

© ГРИЩЕНКО Е. Г., ГИЛЮК А. В., ПЕТРОВА М. М., НИКОЛАЕВА Н. Н.

УДК 616.33-002.44, 616.33-002.27, 615.33

DOI: 10.20333/2500136-2020-1-14-19

Растущая резистентность *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам в эрадикационных схемах

Е. Г. Грищенко, А. В. Гилюк, М. М. Петрова, Н. Н. Николаева

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Резюме. *Helicobacter Pylori* (*H.p.*) является одним из наиболее распространенных глобальных патогенов и может привести к возникновению желудочно-кишечной патологии, включая язву, гастрит, лимфому и рак желудка. В настоящем обзоре описаны компоненты эрадикационной терапии, проанализирована клиническая значимость устойчивости *H.p.* к основным антибактериальным препаратам, применяемым в схемах эрадикационной терапии. Приведены данные о распространенности и структуре резистентных штаммов *H.p.* в различных географических регионах, причины появления устойчивости. Описаны основы фармакодинамики антибактериальных препаратов и молекулярные механизмы возникновения антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, эрадикация, *Helicobacter pylori*, гастроэнтерология, макролиды, метронидазол, амоксициллин.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Грищенко ЕГ, Гилюк АВ, Петрова ММ, Николаева НН. Растущая резистентность *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам в эрадикационных схемах. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(1):14-19. DOI: 10.20333/2500136-2020-1-14-19

Growing resistance of *Helicobacter pylori* to antibacterial drugs in eradication schemes

E. G. Grishchenko, A.V. Gilyuk, M. M. Petrova, N. N. Nikolaeva

V. F. Voino-Yasenyetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

Abstract. *Helicobacter pylori* (*H.p.*) is one of the most common global pathogens that may lead to gastrointestinal pathologies, including ulcers, gastritis, lymphoma, and stomach cancer. Present review describes the components of eradication therapy, analyses clinical significance of *H.p.* resistance to main antibacterial drugs used in eradication therapy schemes. There are data on *H.p.* strains prevalence and resistant structure in different geographical areas and reasons of resistance rise. Principles of pharmacodynamics of antibacterial drugs and molecular mechanisms of antibiotic resistance rise are described.

Key words: antibiotic resistance, eradication, *Helicobacter pylori*, gastroenterology, macrolides, metronidazole, amoxicillin.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Grishchenko EG, Gilyuk AV, Petrova MM, Nikolaeva NN. Growing resistance of *Helicobacter pylori* to antibacterial drugs in eradication schemes. *Siberian Medical Review*. 2020;(1):14-19. DOI: 10.20333/2500136-2020-1-14-19

Основным методом лечения *Helicobacter pylori* (*H.p.*) -ассоциированных заболеваний является эрадикационная терапия, которая при условии успешности может привести к излечению язвенной болезни (ЯБ), позволит предотвратить прогрессирование предраковых изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ). Эрадикация *H. p.* устраняет воспаление, снижает степень атрофии, но не кишечной метаплазии [1], как в антральном отделе, так и в теле желудка [2, 3].

В настоящее время важное значение имеют данные международного Киотского консенсуса (2015) по ведению пациентов с гастритом. Хеликобактерный гастрит определяется как инфекционное заболевание с рекомендацией лечения всех *H.p.* инфицированных субъектов независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений инфекции [4].

Считается, что хеликобактерный гастрит приводит к хроническому активному гастриту различной степени тяжести практически у всех инфицирован-

ных субъектов. Скорость прогрессирования заболевания непредсказуема [5, 6].

Вместе с тем, в большинстве регионов мира растет уровень резистентности *H. p.* к антибиотикам – основным компонентам эрадикационной терапии. На сегодняшний день резистентность инфекции *H. p.* к антибактериальным препаратам, используемым в схемах эрадикационной терапии, является основной причиной неудач лечения *H. p.*-ассоциированной патологии [7, 8]. В исследованиях конца XX, начала XXI века эффективность эрадикации при использовании терапии первой линии превышала 90 % [9], описывались лишь единичные случаи выявления резистентных штаммов. В настоящее время распространенность и структура резистентности бактерий варьирует в различных географических районах и возрастает со временем во многих странах, что объясняет невозможность применения единой унифицированной схемы лечения данной инфекции [10,11]. Показатели распространенности резистентных штаммов *H. p.*

коррелируют с общей частотой применения антибиотиков в популяции [12].

