УДК: 616.342-575.22-053.2(470.57)

ВЫЯВЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ ИНФЕКЦИИ H. PYLORI - ПУТЬ К ПЕРСОНИФИКАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Мавлянов И.Р., Мусаева Д.М.
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан.
Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Бухара, Узбекистан.

DETECTION OF GENOTYPES OF H. PYLORI INFECTION - A PATH TO PERSONIFICATION OF PHARMACOTHERAPY

Mavlyanov I.R., Musaeva D.M.
Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Tashkent, Uzbekistan.
Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan.

H. PYLORI INFEKTSIYASI GENOTIPLARINI ANIQLASH - FARMAKOTERAPIYA PERSONIFIKATSIYASINING YO'LIDIR

Mavlyanov I.R., Musaeva D.M.
Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini oshirish markazi, Toshkent, O'zbekiston.
Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti, Buxoro, O'zbekiston.

Резюме. *В статье приводятся результаты научного исследования частоты встречаемости генотипических вариантов вирулентного гена Ice A инфекции H.pylori у пациентов с кислотазависимыми заболеваниями пищеварительной системы, такими как гастроэзофагорефлюксная болезнь, хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстного кишечника и их взаимосвязь с фармакотерапией заболеваний.*
Ключевые слова: *кислотазависимые заболевания пищеварительной системы, гастроэзофагорефлюксная болезнь, хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстного кишечника, вирулентный ген Ice A инфекции H.pylori, H.pylori.*

Rezyume. *Maqolada gastroezofagial reflyuks kasalligi, surunkali gastrit, oshqozon yarasi va o'n ikki barmoqli ichak yarasi kabi kislotaga bog'liq kasalliklar bilan og'rigan bemorlarda H.pylori infektsiyasining virulent Ice A genining genotipik variantlari paydo bo'lish chastotasi va ularning kasalliklarning farmakoterapiya bilan aloqasi ilmiy tadqiqot natijalari keltirilgan.*
Kalit so'zlar: *ovqat hazm qilish tizimining kislotaga bog'liq kasalliklari, gastroezofagial reflyuks kasalligi, surunkali gastrit, oshqozon va o'n ikki barmoqli ichak yarasi, H.pylori infektsiyasining virulent Ice A geni, H.pylori.*

Summary. *The article presents the results of a scientific study of the frequency of occurrence of genotypic variants of the virulent Ice A gene of H. pylori infection in patients with acid-dependent diseases of the digestive system, such as gastroesophageal reflux disease, chronic gastritis, peptic ulcer of the stomach and duodenum and their relationship with the pharmacotherapy of diseases,.*
Keywords: *acid-dependent diseases of the digestive system, gastroesophageal reflux disease, chronic gastritis, peptic ulcer of the stomach and duodenum, virulent Ice A gene of H.pylori, H.pylori infection.*

Актуальность. Во всех странах мира, не смотря на достижения современной медицины, проблема кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) остаётся актуальной. Это связано с их широкой распространенностью, разнообразием клинических проявлений, высокой частотой осложнений и не достаточной эффективностью фармакотерапии [8, 11]. Также огромное значение в распространённости КЗЗ имеют бактерии H.pylori [13].

Бактерии H.pylori в 1983 впервые были описаны Австралийскими исследователями B. J. Marshall и J. R. Warren, которые опубликовали свою знаменитую статью о том, что в слизистой оболочке желудка (СОЖ), обитаются спиралевидные бактерии, которые очевидно и являются причиной всех заболеваний желудка. Ученые B. J. Marshall и J. R. Warren смогли культивировать данную бактерию, за что были удостоены Нобелевской премии по медицине [2]. А дальнейшее изучение этого микроорганизма и его роли в развитии заболеваний желудка стало эпохальным событием в гастроэнтерологии XX века [3].

В различных литературных источниках описывают, что «Фундаментальные эпидемилологические исследования показывают связь инфекции Helicobacter pylori с хроническим гастритом, язвенной болезнью и раком желудка...». Ведущие учёные мира пришли к выводу, что основным этиопатогенетическим фактором кислотазависимых заболеваний (КЗЗ) пищеварительной системы, таких как гастроэзофагорефлюксной болезни (ГЭРБ), хронического гастрита (ХГ), язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), хронического дуоденита и мальтлимфомы желудка является инфекция Helicobacter pylori (H. pylori) [9, 14].

