

Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет

Д.Н. Андреев, И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель. Систематизация данных о резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам в России за последние 10 лет. **Методы.** Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ). Анализировались работы, опубликованные за последние 10 лет (с 2011 по 2020 г.). В финальный анализ отбирались публикации из периодических рецензируемых зарубежных и российских изданий, в которых применялись валидированные тесты оценки резистентности микроорганизма с подробной описательной статистикой, позволяющей включить результирующие данные в метаанализ.

Результаты. В итоговый анализ включено 11 исследований (808 изолятов). Резистентность *H. pylori* к кларитромицину составила 10,39% (95% доверительный интервал – ДИ 7,103–14,219), метронидазолу – 33,95% (95% ДИ 15,329–55,639), амоксициллину – 1,35% (95% ДИ 0,281–3,202), левофлоксацину – 20,0% (95% ДИ 12,637–28,574), тетрациклину – 0,98% (95% ДИ 0,353–2,163). Двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу зарегистрирована в 2,37% (95% ДИ 1,136–4,345).

Заключение. Настоящий метаанализ представляет собой первую аналитическую работу, которая позволяет объективизировать актуальную структуру антибиотикорезистентности *H. pylori* в Российской Федерации. Полученные данные при анализе публикаций за прошедшие 10 лет свидетельствуют о низкой резистентности микроорганизма к кларитромицину (менее регламентированного порога в 15%), что позволяет рассматривать тройную схему эрадикационной терапии в качестве терапии 1-й линии в нашей стране.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, резистентность, устойчивость, чувствительность, антибактериальные препараты, кларитромицин, метронидазол, амоксициллин, левофлоксацин, тетрациклин.

Для цитирования: Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (11): 24–30. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000795

Helicobacter pylori resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies over the past 10 years

D.N. Andreev, I.V. Maev, Yu.A. Kucheryavy

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Systematization of data on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Russia over the past 10 years.

Methods. A search for studies were carried out in electronic databases MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Russian Science Citation Index. We analyzed the papers published over the past 10 years (2011 to 2020). In the final analysis, publications were selected from periodical peer-reviewed foreign and Russian publications, in which validated tests for assessing the microorganism resistance were used with detailed descriptive statistics, which allows the obtained data to be included in the meta-analysis.

Results. The final analysis included 11 studies (808 isolates). *H. pylori* resistance to clarithromycin was 10.39% (95% confidence interval – CI 7.103–14.219), metronidazole – 33.95% (95% CI 15.329–55.639), amoxicillin – 1.35% (95% CI 0.281–3.202), levofloxacin – 20.0% (95% CI 12.637–28.574), tetracycline – 0.98% (95% CI 0.353–2.163). Double clarithromycin-metronidazole resistance was reported in 2.7% (95% CI 1.136–4.345).

Conclusion. This meta-analysis is the first analytical work that allows objectifying the current structure of *H. pylori* antibiotic resistance in the Russian Federation. The data obtained in the analysis of publications over the past 10 years indicate a low resistance of the microorganism to clarithromycin (less than the regulated threshold of 15%), which allows us to consider the triple regimen of eradication therapy as a first-line therapy in our country.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication therapy, resistance, sensitivity, antibacterial drugs, clarithromycin, metronidazole, amoxicillin, levofloxacin, tetracycline.

For citation: Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavy Y.A. *Helicobacter pylori* resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies over the past 10 years. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (11): 24–30. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000795

ДИ – доверительный интервал

Введение

В настоящий момент Российская Федерация относится к странам с высокой распространенностью инфекции *Helicobacter pylori* [1]. Согласно одному из последних метаанализов, в нашей стране данным микроорганизмом инфицировано 78,5% (95% доверительный интервал – ДИ 67,1–89,9) населения, что составляет более 112 млн человек [2]. Это

определяет более высокую частоту развития ассоциированных с этим патогеном заболеваний [3]. На сегодняшний день известно, что *H. pylori* является ведущим этиологическим фактором различных заболеваний гастроудоденальной зоны, включая хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также рак (аденокарциному) желудка [1, 3, 4]. По официальной статистике в 2017 г. в России зарегистрировано более 4 млн случаев хронического га-

стрига и дуоденита, а также более 1,2 млн случаев язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [5]. Рак желудка в нашей стране по состоянию на начало 2019 г. занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости и 2-е место в структуре смертности от новообразований [6].

