



ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ *HELICOBACTER PYLORI* К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ КАК ФАКТОР РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИНФЕКЦИИ

**М.В. Неумоина, К.М. Перфилова, Н.В. Неумоина, И.В. Шутова,
Т.А. Трошина, Т.В. Шамова, Т.Л. Денисенко**

Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной, Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, 71

По литературным источникам в России и за рубежом проанализированы исследования частоты выявления резистентности пилорического хеликобактера (*H. pylori*) к антибактериальным препаратам, причины ее возникновения, методы определения, пути преодоления в клинической практике. На протяжении 15 лет отмечается рост частоты выявления *H. pylori*, резистентной к основным антибиотикам, используемым для эрадикации патогена. Установлено географическое разнообразие показателей резистентности, связанное с употреблением антибиотиков населением. Наиболее валидным методом определения чувствительности *H. pylori* является бактериологический, однако его использование затруднено из-за сложностей культивирования микроорганизма. Поэтому широко используются молекулярно-генетические методы. Существенное практическое значение имеет устойчивость *H. pylori* к кларитромицину как к препарату, обладающему не только антибактериальным действием, но и способностью разрушать биопленки. Наименьшая частота выявления хеликобактера, резистентного к кларитромицину, обнаружена в странах Северной Европы (1–3%), наибольшая – на юге Европы, в Азии, Южной Америке (30–40%). Исследованиями в некоторых регионах России выявлены значительные колебания (5–40%) и увеличение в динамике частоты обнаружения устойчивого к кларитромицину *H. pylori* (с 5 до 15%). Частота выявления устойчивости хеликобактера к другому широко используемому препарату – метронидазолу – также имеет географические различия: 17% – в Европе, 24% – в России, 92% – в Африке. Сохраняется низкий уровень резистентности *H. pylori* к амоксициллину и препарату резерва – рифабутину.

Обсуждаются возможные пути преодоления нечувствительности патогена к антибиотикам и необходимость разработки в России схем лечения хеликобактериоза, основанных на результатах исследования чувствительности стандартизованными методами в разных регионах. Использование эффективной эрадикации *H. pylori* уменьшает воспаление слизистой оболочки желудка, предотвращает язвообразование, возникновение атрофии и снижает риск развития рака желудка.

Ключевые слова: хеликобактер пилорический, эрадикация, резистентность к антибиотикам, кларитромицин, метронидазол, амоксициллин, левофлоксацин, тетрациклин.

В последние десятилетия *Helicobacter pylori* является одной из наиболее изучаемых причин развития деструктивной патологии желудка [1, 2]. Применение адекватной эрадикационной терапии *H. pylori*-инфицированных пациентов рассматривается как превенция развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, формирования

ряда новообразований желудка [3, 4]. В схемы терапии для эрадикации патогена входят следующие антибактериальные препараты: амоксициллин, метронидазол, кларитромицин, тетрациклин, рифабутин, левофлоксацин, эффективность которых зависит от чувствительности микроорганизма к ним [5]. В различных странах мира отмечено снижение эф-

© Неумоина М.В., Перфилова К.М., Неумоина Н.В., Шутова И.В., Трошина Т.А., Шамова Т.В., Денисенко Т.Л., 2020
Неумоина Маргарита Викторовна – кандидат медицинских наук, заведующий отделением клиники инфекционных болезней (e-mail: tak1510@yandex.ru; тел.: 8 (831) 433-36-70; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0153-3573>).

Перфилова Ксения Михайловна – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача клиники инфекционных болезней (e-mail: kperfilova@yandex.ru; тел.: 8 (831) 433-74-66; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-9014>).

Неумоина Наталья Викторовна – кандидат медицинских наук, главный врач клиники инфекционных болезней (e-mail: tak1510@yandex.ru; тел.: 8 (831) 433-83-36; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1394-3484>).

Шутова Ирина Валентиновна – кандидат медицинских наук, заведующий отделением клиники инфекционных болезней (e-mail tak1510@yandex.ru; тел.: 8 (831) 433-74-66; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7073-9113>).

Трошина Татьяна Артемьевна – заведующий отделением клиники инфекционных болезней (e-mail: tak1510@yandex.ru; тел.: 8 (831) 433-01-68; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3724-4258>).

Шамова Татьяна Викторовна – кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики клиники инфекционных болезней (e-mail: tak1510@yandex.ru; тел.: 8 (831) 433-36-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6689-1411>).

Денисенко Татьяна Львовна – врач-бактериолог клиники инфекционных болезней (e-mail: tak1510@yandex.ru; тел.: 8 (831) 433-36-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7928-7141>).

фективности эрадикационных схем терапии, связанное с ростом количества устойчивых штаммов *H. pylori* к антибиотикам, что является определяющим фактором персистенции инфекции у пациентов гастродуоденальной патологии с многообразием морфологических и клинических картин заболевания. К базисным медикаментам, применяемым для лечения инфекции, относятся препараты висмута и ингибиторы протонной помпы, которые создают благоприятные условия для действия антибиотиков [6, 7]. Особенно важно исследование устойчивости *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу, чаще всего применяющимся для уничтожения микроорганизма. Невосприимчивость *H. pylori* к другим столь же часто используемым антибиотикам – амоксициллину и тетрациклину – сохраняется на невысоком уровне [8, 9]. Кларитромицин, обладая прямым антибактериальным эффектом, способен разрушать матрикс биопленок, включающих микроорганизм, способствующих невосприимчивости патогена к антибиотикотерапии и защищающих патоген от иммунного ответа макроорганизма. Причиной снижения эффективности схем эрадикации является растущее распространение штаммов, устойчивых к кларитромицину [10, 11]. Согласно 4-му и 5-му Маастрихтским соглашениям применение кларитромицина в лечении хеликобактерной инфекции возможно, если устойчивость микроорганизма к этому препарату составляет менее 15–20 %. В тех случаях, когда невосприимчивость превышает данный показатель, использовать стандартный трехкомпонентный курс эрадикации (амоксициллин, кларитромицин и ингибитор протонной помпы) не рекомендовано [12, 13].

Цель работы – по литературным источникам проанализировать за рубежом и в России состояние вопроса о резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам, использующимся для эрадикации, оценить ее значение в эффективности антибактериальной терапии, определить возможные способы преодоления резистентности *H. pylori* в клинической практике.

Материалы и методы. Проведен анализ литературных источников отечественных и зарубежных исследователей с глубиной поиска 15 лет. Поиск литературы проводили в отечественных (eLibrary, CyberLeninka.ru) и международных (PubMed, Cochrane Library) базах данных на русском и английском языках. Приоритетным являлся свободный доступ к полному тексту статей.

