

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ *HELICOBACTER PYLORI* К КЛАРИТРОМИЦИНУ В КАЗАНИ

Абдулхаков Р.А.¹, Абузарова Э.Р.⁴, Абдулхаков С.Р.¹, Сафин А.Г.², Сайфутдинов И.М.³, Чернов В.М.⁴,
Чернова О.А.⁴

- ¹ Казанский государственный медицинский университет
- ² Республиканская клиническая больница № 2, Казань
- ³ Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань
- ⁴ Казанский институт биохимии и биофизики Казанского научного центра РАН

Абдулхаков Рустам Аббасович
E-mail: rustemabdul@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Целью исследования было изучение частоты встречаемости штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину, в Казани.

Материалы и методы. Забор биопсийного материала из антрального отдела желудка осуществлялся во время проведения ФГДС у 104 пациентов. Наличие *H. pylori* подтверждали цитологическим методом, быстрым уреазным тестом и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Для проведения анализа из полученных биоптатов слизистой оболочки желудка проводили выделение ДНК с помощью набора для выделения «ДНК-сорб А» («АмплиСенс», Россия). Выявление *H. pylori* проводили посредством ПЦР с помощью коммерческого набора «Хеликопол II» (НПФ «Литех», Москва) с использованием специфичных праймеров на нуклеотидную последовательность гена *ureC*. Для выявления мутаций A2142G, A2143G и T2717C в гене 23S рРНК *H. pylori*, приводящих к резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину, использовали метод ПЦР в сочетании с рестрикционным анализом. Анализ продуктов ПЦР и рестрикции проводили в 2%-ном агарозном геле с бромистым этидием.

Результаты. *H. pylori* методом ПЦР был выявлен в 70 из 104 образцов. В дальнейшее исследование были включены 62 образца, в 8 из которых (12,9%) обнаружена мутация A2143G, обуславливающая резистентность *H. pylori* к кларитромицину. Мутации A2142G и T2717C не были выявлены ни в одном случае.

Заключение. Выявленные в Казани показатели резистентности допускают возможность использования стандартной тройной терапии, включающей ингибитор протонного насоса, кларитромицин и амоксициллин, в качестве терапии первой линии.

Ключевые слова: резистентность к кларитромицину; *H. pylori*; мутации A2142G; A2143G и T2717C; 23S рРНК

SUMMARY

The aim of the research was to reveal the frequency of occurrence of clarithromycin-resistant *H. pylori* strains in Kazan.

Materials and methods. Gastric biopsies were obtained from the antral part of the stomach of 104 patients. The presence of *H. pylori* was confirmed using cytology, rapid urease test and polymerase chain reaction (PCR). DNA extraction was carried out using the "DNA-Sorb A" kit (Amplisens, Russia). Detection of *H. pylori* was performed by PCR using the "Helicopol II" kit ("Lytech", Moscow). For the detection of A2142G, A2143G and T2717C mutations in the 23S rRNA gene of *H. pylori*, responsible for the clarythromycin resistance, PCR — RFLP method was performed. The PCR and restriction products were analyzed by electrophoresis using 2% agarose and stained with ethidium bromide.

Results. *H. pylori* was detected in 70 out of 104 samples, 62 of them were taken for further evaluation. It was shown that in 8 of 62 (12.9%) *H. pylori* isolates had the A2143G mutation responsible for the *H. pylori* clarithromycin resistance. None of *H. pylori* isolates had either A2142G or T2717C mutations.

Conclusion: These results enable us to use the standard triple therapy with proton pump inhibitor, clarythromycin and amoxicillin as a first line eradication therapy in Kazan.

Keywords: resistance to clarythromycin; *H. pylori*; A2142G; A2143G and T2717C mutations; 23S rRNA.



В исследованиях конца XX — начала XXI веков эффективность эрадикационной терапии при использовании схем первой линии превышала 90%. Однако в последние годы отмечается неуклонное снижение эффективности эрадикации *H. pylori* до 70% при применении стандартной терапии первой линии, а в некоторых странах — до 60% [1]. Одной из основных причин снижения эффективности эрадикационной терапии является резистентность *H. pylori* к используемым препаратам, в первую очередь к кларитромицину [2].