На сегодняшний день эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* рассматривается как основная тактика, позволяющая снизить риск развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, а также предраковых состояний (атрофический гастрит, кишечная метаплазия), ассоциированных с инфицированием данным микроорганизмом [7, 8]. Вместе с тем современный этап клинического применения эрадикационной терапии в мире характеризуется негативным трендом, который является характерным и для России [9, 10]. Он заключается в снижении эффективности классических схем эрадикационной терапии, что во многом определено ростом резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам, используемым в протоколах лечения [11, 12]. Действительно, согласно последним метаанализам, опубликованным в 2020 г., эффективность одной из самых применяемых в клинической практике схем эрадикации – классической тройной схемы (ингибитор протонной помпы + амоксициллин + кларитромицин) – находится на довольно низком уровне (около 71–74,8% при анализе ИТТ) [13, 14]. Недавние исследования, проведенные в России, также демонстрируют субоптимальную эффективность 10-дневных курсов данного протокола [15–17]. Согласно данным Европейского регистра ведения инфекции *H. pylori* (Hp-EuReg, 2020) эффективность эрадикации при использовании 10–14-дневной тройной терапии в Москве при анализе ИТТ составляет 70–79% [18].

Резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам изучалась в различных регионах России на протяжении более 20 лет. Вместе с тем, учитывая постоянную динамику чувствительности микроорганизма, актуальными представляются результаты работ в этом направлении, опубликованных за последние 10 лет, которые могут максимально возможно объективизировать состояние антибиотикорезистентности *H. pylori* в нашей стране. Однако стоит отметить, что на настоящий момент нет метааналитических исследований, которые бы позволили систематизировать эти данные.

Основная цель настоящего метаанализа – систематизация данных о резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам в России за последние 10 лет.

Методы

Поиск исследований

Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ). В названных базах нами анализировались заголовки и абстракты. Для поиска использовалась следующая комбинация ключевых слов: «*Helicobacter pylori*» или «*H. pylori*», «резистентность», или «устойчивость», или «чувствительность», а также их аналоги на английском языке (для поиска в меж-

дународных базах данных). Проводился поиск работ, опубликованных за последние 10 лет (с 2011 по 2020 г.).

Критерии отбора исследований

Критериями включения в метаанализ стали: публикации в периодических рецензируемых зарубежных и российских изданиях; публикации с подробной описательной статистикой, позволяющей включить результирующие данные в метаанализ; исследования с применением валидированных тестов оценки резистентности микроорганизма (метод серийного разведения, диффузионный метод, молекулярно-генетический метод). В случае обнаружения дублирования результатов между двумя публикациями (из разных или одной электронной базы данных) в финальный анализ отбиралась одна.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 19.1.7 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Результаты представлены в виде обобщенной частоты резистентности к конкретному антибактериальному препарату (в процентах) и 95% ДИ. Гетерогенность между различными работами оценивалась при помощи Cochrane's Q- и I²-критерия. При результатах $p < 0,05$ и I² > 50 констатировалось наличие значимой гетерогенности.

Результаты

Поиск исследований

Поиск по электронным базам данных выявил 34 работы для последующего анализа. Из них 20 исследований исключено, так как они не являлись оригинальными работами (17 – обзоры; 1 – экспериментальное исследование; 2 – прочие нерелевантные работы). Отобранные 14 работ детально анализировались на соответствие критериям включения, после чего 3 исследования исключено (рис. 1). В итоге 11 оригинальных исследований включено в настоящий метаанализ (табл. 1) [19–29].