По материалам учёных Узбекистана носительство по H.pylori в Узбекистане достигает от 60% до 80%, с чем по мнению узбекских ученых связано увеличение частоты рака желудка в регионе, поэтому исследователи считают, что назрела необходимость создания национальных государственных программ, в рамках которых нужно изучить роль H.pylori в патогенезе КЗЗ пищеварительной системы, характеристику бактерий в узбекской популяции – этнические особенности H.pylori, разработать стандарты для ранней диагностики и эффективного лечения хеликобактериоза [4].

При заражении инфекцией основным источником является больной с хеликобактериозом или

бактерионоситель. Основными предполагаемыми путями передачи H.pylori являются орально-оральный, фекально-оральный и заражение от медицинских инструментов - ятрогенный путь.

Бактерии H. pylori способны к адгезии к эпителиоцитам СОЖ, где микроорганизмы индуцируют продукты цитотоксичности (факторы патогенности), создавая предпосылки для реализации своего патогенного потенциала [1].

В геноме инфекции H. pylori имеются гены, ассоциированные с повышенной вирулентностью бактерий: Cag A, Vac A, Bab A2 и Ice A гены.

Белок, кодируемый геном Cag A (cytotoxin - associated gene), интегрируется непосредственно в эпителиоциты желудка, модулируя экспрессию генов IL - 8, вызывающих выраженные воспалительные изменения в слизистой оболочке желудка [12, 17]. Протеин Bab A, кодируемый Bab A2 геном (blood group antigen - binding adhesin), определяет плотность колонизации H. pylori на эпителиоцитах желудка [5, 15]. Продукт Ice A гена индуцируется непосредственно при контакте бактерии с эпителиоцитом (induced by contact with epithelium) и возможно определяет тяжесть инфильтрации и эпителиальных повреждений СОЖ, что имеет этнический характер [20].

Одним из главных задач врача-гастроэнтеролога является определение наличия как этиологического фактора бактерий Helicobacter pylori у пациента. Основными методами наличия бактерии является дыхательный уреазный тест и определение титра антител к этим бактериям иммуноферментными методами, что используется для подбора тактики лечения и оценки результатов лечения.

В VI Маастрихтском соглашении, принятого 2022 году из-за выявления в ряде государств возрастающей антибиотикорезистентности бактерий H.pylori, в отличие от предшествующего V Маастрихтского консенсуса рекомендуется применение молекулярных методов диагностики (в частности, ПЦР в реальном времени, полногеномное секвенирование и цифровая ПЦР) для выявления мутаций H. pylori, связанных с устойчивостью к кларитромицину, левофлоксацину, тетрациклину и рифампицину. Как указывается во всех изданиях данного консенсуса, цель эрадикационной терапии заключается в надежном излечении инфекции H. pylori у большинства (≥ 90%) пациентов, что требует использования антибактериальных препаратов, к которым восприимчива инфекция, с учетом региональных (локальных) данных. По Маастрихтским рекомендациям эрадикационная фармакотерапия состоит из трех взаимодополняющих этапов [19]. Эрадикационная фармакотерапия первой линия считается высокоэффективной, и врачи часто получают ожидаемый эффект. Однако, при недостаточной эффективности препаратов этой линии рекомендуется применение препаратов второй линии. Если же препараты второй линии тоже малоэффективны и врач не смог достичь цели, то в эрадикационную фармакотерапию включают препараты третьей линии [22].

Лечение пациентов альтернативными вариантами антихеликобактерной терапии первой линии, терапия второй линии (квадротерапия) и лечение третьей линией снижает риск возникновения побочных эффектов, а также уменьшение стоимости лечения больных.

Целью лечения КЗЗ ассоциированного с H.pylori являются:

• путем эрадикации бактерий H.pylori приостановить прогрессирование местного воспалительного процесса в СОЖ и секреторно-моторных нарушений желудка;

• улучшить обмен веществ и питание ткани СОЖ;

• стимулировать процессы регенерации в СОЖ;

• восстановить нейрогуморальную регуляцию [16].

В 1990 г. W, Burget и соавт., опираясь на наблюдения разработали «правила Burge» [10], согласно которому при поддержке pH > 3 в желудке в течении минимум 18 часов , а то и сутки, язвенный процесс в СОЖ рубцуется. С этой целью по этому правилу базисной терапией КЗЗ рекомендуются ИПП, а также антациды, Н2-блокаторы [22].

