УДК 616.33-002.44(470.332)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНТИМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ *HELICOBACTER PYLORI* В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ В 2015-2017 гг.

© Дехнич Н.Н.[1], Иванчик Н.В.[1], Козлов Р.С.[1], Алимов А.В.[2], Стешиц А.С.[3], Кирсов П.П.[4]
[1]Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28
[2]ОГБУЗ «Клиническая больница №1», Россия, 214006, Смоленск, ул. Фрунзе, 40
[3]ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», Россия, 214018, Смоленск, пр. Гагарина, 27
[4]ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Россия, 214000, Смоленск, ул. Тенишевой, 9

Резюме

Цель. Изучить распространенность резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину, амоксициллину, метронидазолу, левофлоксацину и тетрациклину, выделенных у взрослых пациентов в Смоленской области в 2015-2017 гг.

Методика. Было обследовано 573 взрослых пациентов с положительным быстрым уреазным тестом, проходивших эзофагогастродуоденоскопию по поводу диспепсических жалоб. Определялась чувствительность выделенных штаммов *H. pylori* к кларитромицину, амоксициллину, метронидазолу, левофлоксацину и тетрациклину методом разведения в агаре.

Результаты. Было протестировано 143 штамма *H. pylori,* выделенных в 2015-2017 гг. Уровень резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину составил 6,3%, амоксициллину – 1,4%, метронидазолу – 23,8%, левофлоксацину – 24,5%, тетрациклину – 0,7%.

Заключение. Распространенность резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу в Смоленской области низкая, поэтому стандартная тройная терапия рекомендуется как эмпирическая терапия инфекции *H. pylori* первой линии у взрослых. Предпочтение при выборе эмпирической терапии второй линии между квадротерапией с препаратом висмута и тройной терапией с левофлоксацином целесообразно отдавать в пользу квадротерапии с препаратом висмутом из-за высокого уровня резистентности *H. pylori* к левофлоксацину.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, резистентность, кларитромицин, метронидазол, левофлоксацин

THE PREVALENCE OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF *HELICOBACTER PYLORI* IN THE SMOLENSK REGION IN 2015-2017

Dehnich N.N.[1], Ivanchik N.V.[1], Kozlov R.S.[1], Alimov A.V.[2], Steshic A.S.[3], Kirsov P.P.[4]
[1]Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia
[2]Clinical Hospital №1, 40, Frunze St., 214006, Smolensk, Russia
[3]Smolensk Regional Clinical Hospital, 27, Gagarina Av., 214018, Smolensk, Russia
[4]Clinical Hospital of First Aid, 9, Tenishevoj St., 214000, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To study the prevalence of resistance in strains of *H. pylori* to clarithromycin, amoxicillin, metronidazole, levofloxacin and tetracycline, isolated in adult patients in the Smolensk region in 2015-2017.

Methods. Overall 573 adult patients were studied with positive rapid urease test at the time of gastroscopy for dyspeptic complaints. Antimicrobial susceptibility testing of *H. pylori* isolates to clarithromycin, amoxicillin, metronidazole, levofloxacin and tetracycline was performed by the agar dilution method.

Results. 143 strains of *H. pylori* isolated in 2015-2017 were tested. The level of resistance of strains of *H. pylori*, isolated in 2015-2017 to clarithromycin was 6.3%, amoxicillin – 1.4%, metronidazole – 23.8%, levofloxacin – 24.5%, tetracycline – 0.7%.

Conclusion. The prevalence of resistant *H. pylori* strains to clarithromycin and metronidazole in the Smolensk region is low, therefore standard triple therapy is recommended as an empirical therapy for *H. pylori* infection of the first line in adults. Preference in choosing a second-line empirical therapy between quadruple therapy with bismuth and triple therapy with levofloxacin, quadruple therapy with bismuth should be preferred because of the high level of *H. pylori* resistance to levofloxacin.