Показатели резистентности

В итоговый анализ включено 11 исследований (808 изолятов), выполненных в Москве ($n=2$) [20, 29], Санкт-Петербурге ($n=2$) [23, 25], Смоленске ($n=3$) [19, 26, 28], Новосибирске ($n=1$) [21], Казани ($n=1$) [22], Ярославле ($n=1$) [29], Курске ($n=1$) [27] и Владивостоке ($n=1$) [24]. В качестве методики определения чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам в 5 исследованиях использовался метод серийных разведений [19, 24–26, 28], в 4 – молекулярно-генетический метод [20–22, 27], в 2 – диффузионная методика [23, 29].

Кларитромицин. Резистентность изолятов *H. pylori* к кларитромицину анализировалась во всех отобранных исследованиях [19–29]. Обобщенный показатель резистентности к кларитромицину составил 10,39% (95% ДИ 7,103–14,219). При анализе использовалась модель случайных эффектов, так как выявлена значительная гетерогенность между результатами ($p=0,0040$; I²=61,29%); рис. 2. При оценке исследований, выполненных молекулярно-генетическим методом, показатель резистентности к кларитромицину составил 13,53% (95% ДИ 9,188–18,964), тогда как при

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, засл. врач РФ, засл. деятель науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Кучерявый Юрий Александрович – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0001-7760-2091

Контактная информация:

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. Тел. +7(495)609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112



Рис. 1. CONSORT-диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований.

использовании методов серийных разведений и диффузионных методик – 8,73% (95% ДИ 5,262–12,972).

Метронидазол. Резистентность изолятов *H. pylori* к метронидазолу анализировалась в 7 отобранных исследованиях [19, 23–26, 28, 29]. Обобщенный показатель резистентности к метронидазолу составил 33,95% (95% ДИ 15,329–55,639). При анализе использовалась модель случайных эффектов, так как выявлена значительная гетерогенность между результатами ($p < 0,0001$; $I^2 = 96,46\%$); **рис. 3.**

Амоксициллин. Резистентность изолятов *H. pylori* к амоксициллину анализировалась в 7 отобранных исследованиях [19, 23–26, 28, 29]. Обобщенный показатель резистент-

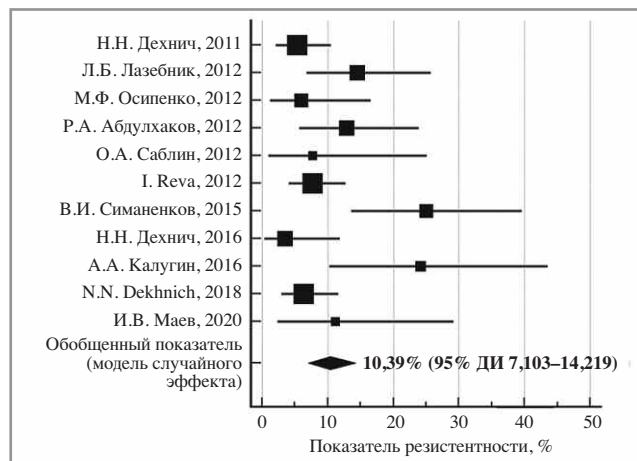


Рис. 2. Форест-диаграмма, демонстрирующая обобщенную резистентность *H. pylori* к кларитромицину.

ности к амоксициллину составил 1,35% (95% ДИ 0,281–3,202). При анализе использовалась модель случайных эффектов, так как выявлена значительная гетерогенность между результатами ($p = 0,0396$; $I^2 = 54,64\%$); **рис. 4.** Н.Н. Дехнич и соавт. (2018 г.) [30] обращают внимание на необходимость пересчета количества резистентных изолятов, выделенных коллективом авторов в 2009–2010 гг. [19], с использованием рекомендаций Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам [31]. В данном случае обобщенный показатель резистентности к амоксициллину в нашем метаанализе составил 1,47% (95% ДИ 0,675–2,774).

