

ПЕРВИЧНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ *HELICOBACTER PYLORI* К АНТИБИОТИКАМ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Саблин О.А.¹, Михайлов Н.В.², Юрин М.В.¹, Ильчишина Т.А.¹, Кондрашин А.С.¹, Кобиашвили М.Г.¹, Михайлова И.А.¹, Сварваль А.В.³, Жибрун А.Б.³

¹ ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России

² ООО «Лаборатория иммунобиологических исследований»

³ НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера

Саблин Олег Александрович

E-mail: gastroleg@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В значительной степени прогноз эрадикационной терапии определяется резистентностью *Helicobacter pylori* к кларитромицину. В Санкт-Петербурге некоторые исследователи по результатам молекулярно-генетического метода выявляют критический уровень резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину, что существенно превышает уровень кларитромициновой резистентности в других регионах России. Нами проведено исследование оценки уровня резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину культуральным методом. Обследовано 49 пациентов с симптомами желудочной диспепсии, наличием эндоскопических признаков хронического гастрита и бактерий *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка, выявляемых быстрым уреазным тестом (*Biohit-test*, Финляндия). Одним из основных критериев включения пациентов в исследование было отсутствие предшествующего приема кларитромицина, амоксициллина, левофлоксацина, нифуратела, метронидазола или тинидазола. Антибиотикорезистентность выделенных штаммов *Helicobacter pylori* изучали с помощью дискодиффузионного метода. В ходе исследования выделено 26 штаммов *Helicobacter pylori*. Обнаружена низкая резистентность выделенных штаммов *Helicobacter pylori* к амоксициллину и кларитромицину (0 и 7,7%, соответственно). Наиболее высокая частота первичной резистентности *Helicobacter pylori* отмечена к метронидазолу — 69,2% и к левофлоксацину — 42,3%. Чувствительными к нифурателю оказались 65,4%, а к тинидазолу — 46,2% штаммов *Helicobacter pylori*. Таким образом, уровень первичной резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Санкт-Петербурге по данным культурального дискодиффузионного метода составил 7,7%, что позволяет использовать его в схемах эрадикации первой линии. Выявленные существенные различия в чувствительности *Helicobacter pylori* к препаратам одной фармакологической группы — метронидазолу и тинидазолу требуют дальнейших более широкомасштабных исследований.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*; антибиотикорезистентность; кларитромицин.



SUMMARY

Substantially the result of eradication therapy depends on the clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori*. Using the molecular-genetic method the clinically significant 40% rate of resistance to clarithromycin was reported in Saint-Petersburg, which is much higher than the rate in other regions of Russia. Nevertheless there is still no data of primary antibiotic resistance to *Helicobacter pylori* in Saint-Petersburg by using the cultural method. We studied the prevalence of clarithromycin resistance to *Helicobacter pylori* in Saint-Petersburg by means of disk diffusion method. Forty-nine dyspeptic *Helicobacter pylori*-positive patients with endoscopical features of chronic gastritis were enrolled. *Helicobacter pylori* examination was determined by the rapid urease test (*Biohit-test*, Finland). The main exclusion criteria was the prior use of clarithromycin, amoxicillin, levofloxacin, metronidazole, nifuratel or tinidazole. Susceptibility to antibiotics was determined by disk diffusion method. Twenty-six strains of *Helicobacter pylori* were identified. The highest resistance rate was for metronidazole (69.2%) and levofloxacin (42.3%), whereas only two isolates (7.7%) were resistant to clarithromycin and there was no observed resistance to amoxicillin (table). Among the isolates 65.4% were sensitive to nifuratel, 46.2% to tinidazole. Thus, according to disk diffusion method the prevalence of primary clarithromycin resistance in Saint-Petersburg is 7.7%, that allows using this antimicrobial in first-line therapy for *Helicobacter pylori* infection. The revealed essential distinctions in sensitivity of *Helicobacter pylori* to medicines of the same the pharmacological group: metronidazole and tinidazole needs further more large-scale researches.

