



# Распространенность мутаций, определяющих формирование резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам, в городе Казани

Е.А. Куприянова<sup>1</sup>, С.Р. Абдулхаков<sup>✉1,2</sup>, Р.К. Исмагилова<sup>1</sup>, Д.Д. Сафина<sup>1</sup>, А.Р. Ахтереева<sup>1,2</sup>, Р.Р. Галимова<sup>1</sup>, А.Г. Сафин<sup>1</sup>, Т.В. Григорьева<sup>1</sup>, Р.А. Абдулхаков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

## Аннотация

**Обоснование.** Одной из основных причин снижения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* является резистентность штаммов *H. pylori* к антибактериальным препаратам.

**Цель.** Изучение распространенности резистентных к кларитромицину и левофлоксацину штаммов *H. pylori* среди пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта в г. Казани.

**Материалы и методы.** В исследование включены 203 пациента с симптомами диспепсии, проходившие эзофагогастродуоденоскопию в Медико-санитарной части ФГАОУ ВО КФУ (г. Казань, Россия) в 2019–2021 гг. Выделение ДНК из биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка выполняли с помощью наборов PureLink Genomic DNA Mini Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Полимеразную цепную реакцию проводили с использованием праймеров, специфичных для V-региона гена 23S и участка гена *gyrA*, кодирующего субъединицу А ДНК-гиразы. Секвенирование полученных фрагментов ДНК осуществляли на анализаторе 3730 DNA Analyzer. Полученные последовательности обработаны для поиска точечных мутаций, ответственных за формирование резистентности *H. pylori* к кларитромицину (мутации A2143G, A2142G и A2142C193) и левофлоксацину (мутации в гене *gyrA* ДНК-гиразы).

**Результаты.** Инфекция *H. pylori* при анализе методом полимеразной цепной реакции в биоптате обнаружена в 47,78% случаев. Доля штаммов *H. pylori* с наличием мутаций, определяющих формирование резистентности к кларитромицину, составила 17,53%: вариант мутации A2144G выявлен в 16 (16,49%), A2143G – в 1 (1,03%) из 97 образцов. Аминокислотные замены в гене *gyrA* обнаружены в 12 (12,37%) из 97 образцов. У 2 штаммов *H. pylori* (2,06%) обнаружена двойная резистентность к кларитромицину и фторхинолонам.

**Заключение.** В Казани наблюдается высокая встречаемость мутаций, лежащих в основе формирования резистентности *H. pylori* к кларитромицину и левофлоксацину.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, резистентность к антибиотикам, кларитромицин, левофлоксацин, молекулярно-генетический метод **Для цитирования:** Куприянова Е.А., Абдулхаков С.Р., Исмагилова Р.К., Сафина Д.Д., Ахтереева А.Р., Галимова Р.Р., Сафин А.Г., Григорьева Т.В., Абдулхаков Р.А. Распространенность мутаций, определяющих формирование резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам, в городе Казани. Терапевтический архив. 2024;96(8):739–743. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202813 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Несмотря на тенденции к снижению распространенности инфекции *Helicobacter pylori* в мире за период с 2011 по 2022 г. [1], 4,4 млрд человек продолжают оставаться инфицированными этой бактерией [2]. Распространенность *H. pylori* в Российской Федерации также продолжает снижаться и, по последним данным, составляет примерно 38,8% у лиц без предшествующей эрадикационной терапии (ЭТ) [3].

В соответствии с международными и российскими консенсусными документами проведение ЭТ *H. pylori* абсолютно показано пациентам с рядом гастроэнтерологических заболеваний, таких как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, атрофический гастрит,

MALTома (mucosa-associated lymphoid tissue), состояние после резекции желудка по поводу рака, гастропатия, индуцированная приемом нестероидных противовоспалительных средств, а также в ряде других случаев [4–6].