Среди причин возникновения приобретенной резистентности наибольшее значение имеют бесконтрольное применение антибиотиков и неадекватно проведенная эрадикационная терапия (использование низких доз антибиотиков, неоправданно короткие курсы лечения, применение в схемах препаратов, не рекомендованных для эрадикации *H.p.*). Кроме этого, чувствительность *H.p.* непрерывно диверсифицируется вследствие широкого, подчас необоснованного, применения антибактериальных препаратов для лечения других заболеваний [13, 14], колонизации СОЖ несколькими штаммами *H. p.* и сосуществования восприимчивых бактерий с бактериями, устойчивыми к антибиотикам [15, 16, 17], а так же персистенция высокопатогенных штаммов *H.p.*, содержащих гены *CagA*, *VacA*, *IceA* и *VabA* [15]. Увеличение *H. p.* устойчивости к ранее эффективным схемам антибиотиков вызывает серьезную озабоченность и требует модификации терапевтических стратегий.

В настоящее время существуют, по крайней мере, семь противомикробных препаратов, используемых для лечения инфекции *H. p.* – это кларитромицин, амоксициллин, тетрациклин, метронидазол, левофлоксацин, тинидазол, фуразолидон. Успешное искоренение инфекции требует введения в схему эрадикации двух или трех противомикробных агентов в сочетании с ингибиторами протонной помпы (ИПП) и часто с висмутсодержащими препаратами в течение 14 дней [18, 19]. Антихеликобактерная устойчивость зарегистрирована и продолжает расти к кларитромицину, метронидазолу, левофлоксацину, амоксициллину [20, 21]. Так, европейское многоцентровое исследование, включающее 2204 пациента из 18 европейских стран, показало, что уровень резистентности к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину составляет 17,5 %, 34,9 % и 14,1 % соответственно [14].

Кларитромицин уже много лет входит в состав эрадикационной терапии, препарат ингибирует синтез белка бактериальной рибосомы, что приводит к образованию неполноценных молекул и гибели микроорганизма [22]. Резистентность *H. p.* к кларитромицину детерминируется точечными хромосомными мутациями в регионе, кодирующем пептидил-трансферазу (основную мишень макролидов) в V домене 23S рРНК. Наиболее часто встречающимися вариациями таких мутаций являются замена нуклеотидных последовательностей в позициях 2142 (A2142G и A2142C), 2143 (A2143G), что приводит к снижению аффинности макролидов к рибосомам бактериальной клетки, тем самым формируя резистентность [23]. По данным анализа публикаций за последние пять лет, во всех регионах мира кларитромицин-резистентные

штаммы превышают 10 % [24]. Например, в Китае наблюдается увеличение кларитромицин устойчивости *H.p.* с 14,8 % в 2000 году до 52,6 % в 2014 году с увеличением показателей серопозитивности в среднем от 65 % до 83 % [25, 26]. В Италии и Японии резистентность к кларитромицину на сегодняшний день достигает 30 %, в Турции – 40 %, хотя в Швеции и на Тайване эти показатели составляют 15 % [27].

Заметное увеличение распространенности резистентности *H.p.* к кларитромицину было отмечено в Корее (с 11 % в 2005 году до 60 % в 2009 г.) [28, 29], США (с 6,1 % в 1993 году до 12,9 % в 2002 г.) [30]. В отношении России нет однозначных больших многоцентровых исследований, подтверждающих, что уровень устойчивости к данному антибиотику низкий [31]. По некоторым данным, в настоящее время данный показатель приближается к рубежу в 20 %. Так, в Санкт-Петербурге зарегистрированы 39–40 % кларитромицин-резистентных штаммов *H.p.*, определенных методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Уровень первичной резистентности при этом составил 25 % [32]. По данным Маастрихтского консенсуса V пересмотра (2016), уровень резистентности *H.p.* к кларитромицину в популяции является определяющим фактором при выборе схемы эрадикации. В случае неэффективности терапии первой линии, прежде, чем переходить к терапии второй линии, необходимо проведение тестирования чувствительности *H.p.* к кларитромицину, поскольку вероятность стойкой резистентности к нему может быть в диапазоне 60–70 % [33].

