

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

616.98: 579.835.12

Р.А. АБДУЛХАКОВ, С.Р. АБДУЛХАКОВ

Казанский государственный медицинский университет

Динамика резистентности *Helicobacter pylori* к компонентам схем эрадикационной терапии

Абдулхаков Рустем Аббасовичдоктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел. (843) 261-51-99, rustemabdul@mail.ru

*В статье представлены современные данные по актуальной проблеме резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам, используемым в составе схем эрадикационной терапии, и влиянию резистентности на эффективность проводимого лечения.*

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, резистентность, эрадикационная терапия.

R.A. ABDULKHAKOV, S.R. ABDULKHAKOV

Kazan State Medical University

Dynamics of *Helicobacter pylori* resistance to components of schemes of eradication therapy

*The article presents current data on the actual problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics used in the schemes of eradication therapy, and the impact of resistance on the efficacy of the treatment.*

Keywords: *Helicobacter pylori*, resistance, eradication therapy.

В исследованиях конца XX — начала XXI века эффективность эрадикации при использовании терапии первой линии превышала 90% [1]. 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% [2, 3]. Основной причиной снижения эффективности эрадикационной терапии является резистентность *H.pylori* к используемым препаратам [4, 5]. Кроме того, эффективность эрадикации может уменьшаться в результате персистенции высокопатогенных штаммов *H.pylori*, содержащих ген *sa* A [6].

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 [7]. 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. В настоящее время эти препараты применяются в микробиологии при создании транспортных и селективных сред для *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 четырем группам антибактериальных препаратов: нитроимидазолам, макролидам, фторхинолонам и производным рифампицина, 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 90-х годах XX века. Было показано, что резистентность *H. pylori* к антибиотикам снижает эффективность любой тройной терапии в среднем на 15-30% [8, 9].

Резистентность *H. pylori* к производным нитроимидазола (метронидазол)

В разных странах резистентность к метронидазолу колеблется от 10 до 90%. По данным исследований Европейской группы по изучению *H. pylori*, в 1991 году средний уровень резистентности к метронидазолу в Европе составлял 26%; наименьший уровень резистентности был зафиксирован в Испании и Швеции (7 и 14% соответственно), наибольший — в Греции (49%). В конце 90-х годов самый высокий уровень резистентности (до 90%) был зарегистрирован в развивающихся африканских странах.

К концу XX века уровень резистентности *H. pylori* к метронидазолу в Европе составлял в среднем 33%, достигая в странах Южной Европы 40,8% [10]. Аналогичные показатели резистентности были обнаружены в США (39%), на Тайване (32%) и в Австралии (32%), тогда как в Японии резистентность к метронидазолу едва достигала 4,1%, и это было связано с редким использованием этого препарата [11]. В последние годы уровень первичной резистентности *H. pylori* к метронидазолу существенно не изменился и составляет в среднем от 20 до 40% в США и странах Европы. Показатели резистентности к метронидазолу в развивающихся странах достигают 50-80% и более; исключением является лишь Япония, где сохраняется низкий уровень резистентности *H. pylori* к нитроимидазолам (1,1-12%) [12, 13].

В странах Европы и США основным источником резистентных штаммов является неудачное использование антихеликобактерных схем первой линии; резистентность к метронидазолу развивается в 66-90% таких случаев [14, 15, 16]. По результатам исследования, проведенного Российской группой по изучению *H. pylori*, после неудачного применения схем первой линии штаммы *H. pylori*, резистентные к метронидазолу, были выделены у 80,2% пациентов [17].