К базисным препаратам, используемым в схемах антихеликобактерной терапии, резистентность у *H. pylori* либо не развивается (например, к препаратам висмута), либо они (например, ингибиторы протонной помпы) в принципе практически не оказывают влияния на сам микроорганизм, а лишь создают условия для действия антибиотиков [3]. Для результата лечения большее значение имеет устойчивость *H. pylori* к антибиотикам, которые входят в схемы эрадикации.

Исследования, проведенные *in vitro*, показали наличие у *H. pylori* природной резистентности к нескольким антибактериальным препаратам: триметоприму, ванкомицину, полимиксину В, налидиксовой кислоте и сульфаниламидам [4]. В настоящее время эти препараты применяются в микробиологии при создании транспортных и селективных сред для культивирования *H. pylori*. Кроме природной, существует приобретенная (первичная и вторичная) резистентность. Первичная резистентность возникает как приспособительная реакция микроорганизма на неблагоприятные условия внешней среды, возникшие в связи с приемом антибактериальных препаратов, не связанным с эрадикацией *H. pylori*. Вторичная резистентность возникает после неудачной эрадикационной терапии. Среди причин возникновения приобретенной резистентности наибольшее значение имеют бесконтрольное применение антибиотиков и неадекватно проведенная эрадикационная терапия. Под неадекватностью нужно понимать применение антибактериальных препаратов, не рекомендованных для эрадикации *H. pylori*, низкие дозы антибиотиков и неоправданно короткие курсы лечения.

В литературе описана приобретенная резистентность *H. pylori* к нескольким группам антибактериальных препаратов: нитроимидазолам, макролидам, фторхинолонам, производным рифампицина, тетрациклину и фуразолидону, причем наиболее часто встречается резистентность к производным нитроимидазола и макролидам. Клиническое значение резистентности *H. pylori* к производным нитроимидазола (метронидазол) и макролидам (кларитромицин) было продемонстрировано еще в 1990-х годах. При этом было показано, что резистентность *H. pylori* к антибиотикам снижает эффективность любой тройной терапии в среднем на 15–30% [5].

Во многих странах ведется динамическое наблюдение за ростом уровня резистентности *H. pylori*

к антибактериальным препаратам, входящим в схемы противохеликобактерной терапии, и предпринимаются меры для предотвращения этого роста. Для этого на ранних стадиях выявляются неблагоприятные тенденции и разрабатываются меры, направленные на «продление жизни» существующих препаратов. Важность проблемы резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам нашла отражение и в принятых IV Маастрихтских рекомендациях, которые выделили различные варианты эрадикационной терапии для регионов с высокой (более 15–20%) и низкой (менее 15–20%) распространенностью штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину [6].

Приобретенная резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам, как правило, является следствием мутации. В случае резистентности к кларитромицину речь идет о трех точечных мутациях, которые могут произойти в двух нуклеотидных позициях: 2142 (A2142G и A2142C) и 2143 (A2143G) в петле пептидилтрансферазы гена 23S rRNA; эти мутации приводят к конформационным изменениям, ведущим к уменьшению связывания препарата с мишенью [7]. Мутации возникают спонтанно, не оказывают влияния на свойства бактерии и поэтому могут сохраняться в течение многих поколений. Более того, поскольку возникновение таких мутаций присуще всем макролидам, растущая резистентность наблюдается в отношении всех представителей этого класса препаратов [8].

Как правило, доля штаммов *H. pylori* с мутациями, обуславливающими резистентность, в популяции невелика. Однако назначение макролидов по любому показанию приводит к селекции содержащих мутации штаммов, которые таким образом становятся преобладающими в популяции *H. pylori* [7]. При наличии резистентного к кларитромицину штамма *H. pylori* и использовании стандартной тройной терапии первой линии единственным антибиотиком, действующим на микроорганизм, оказывается амоксициллин (или метронидазол).

Кларитромицин был предложен для лечения инфекции *H. pylori* в начале 1990-х годов. Хотя ни в одной из рекомендаций не предлагалось его использование в качестве монотерапии, попытки назначения кларитромицина как единственного антибиотика в схемах эрадикации привели к появлению резистентных штаммов *H. pylori* [9]. Во второй половине 90-х годов наметились тенденции к быстрому росту числа таких штаммов. Если в некоторых странах Западной Европы резистентность к кларитромицину у нелеченых больных составляла всего 0–2% и не влияла на показатели эрадикации, то во многих странах Европы она достигала 8–15% и более, а в Азии и некоторых странах Европы число резистентных штаммов достигало 60% [10].