Левофлоксацин. Резистентность изолятов *H. pylori* к левофлоксацину анализировалась в 7 отобранных исследованиях [19, 23–26, 28, 29]. Обобщенный показатель резистентности к левофлоксацину составил 20,0% (95% ДИ

Таблица 1. Характеристика отобранных исследований

Исследование, год	Город(а)	Время сбора изолятов, год	Методика определения чувствительности	Количество изолятов
Н.Н. Дехнич и соавт., 2011 [19]	Смоленск	2009–2010	Метод серийных разведений	133
Л.Б. Лазебник и соавт., 2012 [20]	Москва	н/д	Молекулярно-генетический метод	62
М.Ф. Осипенко и соавт., 2012 [21]	Новосибирск	н/д	Молекулярно-генетический метод	50
Р.А. Абдулхаков и соавт., 2012 [22]	Казань	н/д	Молекулярно-генетический метод	62
О.А. Саблин и соавт., 2012 [23]	Санкт-Петербург	н/д	Диффузионный метод	26
I. Reva и соавт., 2012 [24]	Владивосток	2004–2009	Метод серийных разведений	170
В.И. Симаненков и соавт., 2015 [25]	Санкт-Петербург	2013–2014	Метод серийных разведений	40
Н.Н. Дехнич и соавт., 2016 [26]	Смоленск	2015–2016	Метод серийных разведений	58
А.А. Калугин и соавт., 2016 [27]	Курск	н/д	Молекулярно-генетический метод	29
N.N. Dekhnic и соавт., 2018 [28]	Смоленск	2015–2017	Метод серийных разведений	143
И.В. Маев и соавт., 2020 [29]	Москва, Ярославль	2015–2018	Диффузионный метод	27

Примечание: н/д – нет данных.

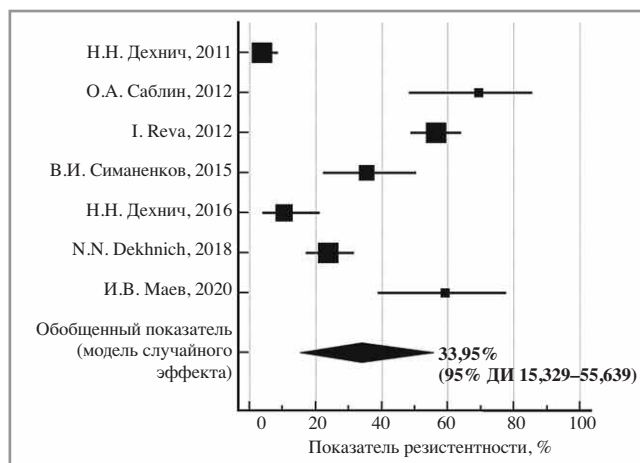


Рис. 3. Форест-диаграмма, демонстрирующая обобщенную резистентность *H. pylori* к метронидазолу.

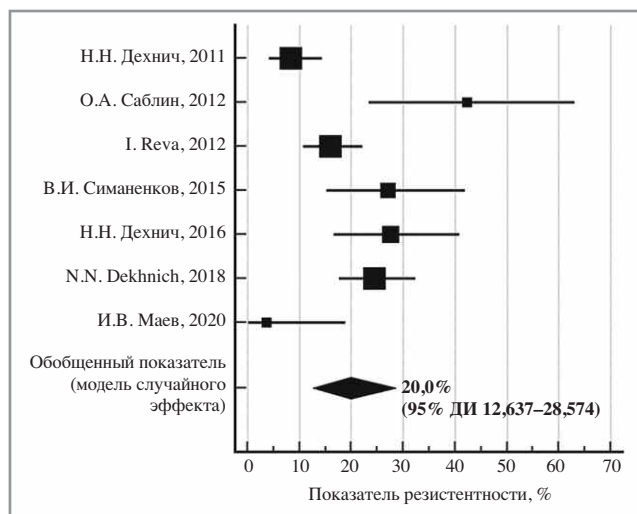


Рис. 5. Форест-диаграмма, демонстрирующая обобщенную резистентность *H. pylori* к левофлоксацину.