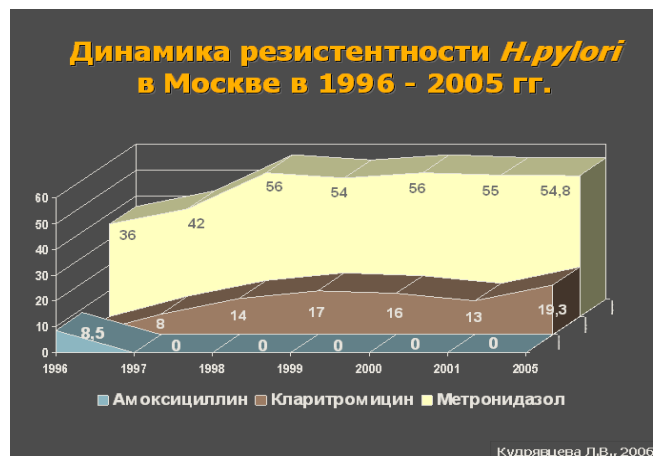
Уровень резистентности к препарату может колебаться в широких пределах даже в одной стране. Так, в США резистентность к метронидазолу составляет от 29 до 40% [18]. Разброс показателей связан прежде всего с тем, что резистентность к метронидазолу не является необратимой. Ряд работ свидетельствуют о том, что анаэробные условия восстанавливают чувствительность к метронидазолу у прежде резистентного штамма *H. pylori*. По-видимому, находясь в организме, в своей нише обитания, *H. pylori* периодически попадает в анаэробные условия; это может служить объяснением того, что у ряда больных с резистентными штаммами терапия достигает успеха. Важную роль здесь может играть и то, что в анаэробных условиях восстановление молекулы метронидазола происходит ускоренными темпами, что ведет к накоплению гидроксильных радикалов и последующей гибели штамма *H. pylori*, исходно устойчивого к метронидазолу.

В России наблюдения за резистентностью проводятся Российской группой по изучению *H. pylori* с 1996 года. Уже в 1996 году было обнаружено превышение среднеевропейского уровня резистентности; в последующие годы в России продолжался

рост числа штаммов, устойчивых к производным нитроимидазола, и к 1998 году этот уровень достиг 56,6% (рис. 1).

Рисунок 1.

Динамика резистентности штаммов *H. pylori*, выделенных в Москве в 1996-2005 гг. у взрослых (Кудрявцева Л.В., 2006)



Причиной этого является широкое использование в нашей стране препаратов этой группы для лечения урогенитальных и других инфекций и неадекватное использование их в схемах эрадикационной терапии [19]. Существовавшая в конце XX века динамика показателей резистентности в России давала основание думать, что у нас развитие может пойти по «азиатскому» сценарию, когда в Гонконге за 5 лет количество штаммов *H. pylori*, резистентных к производным нитроимидазола, увеличилось с 21,3 до 74%, однако этого не произошло. Данные о росте резистентности дали основание для пересмотра схем эрадикационной терапии в России — были предложены новые схемы антихеликобактерной терапии, включавшие фуразолидон [20, 21, 22]. По данным Российской группы по изучению *H. pylori*, после 1998 года уровень резистентности *H. pylori* к метронидазолу стабилизировался и к 2001 году составлял 55%, сохраняясь примерно на таком же уровне до 2005 года [19]. Вместе с тем в отдельных регионах продолжался рост числа резистентных штаммов. В опубликованной в 2003 году работе, посвященной анализу резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам в С.-Петербурге, показано, что количество штаммов *H. pylori*, резистентных к метронидазолу, выросло с 30% в 1999 году до 60% в 2002 году, а уровень полнорезистентности (сочетания резистентности к метронидазолу и кларитромицину или ровамидину, или левофлоксацину) достиг 26% [23]. Наивысший уровень резистентности *H. pylori* к метронидазолу в нашей стране был зарегистрирован в Абакане — 79,4% [30]. Это напоминает высокий уровень резистентности *H. pylori* к метронидазолу в странах Африки (до 90%), связанный с широким применением этого препарата для лечения протозойных инфекций.