В США число штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину, выросло с 4% в 1993–1994 годы до 12,6% к 1995–1996 годам, в том числе в результате увеличения числа больных с неэффективно проведенной эрадикационной терапией. За этот же период значительно (до 25%) увеличилась вторичная резистентность к кларитромицину [11].

Исследования, проведенные в разных странах, показали, что к началу XXI века средний уровень резистентности к кларитромицину в мире составлял 9,8% с колебаниями от 4,2% в странах Северной Европы до 18,4% на юге Европы [12].

В отличие от стран Европы в России в середине 90-х годов штаммов *H. pylori*, резистентных к этому антибактериальному препарату, выявлено не было. Относительный прирост штаммов *H. pylori*, первично резистентных к кларитромицину, среди взрослой популяции за первый год наблюдения (1996 г.) составил 8%, за второй год — 6,4%, за третий год — 2,7%. Таким образом, в 1998 году в России уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину превысил средневропейский и составил 14,4%. В 1999 году среди взрослой популяции в России уровень первичной резистентности *H. pylori* к кларитромицину достиг 17% [13].

В 2000 году наметилась тенденция к снижению уровня резистентности *H. pylori* к кларитромицину в России (16,6%), которая продолжилась и в 2001 году (13,8%). Это может быть объяснено последствиями общеэкономического кризиса, который привел к увеличению стоимости и так недешевого кларитромицина, что, в свою очередь, привело к удорожанию схем противохеликобактерной терапии, включающих кларитромицин, и ограничению его использования в виде монотерапии для лечения других инфекций. Однако, несмотря на тенденцию к снижению, в 2005 году в Москве был зафиксирован уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину, достигший 19,3% [13].

Надо отметить, что эти тенденции могут не отражать истинного положения вещей в целом по России, поскольку уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину существенно отличается в разных регионах. Так, например, в это же время в Хакасии не было выявлено штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину [14]. Резистентность к кларитромицину в С.-Петербурге с 1999 по 2002 год сохранялась на одном уровне и составляла 15% [15]. По данным других авторов [16], в период 2006–2008 гг. в С.-Петербурге выявлялось уже 66% штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину.

В последнее десятилетие отмечается неуклонный рост числа резистентных к кларитромицину штаммов *H. pylori*, что связано, по всей вероятности, с широким применением этого антибиотика для лечения респираторных инфекций. В одном из исследований, проведенном в Италии, показано, что за период с 1990 по 2005 год показатели резистентности *H. pylori* к кларитромицину увеличились в этой стране вдвое, с 10,2 до 21,3%, с преобладанием

мутации A2143 [17]. Аналогичный феномен был обнаружен и в Англии, где резистентность к кларитромицину выросла до 57% с 2002 по 2006 год [18]. Существенный рост первичной резистентности к кларитромицину отмечен также в Италии, Японии, Китае и Корее [19; 20].

В крупном европейском мультицентровом исследовании, проводившемся в 18 странах Европы с апреля 2008-го по июнь 2009 года, показатели резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам составили во взрослой популяции: 17,5% — к кларитромицину, 14,1% — к левофлоксацину и 34,9% — к метронидазолу и были значительно выше в случае кларитромицина и левофлоксацина в Западной, Центральной и Южной Европе (> 20%) по сравнению со странами Северной Европы (< 10%). Таким образом, в большинстве стран Европы распространенность штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину, уже достигла 20% и более [21], именно это является причиной снижающейся эффективности проводимой эрадикационной терапии.

Метаанализ исследований, проведенный Fischbach и соавт. [22], показал, что эффективность эрадикационной терапии снижается до 66,2% (95% ДИ 58,2–74,2) в случае штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину. По данным других исследований, показатели эрадикации при использовании стандартной тройной терапии снижаются с 87,8% в случае кларитромицин-чувствительных штаммов до 18,3% при применении той же схемы у пациентов с кларитромицин-резистентными штаммами *H. pylori* [23]. При использовании тройной терапии, включающей ИПП, метронидазол и кларитромицин, эрадикация может быть достигнута у 97% пациентов в случае чувствительности *H. pylori* к обоим антибиотикам, тогда как при резистентности *H. pylori* к кларитромицину эффективность эрадикации снижается до 50%, к метронидазолу — до 72,6%, к обоим антибиотикам — практически до нуля. Таким образом, устойчивость к кларитромицину приводит в любом сочетании к существенному снижению эффективности терапии [24].