Учитывая, что колонизация *H. pylori* поддерживает воспалительную инфильтрацию слизистой оболочки (СО) желудка, а ассоциированное с бактерией воспаление приводит к развитию атрофии, *H. pylori*-ассоциированный гастрит рассматривается в качестве предракового состояния [4, 7–9]. Эрадикация *H. pylori*, проведенная до возникновения атрофических изменений СО желудка и кишечной метаплазии, позволяет не только снизить риск развития рака желудка, но в определенных случаях может

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Абдулхаков Сайяр Рустамович** – канд. мед. наук, доц., зав. каф. внутренних болезней, ст. науч. сотр. Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ, доц. каф. поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: sayarabdul@yandex.ru

**Куприянова Елена Андреевна** – науч. сотр. научно-исследовательской лаб. «Мультиомиксные технологии живых систем» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ

**Исмагилова Рузиля Камилевна** – науч. сотр. научно-исследовательской лаб. «Генетика микроорганизмов» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ

**Сафина Диляра Дамировна** – канд. мед. наук, ст. преп. каф. внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ

✉ **Sayar R. Abdulkhakov.** ORCID: 0000-0001-9542-3580

**Elena A. Kupriyanova.** ORCID: 0000-0002-9185-4217

**Ruzilya K. Ismagilova.** ORCID: 0000-0002-0811-8498

**Dilyara D. Safina.** ORCID: 0000-0002-5985-3089

## The prevalence of mutations underlying development of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Kazan

Elena A. Kupriyanova<sup>1</sup>, Sayar R. Abdulkhakov<sup>1,2</sup>, Ruzilya K. Ismagilova<sup>1</sup>, Dilyara D. Safina<sup>1</sup>, Alsu R. Akhtereeva<sup>1,2</sup>, Raushania R. Galimova<sup>1</sup>, Ayrat G. Safin<sup>1</sup>, Tatiana V. Grigoryeva<sup>1</sup>, Rustam A. Abdulkhakov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

### Abstract

**Background.** One of the reasons for the decrease of *Helicobacter pylori* eradication effectiveness is its resistance to antibiotics.

**Aim.** To examine the prevalence of *H. pylori* point mutations responsible for clarithromycin and levofloxacin resistance among the patients with upper gastrointestinal (GI) tract disorders in Kazan.

**Materials and methods.** The study included 203 patients with symptoms of dyspepsia who underwent upper GI endoscopy at the University Hospital of Kazan Federal University (Kazan, Russia) in 2019–2021. DNA isolation from gastric antrum mucosal biopsies was performed using PureLink Genomic DNA Mini Kits (Thermo Fisher Scientific, USA). Polymerase chain reaction was performed using primers specific for the V-region of the 23S gene and the A subunit DNA gyrase encoding *gyrA* gene region. The sequencing of obtained DNA fragments was performed on 3730 DNA Analyzer. The sequences were searched for point mutations responsible for *H. pylori* resistance to clarithromycin (A2143G, A2142G and A2142C193 mutations) and levofloxacin (mutations of the *gyrA* gene).

**Results.** *H. pylori* was detected in 47.78% of biopsy specimens using polymerase chain reaction. The proportion of *H. pylori* strains with mutations leading to clarithromycin resistance was 17.53%. Amino acid substitutions in the *gyrA* gene were found in 12.37% of samples. In case of two *H. pylori* strains (2.06%), dual resistance to clarithromycin and levofloxacin was found.

**Conclusion.** So high incidence of mutations underlying the development of *H. pylori* resistance to clarithromycin and levofloxacin was observed among examined patients in Kazan.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, resistance to antibiotics, clarithromycin, levofloxacin, molecular testing

**For citation:** Kupriyanova EA, Abdulkhakov SR, Ismagilova RK, Safina DD, Akhtereeva AR, Galimova RR, Safin AG, Grigoryeva TV, Abdulkhakov RA. The prevalence of mutations underlying development of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Kazan. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(8):739–743. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202813

способствовать обратному развитию атрофии СО как тела, так и антрального отдела желудка при отсутствии кишечной метаплазии, которая является необратимой [4, 10–13].

Таким образом, в настоящее время есть существенные аргументы в пользу необходимости проведения ЭТ с позиции канцеропревенции. Это положение отражено в совместных Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых (2022 г.), в которых указано, что проведение ЭТ с целью профилактики рака желудка рекомендуется всем лицам с наличием инфекции *H. pylori* при отсутствии противопоказаний [5].