Следующим компонентом эрадикационной терапии является амоксициллин, который в соответствии с консенсусом Маастрихт V (2016) включен практически во все схемы лечения [24]. Препарат относится к группе β-лактамов антибиотиков, подгруппе аминопенициллинов и характеризуется широким спектром антибактериального действия. Механизм воздействия амоксициллина на *H. p.* заключается в ингибировании процессов синтеза в мембране бактериальной клетки пенициллинсвязывающих белков – ферментов, осуществляющих завершающие стадии биосинтеза основного компонента клеточной стенки микроорганизма – пептидогликана, что приводит к нарушению роста и гибели бактерии. Основной причиной резистентности *H. p.* к амоксициллину являются мутации в гене *pbp1A*, кодирующем пенициллин-связывающий белок 1A (PBP1), ответственный за катализацию терминальной стадии образования пептидогликана клеточной стенки бактерий [34, 35].

В целом *H. p.* характеризуется чрезвычайно низким уровнем резистентности к амоксициллину. По данным различных исследований, резистентность микроорганизма к данному препарату в Европе, Азии

и США не превышает 3 %, в Германии и Нидерландах составляет 0 – 2 % [36-2010,37-2010,17-2014].

Механизм действия другого антибактериального средства, широко используемого в эрадикационных схемах - метронидазола, реализуется посредством повреждения ДНК бактериальной клетки. Проникая внутрь клетки, NO₂-группа препарата восстанавливается в форму гидроксиламинового производного, вызывая повреждение ДНК и гибель микроорганизма. В основе генетических механизмов резистентности к метронидазолу лежит мутация гена *rdxA*, кодирующего кислород-нечувствительную нитроредуктазу, и *frxA* [38]. Инактивация последних ведет к снижению трансформации (восстановления) метронидазола в активные дериваты (NO₂- и NO₂₂-), оказывающие повреждающее действие на структуру ДНК [34]. Некоторые случаи резистентности к метронидазолу обусловлены низкой активностью NADH-оксидазы или механизмами эффлюкса [35].

В США и Европе распространенность устойчивости *H.p.* к метронидазолу находится в диапазоне от 20 % до 40 %, за исключением Северной Италии, где данный показатель составляет 14,9 % [39]. Более высокий показатель метронидазол-резистентности (50 %-80 %) регистрируется в развивающихся странах. Так, например, в Мексике он составляет 76,3 % [40]. По данным Российской группы по изучению *H. p.*, в нашей стране в 2001 г. показатель метронидазол-резистентности составлял 55 % [41]. По данным В. В. Цуканова с соавт., (2004), в Красноярске и Абакане выявлены критические уровни резистентности к метронидазолу – 78 % и 81 % соответственно [42].

Считается, что одновременная резистентность к кларитромицину и метронидазолу (>15 %) снижает эффективность всех схем квадротерапии без препарата висмута. Классическая квадротерапия с препаратом висмута показала высокую эффективность, несмотря на резистентность к метронидазолу в Европе [43]. Учитывая данный факт, Маастрихтский консенсус V (2016) рекомендует в районах с высоким (> 15 %) уровнем устойчивости к кларитромицину и метронидазолу, включать в эрадикационные схемы первой линии препараты висмута [24].

Несмотря на то, что в настоящий момент препараты фторхинолонового ряда используются в схемах эрадикационной второй линии, резистентность к ним может иметь существенное клиническое значение. В частности, ряд небольших исследований показывает, что резистентность к фторхинолонам может снизить эффективность схем с использованием данной группы препаратов на 30–60 % [44, 45].