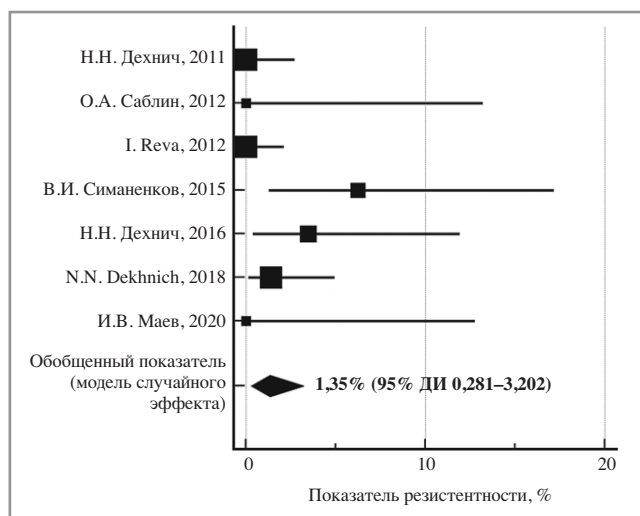


Рис. 4. Форест-диаграмма, демонстрирующая обобщенную резистентность *H. pylori* к амоксициллину.

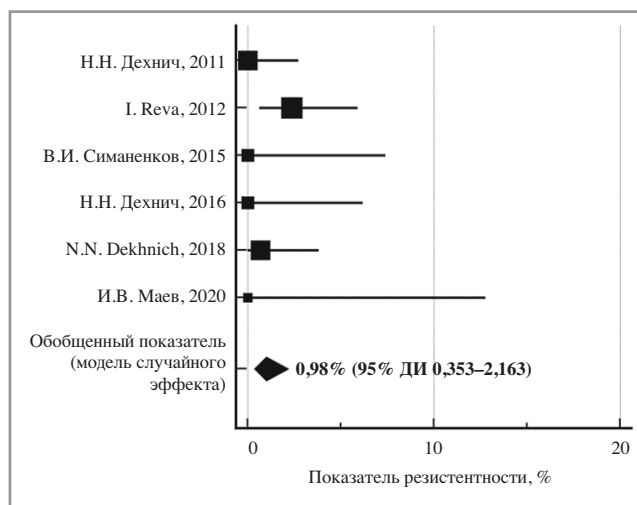


Рис. 6. Форест-диаграмма, демонстрирующая обобщенную резистентность *H. pylori* к тетрациклину.

12,637–28,574). При анализе использовалась модель случайных эффектов, так как выявлена значительная гетерогенность между результатами ($p < 0,0001$; $I^2 = 82,17\%$); рис. 5.

Тетрациклин. Резистентность изолятов *H. pylori* к тетрациклину анализировалась в 6 отобранных исследованиях [19, 24–26, 28, 29]. Обобщенный показатель резистентности к тетрациклину составил 0,98% (95% ДИ 0,353–2,163). При анализе использовалась модель фиксированных эффектов, так как не выявлено значимой гетерогенности между результатами ($p = 0,4333$; $I^2 = 0,00\%$); рис. 6.

Кларитромицин + метронидазол. Двойная резистентность изолятов *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу анализировалась в 5 отобранных исследованиях [19, 25, 26, 28, 29]. Обобщенный показатель двойной резистентности составил 2,37% (95% ДИ 1,136–4,345). При анализе использовалась модель фиксированных эффектов, так как не выявлено значимой гетерогенности между результатами ($p = 0,2249$; $I^2 = 29,49\%$).

Обсуждение

H. pylori является широко распространенной бактериальной инфекцией человека и ведущей причиной хронического

гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также аденокарциномы и MALT-лимфомы желудка [1, 4, 32]. Традиционно в клинической практике для эрадикации *H. pylori* используется комбинация ингибитора протонной помпы и антибактериальных препаратов [4, 9]. Однако, как показывают последние крупные исследования, частота неэффективного лечения при применении данной комбинации составляет примерно 20–30% [13, 14, 33]. Во многом это определено ростом количества резистентных штаммов микроорганизма в популяции [10, 12, 34, 35].