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. В свое время данные о природной чувствительности *H. pylori* к антибиотикам позволили Европейской группе по изучению этого микроорганизма

создать рекомендации по лечению инфекции *H. pylori*. В дальнейшем изучение динамики резистентности на популяционном уровне открыло возможности прогнозирования увеличения количества резистентных штаммов и привело к пересмотру рекомендаций по лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*.

Еще в 1996 году **Graham D.Y. и соавт. показали, что при уровне резистентности *H. pylori* к метронидазолу в популяции 40% и выше применение трехкомпонентной терапии, включающей производные нитроимидазола, становится неэффективным, так как уровень эрадикации в этом случае не превышает 60%.**

По данным мета-анализа и отдельных работ, резистентность *H. pylori* к метронидазолу снижает эффективность классической тройной терапии на основе препаратов висмута в среднем с 92 до 63–44% [9]. По данным другого мета-анализа, резистентность *H. pylori* к метронидазолу сопровождается уменьшением эрадикации до 50% после использования стандартных режимов тройной терапии, которые включают любое из производных имидазола. В исследовании MACH 2 процент эрадикации оказался еще ниже — терапия оказалась эффективной только у 20% больных с метронидазол-резистентными штаммами *H. pylori* [24].

Таким образом, только в группе пациентов, инфицированных метронидазол-чувствительными штаммами, удается преодолеть 80%-ный рубеж эрадикации; последнее является одним из требований, предъявляемых к схемам эрадикационной терапии.

Исходя из этого, в соответствии с положениями III Маастрихтского соглашения (2005) рекомендуется ограничить использование схем тройной терапии, в состав которых входит метронидазол, в регионах с резистентностью *H. pylori* к этому препарату более 40%.

Однако в ряде случаев резистентность *H. pylori* к метронидазолу удается преодолеть при увеличении дозы и продолжительности приема метронидазола, особенно в сочетании с препаратами висмута [24, 3].

Резистентность *H. pylori* к макролидам

Следующая группа препаратов, к которым обнаружена резистентность у *H. pylori*, — макролиды; из этой группы в эрадикационных схемах применяется кларитромицин.

Кларитромицин был предложен для лечения инфекции *H. pylori* в начале 90-х годов прошлого столетия. 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* [25]. Во второй половине 90-х годов наметились тенденции к быстрому росту числа таких штаммов. Если в некоторых странах Западной Европы резистентность к кларитромицину у нелеченных больных составляла всего 0–2% и не влияла на показатели эрадикации, то во многих центрах Европы она достигала 8–15% и более, а в Азии и некоторых странах Европы число резистентных штаммов достигало 60%.

В США число штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину, выросло от 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. Интересно то, что за этот же период значительно (до 25%) увеличилась вторичная резистентность к кларитромицину [26].

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 [27, 24].

В последние годы отмечается неуклонный рост числа резис-

тентных к кларитромицину штаммов *H. pylori*, что связано, по всей вероятности, с широким применением этого антибиотика для лечения респираторных инфекций [28, 29]. 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 [30]. Аналогичный феномен был обнаружен и в Англии, где резистентность к кларитромицину выросла до 57% с 2002 по 2006 год [32]. Существенный рост первичной резистентности к кларитромицину отмечен также в Италии, Японии, Китае и Корее [32, 33].

В отличие от данных, полученных в Европе в середине 90-х годов, где во взрослой популяции уровень первичной резистентности *H. pylori* к кларитромицину составлял 7,6%, в России в то время 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 — 2,7%. В 1998 году в России уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину превысил среднеевропейский и составил 14,4%. В 1999 году среди взрослой популяции в России уровень первичной резистентности *H. pylori* к кларитромицину достиг 17%.

В 2000 году в России наметилась тенденция к снижению уровня резистентности *H. pylori* к кларитромицину (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% [19]. Эти тенденции могут не отражать истинного положения вещей, поскольку практически все выводы в отношении России базируются на результатах изучения штаммов, полученных в Москве и Московской области.

