

# Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* в европейской части Российской Федерации: первые результаты

И.В. Маев<sup>1</sup>, Д.Н. Андреев<sup>1</sup>, В.М. Говорун<sup>2</sup>, Е.Н. Ильина<sup>2</sup>, Ю.А. Кучерявый<sup>1</sup>, Т.С. Оганесян<sup>3</sup>,  
Е.В. Мельникова<sup>4</sup>, О.В. Зайратьянц<sup>1</sup>, Т.В. Парфенова<sup>5</sup>, Л.В. Дждедзе<sup>5</sup>, Н.В. Кириллова<sup>6</sup>, Е.А. Маевская<sup>1</sup>,  
А.К. Фоменко<sup>1</sup>, Е.Г. Лобанова<sup>1</sup>, А.В. Заборовский<sup>1</sup>, К.А. Крюков<sup>7</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №4» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики», Ярославль, Россия;

<sup>5</sup>ООО Лаборатория «Литех», Москва, Россия;

<sup>6</sup>ООО НПФ «Литех», Москва, Россия;

<sup>7</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

## Резюме

**Цель.** Определить первичную антибиотикорезистентность штаммов *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), изолированных от пациентов, проживающих в европейской части Российской Федерации.

**Материалы и методы.** В рамках клинико-лабораторного исследования в период с 2015 по 2018 г. проанализировано 27 гастробиопсийных образцов, полученных от *H. pylori*-инфицированных пациентов. Верификация инфицированности *H. pylori* проводилась с помощью быстрого уреазного теста, а также <sup>13</sup>C-уреазного дыхательного теста. Значения минимальной подавляющей концентрации антибиотиков определяли диффузионным методом с применением полосок E-тест (BioMerieux, Франция) согласно рекомендациям фирмы-производителя. Чувствительность изолятов определяли к 6 антибактериальным препаратам (амокксицилин, кларитромицин, метронидазол, левофлоксацин, тетрациклин, рифампицин).

**Результаты.** Согласно полученным данным, резистентность к амоксицилину составила 0%, кларитромицину – 11,1%, метронидазолу – 59,3%, левофлоксацину – 3,7%, тетрациклину – 0%, а рифампицину – 14,8%. Двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу зарегистрирована у 2 (7,4%) изолятов.

**Заключение.** Первые результаты оценки антибиотикорезистентности *H. pylori* в европейской части РФ свидетельствуют о низкой резистентности микроорганизма к кларитромицину и достаточно высокой к метронидазолу.

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

**Для цитирования:** 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): 24–28. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000761

## Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in the European part of the Russian Federation: first results

I.V. Maev<sup>1</sup>, D.N. Andreev<sup>1</sup>, V.M. Govorun<sup>2</sup>, E.N. Ilina<sup>2</sup>, Yu.A. Kucheryavyi<sup>1</sup>, T.S. Oganessian<sup>3</sup>, E.V. Melnikova<sup>4</sup>,  
O.V. Zayratyants<sup>1</sup>, T.V. Parfenova<sup>5</sup>, L.V. Dzhezdzheia<sup>5</sup>, N.V. Kirillova<sup>6</sup>, E.A. Maevskaya<sup>1</sup>, A.K. Fomenko<sup>1</sup>, E.G. Lobanova<sup>1</sup>,  
A.V. Zaborovskii<sup>1</sup>, K.A. Kriukov<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Federal Research And Clinical Center of Physical-Chemical Medicine Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>City Clinical Hospital №4, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Medical Center for Diagnostics and Prevention, Yaroslavl, Russia;

<sup>5</sup>Laboratory "Litekh", Moscow, Russia;

<sup>6</sup>"Litekh", Moscow, Russia;

<sup>7</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

**Aim.** Determine the primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) strains isolated from patients living in the European part of the Russian Federation.

**Materials and methods.** As part of a clinical laboratory study, from 2015 to 2018, 27 gastrobiopsy samples obtained from *H. pylori*-infected patients were analyzed. *H. pylori* infection was verified using a rapid urease test or a <sup>13</sup>C-urea breath test. The values of the minimum inhibitory concentration (MIC) of antibiotics were determined by the diffusion method using E-test strips (BioMerieux, France) according to the recommendations of the manufacturer. The sensitivity of the isolates was determined for 6 antibacterial drugs (amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, levofloxacin, tetracycline, rifampicin).

**Results.** According to the data obtained, resistance to amoxicillin was 0%, clarithromycin – 11.1%, metronidazole – 59.3%, levofloxacin – 3.7%, tetracycline – 0%, and rifampicin – 14.8%. Dual resistance to clarithromycin and metronidazole was recorded in two isolates (7.4%).

**Conclusion.** Thus, the first results of the evaluation of *H. pylori* antibiotic resistance in the European part of the Russian Federation indicate a low resistance of the microorganism to clarithromycin and quite high to metronidazole.

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

**For citation:** Maev I.V., Andreev D.N., Govorun V.M., et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in the European part of the Russian Federation: first results. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (8): 24–28. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000761

## Введение

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является одним из наиболее распространенных патогенов человека, инфицирование которым в значительной степени повышает риск развития целого ряда заболеваний гастродуоденальной зоны [1, 2]. Согласно последним национальным и зарубежным рекомендациям по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых, эрадикационная терапия (ЭТ) должна назначаться всем инфицированным пациентам [3–5]. Данная тактика позволяет добиться разрешения воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка и профилактики развития предраковых состояний (атрофический гастрит, кишечная метаплазия) [6–8].