Структура резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам варьирует в различных географических регионах и странах, что объясняет невозможность применения единой унифицированной схемы лечения данной инфекции [11, 35]. Согласно последнему метаанализу 2018 г., обобщившему результаты 178 исследований, в Европе регистрируются следующие показатели первичной резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам: кларитромицин – 18% (95% ДИ 16–20%), метронидазол – 32% (95% ДИ 27–36%), левофлоксацин – 11% (95% ДИ 9–13%), амоксициллин и тетрациклин – 0% (95% ДИ 0–0%) [36].

Таблица 2. Результаты метаанализа

Антибактериальный препарат	Показатель резистентности	Показатель гетерогенности, %
Кларитромицин	10,39% (95% ДИ 7,103–14,219)	I ² =61,29
Метронидазол	33,95% (95% ДИ 15,329–55,639)	I ² =96,46
Амоксициллин	1,35% (95% ДИ 0,281–3,202)	I ² =54,64
Левифлоксацин	20,0% (95% ДИ 12,637–28,574)	I ² =82,17
Тетрациклин	0,98% (95% ДИ 0,353–2,163)	I ² =0,00
Кларитромицин + метронидазол	2,37% (95% ДИ 1,136–4,345)	I ² =29,49

Настоящий метаанализ, обобщивший результаты 11 исследований по изучению резистентности *H. pylori* в России за последние 10 лет, продемонстрировал, что структура антибиотикорезистентности в нашей стране по многим показателям весьма близка к обобщенным данным из Европы (табл. 2). Так, резистентность к кларитромицину составила 10,39% (95% ДИ 7,103–14,219), метронидазолу – 33,95% (95% ДИ 15,329–55,639), амоксициллину – 1,35% (95% ДИ 0,281–3,202), левифлоксацину – 20,0% (95% ДИ 12,637–28,574), тетрациклину – 0,98% (95% ДИ 0,353–2,163). Вместе с тем обращает на себя внимание более низкий показатель резистентности к кларитромицину (примерно в 1,7 раза) в нашей стране. Эти данные соответствуют общей позиции экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации, изложенной в клинических рекомендациях 2018–2020 гг., регламентирующей, что классическая тройная терапия с кларитромицином остается эрадикационным протоколом 1-й линии в России [37, 38]. В нашем метаанализе также выявлена достаточно высокая частота резистентности *H. pylori* к левифлоксацину, превышающая обобщенный показатель стран Европы примерно в 1,8 раза. В целом такой тренд, скорее всего, определен более высоким показателем назначения фторхинолонов в нашей стране по сравнению со многими европейскими странами. Как известно, чувствительность *H. pylori*

динамично изменяется вследствие широкого применения (подчас необоснованного) антибактериальных препаратов для лечения других инфекционных заболеваний [39, 40]. При этом для всего класса фторхинолонов характерен перекрестный паттерн резистентности [41, 42]. Согласно данным Центра динамики, экономики и политики заболеваний (Center for Disease Dynamics, Economics & Policy) только четыре европейские страны обгоняют Россию по назначению фторхинолонов по показателю DDD на 1 тыс. человек: Италия, Румыния, Бельгия и Испания [43].