В упоминавшейся уже работе было показано, что резистентность к кларитромицину в С.-Петербурге с 1999 по 2002 год сохранялась на одном уровне и составляла 15% [23]. По данным других авторов [34], в период 2006–2008 гг. резистентность *H. pylori* к кларитромицину в С.-Петербурге выявлялась на уровне 66%. По последним данным [35], минимально возможная резистентность к кларитромицину в С.-Петербурге составляет 32,1%, что значительно превышает допустимый порог (15–20%) для его использования в схемах антихеликобактерной терапии. Устойчивость *H. pylori* к кларитромицину у детей в С.-Петербурге в 2006 году составила 28% [36].

В Казани в конце 90-х годов штаммов, резистентных к кларитромицину, выявлено не было [37]. Позже (в 2005 году) были обнаружены резистентные к кларитромицину штаммы *H. pylori* и уровень резистентности составил 3,5% [38].

Поскольку резистентность к макролидам связана с хромосомными мутациями, которые, по сути, своей являются необратимыми, то рост числа резистентных штаммов *H. pylori* происходит постоянно и связан с широким использованием этих антибиотиков в эрадикационных схемах и лечении респираторных инфекций [24]. Показано, что число штаммов, резистентных к кларитромицину, имеет тенденцию к увеличению в 4 раза каждые два года. В целом резистентность *H. pylori* к кларитромицину возрастает пропорционально его потреблению в данном регионе [10]. Все препараты группы макролидов характеризуются развитием перекрестной резистентности штаммов *in vitro*, но не все макролиды в равной мере могут формировать таковую у *H. pylori in vivo*, поскольку это зависит



также от способности препарата накапливаться в слизистом слое.

Снижение эффективности эрадикационной терапии, наблюдаемое в последние годы в Европе, связано в первую очередь с ростом резистентности *H. pylori* к кларитромицину. 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* [5].

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 [39].

Резистентность *H. pylori* к β -лактамам (амоксциллин)

Что касается амоксициллина и тетрациклина, резистентность *H. pylori* к ним не развивается или же встречается очень редко [40]. Первые сообщения о выделении штаммов *H. pylori*, резистентных к β -лактамам (амоксциллину), появились в 1997 году. Группа исследователей под руководством M.P. Dore выделила штамм *H. pylori*, резистентный к амоксициллину, у пациента, длительно принимавшего этот препарат. Однако эта резистентность оказалась нестабильной и исчезла после заморозки штамма и попытки повторной рекультикации штамма [41]. В 1996 году Российской группе по изучению *H. pylori* удалось выделить от пациентов после проведенной антихеликобактерной терапии три штамма *H. pylori* со стабильной резистентностью к амоксициллину [42], однако в последующие (1997-1998 и 1999-2001) годы штаммы, резистентные к амоксициллину, выделены не были [20]. Во время проведения европейского мультицентрового исследования антибиотикорезистентности *H. pylori* в Италии, Германии и Великобритании показатели резистентности *H. pylori* к амоксициллину составили 8,2, 4,0 и 1,2% соответственно [10].

Показано, что точечные мутации в пенициллинсвязывающем белке (PBP-1A) могут быть причиной стабильной резистентности *H. pylori* к амоксициллину.

Резистентность *H. pylori* к тетрациклинам (тетрациклина гидрохлорид)

Тетрациклины являются бактериостатическими препаратами широкого спектра и действуют путем подавления синтеза белка в результате блокирования связывания аминоацил-транспортной РНК (ааРНК) с комплексом информационной РНК (иРНК)-рибосома. Обратимое связывание тетрациклина происходит с рибосомальной субъединицей 30S чувствительных микроорганизмов [43].