Результаты и их обсуждение. *H. pylori* имеет антибиотикорезистентность двух видов: естественную (генетически обусловленную) и приобретенную [14]. Антибактериальные препараты, к которым *H. pylori* невосприимчив от природы, применяются при создании транспортных и селективных сред: ванкомицин, сульфаниламиды, налидиксовая кислота, триметоприм, полимиксин [9, 15]. Приобретенная антибиотикорезистентность *H. pylori* может быть первичной и вторичной [9]. Первичная резистентность *H. pylori*

к антибактериальным препаратам рассматривается как приспособительная реакция микроорганизма на неблагоприятные условия внешней среды, возникшие в связи с приемом антибактериальных препаратов при ряде инфекционных заболеваний, исключая хеликобактерную инфекцию. Вторичная резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам возникает после неудачно проведенного курса эрадикационной терапии. Среди причин возникновения приобретенной резистентности микроорганизма наибольшее значение имеют бесконтрольное применение антибиотиков и неадекватно проведенная антихеликобактерная терапия [16, 17].

Для хеликобактера также характерна фенотипическая (обратимая, негенетическая) устойчивость к антибиотикам, возникающая в период применения антихеликобактерного лечения, когда определенная часть бактерий находится в метаболически неактивном (кокковом) состоянии. Данная форма резистентности к антибиотикам проявляется неэффективностью эрадикационной терапии, но без развития истинной стойкой нечувствительности к антибактериальным препаратам, что позволяет успешно применять их повторным курсом, увеличивая длительность антихеликобактерной терапии [18].

Для определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам используются современные и стандартизированные методы: серийные разведения (в агаре или бульоне, метод микроразведений), диффузионные (диско-диффузионный метод и метод E-тестов) и разные варианты молекулярных методов. Метод серийных разведений заключается в ингибции *H. pylori* на питательном агаре, содержащем определенные концентрации антибиотика [19, 20]. С помощью серийных разведений и E-теста (определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) с помощью градиентных полос) оценивают минимальное количество антибиотика для возбудителя. Рядом исследователей использовались молекулярные методы: различные модификации полимеразной цепной реакции (ПЦР) [1, 21].

Согласно системному обзору зарубежных исследователей, распространенность резистентных штаммов *H. pylori* к антибактериальным препаратам в последние десятилетия увеличивается во всех странах мира. Исследования, проводимые в мировой популяции с 2006 по 2009 г., позволили отметить следующие показатели устойчивости микроорганизма: к кларитромицину – 17,2 %, метронидазолу – 26,7 %, амоксициллину – 11,2 %, тетрациклину – 5,9 %, левофлоксацину – 16,2 %, рифабутину – 1,4 %, полирезистентность – 9,6 % [22]. Варибельность показателей зависела от географического расположения регионов исследований и от частоты применения лекарственных препаратов в популяции [23].

Крупное многоцентровое наблюдательное исследование было выполнено в 2008–2009 гг. в Европе: отмечен высокий уровень сопротивления *H. pylori* к метронидазолу – 34,9 %, ниже к кларит-

ромицину – 17,5 % и левофлоксацину – 14,1 %, в то же время устойчивость к тетрациклину и амоксициллину составила около 1 % [11].

Для практического здравоохранения необычайно значима проблема возможности эффективного использования кларитромицина. В 2004 году группой под руководством F. Megraud проведен анализ 20 исследований в Европе, изучавших эффективность общепринятой тройной терапии первой линии при лечении 2751 больного. В случае чувствительности штаммов *H. pylori* к кларитромицину удалось достичь эрадикации в 88 % случаев, а при устойчивости лишь в 18 % [24].

В последние годы описан один из механизмов развития приобретенной невосприимчивости *H. pylori* к макролидам. Он заключается в заменах нуклеотидов в участках связывания антибиотиков с большой субъединицей бактериальной рибосомы (структурные изменения в V домене 23S-рибосомальной РНК под действием фермента метилазы эритромицин-резистентности в положениях 2142 и 2143) [25]. Такая замена нуклеотидов ведет к снижению связывания антибиотика с мишенью действия и формированию устойчивости микроорганизма к кларитромицину. Возможно появление точечных мутаций, обуславливающих потерю восприимчивости к этому препарату у ранее существующих чувствительных штаммов [26]. При этом наблюдается перекрестная устойчивость ко всем макролидам.

В случае выделения штаммов, имеющих замену A2142G МПК хеликобактера повышается до 32–256 мг/л, соответственно снижается эффективность трехкомпонентной схемы эрадикации до 57,1 %. В случае присутствия мутации A2143G МПК повышается до 4–128 мг/л, а эффективность эрадикации патогена снижается до 30,7 % [27]. Следовательно, исследования фенотипической и / или генотипической резистентности *H. pylori* крайне важны в прогнозировании эффективности антихеликобактерной терапии и выборе препаратов для эрадикации.

Кроме вышеописанных мутаций хромосом, в формировании устойчивости микроорганизма к кларитромицину имеет значение активность эффлюкс-помп RND-семейства [27, 28]. Эффлюкс-помпы представляют собой белковые комплексы, позволяющие бактерии быстро вывести чужеродные вещества, в том числе лекарственные средства из клетки и тем самым препятствующие возможности связывания антибиотика с рибосомой микроорганизма.

Частота первичной резистентности *H. pylori* к кларитромицину различна в странах мира [29]. В Чили проведены наблюдения, которые установили рост частоты выявления нечувствительных штаммов *H. pylori* за 10 лет. В работе были использованы метод серийных разведений и полимеразная цепная реакция, позволившая выявить мутации в V домене 23 рРНК: A2142C и C2147G. В период 2005–2007 гг. в этой стране зарегистрировали резистентность *H. pylori* к кларитромицину около 20 %. За период

с 2015 по 2017 г. уровень резистентности бактерии к кларитромицину возрос до 29,2 % [30]. Полученные результаты исследований в Чили свидетельствуют о том, что тройная эрадикационная терапия первой линии неэффективна в этой стране.

Схожие показатели устойчивости *H. pylori* к кларитромицину зарегистрированы в ряде регионов Италии – 21–24,1 % [31]. Исследователями были найдены как одиночные мутации в штаммах *H. pylori*, так и двойные – A2143G и C2195T. Аналогичные результаты были получены корейскими учеными. Обследовав пациентов с хеликобактерной инфекцией, которым не проводилась ранее эрадикационная терапия, они выявили в клинических изолятах *H. pylori* при комбинации мутаций – A2143G и T2182C [32].