Keywords: Helicobacter pylori, antimicrobial resistance, clarithromycin, metronidazole, levofloxacin

Введение

H. pylori является одной из наиболее распространенных хронических бактериальных инфекций человека. По данным эпидемиологических исследований, *H. pylori* обнаруживается у 65-92% взрослого населения России [2]. Инфекция обычно приобретается в детском возрасте и сохраняется на всю жизнь, вызывая хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, которое способствует развитию рака желудка. Эрадикационная терапия *H. pylori* является наиболее эффективной мерой профилактики рака желудка [13, 14]. Однако в последние годы успешность антигеликобактерной терапии значительно снизилась за счет роста устойчивости *H. pylori* к антибиотикам [9]. Рекомендуется осуществлять выбор эмпирической эрадикационной терапии на основе уровня антибиотикорезистентности *H. pylori* в регионе. При низком уровне резистентности *H. pylori* к кларитромицину (менее 15%), метронидазолу (мене 40%) и левофлоксацину (менее 10%), в качестве эмпирической терапии первой линии рекомендуется стандартная тройная терапия (ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин, амоксициллин/метронидазол), а в качестве терапии второй линии – квадротерапия с препаратом висмута (ИПП, висмута трикалия дицитрат, метронидазол, тетрациклин) или тройная терапия с левофлоксацином (ИПП, амоксициллин, левофлоксацин). При высоком уровне резистентности *H. pylori* к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину целесообразно определение антимикробной резистентности *H. pylori* перед назначением терапии, а в случае эмпирического подхода к лечению – использование квадротерапии с висмутом [15]. В связи с этим локальные данные антибиотикорезистентности являются основой для определения стратегии ведения пациентов с инфекцией *H. pylori* и выбора эмпирической терапии первой и второй линии. При этом «золотым» стандартом определения чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам являются фенотипические методы определения минимальной подавляющей концентрации, предпочтительно выполненные методом разведения в агаре [10].

Цель – изучить распространенность резистентностных штаммов *H. pylori* к кларитромицину, амоксициллину, метронидазолу, левофлоксацину и тетрациклину, выделенных у взрослых пациентов в Смоленской области в 2015-2017 гг.

Методика

Проспективное исследование было проведено среди амбулаторных и госпитализированных взрослых пациентов, проходивших эзофагогастродуоденоскопию по поводу диспепсических жалоб в ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска, ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница» и ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Смоленска в 2015-2017 гг. Всего в исследование было включено 573 взрослых пациента от 17 до 87 лет, среди которых было 323 женщины (56,4%) и 250 мужчин (43,6%). Средний возраст пациентов составил 54,64±16,52 лет. Соотношение мужчины/женщины 1:1,29. Средний возраст женщин – 56,89±15,97 лет, мужчин – 51,75±16,78 лет.

Материалом для исследования явились гастробиоптаты пациентов с положительным быстрым уреазным тестом по результатам Хелпил-теста (АМА, Санкт-Петербург). В ходе эндоскопического исследования, осуществлялось взятие двух биопсийных образцов из антрального отдела желудка и двух из тела желудка для бактериологического исследования. Транспортировка биоптатов осуществлялась в соответствии с рекомендациями по выделению, идентификации и определению чувствительности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам [3]. Четыре биоптата от каждого пациента немедленно помещались в транспортную среду. В качестве транспортной среды использовался фосфатный буфер (Sigma, США). Время от взятия материала до доставки в микробиологическую лабораторию не превышало 6 ч.

Перед посевом биопсийный материал гомогенизировался в пробирке эппендорф с 0,5 мл стерильного физиологического раствора при помощи стерильной микробиологической петли в течение 1 мин. Затем по две капли гомогенизированного раствора помещали на поверхности чашек с питательными средами: колумбийский кровяной агар (OXOID, GB) с добавлением 5% бараньей крови и такую же среду с добавлением селективной добавки *H. pylori* (OXOID, GB). Чашки с посевами помещались в анаэростат-контейнер, в котором с помощью прибора «Аноксомат» (Advanced Instruments, Великобритания) или с помощью коммерческих газогенерирующих пакетов «CampyGen» (OXOID, GB) создавалась микроаэрофильная атмосфера (O_2-11%, CO_2-9%, N_2-80%). Посевы инкубировались в термостате при температуре +35°С и влажности 95% до 5 сут. Первичный учет результатов посева проводился через 3 сут. В случае отсутствия признаков роста, инкубация продлялась до 10 сут. На 3-5 сут. *H. pylori* формировал мелкие, круглые, гладкие, прозрачные колонии диаметром 1-3 мм.