В современной литературе были высказаны обоснованные предположения о связи ряда вирулентных факторов H. pylori с формированием клинического течения и исхода болезни, а также влияние на развитие сопутствующих заболеваний [18].

Целью данного исследования было изучение частоты встречаемости генотипических вариантов вирулентного гена Ice A инфекции H.pylori у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями и сравнительный анализ фармакотерапии в зависимости от наличия генотипов бактерии H.pylori.

Материалы и методы исследования. Проведено комплексное обследование 288 пациентов с КЗЗ, из которых 88 пациентов с ГЭРБ, 100 больных с ХГ и 100 пациентов с ЯБ, которые находились на стационарном лечении в отделении гастроэнтерологии и наблюдении в 1-клинике Бухарской ОМПКБ и в лечебно-диагностическом центре «Мохи Хосса». Эти пациенты были включены в основную группу исследования. В контрольную группу были включены 100 здоровых людей, не имевших в анамнезе заболевания ЖКТ, которые соответствовали по полу и возрасту основной группе исследования.

В выборке больных с КЗЗ мужчин было 178 (62%), женщин – 110 (38%), то есть существенно преобладали мужчины (рис. 1).

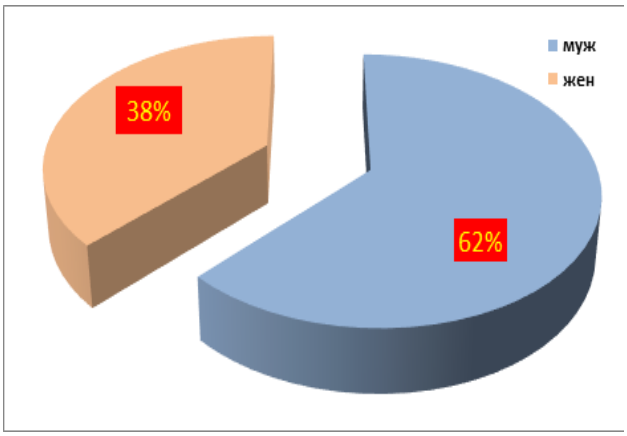


Рисунок 1. Гендерный показатель основной группы исследования.

Возраст больных с КЗЗ колебался от 18 лет до 74 лет, где среди изучаемой группы больных в возрасте от 41 до 60 лет – встречаемость заболевания около 48%; второе место занимает возраст от 18 до 40 лет - 35% и старше 60 лет – 17% (рис. 2).

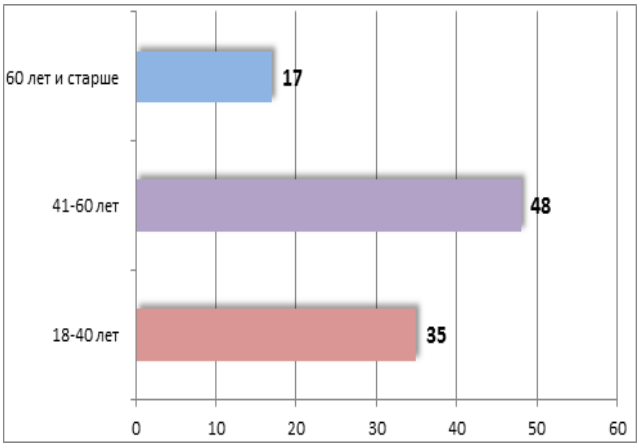


Рисунок 2. Встречаемость КЗЗ в возрастном аспекте (%).

В ходе молекулярно-генетических исследований осуществляли забор биологического материала из желудка больных в виде биоптата для выделения ДНК бактерий H. pylori. Проведено ПЦР – амплификация в режиме реального времени. Выделение ДНК проводили в соответствии с инструкцией набора для выделения ДНК/РНК (Рибо-преп, Интерлабсервис, Россия). Выделенную ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Полученные результаты документировались в виде роста кривых по двум детекторам FAM и HEX в графическом режиме на соответствующей программе.