Напротив, в северных странах Европы обнаружена слабая устойчивость *H. pylori* к кларитромицину. Наименьшая частота резистентности микроорганизма к макролиду отмечена в Нидерландах (1 %) и Финляндии (2 %) при использовании диффузионных методов определения чувствительности [33, 34]. Данные результаты, возможно, связаны с низким потреблением антибактериальных препаратов населением этих стран.

Анализ, проведенный позднее (в 2009–2012 гг.), также подтвердил региональные различия невосприимчивости *H. pylori* к кларитромицину. Так, в Северной Ирландии показатель устойчивости составил 3 %, а наиболее высокий был выявлен в Японии – 38,8 % и Китае – 37,2 % [35, 36]. В Республике Узбекистан обнаруженная степень резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину не превышает допустимый порог в 20 % – 13,3 % [37]. Данные различия можно объяснить неоднозначным подходом к применению антибиотиков из группы макролидов в этих странах, а также более частым использованием антибиотиков этой группы для лечения внежелудочных, инфекционных и респираторных заболеваний у пациентов Японии и Китая.

Как показали недавно завершенные мультицентровые исследования в 18 странах Европы (1998–2018 гг.), включавшие штаммы *H. pylori*, полученные от 1232 пациентов, частота устойчивых к наиболее популярным применяемым для эрадикации микроорганизма антибиотикам выросла вдвое. В том числе к кларитромицину – доля резистентности увеличилась с 9,9 % в 1998 г. до 21,6 % в 2018 г. [38]. Наибольшее число устойчивых бактерий выделено на юге Европы: в Южной Италии (39,9 %), Хорватии (34,6 %) и Греции (30 %). Такой уровень резистентности в этих странах можно объяснить частым употреблением антибактериальных средств при респираторных заболеваниях и гриппе [39, 40].

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации приводят результаты нескольких исследований устойчивости *H. pylori* к кларитромицину в разных регионах России, по которым резистентность не выше 15 % [41].

В соответствии с рекомендациями Маастрихт-4 и -5 определяющим фактором снижения эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии является показатель резистентности к кларитромицину. Анализ результатов исследований, проведенных на территории России, обнаружил рост уровня невосприимчивости микроорганизма к кларитромицину с максимальными показателями в центральных мегаполисах. В середине 90-х гг. прошлого столетия в Москве не удавалось выявить резистентные к кларитромицину штаммы *H. pylori*¹. Уже в 1999 г. среди взрослого населения Москвы уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину составил 17,1 %. В 2005 г. данный показатель был несколько выше – 19,3 %, а к 2012 г. снизился до 14,5 % [42].

При интерпретации показателей резистентности необходимо учитывать методику определения чувствительности. Среди жителей Санкт-Петербурга, страдающих язвенной болезнью, уровень резистентности к кларитромицину составил 40 % при использовании молекулярного метода исследования чувствительности [43]. Возможно, данный показатель отражал первичную и вторичную резистентность *H. pylori* к кларитромицину. Другое исследование, проведенное в Санкт-Петербурге диско-диффузионным методом, показало существенно более низкий уровень первичной резистентности к кларитромицину – 7,7 % [19].

Резистентность *H. pylori* к кларитромицину была низкой и в Смоленской области в период с 2009 по 2017 г. Антимикробная резистентность изолятов *H. pylori* в данном регионе была оценена методом серийных разведений. Если в течение 2009–2010 гг. данный показатель был 5,3 %, то в период с 2015 по 2017 г. увеличился незначительно – до 6,3 % [44]. Аналогичные результаты были получены в городах Поволжья: в 2012 г. уровень первичной резистентности *H. pylori* к кларитромицину в Нижегородской области по данным ПЦР-анализа составил 7,3 %, а в 2016 г. вырос до 15,1 % [45]. В Казани исследователи использовали метод ПЦР в сочетании с рестрикционным анализом для выявления мутаций A2142G, A2143G и T2717C в гене 23S рРНК *H. pylori*, приводящих к резистентности микроорганизма к кларитромицину. По данным, опубликованным в 2012 г., ими было обнаружено 12,9 % устойчивых клинических изолятов [46]. В Новосибирске показатель первичной сопротивляемости *H. pylori* к кларитромицину, определяемый методом ПЦР, был также низкий – 6 % [47]. Полученные результаты исследований, проведенных в городах России, свидетельствуют о том, что пациентам с *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологией может быть эмпирически назначена

эрадикационная терапия I линии, если ранее таковая не использовалась. К сожалению, в большинстве регионов России исследований чувствительности *H. pylori* к антибиотикам не проводилось.

Частота выявления устойчивости *H. pylori* к другому, столь же часто используемому препарату – метронидазолу – также имеет географические различия. В тех странах, где метронидазол активно применяют для лечения паразитарных и урогенитальных болезней, частота обнаружения резистентных штаммов *H. pylori* значительно выше. В странах Африки показатели устойчивости бактерии достигли 92,4 %, в Америке вдвое меньше – 44,1 %, в странах Азии – 37,1 %, а в странах Европы значительно ниже – 17,0 % [16, 48, 49]. Основной причиной устойчивости к метронидазолу служит невозможность антибактериального препарата преобразоваться в свою активную форму. Причинами этого, скорее всего, являются мутации генов, кодирующих кислороднечувствительную нитроредуктазу и флавиноксиредуктазу.

Исследования, проведенные в России течение 10 лет, позволили выявить в динамике значительное увеличение показателя резистентности к метронидазолу: от 3,8 % в 2009–2010 гг. до 23,8 % в 2015–2017 гг. [44]. Имеются данные об отсутствии значимой устойчивости патогена к метронидазолу и о редком обнаружении устойчивости к двум лекарствам: кларитромицину и метронидазолу [41].

В последнее время внимание исследователей и практических врачей обращено к фторхинолонам [11]. Невосприимчивость *H. pylori* к препаратам фторхинолонового ряда связана с изменениями нуклеотидных последовательностей в гене *gyr A*. Широкое использование препаратов этого ряда при различных соматических и инфекционных заболеваниях способствовало увеличению количества антибиотикорезистентных штаммов. Так, в Смоленской области показатель резистентности *H. pylori* к левофлоксацину увеличился с 8,3 % за период 2009–2010 гг. до 24,5 %, зарегистрированных в течение 2015–2017 гг. [44]. При наличии приведенного значения данного показателя устойчивости левофлоксацин не может быть рекомендован как замена кларитромицину.

Рифабутин редко применяется в схемах эрадикации – только в случаях неэффективности терапии первой и второй линии. Устойчивость *H. pylori* к рифабутину низкая – 1,4 %, а механизм формирования невосприимчивости связан с точечными мутациями в гене *gro B*, кодирующем β-субъединицу бактериальной РНК-полимеразы [50].