Keywords: antibiotic resistance; clarithromycin; *Helicobacter pylori*.

Эффективность лечения кислотозависимых заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с бактерией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), зависит от многих причин. Существенному улучшению результатов лечения данной категории больных способствуют качественная и своевременная диагностика инфекции *H. pylori*, соблюдение стандартов лечения, антибиотикорезистентность бактерии, эффективная желудочная кислотосупрессия, приверженность пациентов лечению и множество других факторов.

В настоящее время описана резистентность *H. pylori* ко всем группам антибиотиков, которые используются в схемах противохеликобактерной терапии: производным нитроимидазола, макролидам, лактамам, тетрациклинам и нитрофуранам. В значительной степени прогноз эрадикационной терапии определяется резистентностью *H. pylori* к кларитромицину [1], так как именно данный препарат входит в состав наиболее эффективных схем терапии хеликобактериоза. Известно, что устойчивость *H. pylori* к кларитромицину является ключевым предиктором неэффективности эрадикационной терапии I линии, поэтому использование кларитромицина, согласно IV Маастрихтскому соглашению, имеет смысл только в том случае, если первичная устойчивость к этому антибиотику составляет менее 15–20%.

Развитие первичной резистентности бактерий к макролидам, как и к другим антибиотикам, зависит от частоты их применения, в основном при инфекционных и респираторных заболеваниях. Вторичная резистентность *H. pylori* к применяемым антибиотикам, как правило, обусловлена неадекватным лечением: заниженными дозами препаратов, применением неполных схем лечения, несоблюдением сроков лечения и кратности приема.

Для *H. pylori* также характерна фенотипическая (обратимая, негенетическая) устойчивость к антибиотикам. Она возникает в результате того, что определенная часть бактерий находится в период проведения антимикробной терапии в метаболически неактивном (кокковом) состоянии. Некоторые препараты (группа нитроимидазолов: метронидазол и тинидазол) являются пролекарствами, активируемыми в бактериальной стенке ее нитроредуктазами. Поэтому неразмножающиеся бактерии проявляют негенетическую резистентность к противомикробным лекарственным средствам, в результате чего часть микробной популяции сохраняется после завершения антимикробной терапии [2]. Фенотипическая резистентность к антибиотикам проявляется неэффективностью эрадикационной терапии, но без развития истинной стойкой резистентности к антибиотикам, что позволяет успешно применять те же самые антибиотики повторным курсом [3].

Всесудствие механизма развития фенотипической резистентности ее появление свидетельствует о слишком коротком сроке применения антибиотиков. В таких случаях эрадикации персистирующей популяции бактерий может способствовать увеличение длительности антибактериальной терапии, перекрывающей момент перехода от метаболически инертной фазы в активную фазу деления или выхода из коккового состояния. Именно поэтому по современным данным оказалось, что 10–14-дневный курс эрадикационной терапии более эффективен, чем 7-дневный.

Для оценки прогноза эрадикационной терапии существенное значение имеет индивидуальный антибактериальный анамнез пациента. Так, ретроспективное когортное исследование, проведенное в США, показало, что увеличение числа курсов

лечения макролидными антибиотиками неизбежно влечет за собой рост резистентности *H. pylori* к кларитромицину [4]. Неблагоприятное влияние предшествующего приема антибиотиков на эффективность эрадикационной терапии было продемонстрировано многими исследователями [5; 6].

При оценке резистентности *H. pylori* к антибактериальной терапии чрезвычайно важно учитывать возможность микроорганизмов формировать биопленки, способствующие невосприимчивости патогенов к антибиотикотерапии и защищающие их от иммунного ответа организма. Сами бактерии составляют 5–35% массы биопленки, остальная часть представлена межклеточным матриксом. Матрикс чаще всего представляет собой экзополисахарид. Резистентность микроорганизма в составе биопленки может возрастать в 10–1000 раз. Важно, что только кларитромицин наряду с прямым антибактериальным эффектом обладает способностью разрушать матрикс биопленок [7].