Поскольку резистентность к макролидам связана с хромосомными мутациями, которые, по сути, являются необратимыми, то рост числа резистентных штаммов *H. pylori* происходит постоянно и связан с широким использованием этих антибиотиков в эрадикационных схемах и лечении других, не ассоциированных с *H. pylori*, заболеваний, в первую очередь респираторных инфекций [12]. Аналогичная ситуация уже сложилась в ряде стран и применительно к левофлоксацину; это ограничивает возможности эмпирического назначения левофлоксацина в качестве резервного препарата схем эрадикации. Установлена четкая связь между амбулаторным приемом фторхинолонов и резистентностью к левофлоксацину ($p = 0,0013$), а также приемом пролонгированных макролидов и резистентностью к кларитромицину ($p = 0,036$) [21]. Именно поэтому в ряде стран Северной Европы, где применение

Таблица 1

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ПРАЙМЕРЫ И ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ НУКЛЕОТИДОВ	
Название праймера	Последовательность нуклеотидов
Hp1	(CCACAGCGATGTGGTCTCAG)
Hp2	(TGTGTAGCTACCCAGCGATGCTC)
Hp4	(GTCGGTTAAATACCGACCTG)

антибактериальных препаратов ограничено, показатели резистентности *H. pylori* к кларитромицину существенно ниже [25].

В связи с высокой резистентностью эмпирический подход к назначению стандартной трехкомпонентной терапии, включающей кларитромицин, в большинстве стран Европы становится неприемлемым. Выяснение факта предшествующего приема соответствующих антибиотиков является необходимым и простым способом, позволяющим предположить наличие резистентности *H. pylori* к фторхинолонам или макролидам [21]. Показано, что предшествующий прием кларитромицина связан с повышенным риском развития устойчивости *H. pylori* к этому антибактериальному препарату с относительным риском 1,5 [26].

Необходимость и целесообразность определения чувствительности *H. pylori* к кларитромицину обусловлена тем, что даже в странах с уровнем резистентности к кларитромицину в популяции, достигающим 25–30%, у большинства пациентов стандартная тройная терапия может оказаться эффективной [25]. В группе пациентов с предшествующим лечению определением чувствительности *H. pylori* к кларитромицину эффективность 10-дневной схемы эрадикации с использованием стандартной тройной терапии составила 88% против 49% в группе лечения без определения чувствительности [27].

Наиболее распространенные методы определения чувствительности микроорганизма к антибактериальным препаратам включают бактериологические, постановка которых занимает несколько дней, и методы молекулярного анализа (стандартная полимеразная цепная реакция (ПЦР) и ПЦР в реальном времени), являющиеся более затратными, однако позволяющие получить результат в короткие сроки.

Целью исследования было изучение частоты встречаемости штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину, в Казани.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Забор биопсийного материала из антрального отдела желудка осуществлялся во время проведения ФГДС у 104 пациентов, направленных на эту процедуру в связи с подозрением на какое-либо заболевание гастродуоденальной области.

Наличие *H. pylori* подтверждали цитологическим методом, быстрым уреазным тестом и методом ПЦР. Для проведения анализа из полученных биоптатов слизистой оболочки желудка проводили выделение ДНК с помощью набора для выделения «ДНК-сорб А» («АмплиСенс», Россия) согласно инструкции производителя.

Выявление *H. pylori* проводили посредством ПЦР с помощью коммерческого набора «Хеликопол II» (НПФ «Литех», Москва) с использованием специфичных праймеров на нуклеотидную последовательность гена *ureC* согласно инструкции изготовителя. Амплификацию проводили в приборе «Терцик» («ДНК-технология», Россия). Результаты документировали с помощью видеосистемы для регистрации гелей *DNA Analyzer* (НПФ «Литех», Москва).