Наиболее актуальна проблема появления и роста количества полирезистентных штаммов *H. pylori*. Увеличение распространения таких штаммов *H. pylori*

¹ *Helicobacter pylori*-инфекция: современные аспекты диагностики и терапии: пособие для врачей / Л.В. Кудрявцева, П.Л. Щербаков, И.О. Иванников, В.М. Говорун. – М., 2004. – 41 с.

может являться одной из причин неэффективности эрадикационной терапии, что требует поиска оптимизации схем терапии *H. pylori* [15, 36]. Для преодоления первичной антибиотикорезистентности *H. pylori* целесообразно применение антибактериальной терапии в сочетании с двойными дозами ингибиторов протонного насоса, увеличение продолжительности терапии до двух недель, добавление препаратов висмута, включение в схемы пробиотиков для повышения эффективности эрадикации, уменьшения риска развития побочных эффектов и рецидива инфекции.

Выводы. Патология, ассоциированная с *H. pylori*, является инфекционным заболеванием независимо от симптомов и стадии болезни. Эрадикация *H. pylori* показана всем инфицированным с целью устранения воспаления слизистой оболочки желудка, предотвращения дальнейшего прогрессирования болезни до стадии язвы, атрофии и снижения риска развития рака желудка. Резистентность к антибактериальным препаратам значительно снижает эффективность схем лечения, особенно тех, которые включают макролиды. Всемирная организация здравоохранения отнесла кларитромицинрезистентную *H. pylori* к группе бактерий, представляющих наибольшую угрозу для здоровья человека. Реко-

мендации по лечению пациентов с хеликобактерассоциированными заболеваниями, предложенные российскими и международными консенсусами, основываются на знаниях о региональном уровне сопротивляемости *H. pylori* антибактериальным препаратам. Исходя из анализа данных разных авторов, представляется необходимой стандартизация методов изучения резистентности *H. pylori* к основным антибактериальным препаратам в России. Использование результатов стандартизованных исследований позволит разработать региональные рекомендации для практического здравоохранения по оптимальному и персонализированному выбору схем лечения этой инфекции.

Проблема резистентности *H. pylori* к антибактериальным средствам требует поиска новых стратегий эрадикационной терапии в целях превенции развития язвенной болезни и онкопатологии желудка, а следовательно, повышения качества жизни пациентов с *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологией.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 256 с.
2. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: a Systematic Review and Meta-analysis / Y.C. Lee, T.H. Chiang, C.K. Chou, Y.-K. Tu, W.-C. Liao, M.-S. Wu, D.Y. Graham // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150, № 5. – P. 113–1124. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.028
3. Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* treatment for gastric cancer prevention // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 22, № 378 (12). – P. 1154–1156. DOI: 10.1056/NEJMe1800147
4. Amieva M., Peek R.M. Pathobiology of *Helicobacter pylori* – Induced Gastric Cancer // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150, № 1. – P. 64–78. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.004
5. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis / K. Sugano, J. Tack, J.E. Kuipers, D.Y. Graham, E.M. El-Omar, S. Miura, K. Naruma, M. Asaka // *Gut*. – 2015. – Vol. 64, № 9. – P. 1353–1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
6. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев, Е.В. Баркалова // *Терапевтический архив*. – 2014. – № 3. – С. 94–99.
7. Malfertheiner P., Venerito M., Schulz C. *Helicobacter pylori* infection: new facts in clinical management // *Current Treatment Options in Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 16, № 4. – P. 605–615. DOI: 10.1007/s11938-018-0209-8
8. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования / Н.Н. Дехнич, Е.А. Костякова, А.А. Пунин, А.В. Алимов, Н.В. Иванчик, Р.С. Козлов // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2011. – Т. 21, № 2. – С. 37–42.
9. Исаева Г.Ш. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам и методы ее определения // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 57–66.
10. Эрадикация *Helicobacter pylori* / В.В. Цуканов, Э.В. Каспаров, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких // *Медицинский совет*. – 2015. – № 13. – С. 26–28.
11. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption / F. Megraud, S. Coenen, A. Versporten, M. Kist, M. Lopez-Brea, A.M. Hirschl, L.P. Andersen, H. Goossens, Y. Glupczynski // *Gut*. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 34–42. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302254
12. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C.A. O’Morain, J. Atherton, A.T. Axon, F. Bazzoli, G.F. Gensini, J.P. Gisbert [et al.] // *Gut*. – 2012. – Vol. 61, № 5. – P. 646–664. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084
13. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C.A. O’Morain, J.P. Gisbert, E.J. Kuipers, A.T. Axon, F. Bazzoli, A. Gasbarrini [et al.] // *Gut*. – 2017. – Vol. 66, № 1. – P. 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
14. Первичная резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам в Санкт-Петербурге / О.А. Саблин, Н.В. Михайлов, М.В. Юрин, Т.А. Ильчишина, А.С. Кондрашин, М.Г. Кобиашвили, И.А. Михайлова, А.В. Сварваль, А.Б. Жибрун // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2012. – № 8. – С. 18–23.
15. Ахметова Д.Г., Балтабекова А.Ж., Шустов А.В. Устойчивость к антибиотикам *Helicobacter pylori*: обзор эпидемиологических тенденций и проблемы терапии // *ПМЖ. Медицинское обозрение*. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 13–18.

16. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection / W.D. Chey, G.I. Lontiadis, C.W. Howden, S.F. Moss // *Am J Gastroenterol.* – Vol. 112, № 2. – P. 212–239. DOI: 10.1038/ajg.2016.563
17. Назаров В.Е. Причины безуспешности эрадикационной терапии, не связанные с антибиотикорезистентностью *Helicobacter pylori*, и пути их преодоления // *РМЖ. Медицинское обозрение.* – 2018. – № 3. – С. 4–12.
18. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, с учетом современных рекомендаций // *Актуальные вопросы оздоровления детей и подростков с помощью стационарзамещающих технологий: сборник статей.* – СПб., 2016. – С. 37–48.
19. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования / В.И. Симаненков, Н.В. Захарова, А.В. Жебрун, А.В. Сварваль, И.В. Савилова, Р.С. Ферман // *Лечащий врач.* – 2015. – № 4. – С. 91–95.
20. The European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing. [Электронный ресурс] // *Eucast.* – URL: <http://www.eucast.org> (дата обращения: 07.02.2020).
21. Циммерман Я.С. Проблема растущей резистентности микроорганизмов к антибактериальной терапии и перспективы эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции // *Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии.* – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – С. 147–166.
22. *Helicobacter pylori* therapy: present and future / V. De Francesco, E. Ierardi, C. Hassan, A. Zullo // *World. J. Gastrointest. Pharmacol. Therapy.* – 2012. – Т. 3, № 4. – P. 68–73. DOI: 10.4292/wjgpt.v3.i4.68
23. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: an updated appraisal / V. De Francesco, A. Zullo, C. Hassan, F. Giorgio, R. Rosania, E. Ierardi // *World. J. Gastrointest. Pathophysiol.* – 2011. – Vol. 3, № 2. – P. 35–41. DOI: 10.4291/wjgp.v2.i3.35
24. Megraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing // *Gut.* – 2004. – Vol. 53, № 9. – 1374–1384. DOI: 10.1136/gut.2003.022111
25. Garrido L., Toledo N. Novel genotypes in *Helicobacter pylori* involving domain V of the 23S rRNA gene // *Helicobacter.* – 2007. – № 5. – P. 505–509. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00506.x
26. Саблин О.А., Ильчишина Т.А. Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину // *Гастроэнтерология.* – 2009. – № 2. – С. 4–8.
27. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Клинико-молекулярные аспекты резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам // *Медицинский совет.* – 2013. – № 10. – С. 11–15.
28. Surveillance of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in France in 2014 / F. Megraud, A. Ducourneau, E. Benejat, E. Sifre // *Helicobacter.* – 2016. – Vol. 21. – P. 110–114.
29. Impact of Primary Antibiotic Resistance on the Effectiveness of Sequential Therapy for *Helicobacter pylori* Infection. Lessons From a 5-year Study on a Large Number of Strains / C. Gatta, C. Scarpignato, G. Fiorini, J. Belsey, I.M. Saracino, C. Ricci, D. Vaira // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2018. – Vol. 47, № 9. – P. 1261–1269. DOI: 10.1111/apt.14597
30. Antibiotic resistance surveillance of *Helicobacter pylori* at the Biobio region (Chile) in a decade / C. Parra-Sepulveda, J.S. Merino, K. Saez-Carrilo, C. Gonzalez, A. Garcia-Cancino // *Arq. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 56, № 4. – P. 361–366. DOI: 10.1590/S0004-2803.201900000-72
31. Identification of a novel mutation affecting domain V of the 23S rRNA gene in *Helicobacter pylori* / S. Toracchio, G. Aceto, R. Mariani-Costantini, P. Battista, L. Marzio // *Helicobacter.* – 2004. – Vol. 9, № 5. – P. 396–399. DOI: 10.1111/j.1083-4389.2004.00267.x
32. Gene mutations of 23S rRNA associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from Korean patients / J.M. Kim, J.S. Kim, N. Kim, Y.-J. Kim, I.Y. Kim, Y.J. Chee, C.-H. Lee, H.C. Jung // *J. Microbiol. Biotechnol.* – 2008. – Vol. 18, № 9. – P. 1584–1589.
33. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in a Dutch region: trends over time / M. Janssen, L. Hendrikse, S. De Boer, R. Bosboom, W.A. De Boer, R.J. Laheij, J.B. Jansen // *Neth. J. Med.* – 2006. – Vol. 64, № 6. – P. 191–195.
34. Primary *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in the Finnish population / T. Koivisto, T. Rautelin, M. Voutilainen, S.E. Niemelä, M. Heikkinen, P.I. Sipponen, M.A. Färkkilä // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 19, № 9. – P. 1009–1017. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01930.x
35. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis / J.K.Y. Hooi, W.Y. Lai, W.K. Ng, M.M.Y. Suen, F.E. Underwood, D. Tanyingoh, P. Malfertheiner, D.Y. Graham [et al.] // *Gastroenterology.* – 2017. – Vol. 153, № 2. – P. 420–429. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
36. Diagnostic accuracy of urine *Helicobacter pylori* antibody test in junior and senior high school students in Japan / K. Mabe, S. Kikuchi, M. Okuda, M. Takamasa, M. Kato, M. Asaka // *Helicobacter.* – 2016. – Vol. 21. – P. 78–92. DOI: 10.1111/hel.12329
37. Распространенность и молекулярно-генетические характеристики *Helicobacter pylori* в Узбекистане / М.М. Каримов, Г.Н. Собирова, З.З. Саатов, Ш.З. Исламова, С.Т. Рустамова // *Эффективная фармакотерапия.* – 2019. – Т. 15, № 28. – С. 48–51.
38. Megraud F. European survey of *Helicobacter pylori* primary resistance to antibiotics – Evolution over the last 20 years [Электронный ресурс] // *United European Gastroenterology.* – URL: <http://www.ueg.eu> (дата обращения: 23.10.2019).
39. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance // *Gut.* – 2010. – Vol. 59, № 8. – P. 1143–1153. DOI: 10.1136/gut.2009.192757
40. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Europe and the impact of lifestyle on its natural evolution toward stomach cancer after infection: a systematic review / K. Venneman, I. Huybrechts, M.J. Gunter, L. Vandendaele, R. Herrero, K. Van Herck // *Helicobacter.* – 2018. – Vol. 23, № 3. – P. e12483. DOI: 10.1111/hel.12483
41. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина, А.А. Шептулин, А.С. Трухманов, Е.К. Баранская, Р.А. Абдулхаков, О.П. Алексеева [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2018. – Т. 28, № 1. – С. 55–70.
42. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Москве и прополис как средство, повышающее эффективность эрадикации / Л.Б. Лазебник, Н.Л. Белоусова, Д.С. Бордин, О.М. Михеева, Е.А. Дубцова, Н.Н. Воробьева, С.А. Зеленикин // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2012. – № 8. – С. 10–14.

43. Барышникова Н.В., Денисова Е.В., Корниенко Е.А. Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 5. – С. 73–76.

44. Dynamics of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* isolates in the Smolensk region of Russian Federation / N. Dekhnich, N. Ivanchik, R. Kozlov, A. Alimov, A. Steshits, P. Kirsov, K. Pandav // *Helicobacter*. – 2018. – Vol. 23, № 6. – P. e12545. DOI: 10.1111/hel.12545

45. Динамика первичной и вторичной резистентности *H. pylori* к макролидам в Нижнем Новгороде / К.М. Перфилова, Н.В. Неумоина, И.В. Шутова, М.В. Неумоина, Т.Ю. Бутина, Т.А. Трошина, Т.В. Ларионова, Е.И. Ефимова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 5. – С. 26.

46. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Казани / Р.А. Абдулхаков, Э.Р. Абузарова, С.Р. Абдулхаков, А.Г. Сафин, И.М. Сайфутдинов, В.М. Чернов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 8. – С. 24–29.

47. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске / М.Ф. Осипенко, Е.А. Бикбулатова, Ю.Д. Шакалите, Л.Н. Чернова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – № 22 (5). – С. 36.

48. The magnitude of antibiotic resistance to *Helicobacter pylori* in Africa and identified mutations which confer resistance to antibiotics: systematic review and meta-analysis / H. Jaka, J.A. Rhee, L. Östlundh, L. Smart, R. Peck, A. Mueller, C. Kasang, S.E. Mshana // *BMC Infect Dis*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 193–199. DOI: 10.1186/s12879-018-3099-4

49. *Helicobacter pylori* management in ASEAN: The Bangkok consensus report. Focus on clinical aspects of *H. pylori* infection in Asia and recommendations for clinical management / V. Mahachai, R. Vilaichone, R. Pittayanon, J. Rojborwonwitaaya, S. Leelakusolvong, M. Maneerattanaporn, P. Chotivitayatarakorn, S. Treeprasertsuk // *J. Gastroenterol. Hepatol*. – 2018. – Vol. 33, № 1. – P. 37–56. DOI: org/10.1111/jgh.13911

50. Siavoshi F., Saniee P., Malekzadeh R. Effective antimicrobial activity of rifabutin against multidrug – resistant *Helicobacter pylori* // *Helicobacter*. – 2018. – Vol. 23, № 6. – P. e12531. DOI: 10.1111/hel.12531

Проблема резистентности Helicobacter Pylori к антибактериальным препаратам как фактор риска прогрессирующей инфекции / М.В. Неумоина, К.М. Перфилова, Н.В. Неумоина, И.В. Шутова, Т.А. Трошина, Т.В. Шмакова, Т.Л. Денисенко // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 175–184. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.19

UDC 616-08-035

DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.19.eng

Read
online



RESISTANCE OF *HELICOBACTER PYLORI* TO ANTIBACTERIAL MEDICATIONS AS A RISK FACTOR OF INFECTION DEVELOPMENT

**M.V. Neumoina, K.M. Perfilova, N.V. Neumoina, I.V. Shutova,
T.A. Troshina, T.V. Shmakova, T.L. Denisenko**

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology,
71 Malaya Yamskaya Str., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

*The authors have analyzed research works, both by domestic and foreign researchers that dwell on frequency of *H.pylori* being resistant to antibacterial medications, the reasons for its occurrence, methods applied to determine it and ways to overcome it. Over the last 15 years there has been a growth in frequency of detecting *H.pylori* that was resistant to basic antibiotics used to eradicate the pathogen. The authors have established geographical diversity in resistance related to antibiotics intake by population. Bacteriological technique is the most valid for determining *H.pylori* sensitivity; however, it*

© Neumoina M.V., Perfilova K.M., Neumoina N.V., Shutova I.V., Troshina T.A., Shmakova T.V., Denisenko T.L., 2020
Margarita V. Neumoina – Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinic for Infectious Diseases Treatment (e-mail: tak1510@yandex.ru; tel.: +7 (831)433-36-70; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0153-3573>).

Kseniya M. Perfilova – Candidate of Medical Sciences, Deputy to the Chief Physician of the Clinic for Infectious Diseases Treatment (e-mail: kperfilova@yandex.ru; tel.: +7 (831) 433-74-66; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-9014>).

Natal'ya V. Neumoina – Candidate of Medical Sciences, Chief Physician of the Clinic for Infectious Diseases Treatment (e-mail: tak1510@yandex.ru; tel.: +7 (831) 433-83-36; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1394-3484>).

Irina V. Shutova – Candidate of Medical Sciences, Head of the department at the Clinic for Infectious Diseases Treatment (e-mail: tak1510@yandex.ru; tel.: +7 (831) 433-74-66; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7073-9113>).

Tat'yana A. Troshina – Head of the department at the Clinic for Infectious Diseases Treatment (e-mail: tak1510@yandex.ru; tel.: +7 (831) 433-01-68; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3724-4258>).

Tat'yana V. Shmakova – Candidate of Medical Sciences, Physician dealing with clinical laboratory diagnostics at the Clinic for Infectious Diseases Treatment (e-mail: tak1510@yandex.ru; tel.: +7 (831) 433-36-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6689-1411>).

Tat'yana L. Denisenko – Bacteriologist at the Clinic for Infectious Diseases Treatment (e-mail: tak1510@yandex.ru; tel.: +7 (831) 433-36-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7928-7141>).

is rather difficult to apply it due to complicated procedures for the microorganism cultivation. Therefore, molecular-genetic techniques are widely used. *H.pylori* resistance to Clarithromycin has great practical significance as this antibiotic is able not only to produce antibacterial effects but also to destroy biofilms. *Helicobacter* that was resistant to Clarithromycin was the least frequently detected in northern European countries (1–3 %); it was the most frequently detected in Southern Europe, Asia, and South America (30–40 %). Research performed in several Russian regions revealed significant variations in frequency of detecting *H.pylori* resistant to Clarithromycin (5–40 %) and a growth in dynamics of this detection (from 5 to 15 %). Frequency of detecting *Helicobacter* resistance to another widely used medication, Metronidazole, is also different in different geographic regions; it amounts to 17 % in Europe, 24 % in Russia, and 92 % in Africa. *H.pylori* still has low resistance to Amoxicillin and another reserve medication, Rifabutin.

The article also dwells on probable ways to overcome non-sensitivity of the pathogen to antibiotics and the necessity to develop procedures for treating *H.pylori* infection based on the results of examining the pathogen sensitivity with standardized techniques performed in different regions. Efficient *H.pylori* eradication reduces inflammation in the gastric mucosa, prevents ulcer formation and atrophy and reduces risks of stomach cancer.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication, resistance to antibiotics, Clarithromycin, Metronidazole, Amoxicillin, Levofloxacin, Tetracycline.