При получении роста колоний, по морфологии сходных с *H. pylori*, проводилась их идентификация с окраской мазка по Граму, биохимическими тестами (уреазный, каталазный, оксидазный), профилированием рибосомальных белков с использованием метода MALDI-TOF Biotyper (Bruker, Germany), амплификацией нуклеиновых кислот с применением полимеразной цепной реакции в режиме реального времени «АмплиСенс® *Helicobacter pylori*-FL». Хранение штаммов осуществляли в пробирках с триптиказо-соевым бульоном (BioMerieux, Франция) с добавлением 30% стерильного глицерина (Sigma, США) при температуре -70°С.

В соответствии рекомендациями по выделению, идентификации и определению чувствительности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам [3] исследование чувствительности *H. pylori* с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК) проводили методом последовательных разведений в катион-сбалансированном агаре Мюллера-Хинтон (OXOID, GB) с добавлением 5% бараньей крови. Для приготовления инокулюма использовали 72-х часовую культуру *H. pylori,* разведенную в 3-5 мл стерильного физиологического раствора до достижения плотности, эквивалентной стандарту мутности 2 по McFarland (DEN-1 McFarland Densitometr, BIOSAN, Латвия) с непосредственной инокуляцией чашек с последовательными разведениями антимикробных препаратов с помощью Multipoint Inoculator (Mast Diagnostics, Великобритания). Инкубация чашек проводилась 72 ч. в микроаэрофильных условиях при температуре +35^{0}С. Определялась чувствительность *H. pylori* к кларитромицину, амоксициллину, метронидазолу, левофлоксацину и тетрациклину. При тестировании использовали двойные серийные разведения химически чистых субстанций антибиотиков.

Данные были введены в электронную базу данных Microsoft SQL Server 2012 с использованием самостоятельно разработанной МИС Mlab. Агрегация и подготовка данных производилась средствами языка структурированных запросов T-SQL, а также самостоятельно разработанной программой MlabReporter. Статистический анализ проводился с помощью языка T-SQL и программного пакета RStudio v. 1.1.353 for Windows (RStudio Inc., USA), R v. 3.4.1.

Результаты исследования

Как было установлено, наиболее частой нозологической формой по результатам эндоскопического исследования явился поверхностный гастрит – 57,6% больных (n=330). Эрозивный гастрит был установлен у 30,4% пациентов (n=174), гиперпластический гастрит – у 15% (n=86), атрофический гастрит – у 8,2% (n=47), язва 12-перстной кишки – у 8,2% (n=47), язва желудка – у 2,3% (n=13) больных. Сопутствующий бульбит был выявлен у 9,4% (n=54) пациентов, рефлюкс-гастрит – у 1,6% (n=9), полипы желудка – у 1,6% (n=9), геморрагический гастрит – у 1,4% (n=8) больных.

H. pylori был выделен у 30% (n=173) включенных в исследование пациентов. При этом *H. pylori* был культивирован у 47,4% (n=82) пациентов с поверхностным гастритом, у 29% (n=50) больных с эрозивным гастритом, у 11% (n=19) – с язвой 12-перстной кишки, у 6,9% (n=12) – с гиперпластическим гастритом, у 4% (n=7) – с атрофическим гастритом, у 1,8% (n=3) пациентов с язвой желудка. Было протестировано 143 штамма *H. pylori* (30 штаммов погибли при хранении). Интерпретация результатов определения чувствительности осуществлялась с использованием рекомендаций EUCAST (v 8.0) 2018 г. (табл. 1) [17].

Таблица 1. Критерии оценки чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам

Антибиотики	МПК, мг/л	
	Чувствительный[1], ≤	Резистентный[1], >
Кларитромицин	0,25	0,5
Амоксициллин	0,125	0,125
Метронидазол	8,0	8,0
Левофлоксацин	1,0	1,0
Тетрациклин	1,0	1,0

Примечание: данные критерии не являются клиническими, а представляют собой эпидемиологические пограничные значения, разделяющие штаммы с природной чувствительностью и штаммы со сниженной чувствительностью