Однако в последние годы частота успешной эрадикации *H. pylori* продолжает снижаться. Основной проблемой в лечении *H. pylori* является неуклонно растущая во мно-

гих странах резистентность штаммов *H. pylori* к антибактериальным препаратам (АБП), входящим в состав схем ЭТ, в первую очередь к кларитромицину [14–16].

Уровень резистентности *H. pylori* к АБП колеблется в разных странах в довольно широких пределах. Многоцентровое исследование, проведенное F. Megraud и соавт. в 2018 г. в 18 странах Европы, показало, что уровень резистентности к кларитромицину составил 21,4%, метронидазолу – 38,9%, левофлоксацину – 15,8%. Резистентность штаммов *H. pylori* к кларитромицину и левофлоксацину была значительно выше в странах Западной, Центральной и Южной Европы по сравнению со странами Северной Европы [17].

Согласно метаанализу A. Savoldi и соавт. (2018 г.), в большинстве стран мира резистентность к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину составила 15% и выше, за исключением Америки и региона Юго-Восточной Азии, где резистентность к кларитромицину сохранялась на уровне 10% [18]. Исследование, проведенное в Китае в 2022 г., показало высокий уровень резистентности к клари-

### Информация об авторах / Information about the authors

**Ахтереева Алсу Рафгатовна** – ст. преп. каф. биохимии, биотехнологии и фармакологии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ, ассистент каф. пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»

**Галимова Раушания Ринафовна** – студентка Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ

**Салин Айрат Габбасович** – зав. эндоскопическим отделением Медико-санитарной части ФГАОУ ВО КФУ

**Григорьева Татьяна Владимировна** – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. научно-исследовательской лаб. «Генетика микроорганизмов» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ

**Абдулхаков Рустам Аббасович** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»

**Alsu R. Akhtereeva.** ORCID: 0000-0001-9463-9144

**Raushania R. Galimova.** ORCID: 0009-0006-1643-6310

**Ayrat G. Safin.** ORCID: 0009-0000-2364-1175

**Tatiana V. Grigoryeva.** ORCID: 0000-0001-5314-7012

**Rustam A. Abdulkhakov.** ORCID: 0000-0002-1509-6776

**Таблица 1. Олигонуклеотиды, использованные в исследовании****Table 1. Oligonucleotides used in the study**

Названия праймеров	Последовательность
C11	gcgttgaattgaagcccgagtaaac
C12	gagcatcgctggtagcacaca
Flu_F	atgagcgtgatcatagggcg
Flu_R	accgccttgccataaatga

тромицину, метронидазолу и левофлоксацину – 16,1, 65,2 и 34,8% соответственно [19]. Аналогично высокие уровни резистентности зафиксированы в Южной Корее, где устойчивость *H. pylori* к кларитромицину составила 17,8%, и Японии – 38,5% [20].

В Российской Федерации, по данным метаанализа, включившего исследования, проведенные в отдельных городах в период с 2011 по 2020 г., обобщенный показатель резистентности *H. pylori* к кларитромицину составил приблизительно 10,39%: 13,53% при оценке исследований, выполненных с применением молекулярно-генетических методов (МГМ), и 8,73% – при использовании бактериологических методов (БЛМ); резистентность *H. pylori* к левофлоксацину – 20% [21].

В Казани на протяжении последних более чем 15 лет наблюдается постепенный рост резистентности *H. pylori* к АБП. Так, в 2005 г. по результатам БЛМ исследования уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину составил 3,5% [22], в 2010–2011 гг. – 12,9% при исследовании МГМ [23].

Учитывая продолжающийся рост резистентности к АБП, в консенсусе Маастрихт VI рекомендуется использование молекулярных методов диагностики: полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, полногеномного секвенирования и цифровой ПЦР для выявления мутаций *H. pylori*, лежащих в основе формирования устойчивости бактерии к АБП: кларитромицину, левофлоксацину, рифампицину и тетрациклину. Проведение теста на чувствительность к кларитромицину с помощью молекулярных или БЛМ рекомендуется перед назначением любой схемы терапии, содержащей кларитромицин, в случае их доступности в регионе [4, 5, 24].

**Цель исследования** – изучение распространенности резистентных к кларитромицину и левофлоксацину штаммов *H. pylori* среди пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта в г. Казани.