Продукты амплификации разделяли методом горизонтального электрофореза в 2%-ном агарозном геле в трис-ацетатной буферной системе. Наличие ампликона размером 492 п.н.о. свидетельствовало о присутствии в тестируемой пробе ДНК *H. pylori*. Такие образцы использовали для дальнейшего анализа.

Пробы ДНК от пациентов были использованы для двухраундовой «полугнездовой» ПЦР с праймерами, амплифицирующими участок гена 23S рРНК, в котором возникают мутации, приводящие к устойчивости *H. pylori* к кларитромицину.

Выделенные образцы ДНК в объеме 5 мкл использовались в качестве матрицы для проведения ПЦР. Состав ПЦР смеси был следующим: буфер, содержащий 67 мМ Трис-НСl (рН 8,3), 17 мМ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 2,5 мМ MgCl_2 , 0,1% Tween-20, 0,12 мкг БСА, 8% глицерола, 200 мкМ каждого дезокситрифосфата, 15 пмоль каждого праймера и 2,5 U Taq ДНК-полимеразы («Хеликон», Россия). Первичная ПЦР проводилась в объеме 25 мкл с праймерами Hp1 и Hp2 (табл. 1). Амплификация проводилась в приборе «Терцик» («ДНК-технология», Россия) по следующей программе: первичная денатурация при 94 °С — 2 минуты, последующая амплификация в течение 30 циклов при 94 °С — 30 секунд, 60 °С — 30 секунд, 72 °С — 40 секунд и стадия пост-синтеза 72 °С — 10 минут. Вторичная ПЦР была выполнена с праймерами Hp4 и Hp2 (табл. 1) в объеме 50 мкл, где в качестве матрицы использовали 2 мкл амплификата из первичной ПЦР [28]. Реакцию проводили при тех же условиях.

Таблица 2

РАЗМЕР РЕСТРИКЦИОННЫХ ФРАГМЕНТОВ ПРИ НАЛИЧИИ И ОТСУТСТВИИ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ 23S рРНК			
Эндонуклеаза рестрикции	Выявляемая мутация	Нет мутации	Есть мутация
MboII	A2142G	782	669, 113
BsaI	A2143G	782	668, 114
HhaI	T2717C	614, 168	514, 168, 100

Анализ продуктов ПЦР проводили с помощью гель-электрофореза в 2%-ном агарозном геле с бромистым этидием в трис-ацетатной буферной системе. Продукт первичной амплификации имел размер 992 п.н., вторичной — 782 п.н.

Рестрикционный анализ продуктов вторичной ПЦР проводили в 20 мкл конечного объема с 10 мкл ПЦР-продукта и 5 U каждой рестриктазы *MboII*, *Bso3II*, *AspLEI* («СибЭнзим», Россия) в соответствующем буфере согласно инструкциям производителя. Последние два фермента являются изомерами *BsaI* и *HhaI* соответственно. Детекцию рестрикционных фрагментов проводили по указанной выше схеме.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 70 образцах из 104 наличие *H. pylori* было подтверждено методом ПЦР. Таким образом, уровень инфицированности по результатам выявления *H. pylori* методом ПЦР составил 67,3%.

В дальнейшее исследование были включены 62 образца из 70, поскольку в 8 из них необходимый фрагмент гена 23S рРНК *H. pylori* не амплифицировался.

Метод ПЦР в сочетании с рестрикционным анализом (ПЦР-ПДРФ) был одним из первых методов, предложенных для определения точечных мутаций в гене 23S рРНК *H. pylori*, связанных с резистентностью к кларитромицину. Метод основан на амплификации участка гена 23S рРНК бактерии и расщеплении продуктов ПЦР с помощью эндонуклеаз рестрикции, распознающих сайты мутаций [29].

Так, нуклеотидные замены аденина на гуанин в положении 2142 приводят к возникновению сайта рестрикции *MboII*, в положении 2143 — *BsaI*. Замена тимина на цитозин в положении 2717 ведет к появлению дополнительного сайта *HhaI* (табл. 2).

В 8 из 62 (12,9%) исследованных нами биоптатов была обнаружена мутация A2143G, приводящая к образованию сайта рестрикции для рестриктазы *Bso3II* (*BsaI*). Мутации A2142G и T2717C не были выявлены ни в одном случае.