Резистентность *H. pylori* к тетрациклинам может быть обусловлена точечной мутацией в позиции 26695 в 16S рРНК. В мире обнаружены лишь единичные штаммы, устойчивые к этому препарату [44]. Первые штаммы *H. pylori*, резистентные к тетрациклину, были обнаружены в Австралии [11], в России таких штаммов до настоящего времени выделено не было. По всей видимости, резистентность к тетрациклину формируется крайне медленно; в противном случае с учетом того, что тетрациклин много лет применяется в висмут-содержащих эрадикационных схемах, рост резистентности давно бы проявился клинически в виде ухудшения результатов эрадикации. В последние годы уровень резистентности к тетрациклину по-

прежнему остается невысоким во всем мире, за исключением лишь Южной Кореи, где он достигает 5,3% [45], и Тайваня [46].

Резистентность *H. pylori* к фторхинолонам, рифампицину, нитрофуранам

К другим антибиотикам, к которым описана резистентность *H. pylori*, относятся фторхинолоны, рифампицин и нитрофураны.

В середине 90-х годов первичная резистентность *H. pylori* к фторхинолонам: цiproфлоксацину, офлоксацину и норфлоксацину была низкой и составляла менее 1%.

Несмотря на достаточно высокую эффективность схем, содержащих левофлоксацин [30], широкое применение его в схемах эрадикации ограничивается нарастающей резистентностью *H. pylori* к фторхинолонам. Включение фторхинолонов в резервные схемы антихеликобактерной терапии привело к появлению вторичной резистентности, которая, по данным немецких исследователей, уже в конце XX века составляла 9% [48]. Широкое применение фторхинолонов привело к повышению уровня резистентности до более чем 20% среди взрослого населения Японии и Португалии [13, 49]. В частности, вторичная резистентность к гатифлоксацину была зарегистрирована в 2006 году в Японии на уровне 47,9% [50].

В Бельгии показатели резистентности *H. pylori* к левофлоксацину выросли с 15% в 2004-м до 16,8% в 2006 году, в Германии — с 11,25% в 2003-м до 22,1% в 2005 году, во Франции — с 3% в 1999-м до 15% в 2004 году [51].

Механизм возникновения приобретенной резистентности к фторхинолонам неизвестен; высказывается предположение, что она может быть связана с изменениями бактериальной ДНК-гидразы.

Штаммы *H. pylori*, резистентные к рифампицину, были получены только в лабораторных условиях. Резистентность к рифампицину практически не встречается, что объясняется ограниченным применением препарата. Включение его в резервные схемы эрадикационной терапии может привести к формированию резистентности не только у *H. pylori*, но и у *Mycobacterium tuberculosis* в связи с одноклеточными мутациями [52].

Значительный рост резистентности *H. pylori* к метронидазолу, который входит в состав большинства стандартных схем противохеликобактерной терапии, привел к резкому снижению эффективности этих схем. В связи с этим в большинстве стран, где уровень резистентности у *H. pylori* превысил критический барьер (40%), этот препарат выведен из схем противохеликобактерной терапии. Альтернативой метронидазолу в схемах противохеликобактерной терапии стал фуразолидон, резистентность к которому у *H. pylori* развивается крайне медленно. Если в конце 90-х годов уровень резистентности у *H. pylori* к фуразолидону в различных странах составлял в среднем 1-1,8%, то в последние годы выявляется большее число резистентных штаммов; наибольшая резистентность (8,7%) обнаружена в Китае [53].

В последние годы растет число штаммов *H. pylori*, полирезистентных к основным антибиотикам, применяемым для эрадикации. Рост числа таких штаммов *H. pylori* в популяции наиболее опасен, так как именно они чрезвычайно трудно поддаются эрадикации. Особую тревогу вызывает рост числа штаммов, полирезистентных к метронидазолу и кларитромицину, поскольку оба эти препарата широко используются в эрадикационных схемах. Появление полирезистентных штаммов обусловлено, в том числе, применением схем лечения, сочетающих метронидазол и кларитромицин, несмотря на очевидную опасность использования в одной схеме лечения двух антибиотиков,