Одним из перспективных направлений преодоления резистентности *H. pylori* к кларитромицину является использование адекватной желудочной кислотосупрессии при эрадикационной терапии. М. Sugimoto и соавт. [8] установили, что эрадикация *H. pylori* оказывается эффективной независимо от чувствительности *H. pylori* к кларитромицину, если время с внутрижелудочным pH < 4,0 единицы составляет менее 10% от протяженности суток и среднесуточный pH в желудке превышает 6 единиц.

Стандартизированные методы определения чувствительности к антибиотикам подразделяются на методы серийных разведений (в агаре и бульоне, метод микроразведений), диффузионные (дискодиффузионный метод и метод E-тестов) и молекулярные методы.

Методы серийных разведений и E-тесты (определение минимальной ингибирующей концентрации с помощью градиентных полосок) позволяют получить количественную характеристику чувствительности микроорганизмов — МПК (минимальную подавляющую концентрацию) антибиотика в отношении данного возбудителя. При этом разведение в агаре — метод выбора для оценки чувствительности *H. pylori* к антибиотикам — «золотой стандарт» для идентификации чувствительных и резистентных бактерий. Определение резистентности E-тестом (*Etest*®, *AB Biodisk Ltd.*, Швеция) также, по данным большинства исследователей, доказало высокую клиническую эффективность.

Молекулярные методы, которые обнаруживают определенные изменения в геноме *H. pylori*, являются альтернативным подходом к оценке резистентности возбудителя [9]. Они, в свою очередь, подразделяются на тесты, основанные на амплификации 23S рРНК или гибридизации (FISH-анализ). В настоящее время описано более 20 мутаций, влияющих на резистентность *H. pylori* к кларитромицину. Оценивая чувствительность *H. pylori* к кларитромицину молекулярными методами, чрезвычайно важно помнить,

что не всегда существует прямая зависимость между выявленной мутацией, ответственной за резистентность к кларитромицину, и фенотипическим проявлением данной мутации [10; 11].

Культуральный дискодиффузионный метод определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам основан на регистрации диаметра зоны задержки роста микроорганизма вокруг бумажного диска с антибиотиком. В определенных пределах величина диаметра зоны подавления роста пропорциональна величине МПК, поэтому дискодиффузионный метод позволяет косвенно судить о ее величине. Дискодиффузионный метод является полуколичественным и позволяет подразделить все штаммы на три категории — чувствительные, умеренно резистентные и резистентные, но при регистрации и анализе диаметра зон задержки роста он в ряде случаев приближается к количественным методам. Оценка результатов проводится с использованием критериев, разработанных на основе корреляции значений диаметров зон подавления роста и МПК антибиотика [12].

В некоторых регионах стран Европы, Азии достигнут критический уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину. В Москве, по данным Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии [13], уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину в настоящее время составил 10,5%, а первичной резистентности — 5,3%. В 2011 году в Казани резистентность *H. pylori* к кларитромицину при выявлении мутации A2143G методом ПЦР составила 11,4% [14]. В Смоленске в 2009–2010 гг. частота резистентности бактерии *H. pylori* к макролидам составила 7,6% [15].

В то же время в Санкт-Петербурге некоторые исследователи по результатам молекулярно-генетического метода выявляют критический уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину у больных язвенной болезнью — 40% [16], что существенно превышает уровень кларитромициновой резистентности в других регионах России.

В этой связи в ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никитина» МЧС России совместно с НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (Санкт-Петербург) и ООО «Лаборатория иммунобиологических исследований» (Санкт-Петербург) проведено исследование оценки уровня резистентности *H. pylori* к кларитромицину культуральным методом, который считается референтным, с ним сравниваются результаты неинвазивных методов [17]. Его информативность максимальна, поскольку наличие колоний позволяет проводить дальнейшую идентификацию практически со всеми методами, включая секвенирование ключевых генов: *urease*, *vacA cytotoxin*, *cag PAI* [18].