Результаты проведенного исследования показали, что на протяжении последних нескольких лет в Казани наблюдается незначительный рост распространенности штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину. Если в конце 90-х гг. в Казани штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину, выявлено не было [30], то уже в 2005 году уровень резистентности составил 3,5% [31]. В 2010 году в 10% исследованных штаммов *H. pylori* была обнаружена мутация, которая может быть причиной резистентности к кларитромицину [32].

Полученные нами показатели несколько отличаются от данных по частоте встречаемости резистентных к кларитромицину штаммов *H. pylori*, полученных в других крупных городах России. Так, в Москве в 2011 году при обследовании 62 больных с хроническим гастритом штаммы *H. pylori*, резистентные к кларитромицину, были выявлены у 9 пациентов (14,5%) [33]. В Санкт-Петербурге, по данным Н.В. Барышниковой и соавт. (2009), резистентность к кларитромицину составляет 40%, что значительно превышает допустимый порог (15–20%) для его использования в схемах антихеликобактерной терапии [34]. Вместе с тем в Смоленске уровень резистентности к кларитромицину при определении бактериологическим методом составил 5,3% [35].

Таким образом, выявленные в Казани показатели резистентности (менее 15–20%) допускают возможность применения в соответствии с положениями IV Маастрихтского консенсуса стандартной тройной терапии, включающей ингибитор протонного насоса, кларитромицин и амоксициллин, в качестве терапии первой линии. Различия в показателях распространенности кларитромицин-резистентных штаммов *H. pylori* в разных городах России связаны, по всей видимости, как с региональными особенностями чувствительности *H. pylori* к кларитромицину, так и с особенностями использованных методов (бактериологический или молекулярно-генетический).