к которым у *H. pylori* резистентность развивается очень быстро. Причиной широкого распространения таких схем лечения стала их высокая эффективность (более 90%) в случае, когда штамм *H. pylori* чувствителен к обоим антибиотикам. Однако быстрый рост числа штаммов *H. pylori*, полирезистентных к кларитромицину и метронидазолу, может быть обратной стороной увеличения числа пациентов, получающих такую схему эрадикации, и приводит к снижению эффективности эрадикационной терапии. Megraud F. (2004) описал результаты лечения 14 пациентов с полирезистентными штаммами, у 9 из которых терапия оказалась неэффективной [5]. Обнаружены единичные штаммы *H. pylori*, **резистентные сразу к трем антибактериальным препаратам: амоксициллину, метронидазолу и кларитромицину** [54, 29].

За первые три года наблюдений в России количество полирезистентных штаммов практически не менялось и было меньше, чем в Европе (5,5% в 1996 г. и 6% в 1998 г.), несмотря на бурное увеличение числа штаммов, резистентных к метронидазолу (36,6% в 1996 г. и 56,6% в 1998 г.). По всей видимости, это можно объяснить низкой распространенностью штаммов, резистентных к кларитромицину (0 в 1996 г., 8% в 1997 г. и 14,4% в 1998 г.). Как только в 1999 году Россия достигла европейского уровня резистентности к кларитромицину, сразу же наметилась тенденция к росту числа полирезистентных штаммов (8,5% в 1999 г., 10% в 2000 г. и 11,2% в 2001 г.).