Обсемененность бактериями H.pylori у пациентов до и после проведения эрадикационной терапии определялся с использованием уреазного теста каждого пациента. С этой целью были использованы быстрый уреазный тест, проводимое на биоптате, полученного с помощью ЭГДС, где используется специальная биохимическая тест-система или 3С-дыхательный уреазный тест, в котором используется яблочный сок, специальный раствор и производится забор выдыхаемого воздуха в герметичный пакет. Данные методы были высоко чувствительны и точны.

Статистическую обработку результатов исследования проводили общепринятым методом с использованием критерия Стьюдента

Результаты исследования

Общеизвестно, что вирулентный ген Ice A инфекции H.pylori имеет 3 генотипа: Ice A1/Ice A1, Ice A1/Ice A2 и Ice A2/Ice A2 [12, 15]. При изучении сравнительной характеристики встречаемости генотипических вариантов бактерий H.pylori у пациентов с КЗЗ, оказалось (рис. 3), что у пациентов с ГЭРБ больше - около 66% встречается генотип Ice A1/Ice A1, тогда как генотипы Ice A1/Ice A2 и Ice A2/Ice A2 выявляются в пределах 15% и 20%.

Кроме того, у пациентов с ХГ изучаемые генотипические варианты вирулентного гена Ice A бактерии H.pylori определялись в порядке: генотип Ice A1/Ice A1 у каждого второго больного, генотип Ice A1/Ice A2 у каждого седьмого пациента и генотип Ice A2/Ice A2 у каждого третьего больного. Также, у больных с ЯБ в наибольшем количестве определялся генотип Ice A1/Ice A1 – около 69%, тогда как генотип Ice A1/Ice A2 в 20% и генотип Ice A2/Ice A2 в 11% случаев.

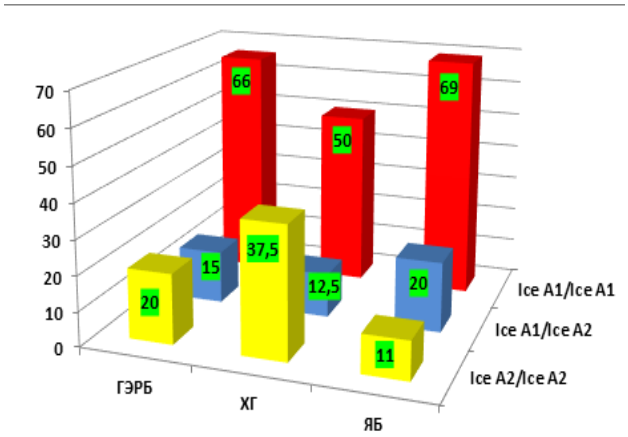


Рисунок 3. Частота встречаемости генотипов вирулентного гена Ice A бактерии H.pylori у пациентов с КЗЗ (%).

В наших исследованиях также мы изучали встречаемость генотипических вариантов вирулентного гена Ice A1 бактерий H. pylori в зависимости от гендерных и возрастных особенностей пациентов с КЗЗ (рис. 4).

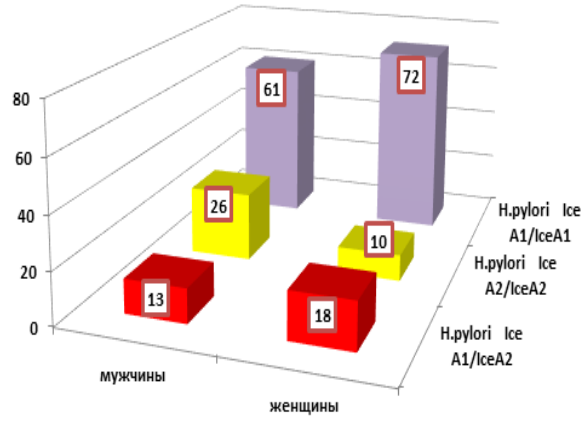


Рисунок 4. Гендерный показатель основной группы исследования КЗЗ в зависимости от генотипа H.pylori (%).

При определении гендерных показателей по генотипам бактерии H.pylori, то и у мужчин и у женщин преобладал генотип Ice A1/Ice A1, однако в наименьшем количестве если у мужчин выявлялся генотипический вариант Ice A1/Ice A2 - 13%, то у женщин был Ice A2/Ice A2 – 10%.

Нам думается, что основные клинические проявления КЗЗ взаимосвязаны с генотипами изучаемого вирулентного гена Ice A инфекции H. pylori (таблица 1).