ЛИТЕРАТУРА

- Graham D.Y., Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance // Gut. — 2010. — Vol. 59. — P. 1143–1153.
- Sasaki M., Ogasawara N., Utsumiet K. et al. Changes in 12-Year First-Line Eradication Rate of Helicobacter pylori Based on Triple Therapy with Proton Pump Inhibitor, Amoxicillin and Clarithromycin // J. Clin. Biochem. Nutr. — 2010. — Vol. 47, № 1. — P. 53–58.
- Исаков В.А. Лечение язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*: достижения и нерешенные проблемы // Клини. фармакол. и тер. — 1997. — № 1. — С. 12–17.
- Lambert T., Megraud F., Gerbaud G. et al. Susceptibility of *Cam-pylobacter pyloridis* to 20 antimicrobial agents // Antimicrob. Agents Chemother. — 1986. — Vol. 30. — P. 510–511.
- Penston J.G. Review article: Helicobacter pylori eradication—understandable caution but no excuse for inertia // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1994. — Vol. 8, № 4. — P. 369–389.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht IV/Florence Consensus Report // Gut. — 2012. — Vol. 61. — P. 646–664.
- Occhialini A., Urdaci M., Doucet-Populaire F. et al. Macrolide resistance in Helicobacter pylori: rapid detection of point mutations and assays of macrolide binding to ribosomes // Antimicrob. Agents Chemother. — 1997. — Vol. 41. — P.2724–2728.
- Megraud F., Lehours P. Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing // Clin. Microbiol. Rev. — 2007. — Vol. 20. — P. 280–322.
- Peterson W., Graham D.Y., Marshall B. Clarithromycin as mono-therapy for eradication of Hp: a randomized double-blind trial // Am. J. Gastroenterol. — 1993. — Vol. 88. — P. 1860–1864.
- Megraud F., Doermann H.P. Clinical relevance of resistant strains of Hp: a review of current data // Gut. — 1998. — Vol. 43. — P. 61–65.
- Clancy R., Borody T., Clancy C. What role for clarithromycin in the treatment of Hp infection? // Edited by R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat Helicobacter pylori: Basic Mechanisms to Clinical Cure 2000. — Boston; London: Kluwer Academic Publishers. Dordrecht, 2000. — P. 587–592.
- Broutet N., Tchamgoue S., Pereira E. Risk factors for failure of Hp eradication therapy // Edited by R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat Helicobacter pylori: Basic Mechanisms to Clinical Cure 2000. — Boston; London: Kluwer Academic Publishers. Dordrecht, 2000. — P. 601–608.
- Кудрявцева Л. Биологические свойства Helicobacter pylori // Альманах клин. мед. — 2006. — Т. XIV. — С. 39–46.
- Штыгашева О.В. Клинико-морфологическая характеристика язвенной болезни у населения Республики Хакасия: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — 2005. — 41 с.
- Старостин Б.Д., Довгаль С.Г. Резистентность Helicobacter pylori к антибактериальным препаратам в Санкт-Петербурге в 2002 году // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2003. — № 2/3. — С. 161.
- Жебрун А.Б., Сварваль А.В., Ферман Р.С. Исследование антибиотикорезистентности штаммов Helicobacter pylori, циркулирующих в Санкт-Петербурге в современных условиях // Клини. микробиол. и антимикроб. химиотер. — 2008. — Т. 10, № 2 (прил. 1). — С. 18–19.
- De Francesco V., Lerardi E., Hassan C., Zullo A. Furazolidone therapy for Helicobacter pylori: is it effective and safe? // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 21. — P. 15.
- Chisholm S.A., Teare E.L., Davies K. et al. Surveillance of primary antibiotic resistance of Helicobacter pylori at centers in England and Wales over a six-year period (2000–2005) // Euro Surveill. — 2007. — Vol. 12. — P. 3–4.
- Tanaka A., Tokunago K., Sugano H. et al. Evaluation of Clarithromycin-Resistant Rate for Helicobacter pylori in Japan (1985–2007) // Am. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 103, № 50. — P. S50 (126).
- De Francesco V. et al. Prevalence of primary clarithromycin resistance in Helicobacter pylori strains over a 15 year period in Italy // Antimicrob. Chemother. — 2007. — Vol. 59, № 4. — P. 783–785.
- Megraud F., Coenen S., Versporten A. et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption // Gut. — 2012. doi:10.1136/gutjnl-2012-302254.
- 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. — P. 343–357.
- Megraud F. H. pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing // Gut. — 2004. — Vol. 53, № 13. — P. 74–84.
- Исаков В.А., Домаарадский И.В. Хеликобактериоз. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 412 с.
- Megraud F. The challenge of Helicobacter pylori resistance to antibiotics: the comeback of bismuth-based quadruple therapy // Ther. Adv. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 5, № 2. — P. 103–109.
- McNulty C.A., Lasseter G., Shaw I. et al. Is Helicobacter pylori antibiotic resistance surveillance needed and how can it be delivered? // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2012. — Vol. 35, № 10. — P. 1221–1230.
- Cosme A., Montes M., Martos M. et al. Usefulness of antimicrobial susceptibility in the eradication of Helicobacter pylori // Clin. Microb. and Infect. — 2012. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03844.x.
- Барышникова Н.В., Денисова Е.В., Корниенко Е.А. и др. Эпидемиологическое исследование резистентности Helicobacter pylori к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2009. — № 5. — С. 73–76.
- Versalovic J., Shorridge D., Kibler K. et al. Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in Helicobacter pylori // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40. — P. 477–480.
- Абдулхаков Р.А., Кудрявцева Л.В., Исаков В.А. Резистентность *H. pylori* к основным компонентам эрадикационной терапии // Педиатрия. — 2002. — № 2. — С. 21–22.
- Исаева Г.Ш., Поздеев О.К., Муффер К. Чувствительность клинических изолятов Helicobacter pylori к антибактериальным препаратам // Клини. микробиол. и антимикроб. химиотер. — 2005. — Т. 7. — № 2 (1). — С. 30–31.
- Абдулхаков Р.А., Абузарова Э.Р., Абдулхаков С.Р. и др. Распространенность штаммов Helicobacter pylori, резистентных к кларитромицину, в Казани // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2011. — № 2–3. — С. М2.
- Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Белоусова Н.Л., Варламичева А.А. Частота выявления мутации 23S рибосомальной РНК гена Helicobacter pylori в Москве: результаты пилотного исследования // Мат. XII съезда НОГР, Москва, 2012. — С. 17.
- Барышникова Н.В., Денисова Е.В., Корниенко Е.А. и др. Эпидемиологическое исследование резистентности Helicobacter pylori к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2009. — № 5. — С. 73–76.
- Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Алимова А.В. и др. Чувствительность *H. pylori* к антимикробным препаратам в Смоленске // Рос. журн. гастроэнтерол, гепатол., колопроктол. — 2011. — № 5. — С. 27.