепразола в удвоенных дозах, ВТД, ребамипида и пробиотиков. Мета-анализы, проведенные в последнее время свидетельствуют об эффективности тройной схемы эрадикации НР в мире на уровне 69–77%, квадротерапии с висмутом – 77,6–78,3% [24, 25].

По данным Российской части Европейского регистра НР (Hp-EuReg) за период наблюдения 2013–2018 г. эффективность эрадикационного лечения в России не превышает уровень 84,9%, а, по результатам C13-уреазного дыхательного теста, средняя эффективность эрадикации составляет всего 74,3% [26].

Успех стандартной тройной терапии оценивается в 75% – 85% в зависимости от продолжительности лечения, а с добавлением висмута – в 77% – 96%.

В одном из последних исследований Н. В. Бакулиной и соавт. успешная эрадикация была зафиксирована в 97,6% – 82,1% случаев после 10-дневной тройной терапии с висмутом в зависимости от дозы рабепразола, который использовался в схемах лечения [27].

А. М. Велиев и соавт. изучали результаты разных схем 10-дневной терапии НР среди всех, закончивших курс лечения, позитивный результат тройной терапии составил 78,4%, квадротерапии с препаратом висмута – 84,8% [8].

Эффективность традиционных схем не всегда достигает порога 90%, но все же имеет такую тенденцию.

Когда вопрос касается врачебного сообщества, то ситуация выглядит более плачевно. Так, согласно данным петербургских исследователей уничтожение НР было достигнуто только у 69,2% инфицированных врачей [15].

В нашем исследовании успешное лечение было зарегистрировано в 71,4% случаев при использовании всех схем, усиленных двойными дозами эзомепразола, добавлением ВТД и пробиотика, а также пролонгацией терапии до 14 дней.

Эффективность схемы с кларитромицином и висмутом составила 73%, а классической квадротерапии с тетрациклином, метронидазолом и висмутом – только 33%.

К факторам, влияющим на результаты эрадикации, относят полиморфизм генов CYP2C19, MDR1, IL-1 β , которые определяют различную активность ферментов, участвующих в метаболизме ИПП у человека [27], использование антибиотиков в течение 12–24 месяцев до лечения инфекции НР [8], а также снижение комплаентности [9].

В нашем исследовании 20,4% врачей, начавших терапию, прервали ее или нарушили режим приема препаратов, что свидетельствует об отсутствии понимания важности этого процесса или отсутствии мотивации. Одной из причин прекращения лечения стала плохая переносимость препаратов и развитие НЯ.

Наиболее частыми НЯ были тошнота, сухость, горечь, неприятный вкус во рту. Серьезных НЯ зафиксировано не было. Несоблюдение режима лечения способствует формированию резистентности бактерии к основным компонентам эрадикационных схем и, прежде всего, к кларитромицину.

В работе D. Boltin и соавт. (2019) продемонстрировано отрицательное воздействие предшествующего приема кларитромицина на эффективность тройной терапии, которая составила 55,5% [28]. Мета-анализ, проведенный L. Fischbach и E. L. Evans в 2007 г., показал, что в случае резистентности НР к кларитромицину эффективность

тройной терапии снижается на 66,2% (95% ДИ: 58,2–74,2) [29].

Резистентность НР к кларитромицину в мировой популяции оценивается на уровне 17,2% (95% ДИ: 16,5–17,9) [30]. По результатам 13-летнего ретроспективного исследования на севере Испании первичная устойчивость бактерии к кларитромицину составляет на уровне 19% [31], а у колумбийских симптомных больных – 38,1%. Авторы судили об устойчивости бактерии по наличию мутаций в гене рРНК НР 23S при исследовании 126 биоптатов из антрального отдела и тела желудка [32].

Определять резистентность к кларитромицину можно классическим бактериологическим методом, так называемая фенотипическая резистентность, а также молекулярно-генетическим методом или генотипическая резистентность.

В настоящее время наиболее доступным стало молекулярно-генетическое исследование. Самыми часто встречающимися вариациями мутаций в геноме бактерии являются замена нуклеотидных последовательностей в позициях 2142 (A2142G и A2142C), 2143 (A2143G). Данные мутации приводят к снижению аффинности макролидов к рибосомам бактериальной клетки, тем самым формируя устойчивость [33].

Заключение

1. 71,4% врачей г. Читы инфицированы НР, среди которых чаще всего бактерия выявляется в молодом возрасте (39 лет и младше).
2. Инфицированные врачи чаще имеют симптомы со стороны ЖКТ, поражение желудка в анамнезе, отягощенную наследственность по раку желудка.
3. У 20,7% врачей при гистологическом исследовании выявлена толстокишечная метаплазия и дисплазия, что подтверждает необходимость лечения и требует дальнейшего наблюдения.
4. Только 78% читинских врачей выразили готовность провести эрадикацию НР, а 20,4% начавших лечение не соблюдали режим терапии.

Не всегда генотипическая резистентность совпадает с фенотипической. Сравнение результатов было продемонстрировано в исследовании В. И. Симаненкова и соавт. в Санкт-Петербурге. Было выявлено наличие устойчивости у 39–40% обследованных с помощью генотипирования и только в 25% случаев при использовании бактериологического метода [34].