Обследовано 49 пациентов (средний возраст $40,1 \pm 5,2$ года) с симптомами желудочной диспепсии, наличием эндоскопических признаков хронического гастрита и бактерий *H. pylori* в слизистой



оболочке желудка, выявляемых быстрым уреазным тестом (*Biohit-test*, Финляндия). Одним из основных критериев включения пациентов в исследование было отсутствие предшествующего приема кларитромицина, амоксициллина, левофлоксацина, нифуратела, метронидазола или тинидазола.

Бактериологическому исследованию подлежали биоптаты слизистой оболочки антрального отдела желудка, которые были взяты во время эндоскопии в асептических условиях. Биопсийный материал помещался в пробирку типа «Эппендорф» со стерильным 20%-ным раствором глюкозы и хранился до отправки в лабораторию при температуре +4 °С. Биоптат полностью погружался в раствор глюкозы, так как его прилипание к стенке пробирки могло привести к потере жизнеспособности бактерии. В течение 3–4 часов биопсийный материал доставлялся в лабораторию и немедленно подлежал обработке и посеву. В стерильную фарфоровую ступку со 100–200 мкл стерильного физиологического раствора переносили биоптат из пробирки с транспортной средой, тщательно растирали пестиком, распределяли полученный гомогенат по чашкам Петри и втирали шпателем в агар. Остатки биоптата переносили в пробирку с реактивом для определения уреазной активности. Посевы исследуемого материала и культивирование искомым микроорганизмов осуществлялись в соответствии с методикой А.Б. Жебуруна и соавт. [19].

В качестве основы питательной среды для выделения и культивирования *H. pylori* использовался колумбийский агар, в который добавлялись 5–7%-ная дефибринированная лошадиная кровь и раствор *IsoVitalex* в концентрации 1%. При этом каждый образец биопсии высевался параллельно на две чашки Петри: одну — не содержащую следующие антибиотики, и вторую — содержащую антибиотики в следующих концентрациях: ванкомицин — 6 мкг/мл, триметоприм — 2 мкг/мл и амфотерицин В — 2–10 мкг/мл.

Инкубация посевов осуществлялась в микроаэрофильных условиях при содержании кислорода около 5%. Для этих целей использовались анаэроостаты системы *GasPac 100*. Для создания в анаэроостате микроаэрофильных условий использовались газогенерирующие пакеты типа *GasPak (BBL CampyPak Plus Microaerophilic System envelopes with Palladium Catalyst)*. После загрузки анаэроостаты размещались в термостате при температуре 37 °С, оптимальной для роста *H. pylori*. Сроки формирования колоний при первичном высеве составляли 5–7 суток. На кровяной питательной среде на 5–7-е сутки колонии *H. pylori*, полученные в результате первичного посева биопсийного материала, использовали для приготовления мазков и окраски их по Граму, постановки уреазного, оксидазного и каталазного тестов.

Решение вопроса о принадлежности выделенной культуры к роду *Helicobacter* выносили на основе характерной морфологии колоний бактерий,

способности полученной культуры к продукции уреазы, каталазы и оксидазы, а также по соответствующим морфологическим признакам чистой культуры микроорганизмов в мазке, окрашенном по Граму. В случаях, когда морфология выделенных колоний и результаты окрашивания мазков по Граму не вызывали сомнений, для решения вопроса о принадлежности выделенной культуры к *H. pylori* ограничивались постановкой уреазного теста.