Резистентность к препаратам фторхинолонового ряда связана с изменениями нуклеотидных последовательностей в гене *gyrA* (в позициях 87, 88, 91), коди-

рующим субъединицу А бактериальной ДНК-гиразы [34]. Распространенность резистентности *H.p.* к фторхинолонам определялась лишь в ограниченном числе исследований [24]. В Италии данный показатель составил 22,1 % [46], в США - 31,9 % [47]. В Китае при выборке из 950 больных (2013-2014 г.) так же были получены достаточно высокие показатели (54,8 %) устойчивости *H. p.* к левофлоксацину [48]. Увеличение хеликобактерной устойчивости к левофлоксацину в некоторых странах связывают с частым использованием последнего для лечения инфекций мочевых путей [14, 20].

Повышение эффективности эрадикационных схем, кроме усиления классической трехкомпонентной схемы эрадикации (ИПП+амоксициллин+кларитромицин,) препаратами висмута в течение всего курса, можно достигнуть путем применения более высоких доз ингибиторов протонной помпы, адекватно контролирующих pH желудочного сока даже в условиях высокой резистентности к кларитромицину, удлинением сроков лечения до 14 дней, использованием альтернативных антибиотиков (амоксициллин, тетрациклин, фуразолидон, рифабутин), которые могут быть успешно включены в схему терапии с увеличением дозы, интервалом дозирования и длительностью лечения [49].

В Китае, где хеликобактерная устойчивость к кларитромицину составляет 20-40 %, а к метронидазолу > 60 %, четырехкомпонентная терапия (ИПП + препарат висмута + комбинация двух антибиотиков – фуразолидон и тетрациклин или метронидазол и амоксициллин), успешно прошла испытания (эрадикация > 90 % от штаммов *H.p.*, устойчивых к метронидазолу, фторхинолонам и кларитромицину) и в настоящее время является рекомендуемой терапией первой линии [50].

В мета-анализе, включающем 55 исследований (n=6906), J. P. Gisbert et al. (2006) и A. G. McNicholl et al. (2014), показали большую эффективность эрадикации при удлинении сроков лечения [51, 52]. Вместе с тем, существуют исследования, демонстрирующие отсутствие повышения эффективности при увеличении длительности приема препаратов с 7 и 10 до 14 дней [52, 53].

После неудачного применения терапии первой и второй линии рекомендуется выполнить посев и тест на чувствительность или молекулярный тест для выявления генотипической резистентности для определения дальнейшей тактики лечения. Ряд исследований с использованием адаптированных методов лечения, основанных на *H.p.* -чувствительности к антибиотикам по сравнению со стандартной эмпирической тройной терапией показали лучшую скорость и качество эрадикации [55, 56]. К сожалению, в России

по определенным причинам использование теста на чувствительность к антибиотикам в рутинной практике не представляется возможным.

Таким образом, настоящий этап характеризуется снижением эффективности классических схем эрадикационной терапии, что связано с ростом резистентных к антибиотикам различных штаммов *H.p.* в популяции. Этот факт делает чрезвычайно актуальным продолжение поиска оптимального протокола лечения инфекции [57].