При изучении такой взаимосвязи, оказалось, что такой основной симптом – как боль в эпигастрии в 64% случаев выявляется у пациентов, бактерии которых имеют генотип Ice A1/Ice A1; такую же картину можно наблюдать и по отношению симптомов голодные боли – около 73%, нарушение стула – 77%, рвота -74%, тошнота и общая слабость по 72% соответственно. Нужно особо отметить, что симптом отрыжки проявлялся только у пациентов, с наличием первого генотипа данной бактерии - Ice A1/Ice A1.

Характеристика клинических проявлений КЗЗ в зависимости от вирулентных генотипов H. pylori

Таблица 1

№	Жалобы	Всего по КЗЗ (n=288)	H.pylori Ice A1/ IceA1 (n=188)	H.pylori Ice A2/ IceA2 (n=58)	H.pylori Ice A1/ IceA2 (n=42)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1	боли в эпигастрии	244 (84,7)	156 (64,0)	46 (18,8)	42 (17,2)
3	голодные боли	55 (19,0)	40 (72,7)	3 (5,5)	12 (21,8)
8	ночные боли	25 (8,7)	10 (40,0)	15 (60,0)	-
2	тошнота	179 (62,2)	128 (71,6)	28 (15,6)	23 (12,8)
4	изжога	130 (45,2)	79 (60,7)	22 (17,0)	29 (22,3)
5	снижение аппетита	165 (57,3)	110 (66,7)	16 (9,7)	39 (23,6)
6	ощущение тяжести после еды	161 (56,0))	81 (50,3)	80 (49,7)	-
7	отрыжка	54 (15,3)	54 (100,0)	-	-
8	метеоризм	51 (17,7)	33 (64,7)	18 (35,3)	-
9	нарушение стула	44 (15,3)	34 (77,3)	10 (22,7)	-
10	рвота	23 (8,0)	17 (74,0)	6 (26,0)	-
11	общая слабость	158 (55,0)	115 (72,8)	12 (7,6)	31 (19,6)
12	раздражительность	50 (17,4)	29 (58,0)	13 (26,0)	8 (16,0)
13	головные боли	10 (3,5)	5 (50,0)	2 (20,0)	3 (30,0)

А у пациентов имеющих бактерии со вторым генотипом - Ice A2/Ice A2 боли в эпигастрии регистрировались только в около 19% случаев; однако, характерной чертой данного генотипа явилось то, что симптом ночные боли имело место в наибольшем количестве по сравнения другими генотипическими вариантами бактерии – 60%, а ощущение тяжести после еды при наличии данного генотипа бактерии определялся у половины пациентов, остальные клинические проявления КЗЗ определялись в пределах 20% в среднем, но симптом отрыжки не выявлялся.

При наличии у пациента бактерий с генотипом Ice A1/Ice A2 наблюдались не все названные проявления КЗЗ, а лишь голодные боли и изжога в около 22% случаев, снижение аппетита в около 24% случаев и головные боли у 30% пациентов.

Таким образом, симптом боли в виде болей в эпигастрии, голодных и ночных болей, а также тошнота, снижение аппетита и общая слабость превалировали при наличии всех генотипов бактерии. Также клинические проявления КЗЗ в 8-10 раз меньшем количестве выявлялись у лиц с наличием бактерий с генотипом Ice A2/Ice A2 и Ice A1/Ice A2.

Современная фармакотерапия КЗЗ, где этиологическим фактором рассматриваются бактерии H.pylori, включает эрадикационную терапию, то есть способ уничтожения инфекции H.pylori, где препаратами первого ряда являются антибактериальные средства и ингибиторы протоновой помпы (ИПП) [7, 9, 22].

Наряду с вышеизложенными были изучены структура примененных лекарственных средств для фармакотерапии КЗЗ в зависимости от геотипов вирулентного гена Ice A инфекции H.pylori.

Препараты антибактериального действия в виде кларитромицина, амоксициллина, левофлоксацина, метронидазола, цефтриаксона и клоксациллина в наибольшем количестве – от 58% до 100% случаев применялись против бактерий H.pylori с генотипом Ice A1/Ice A1 (рис. 5), тогда как против остальных генотипов инфекции антибактериальные средства применялись в наименьшем количестве – до 28% или не применялись.