Заключение

Таким образом, настоящий метаанализ представляет собой первую аналитическую работу, которая позволяет объективизировать актуальную структуру антибиотикорезистентности *H. pylori* в РФ. Полученные данные при анализе публикаций за прошедшие 10 лет свидетельствуют о низкой резистентности микроорганизма к кларитромицину (менее регламентированного порога в 15%), что позволяет рассматривать тройную схему эрадикационной терапии в качестве терапии 1-й линии в нашей стране.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori* и ассоциированные заболевания. М.: Ремедиум, 2018 [Maev IV, Andreev DN. *Helicobacter pylori* infection and associated diseases. Moscow: Remedium, 2018 (In Russ.)].
2. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
3. Fischbach W, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* Infection. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(25):429-36. doi: 10.3238/arztebl.2018.0429
4. Morgan DR, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management/edited by M Feldman, LS Friedman, LJ Brandt. 10th ed. 2015.
5. Заболеваемость всего населения России в 2017 году: статистические материалы. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018 [Incidence of the entire population of Russia in 2017: statistical data. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2018 (In Russ.)].
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: MNI them. P.A. Herzen – a branch of the Federal State Budgetary Institution Scientific Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2019 (In Russ.)].
7. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al.; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252
8. Lee YC, Chen TH, Chiu HM, et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*. 2013;62:676-82. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302240
9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций. *Терапевтический архив*. 2014;86(3): 94-9 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Barkalova EV. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: review of world trends. *Therapeutic Archive*. 2014;86(3):94-9 (In Russ.)].
10. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Причины неэффективности антигеликобактерной терапии. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;23(6):62-72 [Maev IV, Kucheryavyy YA, Andreev DN. Causes of inefficiency of anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2013;23(6):62-72 (In Russ.)].
11. Vianna JS, Ramis IB, Ramos DF, et al. Drug resistance in *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol*. 2016;53(4):215-23. doi: 10.1590/S0004-28032016000400002
12. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антигеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):5-12 [Maev IV, Andreev DN. Molecular genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Therapeutic Archive*. 2017;89(8):5-12 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20178985-12
13. Murata M, Sugimoto M, Mizuno H, et al. Clarithromycin Versus Metronidazole in First-Line *Helicobacter pylori* Triple Eradication Therapy Based on Resistance to Antimicrobial Agents: Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(2). pii: E543. doi: 10.3390/jcm9020543