Литература / References

1. Jung DH, Kim JH, Chung HS, Park JC, Shin SK, Lee SK, Chan YL. Helicobacter pylori eradication on the prevention of metachronous lesions after endoscopic resection of gastric neoplasm: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10(4):e0124725. DOI: 10.1371/journal.pone.0124725
2. Chen HN, Wang Z, Li X, Zhou ZG. Helicobacter pylori eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2016;(19):166–75. DOI: 10.1007/s10120-015-0462-7
3. Harvey RF, Lane JA, Nair P, Egger M, Harvey I, Donovan J, Murray L. Clinical trial: prolonged beneficial effect of Helicobacter pylori eradication on dyspepsia consultations – the Bristol Helicobacter Project. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2010;(32): 394–400. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04363.x
4. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;(64):115. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
5. Sonnenberg A, Lash RH, Genta RM. A national study of Helicobacter pylori infection in gastric biopsy specimens. *Gastroenterology*. 2010;(139):1894901. DOI:10.1053/j.gastro.2010.08.018
6. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniguchi K, Sasaki N, Schlemper RJ. H. pylori infection and the development of gastric cancer. *New England Journal of Medicine*. 2001;(345):784–9. DOI:10.1056/NEJMoa001999
7. Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Андреев ДН. Антибиотикорезистентность Helicobacter pylori: от клинического значения до молекулярных механизмов. *Лечащий врач*. 2014;(2):34–40. [Maev IV, Kucheryavyy YA, Andreev DN. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori: from clinical significance to molecular mechanisms. *Lechaschij Vrach Journal*. 2014; (2): 34-40. (In Russian)]
8. Thun I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park Y, Crowe SE, Valasek MA. Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2016;(43):514–33. DOI: 10.1111/apt.13497
9. Kearney DJ, Brousal A. Treatment of Helicobacter pylori infection in clinical practice in the United States. *Digestive Disease and Sciences*. 2000;(45):265–71.
10. Graham DY. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015;(148): 719–31. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.040
11. De Francesco V, Ierardi E, Hassan C, Zullo A. Helicobacter pylori therapy: Present and future. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 2012;3(4):68–73. DOI: 10.4292/wjgpt.v3.i4.68
12. Megraud F, Sutton P, Mitchell HM. Antimicrobial Resistance and Approaches to Treatment. Helicobacter pylori in the 21st Century. UK: CABI; 2010. 45 p.
13. Perez Aldana L, Kato M, Nakagawa S, Kawarasaki M, Nagasako T, Mizushima T, Oda H, Kodaira J, Shimizu Y, Komatsu Y, Zheng R, Takeda H, Sugiyama T, Asaka M. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary Helicobacter pylori resistance. *Helicobacter*. 2002;(7):306–09.
14. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, Andersen LP, Goossens H, Glupczynski Y; Study Group participants. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013;62(1):34–42. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302254
15. Sgouras DN, Trang TT, Yamaoka Y. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2015;20(1):8–16. DOI: 10.1111/hel.12251
16. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015; (64): 1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
17. Selgrad M, Tammer I, Langner C, Bornschein J, Meißle J, Kandulski A, Varbanova M, Wex T, Schlüter D, Malfertheiner P. Different antibiotic susceptibility between antrum and corpus of the stomach, a possible reason for treatment failure of Helicobacter pylori infection. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;(20):16245/51. DOI:10.3748/wjg.v20.i43.16245
18. Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *American Journal of Gastroenterology*. 2009;(104):3069–3079. DOI:10.1038/ajg.2009.555
19. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 2007;(133): 985–1001.
20. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Manes G, Vannella L, Panella C, Ierardi E, Zullo A. Worldwide H. Pylori antibiotic resistance: a systematic review. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2010;19(4):409–12.

21. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, Valasek MA. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2016;(43):514–17. DOI:10.1111/apt.13497

22. Самсонов АА. Антибиотики схем эрадикации *Helicobacter pylori*. Чем мы ограничены в выборе препаратов? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008;(4):63–8. [Samsonov AA. Antibiotics of *Helicobacter pylori* eradication schemes. What we are limited in the choice of drugs? *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2008; (4): 63-8. (In Russian)]

23. Wu W, Yang Y, Sun G. Recent Insights into Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Eradication. *Gastroenterology Research and Practice*. 2012; (2012):723183. DOI: 10.1155/2012/723183

24. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert J P, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Ruggie M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2016;(5):1–25. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288

25. Zhang M, Zhou Y-Z, Li X-Y, Tang Z, Zhu H-M, Yang Y, K Chhetri J. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in elderly people in the Beijing region, China. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; (20): 3635–9. DOI: 10.3748/wjg.v20.i13.3635

26. Rahman R, Asombang AW, Ibdah JA. Characteristics of gastric cancer in Asia. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; (20): 4483–90. DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4483

27. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, Valasek MA. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2016;(43):529–31. DOI: 10.1111/apt.13497

28. Kim JJ, Reddy R, Lee M, Kim JG, El-Zaatari FA, Osato MS, Graham DY, Kwon DH. Analysis of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance of *Helicobacter pylori* isolates from Korea. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2001;(47): 459–61.