Уровень резистентности штаммов *H. pylori,* выделенных в 2015-2017 гг., к кларитромицину составил 6,3% (9/143), амоксициллину – 1,4% (2/143), метронидазолу – 23,8% (34/143), левофлоксацину – 24,5% (35/143), тетрациклину – 0,7% (1/143) (табл. 2). Среди 143 штаммов *H. pylori* к одному антимикробному препарату были устойчивы 35% (50/143) изолятов, к двум антимикробным препаратам – 7% (10/143) штаммов. Двойная антибиотикорезистентность *H. pylori* была зарегистрирована к левофлоксацину и метронидазолу у 4,2% (6/143) штаммов, кларитромицину и метронидазолу – 1,4% (2/143), кларитромицину и левофлоксацину – 0,7% (1/143), метронидазолу и тетрациклину – 0,7% (1/143) штаммов. Комбинированная резистентность к трем антибиотикам кларитромицину, левофлоксацину и метронидазолу была отмечена у 2% (3/143) изолятов *H. pylori*.

Таблица 2. Результаты определения чувствительности штаммов *H. pylori* к антимикробным препаратам, выделенных в 2015-2017 гг., n=143

Антибиотики	Распределение значений МПК (мг/л) антибиотика с указанием количества штаммов *H. pylori*														
	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256
Кларитромицин	97	10	12	10	5	2	-	-	2	3	2	-	-	-	-
Амоксициллин	68	37	30	6	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Метронидазол	-	-	8	7	25	18	7	20	15	9	3	13	12	5	1
Левофлоксацин	-	-	9	26	23	46	4	3	32	-	-	-	-	-	-
Тетрациклин	-	-	76	30	19	13	4	-	1	-	-	-	-	-	-

Антибиотики	МПК, мг/л		Штаммов по категориям		
	50%	90%	Р	УР	Ч
Кларитромицин	0,015	0,125	7 (4,9%)	2 (1,4%)	134 (93,71%)
Амоксициллин	0,03	0,06	2 (1,4%)	-	141 (98,6%)
Метронидазол	2	64	34 (23,8%)	-	109 (76,3%)
Левофлоксацин	0,5	4	35 (24,5%)	-	108 (75,5%)
Тетрациклин	0,06	0,5	1 (0,7%)	-	142 (99,3%)

Примечание: Ч – чувствительность, УР – умеренная резистентность, Р – резистентность

Резистентность *H. pylori* к кларитромицину. Согласно полученным данным, уровень нечувствительности *H. pylori* к кларитромицину, включающий % умеренно резистентных и резистентных изолятов, в 2015-2017 гг. составил 6,3% ($МПК_{50}$=0,015 мг/л, $МПК_{90}$=0,125 мг/л) (табл. 2, рис.).
Резистентность *H. pylori* к амоксициллину. Резистентность *H. pylori* к амоксициллину в 2015-2017 гг. выявлена на уровне 1,4% ($МПК_{50}$=0,03 мг/л, $МПК_{90}$=0,06 мг/л) (табл. 2, рис.).
Резистентность *H. pylori* к метронидазолу. Уровень резистентности *H. pylori* к метронидазолу в 2015-2017 гг. составил 23,8% ($МПК_{50}$=2 мг/л, $МПК_{90}$=64 мг/л) (табл. 2, рис.).
Резистентность *H. pylori* к левофлоксацину. Частота резистентности *H. pylori* к левофлоксацину в 2015-2017 гг. составила 24,5% ($МПК_{50}$=0,5 мг/л, $МПК_{90}$=4 мг/л) (табл. 2, рис.).
Резистентность *H. pylori* к тетрациклину. Резистентность *H. pylori* к тетрациклину в 2015-2017 гг. выявлена на уровне 0,7% ($МПК_{50}$=0,06 мг/л, $МПК_{90}$=0,5 мг/л) (табл. 2, рис.).

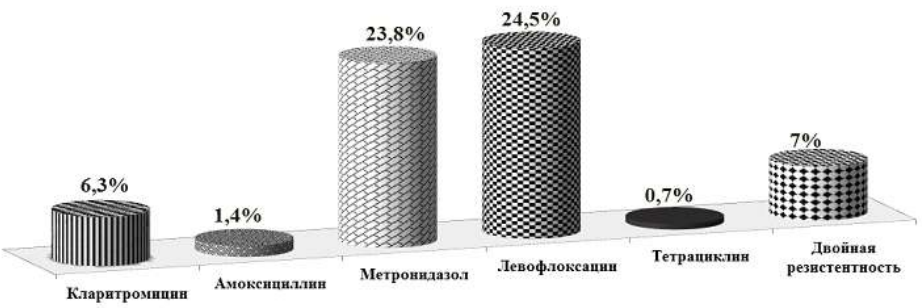

Рис. Уровень антибиотикорезистентности* штаммов *H. pylori* в Смоленской области в 2015-2017 гг., n=143. * % нечувствительных (умеренно резистентных и резистентных изолятов)