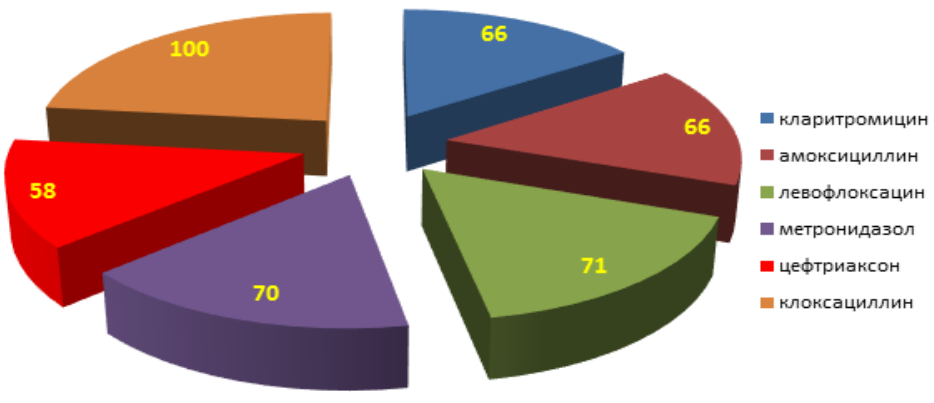


Рисунок 5. Частота применения антибактериальных средств при наличии генотипа Ice A1/Ice A1 бактерий H.pylori (%)

Наряду с антибактериальными лекарственными средствами фармакотерапия КЗЗ включает препараты из группы ИПП [6, 21], в качестве которых применялись препараты омепрозол, пантапрозол и лансопразол (рис. 6).

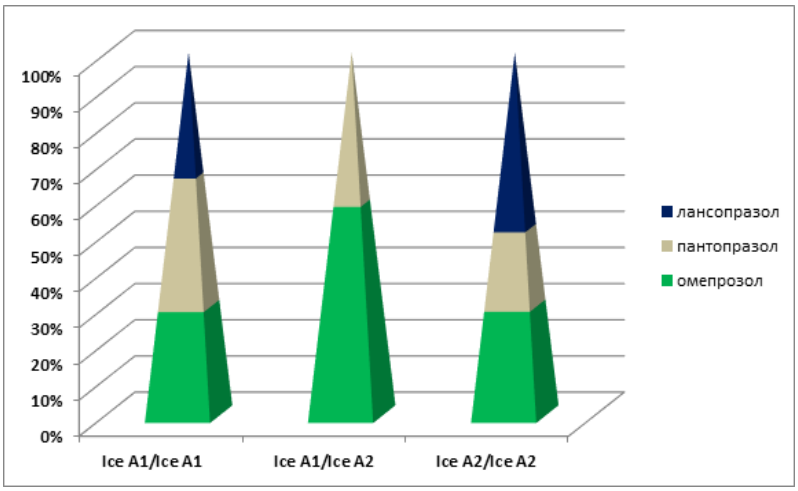


Рисунок 6. Взаимосвязь частоты применения ИПП с генотипами вирулентного гена Ice A бактерии H.pylori у пациентов с КЗЗ.

При изучениии взаимосвязи применяемости ИПП и генотипов микроорганизмов выявлено, что при наличии генотипа Ice A1/Ice A1 инфекции H.pylori около 71% пациентов с КЗЗ получали пантопразол, около 67% получали лансопразол и около 59% больных с КЗЗ получали омепрозол, тогда как при наличии остальных генотипических вариантов ИПП применялись в наименьшем количестве. Нужно отметить, что при наличии генотипа Ice A2/Ice A1 инфекции H.pylori ИПП лансопразол применялся в единичных случаях или не применялся.

Рузультаты эффективности эрадикационной терапии при КЗЗ были оценены уровнем обсемененности слизистой оболочки бактериями H.pylori до и после лечения – эрадикационной терапии. Как было указано выше, в основную группу были включены больные с лабораторным подтверждением наличия инфекции H.pylori.