## Материалы и методы

В исследование включены 203 пациента с симптомами диспепсии, проходившие эзофагогастроуденоскопию в Медико-санитарной части ФГАОУ ВО КФУ (г. Казань, Россия) в 2019–2021 гг. (70 пациентов – в 2019 г., 66 пациентов – в 2020 г. и 67 пациентов – в 2021 г.). Для анализа использованы биоптаты СО антрального отдела желудка.

Образцы биопсии подвергались гомогенизированию на приборе FastPrep24 (MP Biomedicals, США); затем ДНК выделяли с помощью набора PureLink Genomic DNA Mini Kit (Thermo Fisher Scientific, США) согласно протоколу для тканей, прилагаемому производителем.

Наличие резистентности *H. pylori* к кларитромицину предполагали в случае мутаций A2143G, A2142G и A2142C193 в гене, кодирующем рибосомную РНК (рРНК) [25]. Наличие точечных мутаций в гене *gyrA* ДНК-гиразы рассматривали в

качестве возможной причины формирования устойчивости бактерии к левофлоксацину [26, 27].

Аmplификацию искомых фрагментов проводили с использованием DreamTaq ДНК-полимеразы (Thermo Fisher Scientific, США). Олигонуклеотиды, использованные в работе, представлены в **табл. 1**. Праймеры C11 и C12, разработанные для определения устойчивости к кларитромицину, амплифицируют V участок гена 23S. Праймеры Flu\_R и Flu\_F на устойчивость к фторхинолонам амплифицируют участок гена *gyrA*, кодирующий субъединицу А ДНК-гиразы.

Электрофоретическое разделение ПЦР продуктов проводили в 1,5% агарозном геле. После электрофореза продукты нужной длины вырезали из агарозного геля и подвергали очистке с помощью набора Cleanup Mini («Евроген», Россия) согласно протоколу производителя.

Секвенирование очищенных и подготовленных фрагментов ДНК производили методом Сэнгера на приборе 3730 DNA Analyzer (Applied Biosystems, США). Полученные в ходе секвенирования последовательности анализировали в программе Sequence Scanner. Таксономический статус полученных последовательностей определяли в программе BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). В качестве референса при обработке данных использовали последовательности гена 23S рРНК *H. pylori*, изолята CLON120 (LC170597.1) и субъединицы А гена *gyrA* *H. pylori* штамма AB40 (KM186671.1). Выравнивание последовательностей ДНК производили с помощью программы для множественного выравнивания Clustal Omega (<http://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalo/>).

## Результаты

Инфекция *H. pylori* при анализе методом ПЦР в биоптате обнаружена в 47,78% случаев (97 из 203 образцов), причем результаты практически не отличались при анализе биообразцов, собранных в 2019, 2020 и 2021 гг.: 47,14% (33/70 пациентов) в 2019 г., 48,48% (32/66 пациентов) в 2020 г. и 47,76% (32/67 пациентов) в 2021 г.

Доля штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину, составила 17,53% (17 из 97 *H. pylori*-позитивных пациентов) на основании обнаружения характерных точечных мутаций гена 23S рРНК: A2144G и A2143G. Вариант мутации A2144G выявлен в 16 (16,49%) из 97 образцов, A2143G – в 1 (1,03%) случае.

Резистентность к фторхинолонам связана с обнаружением несинонимичных мутаций в гене *gyrA*. Аминокислотные замены в гене *gyrA* выявлены в 12,37% ( $n=12$ ) из 97 *H. pylori*-положительных образцов. Наиболее часто наблюдались варианты замен в позиции 91 (D91G) и 87 (N87I) гена *gyrA*. Варианты N87I и D91G аминокислотных замен найдены в 10,30% (10 из 97) и 2,06% (2 из 97) случаев соответственно. Кроме этого, у 2 штаммов *H. pylori* (2,06%) обнаружена двойная резистентность к кларитромицину и фторхинолонам – варианты A2144G/D91G и A2144G/N87K.