29. Lee JH, Shin J-H, Roe IH, Seung GS, Lee JH, Ho Kang G, Lee H-K, Byeong CJ and Lee S-H. Impact of clarithromycin resistance on eradication of *Helicobacter pylori* in infected adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005;(49): 1600–3.

30. Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology*. 2015;(148): 719–31.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.040

31. Маев ИВ. Новые российские рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по

диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Справочник поликлинического врача*. 2012;(1):55. [Maev IV. New Russian recommendations of the Russian gastroenterological association for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Reference Book of the Polyclinic Doctor*. 2012; (1):55. (In Russian)]

32. Симаненков ВИ, Захарова НВ, Жебрун АБ, Сварваль АВ, Савилова ИВ, Ферман РС. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования. *Лечащий врач*. 2015; (4): 91. [Simanenkov VI, Zakharova NV, Zhebrun AB, Svarval AV, Savilova IV, Ferman RS. Resistance of *Helicobacter pylori* to antimicrobial drugs according to the results of bacteriological testing. *Lechaschij Vrach Journal*. 2015;(4):91. (In Russian)]

33. Selgrad M, Meissle J, Bornschein J, Kandulski A, Langner C, Varbanova M, Wex T, Tammer I, Schlüter D, Malfertheiner P. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in central Germany and its relationship with the number of eradication therapies. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013;(25):1257/60. DOI:10.1097/MEG.0b013e3283643491

34. Wu W, Yang Y, Sun G. Recent Insights into Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Eradication. *Gastroenterology Research and Practice*. 2012;(2012):723183. DOI: 10.1155/2012/723183.

35. Francesco VD, Zullo A, Hassan C, Giorgio F, Rosania R, Lerardi E. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: An updated appraisal. *World Journal Gastrointestinal Pathophysiology*. 2011;2(3):35-41. DOI: 10.4291/wjgp.v2.i3.35

36. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Manes G, Vannella L, Panella C, Ierardi E, Zullo A. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2010;(19):412–14.

37. Gao W, Cheng H, Hu F, Li J, Wang L, Yang G, Xu L, Zheng X. The evolution of *Helicobacter pylori* antibiotics resistance over 10 years in Beijing, China. *Helicobacter* 2010;(15):460–66. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00788.x

38. Nishizawa T, Suzuki H. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance and molecular testing. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2014;(1):19. DOI: 10.3389/fmolb.2014.00019. eCollection 2014

39. Pilotto A, Rassa M, Leandro G, Franceschi M, Di Mario F. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Northeast Italy: a multicentre study. GISU. Interdisciplinary Group for the Study of Ulcer. *Digestive and Liver Disease*. 2000;32(9):763-8.

Сведения об авторах

Грищенко Елена Георгиевна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7(391)2644790; e-mail: Impressac@gmail.com

Гилук Анастасия Владимировна, соискатель, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7(923)3721949; e-mail: an.giluck2016@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8136-222X>

Петрова Марина Михайловна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7(902) 9230211; e-mail: stk99@yandex.ru.

Николаева Нонна Николаевна, к.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7(391)2644790; e-mail: nnicolaeva@inbox.ru

Anastasia V. Gilyuk, candidate of the scientific degree of Cand. Med. Sci., Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(923)3721949; e-mail: an.giluck2016@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8136-222X>

Marina M. Petrova, Dr.Med.Sci., Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(902) 9230211; e-mail: stk99@yandex.ru.

Nonna N. Nikolaeva, Cand.Med.Sci., Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2644790; e-mail: nnicolaeva@inbox.ru

Дата поступления 09.01.2019 г.
Дата рецензирования 29.05.2019 г.
Принята к печати 13.12.2019 г.

Received 09 January 2019
Revision Received 29 May 2019
Accepted 13 December 2019

Author information

Elena G. Grischenko, Dr.Med.Sci., Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2644790; e-mail: Impressac@gmail.com



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.