Антибиотикорезистентность выделенных штаммов *H. pylori* изучали по методике, описанной в методических указаниях МУК 4.2.1890–04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [20]. Исследование проводили с помощью дискодиффузионного метода, основанного, как указывалось выше, на регистрации диаметра зон задержки роста чистой культуры микроорганизмов вокруг бумажного диска с антибиотиком. Использовали инокулюм, соответствующий по плотности 0,5 по стандарту МакФарланда, содержащий примерно $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл. Биологический материал в объеме 1 мл наносили пипеткой на поверхность чашки Петри с селективной средой и равномерно распределяли по поверхности шпателем. Сразу после инокуляции на поверхность питательной среды наносили диски с метронидазолом, кларитромицином, амоксициллином, левофлоксацином, нифурателом, тинидазолом. Чашки Петри помещали в анаэроостат и инкубировали при температуре 37 °С в течение 72 часов. После окончания инкубации отмечали диаметр зон полного подавления роста микробов. Контроль чистоты роста культуры оценивали по посеву на чашку Петри с селективной кровяной средой. По результатам теста штаммы *H. pylori* подразделяли на три группы: чувствительные, слабочувствительные и устойчивые.

В ходе исследования выделено 26 штаммов *H. pylori* у 53% обследованных. Частота выделения штаммов *H. pylori* была относительно невелика, что может быть связано не только с определенной сложностью процесса культивирования искомым микроорганизмов, но и с очаговым расположением возбудителя в слизистой оболочке желудка.

Результаты, полученные при исследовании чувствительности выделенных штаммов *H. pylori* к антимикробным препаратам, представлены в таблице.

Обнаружена высокая чувствительность выделенных штаммов *H. pylori* к кларитромицину и амоксициллину (93,3 и 100% соответственно). Первичную резистентность к кларитромицину имели 7,7% изученных штаммов *H. pylori*, к амоксициллину она не определялась, но 19,2% штаммов были охарактеризованы как слабочувствительные.

Наиболее высокая частота первичной резистентности *H. pylori* отмечена к метронидазолу — 69,2% и к левофлоксацину — 42,3%. Чувствительными

**ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ВЫДЕЛЕННЫХ БАКТЕРИЙ *H. PYLORI*
 К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ У БОЛЬНЫХ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ**

Чувствительность <i>H. pylori</i> к антибиотикам	n (%) (S-чувств./R-резист.)		
	S	S/R	R
Амоксициллин	21 (80,8%)	5 (19,2%)	0
Кларитромицин	21 (80,8%)	3 (11,5%)	2 (7,7%)
Левифлоксацин	4 (15,4%)	11 (42,3%)	11 (42,3%)
Нифурател	17 (65,4%)	6 (23,1%)	3 (11,5%)
Метронидазол	1 (3,9%)	7 (26,9%)	18 (69,2%)
Тинидазол	12 (46,2%)	8 (30,8%)	6 (23,1%)

к нифурателу оказались 88,5%, а к тинидазолу — 76,9% штаммов *H. pylori*.

Сочетанная резистентность бактерий *H. pylori* к трем антибиотикам была выявлена в 12% случаев, к двум антибиотикам — в 38% случаев.

Полученные данные сопоставимы с частотой выявления первичной резистентности у бактерий *H. pylori* к антибиотикам, используемым в схемах эрадикации (кларитромицину, амоксициллину и метронидазолу) в других регионах России.

В процессе исследования получены существенные различия в результатах чувствительности *H. pylori* к нитроимидазолам — препаратам, которые имеют универсальный для всего класса механизм действия с возможностью развития перекрестной резистентности. Так, резистентность к метронидазолу выявлялась в 69,2%, в то время как к тинидазолу — в 23,1%.