По сравнению с результатами анализа штаммов *H. pylori*, выделенных из образцов СО антрального отдела желудка пациентов, обследованных в 2012–2014 гг., в 2019–2021 гг. выявлено увеличение доли изолятов *H. pylori*, имеющих мутации. Так, среди 225 взрослых пациентов (71 мужчины и 154 женщины) со средним возрастом 45,31±17,1 года, обследованных в 2012–2014 гг., *H. pylori* методом ПЦР в биоптате получен у 128 (56,9%) человек. Мутация (A2143G) в гене 23S рРНК, лежащая в основе формирования резистентности *H. pylori* к кларитромицину, обнаружена у 12 из 120 обследованных пациентов, что составило 10%. Мутации A2142G, T2717C не выявлены ни в одном случае.

Таким образом, наблюдается тенденция к снижению распространенности *H. pylori* в Казани за период с 2010 по 2021 г. (67,3% – в 2010–2011 гг. [23], 56,9% – в 2012–2014 гг. и 47,78% – в 2019–2021 гг.). В то же время мы обнаружили значительный рост доли штаммов *H. pylori* с наличием точечных мутаций, определяющих формирование резистентности бактерии к кларитромицину: с 12,9% в 2010–2011 гг. [23] и незначительным снижением доли штаммов с наличием мутаций до 10% в 2013–2014 гг. до 17,53% – в 2019–2021 гг., что, несомненно, должно учитываться при выборе схем ЭТ.

Рекомендации консенсуса Маастрихт VI предполагают возможность индивидуализированной терапии, назначаемой с учетом определения чувствительности *H. pylori* к АБП, в частности к кларитромицину, с помощью МГМ или БЛМ [4, 24]. Причем результаты МГМ исследования обладают высокой диагностической ценностью и идентичны бактериологическим подходам к оценке резистентности *H. pylori* (чувствительность и специфичность МГМ по сравнению с БЛМ составили 100%, в отношении резистентности к левофлоксацину – 93 и 92% соответственно) [28].

Однако с учетом низкой доступности определения точечных мутаций в клинической практике такой подход к выбору схемы ЭТ представляется не вполне приемлемым в большинстве регионов. Другой подход к выбору схемы 1-й линии ЭТ – эмпирический – основан на данных о локальной резистентности *H. pylori* к кларитромицину или эффективности определенных схем эрадикации в регионе [4, 24].

По данным опубликованного в 2020 г. метаанализа, обобщенный показатель резистентности к кларитромицину в России составлял 10,39% [21], что подтверждает возможность назначения кларитромицина в схемах ЭТ 1-й линии. Тем не менее при любом варианте эмпирического подхода необходимо ориентироваться на схемы, обеспечивающие высокий (более 90%) уровень эрадикации, в том числе в случае резистентных к кларитромицину штаммов. Результаты анализа данных Европейского регистра по изучению *H. pylori* (European registry on *H. pylori* management – Hp-EuReg) продемонстрировали недостаточную эффективность стандартной тройной терапии в России, которая составила 80% [29]. Не достигающие рекомендованных значений результаты эрадикации при использовании стандартной тройной терапии получены и при анализе данных пациентов, внесенных в регистр с 2013 по 2019 г. в Москве и Казани [30, 31]. В качестве альтернативной схемы может быть рекомендована стандартная тройная терапия, усиленная добавлением препарата висмута трикалия дицитрата, которая позволяет существенно повысить эффективность эрадикации *H. pylori* [30, 32, 33].

Несомненно, продолжающийся рост резистентности бактерии *H. pylori* к АБП со временем может привести к

снижению эффективности используемых в настоящее время схем ЭТ. В связи с этим регулярное мониторинговое оценивание эффективности применяемых режимов эрадикации и использование подходов, позволяющих повысить эффективность ЭТ, очевидно, должно быть дополнением к стандартной ЭТ, особенно при невозможности использования МГМ или БЛМ выявления резистентных штаммов *H. pylori* [5, 30, 34].

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Работа выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства ФГАОУ ВО КФУ (ПРИОРИТЕТ-2030) и субсидии, выделенной ФГАОУ ВО КФУ на выполнение государственного задания в сфере научной деятельности (№ 49 от 27.06.2024 FZSM-2023-0013).

**Funding source.** The study was supported by the Strategic Academic Leadership Program of Kazan (Volga region) Federal University (PRIORITY-2030) and a subsidy allocated by Kazan (Volga region) Federal University for the implementation of a State Assignment for the research (No. 49, 27.06.2024 FZSM-2023-0013).