References

1. Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Infektsiya *Helicobacter pylori* [*Helicobacter pylori* infection]. Moscow, GEOTAR-media Publ., 2016, 256 p. (in Russian).
2. Lee Y.C., Chiang T.H., Chou C.K., Tu Y.-K., Liao W.-C., Wu M.-S., Graham D.Y. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: a Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, 2016, vol. 150, no. 5, pp. 113–1124. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.028
3. Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* treatment for gastric cancer prevention. *N. Engl. J. Med.*, 2018, vol. 22, no. 378 (12), pp. 1154–1156. DOI: 10.1056/NEJMe1800147
4. Amieva M., Peek R.M. Pathobiology of *Helicobacter pylori* – Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology*, 2016, vol. 150, no. 1, pp. 64–78. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.004
5. Sugano K., Tack J., Kuipers J.E., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., Haruma K., Asaka M. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*, 2015, vol. 64, no. 9, pp. 1353–1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
6. Maev I.V., Kucheryavyi Yu.A., Andreev D.N., Barkalova E.V. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: Review of world trends. *Terapevticheskii arkhiv*, 2014, no. 3, pp. 94–99 (in Russian).
7. Malfertheiner P., Venerito M., Schulz C. *Helicobacter pylori* infection: new facts in clinical management. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 2018, vol. 16, no. 4, pp. 605–615. DOI: 10.1007/s11938-018-0209-8
8. Dekhnich N.N., Kostyakova E.A., Punin A.A., Alimov A.V., Ivanchik N.V., Kozlov R.S. Antibiotikorezistentnost' *H. pylori*: rezul'taty mikrobiologicheskogo regional'nogo issledovaniya [*H.pylori* resistance to antibiotics: results of regional microbiological research]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2011, vol. 21, no. 2, pp. 37–42 (in Russian).
9. Isaeva G.Sh. Antimicrobial Resistance of *H. pylori* and Susceptibility Determination Methods. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*, 2010, vol. 12, no. 1, pp. 57–66 (in Russian).
10. Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Eradication of *Helicobacter Pylori*. *Meditsinskii sovet*, 2015, no. 13, pp. 26–28 (in Russian).
11. Megraud F., Coenen S., Versporten A., Kist M., Lopez-Brea M., Hirschl A.M., Andersen L.P., Goossens H., Glupczynski Y. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*, 2013, vol. 62, no. 1, pp. 34–42. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302254
12. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert J.P. [et al.]. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*, 2012, vol. 61, no. 5, pp. 646–664. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084
13. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., Bazzoli F., Gasbarrini A. [et al.]. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2017, vol. 66, no. 1, pp. 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
14. Sablin O.A., Mikhailov N.V., Yurin M.V., Il'chishina T.A., Kondrashin A.S., Kobiashvili M.G., Mikhailova I.A., Svarval' A.V., Zhibrun A.B. *Helicobacter pylori* primary resistance to antibiotics in St Petersburg. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2012, no. 8, pp. 18–23 (in Russian).
15. Akhmetova D.G., Baltabekova A.Zh., Shustov A.V. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: review of epidemiological trends and problems of treatment. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*, 2018, vol. 7, no. 1, pp. 13–18 (in Russian).
16. Chey W.D., Lontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 112, no. 2, pp. 212–239. DOI: 10.1038/ajg.2016.563
17. Nazarov V.E. Prichiny bezuspeshnosti eradikatsionnoi terapii, ne svyazannye s antibiotikorezistentnost'yu *Helicobacter pylori*, i puti ikh preodoleniya [Reasons for unsuccessful eradication therapy that are not related to *Helicobacter pylori* being resistant to antibiotics and ways to overcome them]. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*, 2018, no. 3, pp. 4–12 (in Russian).
18. Uspenskii Yu.P., Baryshnikova N.V. Optimizatsiya lecheniya zabolevaniy, assotsirovannykh s infektsiei *H. pylori*, s uchetom sovremennykh rekomendatsii [How to optimize treatment of diseases associated with *H.pylori* infection taking into

account up-to-date recommendations]. *Aktual'nye voprosy ozdorovleniya detei i podrostkov s pomoshch'yu stacionarzameshchayushchikh tekhnologii: sbornik statei*, Sankt-Peterburg, 2016, pp. 37–48 (in Russian).

19. Simanenkov V.I., Zakharova N.V., Zhebrun A.V., Svarval' A.V., Savilova I.V., Ferman R.S. Rezistentnost' *Helicobacter pylori* k antimikrobnym preparatam po rezul'tatam bakteriologicheskogo testirovaniya [Helicobacter pylori resistance to antimicrobial medications as per results of bacteriological testing]. *Lechashchii vrach*, 2015, no. 4, pp. 91–95 (in Russian).

20. The European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing. *Eucast*. Available at: <http://www.eucast.org> (07.02.2020).

21. Tsimmerman Ya.S. The problem of growing resistance of microorganisms to antibiotic therapy and prospects for *Helicobacter pylori* eradication. *Nereshennye i spornye problem sovremennoi gastroenterologii*. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2013, pp. 147–166 (in Russian).

22. De Francesco V., Ierardi E., Hassan C., Zullo A. *Helicobacter pylori* therapy: present and future. *World. J. Gastrointest. Pharmacol. Therapy*, 2012, vol. 3, no. 4, pp. 68–73. DOI: 10.4292/wjgpt.v3.i4.68

23. De Francesco V., Zullo A., Hassan C., Giorgio F., Rosania R., Ierardi E. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: an updated appraisal. *World. J. Gastrointest. Pathophysiol*, 2011, vol. 2, no. 3, pp. 35–41. DOI: 10.4291/wjgp.v2.i3.35

24. Megraud F. *H.pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut*, 2004, vol. 53, no. 9, pp. 1374–1384. DOI: 10.1136/gut.2003.022111

25. Garrido L., Toledo H. Novel genotypes in *Helicobacter pylori* involving domain V of the 23S rRNA gene. *Helicobacter*, 2007, no. 5, pp. 505–509. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00506.x

26. Sablin O.A., Il'chishina T.A. Problema rezistentnosti *Helicobacter pylori* k klaritromitsinu [An issue related to *Helicobacter pylori* being resistant to Clarithromycin]. *Gastroenterologiya*, 2009, no. 2, pp. 4–8 (in Russian).

27. Kucheryavyi Yu.A., Andreev D.N., Barkalova E.V. Clinical and molecular aspects of *Helicobacter pylori* resistance to antimicrobial drugs. *Meditsinskii sovet*, 2013, no. 10, pp. 11–15 (in Russian).

28. Megraud F., Ducournau A., Benejat E., Sifre E. Surveillance of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in France in 2014. *Helicobacter*, 2016, vol. 21, pp. 110–114.