Исследования показывают, что существующая перекрестная резистентность между нитроимидазолами является неполной, что приводит к различиям показателей эрадикации тинидазолом и метронидазолом у резистентных штаммов. Так, в работе W.D. Nager [21] описано 3 случая успешного лечения тинидазолом метронидазол-резистентных штаммов. А в более ранней работе P. Moayyedi [22] использовалась схема омепразол (20 мг/сут.) + кларитромицин (500 мг/сут.) + тинидазол (1000 мг/сут.) в группах пациентов с метронидазол-чувствительными и резистентными штаммами. Эрадикация была достигнута в 90 и 93% случаев соответственно. Однако авторы связали полученные результаты с низкой чувствительностью дискодиффузионного метода при оценке резистентности к нитроимидазолам, а не с высокой эффективностью тинидазола.

Встречаются исследования о возможности эрадикации *H. pylori* тинидазолом метронидазол-резистентных штаммов бактерии. В работе E.M. Narcisi и соавт. [23] эрадикация была зафиксирована в 25% случаев. А в исследовании J.D. Sobel [24] было продемонстрировано, что назначение высоких доз тинидазола с метронидазол-устойчивым трихомониазом является эффективным более чем у 90% пациенток,

даже если до этого женщинам безуспешно назначался метронидазол в высоких дозах. Авторы сделали вывод о возможности преодоления тинидазолом резистентности трихомонад к метронидазолу, несмотря на то что эти препараты относятся к одной группе. Трихомониаз — наиболее удобная модель для оценки чувствительности бактерии к препарату, так как при данной патологии проводится монотерапия нитроимидазолами.

При принятии решения о возможности приема нитроимидазолов следует учитывать описанную в литературе так называемую ложную резистентность к нитроимидазолам, связанную с присутствием в микробиоценозе микроорганизмов, которые способны захватывать нитрогруппу и таким образом снижать активность метронидазола [25].

Вероятно, наличие неполной перекрестной резистентности в определенной степени объясняет различия в чувствительности *H. pylori* к препаратам одной фармакологической группы: метронидазолу и тинидазолу. В то же время выявленные различия оказались неожиданно существенными, что, возможно, обусловлено методическими ограничениями дискодиффузионного метода и, безусловно, требует дальнейших более широкомасштабных исследований.

Таким образом, уровень первичной резистентности *H. pylori* к кларитромицину у больных с симптомами желудочной диспепсией в Санкт-Петербурге по данным дискодиффузионного метода составил 7,7% и не превысил критический уровень 15–20%.

Стандартную тройную эрадикационную терапию I линии, включающую ингибитор протонной помпы + кларитромицин + амоксициллин (но не метронидазол), в том числе и последовательную терапию (5 дней: ингибитор протонной помпы + амоксициллин, затем 5 дней: ингибитор протонной помпы + кларитромицин + тинидазол), актуально рассматривать в качестве основных схем лечения *H. pylori*. Использование произвольных схем лечения хеликобактериоза в качестве терапии I линии чревато низкой эффективностью лечения,



разочарованием врачей в эрадикационной терапии, ростом резистентных форм *H. pylori* и других бактерий. При этом отсутствие широких популяционных исследований в России по выявлению резистентности *H. pylori* к антибиотикам позволяет в большинстве случаев практикующим специалистам «списать» неэффективность эрадикационной терапии