После проведения стандартной эрадикационной терапии (таблица 2) обсемененность бактериями при ГЭРБ (n=88) составила 20,5% (18), где эрадикация составила 79,5% (70); при ХГ (n=100) уровень обсемененности после лечения была в пределах 28% (28), где излечимость составила 72% (72); а при ЯБ (n=100) после проведенной стандартной фармакотерапии обсемененность составила 33% (33), где эрадикация была достигнута в 67% (67) случаев. В целом по КЗЗ (n=288) после проведенной стандартной фармакотерапии уровень обсемененности у пациентов была в пределах 27,5% (79), тогда как эффективность эрадикации составила 72,5% (209).

Эффективность эрадикационной терапии у пациентов с КЗЗ

Таблица 2

Заболевания	Количество пациентов	Лабораторно отрицательный результат на H.pylori после лечения	Лабораторно положительный результат на H.pylori после лечения
		n (%)	n (%)
ГЭРБ	88	70 (79,5)	18 (20,5)
ХГ	100	72 (72,0)	28 (28,0)
ЯБ	100	67 (67,0)	33 (33,0)
КЗЗ	288	209 (72,5)	79 (27,5)

Нам было также интересно установить уровень обсемененности бактериями по генотипам первого - Ice A1/Ice A1, второго - Ice A2/Ice A2 и третьего - Ice A1/Ice A2 типа инфекции H.pylori (таблица 3).

Обсемененность генотипами бактерий H.pylori у больных с КЗЗ после эрадикации

Таблица 3

генотипы H.pylori	**n пациентов**	**обсемененность бактериями H.pylori**	
		n (%)	**(%)**
Ice A1/IceA1	188	48	25,5
Ice A2/IceA2	58	19	32,8
Ice A1/IceA2	42	12	28,6
КЗЗ	288	79	27,5

Было установлено, что основную часть при наличии хеликобактериоза у больных с КЗЗ составил генотип Ice A1/IceA1 - 65,3%, который после эрадикации снизился на 4 раза. Однако, генотип Ice A2/IceA2 хоть и составил 1/5 часть наличия бактерий у пациентов, но после эрадикации этот показатель снизился незначительно – на 3 раза, что

указывает на плохую подавляемость на эрадикацию инфекции с данным генотипом. Бактерии с генотипом Ice A1/IceA2 до проведения эрадикационной терапии составили 1/7 часть от общего количества бактерий, но после терапии обсемененность микроорганизмами с данным генотипом снизился на 3,5 раза.

Выводы

Таким образом, нужно отметить, что генотип Ice A1/Ice A1 вирулентного гена Ice A инфекции H.pylori чаще выявляется у больных с ГЭРБ и ЯБ. Можно предположить, что генотип Ice A1/Ice A1 бактерий H.pylori способствуют прогрессированию КЗЗ.

Нужно отметить, что все клинические проявления КЗЗ имеют генотипическую специфичность по генотипам бактерии, что выражается в интенсивности проявления симптомов заболеваний, где наиболее частым и активным генотипом оказался генотипический вариант Ice A1/Ice A1 вирулентного гена Ice A бактерии H.pylori, что не мало важно для понимания развития заболевания и тактики лечения КЗЗ.

Кроме того, эрадикационная терапия в наибольшем количестве проводилась у пациентов, с наличием генотипа Ice A1/Ice A1 бактерии H.pylori, что указывает на бурное клиническое течение КЗЗ у больных с хеликобактериозом. Нужно особо указать, что в выборке больных при проведении фармакотерапии в соответствии Маастрихтским рекомендациям, уровень достижения эрадикации составила 72,5%, тогда как она должна была составить минимум 80%; эрадикация было не достигнута у 27,5% больных, что указывает на малоэффективность фармакотерапии.

Нам думается, что выявление наличия генотипов инфекции H.pylori способствует наиболее оптимизировать лечение КЗЗ в виде персонификации фармакотерапии, для повышения эффективности и безопасности лечения.