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (протокол №49 от 27.06.2024). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Kazan (Volga region) Federal University (protocol №49 of 27.06.2024). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## Список сокращений

АБП – антибактериальный препарат  
БЛМ – бактериологический метод  
МГМ – молекулярно-генетический метод  
ПЦР – полимеразная цепная реакция

pPHK – рибосомная РНК  
СО – слизистая оболочка  
ЭТ – эрадикационная терапия

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Li Y, Choi H, Leung K, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection between 1980 and 2022: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(6):553–64. DOI:10.1016/S2468-1253(23)00070-5
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;153(2):420-9. DOI:10.1053/j.gastro.2017.04.022
- Bordin D, Morozov S, Plavnik R, et al. Helicobacter pylori infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in Russia: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter.* 2022;27(5):e12924. DOI:10.1111/hel.12924
- Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al.; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022;8:gutjnl-2022-327745. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327745

5. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72-93 [Ivashkin VT, Lapina TL, Maev IV, et al. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* Diagnostics and Treatment in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72-93 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93
6. Katelaris P, Hunt R, Bazzoli F, et al. Helicobacter pylori World Gastroenterology Organization Global Guideline. *J Clin Gastroenterol*. 2023;57(2):111-26. DOI:10.1097/MCG.0000000000001719
7. Rugge M, Genta RM, Graham DY, et al. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut*. 2016;65(5):721-5. DOI:10.1136/gutjnl-2015-310846
8. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al.; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309252
9. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(5):53-74 [Ivashkin VT, Maev IV, Kaprin AD, et al. Early Detection of Oncological Diseases of the Digestive System (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(5):53-74 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74
10. Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2014;348:g3174. DOI:10.1136/bmj.g3174
11. Wang J, Xu L, Shi R, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after Helicobacter pylori eradication: A meta-analysis. *Digestion*. 2011;83(4):253-60. DOI:10.1159/000280318
12. Kong YJ, Yi HG, Dai JC, Wei MX. Histological changes of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5903-11. DOI:10.3748/wjg.v20.i19.5903
13. Rokkas T, Pistiola D, Sechopoulos P, et al. The long-term impact of Helicobacter pylori eradication on gastric histology: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2007;12 (Suppl. 2):32-8. DOI:10.1111/j.1523-5378.2007.00563.x
14. Сафина Д.Д., Абдулхаков С.Р., Абдулхаков Р.А. Эрадикационная терапия Helicobacter pylori: настоящее и будущее. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;135(11):84-93 [Safina DD, Abdulkhakov SR, Abdulkhakov RA. Eradication therapy of Helicobacter pylori: Present and future. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;135(11):84-93 (in Russian)].
15. Mégraud F. Antibiotic resistance is the key element in treatment of Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1300-2. DOI:10.1053/j.gastro.2018.10.012
16. Boyanova L, Hadzhiyski P, Gergova R, Markovska R. Evolution of Helicobacter pylori resistance to antibiotics: A topic of increasing concern. *Antibiotics*. 2023;12(2):332. DOI:10.3390/antibiotics12020332
17. Megraud F, Bruyndonckx R, Coenen S, et al.; European Helicobacter pylori Antimicrobial Susceptibility Testing Working Group. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut*. 2021;70(10):1815-22. DOI:10.1136/gutjnl-2021-324032
18. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, et al. Prevalence of antibiotic resistance in Helicobacter pylori: A systematic review and meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1372-82.e17. DOI:10.1053/j.gastro.2018.07.007
19. Liu Y, Wang S, Yang F, et al. Antimicrobial resistance patterns and genetic elements associated with the antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains from Shanghai. *Gut Pathog*. 2022;14(1):14. DOI:10.1186/s13099-022-00488-y
20. Cho JH, Jin SY. Current guidelines for Helicobacter pylori treatment in East Asia 2022: Differences among China, Japan, and South Korea. *World J Clin Cases*. 2022;10(19):6349-59. DOI:10.12998/wjcc.v10.i19.6349
21. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность Helicobacter pylori в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):24-30 [Andreev DN, Maev IV, Kucheryavyy YA. Helicobacter pylori resistance in the Russian Federation: A meta-analysis of studies over the past 10 years. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(11):24-30 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.11.000795
22. Исаева Г.Ш., Поздеев О.К., Муффер К. Чувствительность клинических изолятов Helicobacter pylori к антибактериальным препаратам. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2005;7(2):30-31 [Isaeva GSh, Pozdeev OK, Mufer K. Sensitivity of clinical isolates of Helicobacter pylori to antibacterial drugs. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;7(2):30-31 (in Russian)].
23. Абдулхаков Р.А., Абузарова Э.Р., Абдулхаков С.Р., и др. Резистентность Helicobacter pylori к кларитромицину в Казани. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;8:24-9 [Abdulkhakov RA, Abuzarova ER, Abdulkhakov SR, et al. Helicobacter pylori resistance to clarithromycin in Kazan. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;8:24-9 (in Russian)].
24. Бордин Д.С., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., и др. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;205(9): 5-21 [Bordin DS, Livzan MA, Osipenko MF, et al. Key Consensus Provisions Maastricht VI. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;205(9):5-21 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21
25. Hu Y, Zhang M, Lu B, Dai J. Helicobacter pylori and antibiotic resistance, a continuing and intractable problem. *Helicobacter*. 2016;21(5):349-63. DOI:10.1111/hel.12299
26. Egli K, Wagner K, Keller PM, et al. Comparison of the Diagnostic Performance of qPCR, Sanger Sequencing, and Whole-Genome Sequencing in Determining Clarithromycin and Levofloxacin Resistance in Helicobacter pylori. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:596371. DOI:10.3389/fcimb.2020.596371
27. Zamani M, Rahbar A, Shokri-Shirvani J. Resistance of Helicobacter pylori to furazolidone and levofloxacin: A viewpoint. *World J Gastroenterol*. 2017;23(37):6920-2. DOI:10.3748/wjg.v23.i37.6920
28. Цапкова Л.А., Полякова В.В., Бодунова Н.А., и др. Возможности молекулярно-генетического метода выявления резистентности к кларитромицину и левофлоксацину у Helicobacter pylori. *Эффективная фармакология*. 2022;18(42):16-21 [Tsapkova LA, Polyakova VV, Bodunova NA, et al. Possibilities of a molecular genetic method for detecting resistance to clarithromycin and levofloxacin in Helicobacter pylori. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(42):16-21 (in Russian)].
29. Nyssen OP, Vaira D, Tepes B, et al.; Hp-EuReg Investigators. Room for Improvement in the Treatment of Helicobacter pylori Infection: Lessons from the European Registry on H. pylori Management (Hp-EuReg). *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(2):e98-108. DOI:10.1097/MCG.0000000000001482
30. 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):12-8 [Bordin DS, Voynovan IN, Embutnieks YV, et al. European registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg) as a tool to evaluate and improve clinical practice in Moscow. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(2):12-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.02.000567
31. 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(2):52-9 [Abdulkhakov SR, Bordin DS, Abdulkhakov RA, et al. European Registry on the management of Helicobacter pylori infection: features of diagnosis and treatment in Kazan. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(2):52-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.08.000758
32. McNicholl AG, Bordin DS, Lucendo A, et al. Combination of bismuth and standard triple therapy eradicates Helicobacter pylori infection in more than 90% of patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):89-98. DOI:10.1016/j.cgh.2019.03.048
33. Сафина Д.Д., Абдулхаков С.Р., Маркелова М.И., и др. Эрадикационная терапия Helicobacter pylori и микробиота кишечника у пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Вестник современной клинической медицины*. 2020;13(1):46-53 [Safina DD, Abdulkhakov SR, Markelova MI, et al. Helicobacter pylori eradication therapy and gut microbiota composition in patients with various diseases of upper gastrointestinal tract. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2020;13(1):46-53 (in Russian)]. DOI:1020969/VSKM202013(1)46-53
34. Ивашкин В.Т., Ульянин А.И., Маев И.В., и др. Современные подходы к проведению эрадикационной терапии *H. pylori* у взрослых (обзор литературы и резолюция Экспертного совета). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):7-19 [Ivashkin VT, Ulyanin AI, Maev IV, et al. Modern approaches to H. pylori eradication therapy in adults (literature review and Resolution of Experts Council). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):7-19 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-6-7-19

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.06.2023