Обсуждение результатов исследования

Согласно результатам настоящего исследования, в Смоленской области в 2015-2017 гг. сохраняется низкий уровень резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину (6,3%), амоксициллину (1,4%) и тетрациклину (0,7%). В 2015-2017 гг. отмечен высокий уровень резистентности *H. pylori* к левофлоксацину (24,5%). По результатам опубликованных исследований, в г. Смоленске в 2009-2010 гг. частота резистентности штаммов *H. pylori* к макролидам составила 7,6%, метронидазолу – 3,8%, левофлоксацину – 8,3%. В 2009-2019 гг. не было выявлено резистентных штаммов *H. pylori* к тетрациклину и амоксициллину [1]. При сравнении уровня антимикробной резистентности *H. pylori* в Смоленской области в 2015-2017 гг. с 2009-2010 гг. роста числа устойчивых штаммов к кларитромицину, амоксициллину и тетрациклину не выявлено ($p>0,05$). Установлен достоверный рост уровня устойчивости *H. pylori* к метронидазолу и левофлоксацину за последние 9 лет ($p<0,01$). При этом число штаммов *H. pylori*, резистентных к метронидазолу в 2015-2017 гг, не превысило критического значения 40% и составило 23,8%.

При сравнении полученных результатов с ограниченными данными антибиотикорезистентности других регионов России отмечаются межрегиональные и динамические различия по чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам. Низкие уровни резистентности к кларитромицину и метронидазолу были получены в республике Татарстан. Так, уровень устойчивости *H. pylori* к кларитромицину в 2013 г. составил 8,4%, к метронидазолу – 24,6% [4]. Существенные динамические отличия от сценария антибиотикорезистентности *H. pylori* в Смоленской области были отмечены в Санкт-Петербурге. Так, по данным Симаненкова В.И. и соавт. (2015), уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину в 2014 г. составил 25%, метронидазолу и левофлоксацину – 42,5% и 27,1% соответственно.

При сравнении распространенности антибиотикорезистентности *H. pylori* в Смоленской области с показателями устойчивости *H. pylori,* выполненных фенотипическими методами, в различных странах мира также определяется существенные отличия. Встречаются регионы с низкой и высокой распространенностью устойчивых штаммов *H. pylori*. В Германии частота резистентности *H. pylori* к кларитромицину в 2014 г. составила 10,1% [6], Исландии – 9% [11], Бельгии – 13,3% [16], что свидетельствует о низком уровне устойчивости в указанных странах. При этом уровень резистентности к левофлоксацину в Германии и Исландии оказался существенно ниже, чем в Смоленской области и составил 9,6% и 4% [6, 11]. В то время как в Болгарии, Бельгии и Италии этот показатель превысил критический 10% уровень и достиг 19,4%, 23,9% и 42,9% соответственно [7, 16, 8]. Относительно невысокий уровень резистентности к метронидазолу, сравнимый с показателями в Смоленской области зарегистрирован в Бельгии, Болгарии и Италии – 26,1%, 33,8% и 34,69% соответственно [16, 7, 8]. В Японии и Исландии этот показатель оказался существенно ниже и составил 3% и 1% соответственно [12, 11].

Приведенные данные демонстрируют необходимость проведения постоянного мониторингового контроля за чувствительностью *H. pylori* с использованием рекомендуемых фенотипических методов. Выявленная локальная картина антибиотикорезистентности возбудителя будет влиять на стратегию ведения пациентов с инфекцией *H. pylori* и выбор эмпирической терапии в регионе.

Выводы

1. Распространенность резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу в Смоленской области низкая, поэтому стандартная тройная терапия по-прежнему рекомендуется как эмпирическая терапия инфекции *H. pylori* первой линии у взрослых.
2. Предпочтение при выборе эмпирической терапии второй линии между квадротерапией с препаратом висмута и тройной терапией с левофлоксацином целесообразно отдавать в пользу квадротерапии с препаратом висмутом из-за высокого уровня резистентности *H. pylori* к левофлоксацину.