Список литературы:

1. Барышникова Н. В., Суворов А. Н., Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П. Роль генетических особенностей Helicobacter pylori в патогенезе заболеваний органов пищеварения: от теории к практике // ЭиКГ. 2008. №6.
2. Габибов Р.С., Дадамов Р.А., Ахмедов Т.С. Проблемы распространения, патогенеза, диагностики и лечения хронического гастрита и язвенной болезни, ассоциированных с инфекцией Helicobacter pylori. Доказательная гастроэнтерология. 2017; 6 (4): 20 24. Gabibov RS, Dadamov RA, Akhmedov TS. The problems pertaining to the prevalence, pathogenesis, diagnostics, and treatment of chronic gastritis and ulcer disease associated with Helicobacter pylori infection. Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology. 2017; 6 (4): 20 24. (In Russ.).
3. Исаева Г.Ш., Валиева Р.И. Биологические свойства и вирулентность Helicobacter pylori // КМАХ. 2018. №1.
4. М.М.Каримов, Ж.А.Исмаилова, Г.Н.Собирова, З.З.Саатов. Распространенность хеликобактер ассоциированных заболеваний желудка в Узбекистане // Гепатология и гастроэнтерология. - №1. – 2018. С. 30-33.
5. Кличова Ф. К., Мавлянов И. Р., Мусаева Д. М. Influence of genes on pharmacotherapy of ulcer disease // Новый день в медицине. – 2020. – №. 2. – С. 147-150.
6. Максимов М. Л. и др. Общие вопросы клинической фармакологии и фармакотерапии. – 2020
7. Максимов М. Л. и др. Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия для практикующих врачей. – 2021
8. Мишкина Т.В., Александрова В.А., Суворов А.Н. Влияние различных генотипов H. pylori на клинико – эндоскопические и морфологические проявления хронических гастродуоденальных заболеваний у детей и подростков. Педиатрия 2007, 86,5:28-32.
9. Мусаева Д.М. Персонификация фармакотерапии – требование времени // ИСЧЛХ. 2022. №1.
10. Мусаева Д. М., Сагдуллаева Г. У. Helicobacter pylori и его значение в возникновении и течении заболеваний гастродуоденальной зоны //Integrative dentistry and maxillofacial surgery. – 2022. – Т. 1. – №. 2. – С. 69-74.
11. Мусаева Д. М., Очилова Г. С. Персонифицированная фармакотерапия хронического гастрита //Фармакология разных стран. – 2020. – С. 116-119.
12. Нижевич А.А., Ахмадеева Э.Н., Кучина Е.С., Туйгунов М.М., Сатаев В.У. Региональные генотипы Helicobacter pylori среди детей с гастродуоденальными заболеваниями в Республике Башкортостан // Медицинский вестник Юга России. 2013. №2.
13. Очилова Г. С. Генотип пациента–основной показатель для выбора эффективной и безопасной фармакотерапии хронического гастрита //Вестник науки и образования. – 2021. – №. 13-1 (116). – С. 99-104.
14. Файзуллина Р.А., Абдуллина Е. В. Факторы патогенности и вирулентности Helicobacter pylori и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологии // ПМ. 2011. №48.
15. Фадеенко Г. Д. Инфекция Helicobacter pylori: итоги 20-летнего изучения ее патогенности // Вестник ХНУ им. В.Н. Каразина. Серия Медицина.. 2004. №7 (614).
16. Kamilovich O. A. Features of the Relationship of the Carrier of Allelic-Genotype Variants of the Cyp2c19 Gene in Patients With Chronic Gastritis //Journal of Innovation, Creativity and Art. – 2022. – Т. 1. – С. 20-26.
17. Kusters J.G., Arnoud H.M. van Vliet, Kuipers E.J. Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection. Clin Microbiol Rev. 2006 July; 19(3): 449–490.
18. Tham K.T., Peek R.M.Jr., Atherton J. et al. Helicobacter pylori genotypes, host factors and gastric mucosal histopathology in peptic ulcer disease. Hum. Pathol. 2001,32,3:264-273.
19. Umit H., Tezel A., Bukavaz S., et al. The relationship between virulence factors of Helicobacter pylori and severity of gastritis in infected patients. Dig. Dis. Sci. 2009, 54(1):103-10.
20. Wong, G. L., Ma, A. J., Lau, L. H., Ching, J. Y., Chan, F. K.. 685- Machine Learning Model to Predict Recurrent Ulcer Bleeding in Patients with History of Helicobacter Pylori (H. Pylori)-Negative Idiopathic Gastroduodenal Ulcer Bleeding //Gastroenterology. – 2018. – Т. 154. – №. 6. – С. S-136.
21. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Risk of death among users of proton pump inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. BMJ Open. 2017July7;7(6):e015735.
22. Zhou B, Huang Y, Li H, et al. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. Osteoporos Int. 2016; 27: 339–347.