Таким образом, резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам, входящим в схемы эрадикационной терапии, значительно снижает эффективность проводимой терапии, приводит к развитию вторичной резистентности и появлению полирезистентных штаммов. Учитывая существенные различия в уровнях резистентности *H. pylori* к препаратам в различных регионах России, необходимы региональные исследования, которые позволят прогнозировать эффективность терапии и разрабатывать альтернативные схемы эрадикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kearney D.J., Brousal A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice in the United States. *Dig Dis Sci* 2000; 45:265-71.
2. Kadayifci A., Buyukhatipoglu H., Cemil Savas M., Simsek I. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. *Clin Ther* 2006; 28:1960-6.
3. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance / *Gut*. — 2010. — Vol. 59. — P. 1143-1153.
4. Horiki N., Omata F., Uemura M. et al. Annual change of primary resistance to clarithromycin among *Helicobacter pylori* isolates from 1996 through 2008 in Japan. *Helicobacter* 2009; 14:86e90.
5. Megraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004; 53:1374-84.
6. Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Барышникова И.В. Пути повышения эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*, 2010. — № 2-3. — С. 6-7.
7. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология: учебник для студентов медицинских вузов. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 768 с.
8. Калинин А.В. Почему Де-нол остается в схемах эрадикации *Helicobacter pylori*? / А.В. Калинин // Препарат «Де-Нол» в современной практике гастроэнтеролога и врача интерниста: матер. симпозиума. — Москва, 2000. — С. 4-5.
9. Penston J.G. Review article: *Helicobacter pylori* eradication—understandable caution but no excuse for inertia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1994. — V. 8 (4). — P. 369-389.
10. Glupczynski Y., Megraud F., Lopez-Brea M. et al. European multicenter survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. — *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.*, 2000. — V. 11. — P. 820-823.
11. Megraud F. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: prevalence, mechanism, detection. What's new? // *Helicobacter pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure*. — 2002. — P. 363-373.
12. Kobayashi I., Murakami K., Kato M. et al. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of *Helicobacter pylori* strains in Japan between 2002 and 2005. *J Clin Microbiol* 2007; 45. — 4006-4010.
13. Megraud, F. & Lehours, P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20. — 280-322.
14. Heep M., Kist M., Strobel S. Secondary resistance among 554 isolates of *Helicobacter pylori* after failure of therapy // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2000. — V. 19 (7). — P. 538-541.
15. Pilotto A., Franceschi M., Rassa M. Incidence of secondary *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in treatment failures after 1-week proton pump inhibitor-based triple therapies: a prospective study // *Dig. Liver Dis.* — 2000. — V. 32 (8). — P. 667-672.
16. Peitz U., Sulliga M., Wolle K. High rate of post-therapeutic resistance after failure of macrolide-nitroimidazole triple therapy to cure *Helicobacter pylori* infection: impact of two second-line therapies in a randomized study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — V. 16 (2). — P. 315-324.
17. Ганская Ж.Ю., Домарева И.В., Подгорбунских Е.И. Эффективность тройной терапии на основе коллоидного субцитрата висмута, фуразолидона и тетрациклина у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, инфицированных *H. pylori*, резистентных к производным метронидазола // *Педиатрия*, 2002. — № 2 (приложение). — С. 36-40.
18. Meyers J.M., Silliman N.P., Wang W. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States: The surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999 // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — V. 136. — P. S67.
19. Кудрявцева Л.В. Биологические свойства *Helicobacter pylori* // *Альманах клинической медицины*, 2006 — Т. XIV. — С. 39-46.
20. Кудрявцева Л.В. Динамика резистентности штаммов к амоксициллину, кларитромицину и метронидазолу в России в 1996-2001 гг. // *Педиатрия*, 2002. — № 2, приложение. — С. 63-64.
21. Абдулхаков Р.А., Гриневич В.Б., Иваников И.О. и др. Схемы тройной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на основе препарата «Де-нол». — *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии*, 2000. — Том X. — № 2. — С. 26-30.
22. Рекомендации по лечению инфекции *H. pylori* Российской группы по изучению *H. pylori*. Проект. — *Педиатрия*, 2002. — № 2. — С. 8.
23. 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.
24. Broutet N., Tchamgoue S., Pereira E. Risk factors for failure of HP eradication therapy // *Basic Mechanisms to Clinical Cure 2000* / Edited by R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht; Boston; London. — 2000. — P. 601-608.
25. Peterson W., Graham D.Y., Marshall B. Clarithromycin as monotherapy for eradication of HP: a randomized double-blind trial // *Am. J. Gastroenterol.* — 1993. — V. 88. — P. 1860-1864.
26. Clancy R., Borody T., Clancy C. What role for clarithromycin in the treatment of HP infection? // *Helicobacter pylori: Basic Mechanisms to Clinical Cure 2000* / Edited by R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht; Boston; London. — 2000. — P. 587-592.
27. Laine L., Fennerty M.B., Osato M. Ezomeprazole-based *Helicobacter pylori* eradication therapy and the effect of antibiotic resistance:



results of three US multicenter, double-blind trials // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — V. 95. — P. 3393-3398.

28. Romano M., Iovene M.R., Russo M.I. et al. Failure of first-line eradication treatment significantly increases prevalence of antimicrobial-resistant *Helicobacter pylori* clinical isolates. *J Clin Pathol* 2008; 61:1112-5.

29. Boyanova L. Prevalence of multidrug-resistant *Helicobacter pylori* in Bulgaria. *J Med Microbiol* 2009; 58 (Pt 7): 930-5.

30. De Francesco V., Lerardi E., Hassan C., Zullo A. Furazolidone therapy for *Helicobacter pylori*: is it effective and safe? *World J Gastroenterol* 2009; 21:15.

31. Chisholm S.A., Teare E.L., Davies K., Owen R.J. Surveillance of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* at centres in England and Wales over a six-year period (2000-2005). *Euro Surveill* 2007; 12:E3-4.

32. Akifumi Tanaka, Kengo Tokunago, Hajime Sugano et al. Evaluation of Clarithromycin-Resistant Rate for *Helicobacter pylori* in Japan (1985-2007) // *American J. of Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103 (Suppl. SI). — S50 (126).

33. DeFrancesco V. et al. Prevalence of primary clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains over a 15 year period in Italy. *Antimicrob. Chemother.* — 2007. — Vol. 59, No. 4. — P. 783-785.