Литература (references)

1. Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А. и др. Антибиотикорезистентность *H. pylori:* результаты микробиологического регионального исследования // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Т.21, №2. – С. 37-42. [Dehnich N.N., Kostjakova E.A., Punin A.A. i dr. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii.* Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2011. – V.21, N2. – P. 37-42. (in Russian)]
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori:* Мейнстрим и новации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т.27, №4. – С. 4-21. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. i dr. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii.* Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2017. – V.27, N4. – P. 4-21. (in Russian)]
3. Козлов Р.С., Иванчик Н.В., Дехнич Н.Н. Рекомендации по выделению, идентификации и определению чувствительности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т.16, №3. – С. 181-185. [Kozlov R.S., Ivanchik N.V., Dehnich N.N.

Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. – 2014. – V.16, N3. – P. 181-185. (in Russian)]

4. Поздеев О.К., Морозова Л.Г., Поздеева А.О. и др. Мониторинг первичной антибиотикорезистентности штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных в республике Татарстан в 2008-2013 гг. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2016. – Т.2. – С. 146-151. [Pozdeev O.K., Morozova L.G., Pozdeeva A.O. i dr. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. – 2016. – V.2. – P. 146-151. (in Russian)]
5. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Жебрун А.Б. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования // Лечащий врач. – 2015. – Т.4. – С. 91-95. [Simanenkov V.I., Zaharova N.V., Zhebrun A.B. i dr. *Lechashhij vrach*. Therapist. – 2015. – V.4. – P. 91-95. (in Russian)]
6. Bluemel B., Goelz H., Eisele B. Primary resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin, levofloxacin and tetracycline in Germany // Helicobacter. – 2016. – V.21. (Suppl. 1). – P. 83.
7. Boyanova L., Gergova G., Evstatiev I. et al. *Helicobacter pylori* resistance to six antibiotics by two breakpoint systems and resistance evolution in Bulgaria // Infectious diseases (London, England). – 2016. – V.48, N1. – P. 56-62.
8. Di Giulio M., Di Campli E., Di Bartolomeo S., et al. In vitro antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* to nine antibiotics currently used in Central Italy // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2016. – V.51, N3. – P. 263-269.
9. Fischbach L., Evans E.L. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori* // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2007. – V.26. – P. 343-357.
10. Grignon B., Tankovic J., Mégraud F., et al. Validation of diffusion methods for macrolide susceptibility testing of *Helicobacter pylori* // Microbial Drug Resistance. – 2002. – V.8. – P. 61-66.
11. Gunnarsdottir A.I., Gudjonsson H., Hardardottir H., et al. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in Iceland // Infectious diseases (London, England). – 2017. – V.49, N9. – P. 647-654.
12. Hashinaga M., Okimoto T., Kodama M., et al. Drug resistance in Japan; the present status of *Helicobacter pylori*; the totaled results of the resistant strain survey in 2013 and 2014 // Japanese Journal of Helicobacter Research. – 2016. – V.17. – P. 45-49.
13. Lee Y.C., Chiang T.H., Chou C.K., et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: A systematic review and meta-analysis // Gastroenterology. – 2016. – V.150. – P. 1113-1124.
14. Ma J.L., Zhang L., Brown L.M. et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality // Journal of the National Cancer Institute. – 2012. – V.104. – P. 488-492.
15. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-Maastricht V/Florence consensus report // Gut. – 2017. – V.66, N1. – P. 6-30.
16. Vekens K., Vandebosch S., De Bel A. et al. Primary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Belgium // Acta Clinica Belgica. – 2013. – V.68, N3. – P. 183-187.
17. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0, 2018. http://www.eucast.org

Информация об авторах

Дехнич Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: n.dekhnich@mail.ru

Иванчик Натали Владимировна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: natali.ivanchik@antibiotic.ru

Козлов Роман Сергеевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, и.о. ректора ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: roman.kozlov@antibiotic.ru

Алимов Александр Викторович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. E-mail: alek-alimov@yandex.ru

Стешиц Андрей Степанович – заведующий отделением эндоскопии ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». E-mail: smolokb@yandex.ru

Кирсов Павел Павлович – заведующий отделением эндоскопии ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи». E-mail: kbsmp.offis@mail.ru