на антибиотикорезистентность, оставляя без критического внимания другие важные аспекты лечения, такие как его комплаентность, эффективность желудочной кислотосупрессии, которые также в значительной мере определяют успех антихеликобактерного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Lee J., Shin J., Roe I. et al. Impact of clarithromycin resistance on eradication of *Helicobacter pylori* in infected adults // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 4. — P. 1600–1603.
- Connolly L. Why is long-term therapy required to cure tuberculosis? // PLoS. Med. — 2007. — Vol. 4. — P. 120.
- Богун Л.В. Инфекция *Helicobacter pylori*: вопросы резистентности и современные подходы к эрадикационной терапии // Новости фармации и медицины. — 2011. — № 8. — С. 362.
- McMahon B., Hennessy T., Bensler J. et al. The relationship among previous antimicrobial use, antimicrobial resistance, and treatment outcomes for *Helicobacter pylori* infections // Consilium Medicum. — 2003. — Vol. 6. — P. 463–469.
- Silva F., Zaterka S., Eisig J. et al. Factors affecting *Helicobacter pylori* eradication using a seven-day triple therapy with a proton pump inhibitor, tinidazole and clarithromycin, in Brazilian patients with peptic ulcer // Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo. — 2001. — Vol. 56. — P. 11–16.
- Koivisto T., Rautelin H., Voutilainen M. et al. First-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* in primary health care based on antibiotic resistance: results of three eradication regimens // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 21, № 6. — P. 773–782.
- Stark R., Gerwig G., Pitman R. et al. // Letters in Applied Microbiology. — 1999. — Vol. 2. — P. 121–126.
- Sugimoto M., Furuta T., Shirai N. et al. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy // Helicobacter. — 2007. — Vol. 12, № 4. — P. 317–323.
- Graham D., Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 5. — P. 321–331.
- Moder K., Layer F., König W., König B. Rapid screening of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* by pyrosequencing // J. Med. Microbiol. — 2007. — Vol. 56. — P. 1370–1376.
- Noguchi N., Rimbara E., Kato A. Detection of mixed clarithromycin-resistant and -susceptible *Helicobacter pylori* using nested PCR and direct sequencing of DNA extracted from faeces // J. Med. Microbiol. — 2007. — Vol. 9. — P. 1174–1180.
- Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. — Смоленск: Русич, 1998. — 304 с.
- Lazebnik L.B., Bordin D.S., Belousova N.L. et al. Frequency of site-specific mutations in the 23S rRNA gene of *Helicobacter pylori* in Moscow // Helicobacter. — 2011. — Vol. 16. — P. 121.
- Abuzarova E.R., Abdulkhakov R.A., Chernov V.M. et al. Prevalence of A2143G, A2142G and T2717C mutations of *H. pylori*-23S rRNA in Kazan (Russia) // Helicobacter. — 2011. — Vol. 16. — P. 119.
- Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.П. и др. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2011. — № 5. — С. 37–42.
- Baryshnikova N.V., Uspenskiy Y.P., Suvorova M.A., Suvorov A.N. *Helicobacter pylori* resistance to Clarithromycin in duodenal ulcer patients in Saint-Petersburg // Helicobacter. — 2011. — Vol. 16. — P. 121.
- Megraud F., Lehours P. Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing // Clin. Microbiol. Rev. — 2007. — Vol. 20. — P. 280–322.
- Кишук А.А. Современные методы диагностики и оценки лечения инфекции *Helicobacter pylori* // Лаб. мед. — 2000. — № 3. — С. 37–44.
- Жебрун А.Б., Александрова В.А., Гончарова Л.Б., Ткаченко Е.И. Диагностика, профилактика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*-инфекцией. — СПб., 2002. — 44 с.
- Методические указания МУК 4.2.1890–04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» // Клин. микробиол., антимикроб. химиотерапия. — 2004. — № 4. — С. 306–357.
- Hager W.D. Treatment of metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* with tinidazole: case reports of three patients // Sex Transm. Dis. — 2004. — Vol. 31. — P. 343–345.
- Moayyedi P., Ragunathan P.L., Mapstone N. et al. Relevance of antibiotic sensitivities in predicting failure of omeprazole, clarithromycin, and tinidazole to eradicate *Helicobacter pylori* // Gastroenterol — 1998. — Vol. 33. — P. 62–65.
- Narcisi E.M., Secor W.E. In vitro effect of tinidazole and furazolidone on metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40. — P. 1121–1125.
- Sobel J.D., Nyirjesy P., Brown W. Tinidazole therapy for metronidazole-resistant vaginal trichomoniasis // Clin. Infect. Dis — 2001. — Vol. 33. — P. 1341–1346.
- Гомберг М.А., Плахова К.И. О терапии трихомониаза и бактериального вагиноза // Вестн. дерматол. и венерол. — 2006. — № 1. — С. 60–63.