34. Жебрун А.Б., Сварваль А.В., Ферман Р.С. Исследование антибиотикорезистентности штаммов *Helicobacter pylori*, циркулирующих в Санкт-Петербурге в современных условиях // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2008. — № 2, (прил. 1). — Т. 10. — С. 18-19.

35. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2009. — № 5. — С. 73-79.

36. Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии // *Вопросы современной педиатрии*, 2006. — № 5. — С. 46-50.

37. Абдулхаков Р.А., Кудрявцева Л.В., Исаков В.А. Резистентность *H. pylori* к основным компонентам эрадикационной терапии // *Педиатрия*, 2002. — № 2. — С. 21-22.

38. Исаева Г.Ш., Поздеев О.К., Муффер К. Чувствительность клинических изолятов *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2005. — № 2 (прил. 1). — Т. 7. — С. 30-31.

39. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 412 с.

40. De Boer W.A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection / W.A. de Boer, G.N.J. Tytgat // *BMJ.* — 2000. — V. 320. — P. 31-34.

41. Dore M., Piano A., Carta M. et al. Amoxicilline resistance as the reason for failure of amoxicilline-omeprazole treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998. — Vol. 12. — P. 635-63.

42. Кудрявцева Л.В. Опыт изучения антибиотикорезистентных российских штаммов *Helicobacter pylori*. Материалы 7-й сессии Российской группы по изучению НР. — Н. Новгород, 1998. — С. 11-12.

43. Исаева Г.Ш. Резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам и методы ее определения // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2010. — № 1. — С. 57-66.

44. Midolo P.D., Korman M.G., Turnidge J.D., Lambert J.R. *Helicobacter pylori* resistance to tetracycline. *Lancet.* 1996, Apr 27; 347(9009): 1194-5.

45. Kim J.J., Reddy R., Lee M. et al. Analysis of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance of *Helicobacter pylori* isolates from Korea. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 459-61.

46. Hu C.T., Wu C.C., Lin C.Y. et al. Resistance rate to antibiotics of *Helicobacter pylori* isolates in eastern Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007. — 22. — 720-723.

47. Gisbert J.P. Rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *World J Gastroenterol* 2008; 21:14.

48. Heep M., Rieger U., Bed U., Lehn N. Mutations in the beginning of the *groB* gene can induce resistance to rifamycins in both *Helicobacter pylori* and *Mycobacterium tuberculosis* / *Antimicrob. Annals Chemother.* — 2000. — Vol. 44. — P. 10-15.

49. Miyachi H., Miki I., Aoyama N. et al. Primary levofloxacin resistance and *gyrA/B* mutations among *Helicobacter pylori* in Japan. *Helicobacter*, 2006, 11, 243-249.

50. Nishizawa T., Suzuki H., Kurabayashi K. et al. Gatifloxacin resistance and mutations in *gyrA* after unsuccessful *Helicobacter pylori* eradication in Japan. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50, 1538-1540.

51. O'Connor A., Gisbert J., O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection / *Helicobacter.* — 2009. — Vol. 14. — P. 46-51.

52. Heep M., Rieger U., Beck D., Lehn N. Mutations in the beginning of the *rpoB* gene can induce resistance to rifamycins in both *Helicobacter pylori* and *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Apr; 44 (4): 1075-7.

53. Su Z., Xu H., Zhang C. et al. Mutations in *Helicobacter pylori* *porD* and *oorD* genes may contribute to furazolidone resistance / *Croat Medical.* — 2006. — Vol. 47. — P. 410-415.

54. Torres J., Camorlinga-Ponce M., Pérez-Pérez G. et al. Increasing multidrug resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from children and adults in Mexico. *J Clin Microbiol* 2001, 39, 2677-2680.

WWW.MFVT.RU

МЕДИЦИНА, ПРОВЕРЕННАЯ НА ПРАКТИКЕ