14. Li B, Lan X, Wang L, et al. Proton-pump inhibitor and amoxicillin-based triple therapy containing clarithromycin versus metronidazole for *Helicobacter pylori*: A meta-analysis. *Microb Pathog.* 2020;142:104075. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104075
15. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии у пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С. *Терапевтический архив.* 2016;4:75-81 [Andreev DN, Maev IV, Kucheryaviy YuA, et al. The efficiency and safety of anti-*Helicobacter pylori* therapy in patients with concomitant chronic hepatitis C. *Therapeutic Archive.* 2016;4:75-81 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688475-81
16. Юренев Г.Л., Парцвания-Виноградова Е.В., Андреев Д.Н. и др. Оценка эффективности и безопасности гибридной схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив.* 2018;90(8):33-9 [Yurenev GL, Partzvania-Vinogradova EV, Andreev DN, et al. Evaluation of the efficacy and safety of the hybrid scheme for eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Therapeutic Archive.* 2018;90(8):33-9 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890833-39
17. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т. и др. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив.* 2018;90(8):27-32 [Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT, et al. Efficacy and safety of the use rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: a prospective randomized comparative study. *Therapeutic Archive.* 2018;90(8):27-32 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890827-32
18. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Эмбутниекс Ю.В. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) как инструмент для оценки и улучшения клинической практики в Москве. *Терапевтический архив.* 2020;92(2):12-8 [Bordin DS, Voynovan IN, Embutnieks YV, et al. European registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg) as a tool to evaluate and improve clinical practice in Moscow. *Therapeutic Archive.* 2020;92(2):12-8 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000567
19. Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А. и др. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2011;21(2):37-42 [Dehnych NN, Kostyakova EA, Punin AA, et al. *H. pylori* antibiotic resistance: results of a microbiological regional study. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2011;21(2):37-42 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890827-32
20. Лазебник Л.Б., Белоусова Н.Л., Бордин Д.С. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Москве и прополис как средство, повышающее эффективность эрадикации. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012;8:10-4 [Lazebnik LB, Belousova NL, Bordin DS, et al. *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in Moscow and propolis as a means of increasing the effectiveness of eradication. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2012;8:10-4 (In Russ.)].
21. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012;8:15-7 [Osipenko MF, Bikbulatova EA, Shakalite YuD, et al. Resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin in Novosibirsk. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2012;8:15-7 (In Russ.)].
22. Абдулхаков Р.А., Абузарова Э.Р., Абдулхаков С.Р. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Казани. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012;8:24-9 [Abdulkhakov RA, Abuzarova ER, Abdulkhakov SR, et al. Resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin in Kazan. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2012;8:24-9 (In Russ.)].
23. Саблин О.А., Михайлов Н.В., Юрин М.В. и др. Первичная резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам в Санкт-Петербурге. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012;8:18-23 [Sablina OA, Mikhailov NV, Yurin MV, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in St. Petersburg. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2012;8:18-23 (In Russ.)].
24. Reva I, Takano T, Higuchi W, et al. Virulence genotypes and drug resistance of *Helicobacter pylori* from Vladivostok, Russia: another feature in the Far East. *Microbiol Immunol.* 2012;56(3):198-202. doi: 10.1111/j.1348-0421.2011.00425.x
25. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Жебрун А.Б. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования. *Лечащий врач.* 2015;4:91-5 [Simanenkov VI, Zakharova NV, Zhebrun AB, et al. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* according to the results of bacteriological testing. *Attending doctor.* 2015;4:91-5 (In Russ.)].
26. Дехнич Н.Н., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. и др. Чувствительность штаммов *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам в г. Смоленске в 2015–2016 гг. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(6):24-31 [Dehnych NN, Ivanchik NV, Kozlov RS, et al. The sensitivity of *Helicobacter pylori* strains to antimicrobial agents in Smolensk in 2015–2016. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2016;26(6):24-31 (In Russ.)].
27. Калугин А.А., Степченко А.А., Воропаев Е.В. и др. Частота выявления полиморфизма генов *Helicobacter pylori*, ассоциированных с устойчивостью к кларитромицину. *Курский научно-практический вестн. «Человек и его здоровье».* 2016;3:17-21 [Kalugin AA, Stepenchenko AA, Voropaev EV, et al. Frequency of detection of polymorphism of *Helicobacter pylori* genes associated with clarithromycin resistance. *Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health".* 2016;3:17-21 (In Russ.)].
28. Dekhnych N, Ivanchik N, Kozlov R, et al. Dynamics of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* isolates in the Smolensk region of Russian Federation. *Helicobacter.* 2018;23(6):e12545. doi: 10.1111/hel.12545
29. Маев И.В., Андреев Д.Н., Говорун В.М. и др. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* в Европейской части Российской Федерации: первые результаты. *Терапевтический архив.* 2020; 92(8):24-8 [Maev IV, Andreev DN, Govorun VM, et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in the European part of the Russian Federation: first results. *Therapeutic Archive.* 2020;92(8):24-8 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000761
30. Дехнич Н.Н., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. и др. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* в Смоленске. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2018;20(1):42-8 [Dehnych NN, Ivanchik NV, Kozlov RS, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Smolensk. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2018;20(1):42-8 (In Russ.)]. doi: 10.36488/cmasc.2018.1.42-48
31. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0, 2018. www.eucast.org
32. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. *Клин. мед.* 2013;91(8):4-12 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, et al. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection. *Klin. Med.* 2013;91(8):4-12 (In Russ.)].
33. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter.* 2017;22(4). doi: 10.1111/hel.12392
34. Safavi M, Sabourian R, Foroumadi A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current and future insights. *World J Clin Cases.* 2016;4(1):5-19. doi: 10.12998/wjcc.v4.i1.5
35. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(4):514-33. doi: 10.1111/apt.13497
36. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, et al. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology.* 2018;155(5):1372-1382.e17. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.007
37. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(1):55-70 [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2018;28(1):55-70 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
38. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(1):49-70 [Ivashkin VT, Maev IV, Tsar'kov PV, et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian So-

- ciety of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2020;30(1):49-70 (In Russ.]. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
39. Perez Aldana L, Kato M, Nakagawa S, et al. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance. *Helicobacter*. 2002;7:306-9.
40. Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al.; 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
41. Maev I, Andreev D, Kucheryavyy Yu, Dicheva D. Molecular mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Archiv EuroMedica*. 2013;2:27-9.
42. Hu Y, Zhang M, Lu B, Dai J. *Helicobacter pylori* and Antibiotic Resistance, A Continuing and Intractable Problem. *Helicobacter*. 2016;21(5):349-63. doi: 10.1111/hel.12299
43. Center for Disease Dynamics, Economics & Policy (cddep.org), 2020. Retrieved from: <https://resistancemap.cddep.org/AntibioticUse.php>

Поступила 15.06.2020