29. Gatta C., Scarpignato C., Fiorini G., Belsey J., Saracino I.M., Ricci C., Vaira D. Impact of Primary Antibiotic Resistance on the Effectiveness of Sequential Therapy for *Helicobacter Pylori* Infection. Lessons From a 5-year Study on a Large Number of Strains. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, vol. 47, no. 9, pp. 1261–1269. DOI: 10.1111/apt.14597

30. Parra-Sepulveda C., Merino J.S., Saez-Carrillo K., Gonzalez C., Garcia-Cancino A. Antibiotic resistance surveillance of *Helicobacter pylori* at the Biobio region (Chile) in a decade. *Arq. Gastroenterol*, 2019, vol. 56, no. 4, pp. 361–366. DOI: 10.1590/S0004-2803.201900000-72

31. Toracchio S., Aceto G., Mariani-Costantini R., Battista P., Marzio L. Identification of a novel mutation affecting domain V of the 23S rRNA gene in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, 2004, vol. 9, no. 5, pp. 396–399. DOI: 10.1111/j.1083-4389.2004.00267.x

32. Kim J.M., Kim J.S., Kim N., Kim Y.-J., Kim I.Y., Chee Y.J., Lee C.-H., Jung H.C. Gene mutations of 23S rRNA associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from Korean patients. *J. Microbiol. Biotechnol*, 2008, vol. 18, no. 9, pp. 1584–1589.

33. Janssen M., Hendrikse L., De Boer S., Bosboom R., De Boer W.A., Laheij R.J., Jansen J.B. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in a Dutch region: trends over time. *Neth. J. Med*, 2006, vol. 64, no. 6, pp. 191–195.

34. Koivisto T., Rautelin T., Voutilainen M., Niemelä S.E., Heikkinen M., Sipponen P.I., Färkkilä M.A. Primary *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in the Finnish population. *Aliment. Pharmacol. Ther*, 2005, vol. 19, no. 9, pp. 1009–1017. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01930.x

35. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M.M.Y., Underwood F.E., Tanyingoh D., Malfertheiner P., Graham D.Y. [et al.]. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 2017, vol. 153, no. 2, pp. 420–429. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022

36. Mabe K., Kikuchi S., Okuda M., Takamasa M., Kato M., Asaka M. Diagnostic accuracy of urine *Helicobacter pylori* antibody test in junior and senior high school students in Japan. *Helicobacter*, 2016, vol. 21, pp. 78–92. DOI: 10.1111/hel.12329

37. Karimov M.M., Sobirova G.N., Saatov Z.Z., Islamova Sh.Z., Rustamova S.T. Prevalence and Molecular-Genetic Characteristics of *Helicobacter pylori* in Uzbekistan. *Effektivnaya farmakoterapiya*, 2019, vol. 15, no. 28, pp. 48–51 (in Russian).

38. Megraud F. European survey of *Helicobacter pylori* primary resistance to antibiotics – Evolution over the last 20 years. *United European Gastroenterology*. Available at: <http://www.ueg.eu> (23.10.2019).

39. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*, 2010, vol. 59, no. 8, pp. 1143–1153. DOI: 10.1136/gut.2009.192757

40. Venneman K., Huybrechts I., Gunter M.J., Vandendaele L., Herrero R., Van Herck K. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Europe and the impact of lifestyle on its natural evolution toward stomach cancer after infection: a systematic review. *Helicobacter*, 2018, vol. 23, no. 3, pp. e12483. DOI: 10.1111/hel.12483

41. Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya E.K., Abdulkhakov R.A., Alekseeva O.P. [et al.]. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2018, vol. 28, no. 1, pp. 55–70 (in Russian).

42. Lazebnik L.B., Belousova N.L., Bordin D.S., Mikhcheva O.M., Dubtsova E.A., Vorob'eva N.N., Zelenikin S.A. Resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin in Moscow. Propolis as a means of enhancing the eradication effectiveness. *Ekspieriment'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2012, no. 8, pp. 10–14 (in Russian).

43. Baryshnikova N.V., Denisova E.V., Kornienko E.A. Epidemiologicheskoe issledovanie rezistentnosti *Helicobacter pylori* k klaritromitsinu u zhitel'ei Sankt-Peterburga s yazvennoi boleznyu [Epidemiologic research on *Helicobacter pylori* resistance to Clarithromycin among Saint Petersburg population with stomach ulcer]. *Ekspieriment'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2009, no. 5, pp. 73–76 (in Russian).

44. Dekhnich N., Ivanchik N., Kozlov R., Alimov A., Steshits A., Kirsov P., Pandav K. Dynamics of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* isolates in the Smolensk region of Russian Federation. *Helicobacter*, 2018, vol. 23, no. 6, pp. e12545. DOI: 10.1111/hel.12545

45. Perfilova K.M., Neumoina N.V., Shutova I.V., Neumoina M.V., Butina T.Yu., Troshina T.A., Larionova T.V., Efimova E.I. Dinamika pervichnoi i vtorichnoi rezistentnosti *H. pylori* k makrolidam v Nizhnem Novgorode [Dynamics of the primary and secondary *H.pylori* resistance to macrolides in Nizhniy Novgorod]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2016, vol. 26, no. 5, pp. 26 (in Russian).

46. Abdulkhakov R.A., Abuzarova E.R., Abdulkhakov S.R., Safin A.G., Saifutdinov I.M., Chernov V.M. Resistance *Helicobacter pylori* to clarithromycin in Kazan. *Ekspieriment'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2012, no. 8, pp. 24–29 (in Russian).

47. Osipenko M.F., Bikbulatova E.A., Shakalite Yu.D., Chernova L.N. Resistance to *Helicobacter pylori* to clarithromycin in Novosibirsk. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2012, vol. 22, no. 5, pp. 36 (in Russian).

48. Jaka H., Rhee J.A., Östlundh L., Smart L., Peck R., Mueller A., Kasang C., Mshana S.E. The magnitude of antibiotic resistance to *Helicobacter pylori* in Africa and identified mutations which confer resistance to antibiotics: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.*, 2018, vol. 18, no. 1, pp. 193–199. DOI: 10.1186/s12879-018-3099-4

49. Mahachai V., Vilaichone R., Pittayanon R., Rojborwonwitaya J., Leelakusolvong S., Maneerattanaporn M., Chotivittayatarakorn P., Treeprasertsuk S. *Helicobacter pylori* management in ASEAN: The Bangkok consensus report. Focus on clinical aspects of *H.pylori* infection in Asia and recommendations for clinical management. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2018, vol. 33, no. 1, pp. 37–56. DOI: org/10.1111/jgh.13911

50. Siavoshi F., Saniee P., Malekzadeh R. Effective antimicrobial activity of rifabutin against multidrug – resistant *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, 2018, vol. 23, no. 6, pp. e12531. DOI:10.1111/hel.12531

Neumoina M.V., Perfilova K.M., Neumoina N.V., Shutova I.V., Troshina T.A., Shmakova T.V., Denisenko T.L. Resistance of helicobacter pylori to antibacterial medications as a risk factor of infection development. Health Risk Analysis, 2020, no. 2, pp. 175–184. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.19.eng

Получена: 05.05.2020

Принята: 09.06.2020

Опубликована: 30.06.2020