Генетическое тестирование 27 биоптатов СО антрального отдела желудка врачей г. Читы показало высокое распространение устойчивых к кларитромицину штаммов НР, что вызывает большую тревогу в отношении целесообразности использования этого антибиотика для эрадикации в регионе.

Вместе с тем, достоверно судить об эффективности схемы с кларитромицином сложно, т.к. обследованы были только врачи, а это особая категория, которая ежедневно сталкивается с инфекцией и антибиотиками.

Для решения вопроса о возможности применения кларитромицина в схемах эрадикации в Забайкальском крае необходимы дальнейшие исследования в группе пациентов, не скомпрометированных частым контактом с бактериальными агентами и с антибактериальными препаратами в силу своей профессии.

Данный факт требует дальнейшего проведения образовательных мероприятий.

5. Эффективность эрадикации всеми схемами составила 71,4%. Генотипическая резистентность НР к кларитромицину обнаружена у 37% врачей. Необходимы дальнейшие исследования для выявления особенностей макро- и микроорганизма (генетический полиморфизм ферментов, мутации НР) в группах, как у врачей, так и у других категорий пациентов, не имеющих профессиональных контактов с микроорганизмами и антибиотиками с целью разработки рекомендаций по использованию схем эрадикации НР в регионе.

Литература | References

1. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Колбасников С.В., Эмбутниекс Ю.В. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori* в клинической практике. Тер. архив. – 2018. – № 12. – С. 133–139.

Bordin D. S., Voynovan I. N., Kolbasnikov S. V., Embutnieks Yu. V. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice. Therapeutic Archive, 2018, No.12, pp. 133–139. (in Russian).

2. Заболеваемость населения Забайкальского края за 2007–2008 г.г. (статистические материалы). – Чита, 2009. – 146 с.

Morbidity of the population of the Trans-Baikal Region in 2007–2008 (statistical materials). Chita, 2009, 146 p. (in Russian).

3. Заболеваемость населения Забайкальского края за 2017–2018 г.г. (статистические материалы). – Чита, 2019. – 152 с.

Morbidity of the population of the Trans-Baikal Region in 2017–2018 (statistical materials). Chita, 2019, 152 p. (in Russian).

4. Sugano K., Tack J., Kuipers E. J., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut, 2015, Vol. 64, no 9, pp. 1353–1367.

5. Venerito M., Link A., Rokkas T., Malfertheiner P. Review: Gastric cancer-Clinical aspects. *Helicobacter*, 2019, 24, Suppl 1: e12643. doi: 10.1111/hel.12643.

6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 236 с.

Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. (ed.) The status of cancer care for the population of Russia in 2018. Moscow. MNROI named after P. A. Herzen, a branch of the Federal State Budgetary Institution Scientific

- Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2019, 236 p. (in Russian).
7. Kato M., Shimizu Y., Asaka M. Prevention of gastric cancer by elimination *Helicobacter pylori*. Nippon Naika Gakkai Zasshi, 2005, Vol. 94, no. 1, pp. 92–96.
 8. Велюев А.М., Маев И.В., Андреев Д.Н. и соавт. Эффективность и безопасность квадротерапии без препаратов висмута при лечении пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Тер.архив. – 2019. – Т. 91, № 8. – С. 28–33.
Veliev A. M., Maev I. V., Andreev D. N., et al. The efficacy and safety of quadruple therapy without bismuth (concomitant therapy) in the treatment of patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric and duodenal peptic ulcer disease. Therapeutic Archive, 2019, Vol. 91, No.8, pp. 28–33. (in Russian).
 9. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. – 2018. – Т. 28, № 1. – С. 55–70.
Ivashkin V. T., Maev I. V., Lapina T. L., et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol, 2018, Vol. 28, no.1, pp. 55–70. (in Russian).
 10. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report. Gut, 2017, Vol. 66, № 1, P. 6–30.
 11. Megraud F. H. *pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. Gut. 2004, no. 53, pp. 1374–1384.
 12. Ливзан М.А. Подводные камни антихеликобактерной терапии. Тер.архив. – 2019. – № 8. – С. 141–147.
Livzan M. A. Underwater rocks of anti-helicobacter therapy. Therapeutic Archive, 2019, Vol. 91, no.8, pp. 141–147. (in Russian).
 13. Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Саблин О.А., Прищепова Е.А. Диагностика *Helicobacter pylori* и выбор эрадикационной терапии: результаты анкетирования врачей в различных регионах Российской Федерации. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол, 2018. – Т. 28, № 2. – С. 33–41.
Dekhnich N. N., Kozlov R. S., Sablin O. A., Prischepova Ye. A. *Helicobacter pylori* infection diagnostics and choice of eradication treatment: results of inquiry of doctors from different regions of Russian Federation. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol, 2018, Vol. 28, no.2, pp. 33–41. (in Russian).
 14. Hooi J.K.Y., Lai W. Y., Ng W.K. et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology, 2017, Vol. 153, no. 2, pp. 420–429.
 15. Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Т. 148, № 12. – С. 20–24.
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.
 16. Hyun Young Kim, Nayoung Kim, Seon Mie Kim. et al. Seroprevalence of Infection in Korean Health Personnel. Gut Liver, 2013, Vol. 7, № 6, P. 648–654.
 17. Peters C., Schablon A., Harling M. et al. The occupational risk of infection among gastroenterologists and their assistants. BMC Infect Dis, 2011, no. 11, p. 154.
 18. Бордин Д.С., Плавник Р.Г., Невмержицкий В.И. и соавт. Распространенность *Helicobacter pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани по данным ¹³C-уреазного дыхательного теста. Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46, № 1. – С. 40–49.
Bordin D. S., Plavnik R. G., Nevmerzhitskiy V. I., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* among medical workers in Moscow and Kazan according to ¹³C-urease breath test. Almanac of Clinical Medicine, 2018, Vol. 46, no.1, pp. 40–49. (in Russian).
 19. Rosenstock S.J., Jorgensen T., Bonnevie O., Andersen L. Risk factors for peptic ulcer disease: a population based prospective cohort study comprising 2416 Danish adults. Gut, 2003, Vol. 52, no. 2, pp. 186–193.
 20. Sugano K., Tack J., Kuipers E. J. et al. Киотский глобальный консенсус по *Helicobacter pylori*-ассоциированному гастриту. РМЖ. – 2015. – № 28. – С. 1673–1681.
Sugano K., Tack J., Kuipers E. J. et al. Kyoto global consensus on *Helicobacter pylori*-associated gastritis, RMZh, 2015, no.28, pp. 1673–1681. (in Russian).
 21. Correa P., Piazuelo M.B. The gastric precancerous cascade. J. Dig. Dis, 2012, Vol. 13, no. 1, pp. 2–9.
 22. Pimentel-Nunes P., Libanio D., Marcos-Pinto R. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. Endoscopy, 2019, Vol. 51, no. 4, pp. 365–388.
 23. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и соавт. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Т. 138, № 2. – С. 3–21.
Lazebnik L. B., Tkachenko E. I., Abdulganiyeva D. I., 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.)
 24. Venerito M., Krieger T., Ecker T. et al. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. Digestion, 2013, Vol. 88, no. 1, pp. 33–45.
 25. Luther J., Higgins P. D., Schoenfeld P. S. et al. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. Am J Gastroenterol, 2010, Vol. 105, no. 1, pp. 65–73.
 26. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Вологжанина Л.Г. и соавт. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. Тер.архив, 2019, Т. 91, № 2, С. 16–24.
Bordin D. S., Embutnieks Yu.V., Vologzhanina L. G. et al. European registry *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. Therapeutic Archive, 2019, Vol. 91, no. 2, pp. 16–24. (in Russian).

27. Бакулина Н.В., Маев И.В., Савилова И.В. и соавт. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от генетического полиморфизма CYP2C19, MDR1 и IL-1 β . Тер.архив, 2019. – № 8, С. 34–40.
Bakulina N. V., Maev I. V., Savilova I. V., et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication depending on genetic polymorphism of CYP2C19, MDR1 and IL-1 β . Therapeutic Archive, 2019, Vol. 91, no. 8, pp. 34–40. (in Russian).
28. Boltin D., Levi Z., Gingold-Belfer R. et al. Impact of Previous Exposure to Macrolide Antibiotics on *Helicobacter pylori* Infection Treatment Outcomes. Am J Gastroenterol, 2019, Vol. 114, no. 6, pp. 900–906.
29. Fischbach L., Evans E. L. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther, 2007, Vol. 26, no. 3, pp. 343–357.
30. De Francesco V., Giorgio F., Hassan C. et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. J Gastrointest Liver Dis, 2010, Vol. 19, no. 4, pp. 409–414.
31. Morilla A.M., Álvarez-Argüelles M.E., Duque J.M. et al. Primary antimicrobial resistance rates and prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the north of Spain. A 13-year retrospective study. Gastroenterol Hepatol, 2019, Jul 16, pii: S0210–5705(19)30129–3.
32. Arévalo-Jaimes B.V., Rojas-Rengifo D.F., Jaramillo C.A. et al. Genotypic determination of resistance and heteroresistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori* isolates from antrum and corpus of Colombian symptomatic patients. BMC Infect Dis, 2019, Vol. 19, no. 1, pp. 546.
33. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов. Лечащий врач. – 2014. – № 2. – С. 34–40.
Maev I. V., Kucheryavyy Ju.A., Andreev D. N. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: from clinical significance to molecular mechanisms. Lechashchij Vrach, 2014, no. 2, pp. 34–40. (in Russian).
34. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Жебрун А.Б. и соавт. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования. Лечащий врач. – 2015. – № 4. – С. 91–95.
Simanenkov V. I., Zakharova N. V., Zhebrun A. B., et al. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* according to the results of bacteriological testing. Lechashchij Vrach, 2015, no. 4, pp. 91–95. (in Russian).