Согласно материалам консенсуса Маастрихт V (2015 г.), выбор схемы ЭТ должен основываться на сведениях о распространенности резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу (включая двойную устойчивость к этим препаратам) в конкретном регионе мира [4]. Структура резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам варьирует в различных географических регионах и странах, что объясняет невозможность применения единой унифицированной схемы лечения данной инфекции [9–11]. Согласно последнему метаанализу 2018 г., обобщившему ре-

зультаты 178 исследований, в Европе регистрируются следующие показатели первичной резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам: кларитромицин – 18% (95% доверительный интервал – ДИ 16–20%), метронидазол – 32% (95% ДИ 27–36%), левофлоксацин – 11% (95% ДИ 9–13%), амоксициллин и тетрациклин – 0% (95% ДИ 0–0%) [12]. В России, согласно представленной в национальных рекомендациях систематизации данных по устойчивости микроорганизма, полученных за последние 10 лет, средний уровень резистентности к кларитромицину составил 8,3%, к метронидазолу – 35,8%, а двойной устойчивости к обоим препаратам – 3,3% [3]. Тем не менее стоит признать, что в большинстве проанализированных работ сбор материала осуществлялся более 5 лет назад, что, учитывая постоянную динамику чувствительности микроорганизма, требует постоянной актуализации.

**Цель исследования** – определить первичную антибиотикорезистентность штаммов *H. pylori*, изолированных от пациентов, проживающих в европейской части Российской Федерации (Москва, Ярославль).

## Материалы и методы

В рамках клинико-лабораторного исследования в период с 2015 по 2018 г. проанализировано 27 гастробиопсийных образцов, полученных от *H. pylori*-инфицированных пациентов [15 – мужчин, 12 – женщин, средний возраст – 53 года (95% ДИ 45,0–57,05)].

Верификация инфицированности *H. pylori* проводилась с помощью быстрого уреазного теста, а также <sup>13</sup>C-уреазного дыхательного теста. У всех пациентов проводился сбор лекарственного анамнеза – факта приема антибактериальных препаратов группы макролидов (кларитромицин, эритромицин, азитромицин, джозамицин, рокситромицин), нитроимидазолов (метронидазол, тинидазол) и фторхинолонов (левофлоксацин, цiproфлоксацин, ломефлоксацин, офлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин) в периоде 3 лет до включения в исследование.

Всем пациентам методом иммуоферментного анализа с помощью тест-системы «GastroPanel» (Biohit, Финляндия) определяли сывороточные концентрации пепсиногена I, пепсиногена II, а также гастрин-17. Референсные значения: пепсиноген I (30–165 мкг/л), пепсиноген II (3–15 мкг/л), гастрин-17 (1–10 пмоль/л).

Помимо этого, проводилось патоморфологическое исследование биоптатов антрального отдела и тела желудка для оценки гистологических признаков выраженности воспаления и атрофии с последующим определением интегрального показателя по системе OLGА (Operative Link for Gastritis Assessment). Для этого полученные при биопсии фрагменты слизистой оболочки фиксировали в 10% нейтральном формалине, после чего материал подвергали стандартной гистологической обработке с заливкой в парафиновую среду по общепринятой методике. Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином для оценки общепатологических изменений слизистой оболочки.

Биопсийный материал поступал в микробиологическую лабораторию для первичного посева на 2 питательные

### Сведения об авторах:

*Маев Игорь Вениаминович* – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

*Говорун Вадим Маркович* – акад. РАН, д.б.н., ген. директор ФГБУ «ФНКЦ Физико-химической медицины» ФМБА России. ORCID: 0000-0003-0837-8764

*Ильина Елена Николаевна* – чл.-кор. РАН, д.б.н., зам. ген. директора по научной работе ФГБУ «ФНКЦ Физико-химической медицины» ФМБА России. ORCID: 0000-0003-0130-5079

*Кучерявый Юрий Александрович* – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-7760-2091

*Оганесян Татьяна Сергеевна* – к.м.н., ГБУЗ ГКБ №4. ORCID 0000-0003-2980-1007

*Мельникова Екатерина Владимировна* – к.м.н., зам. ген. директора по научной работе ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики». ORCID: 0000-0003-3352-5949

*Зайратьяңц Олег Вадимович* – д.м.н., проф., зав. каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-3606-3823

*Парфенова Татьяна Витальевна* – с.н.с., ООО «Лаборатория Литех». ORCID: 0000-0001-6631-1993

*Джеджема Луиза Важаевна* – зав. КДЛ ООО «Лаборатория Литех». ORCID: 0000-0003-2299-4483

*Кириллова Наталья Валерьевна* – с.н.с., ООО НПФ «Литех». ORCID: 0000-0003-3281-1695

*Маевская Евгения Андреевна* – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-3323-3279

*Фоменко Алексей Константинович* – клинический ординатор каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-1794-7263

*Лобанова Елена Георгиевна* – д.м.н., проф. каф. фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-3426-1843

*Заборовский Андрей Владимирович* – д.м.н., зав. каф. фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-7923-9916

*Крюков Кирилл Андреевич* – студент 4-го курса ФГБОУ ВО ЯГМУ. ORCID: 0000-0002-5598-6132

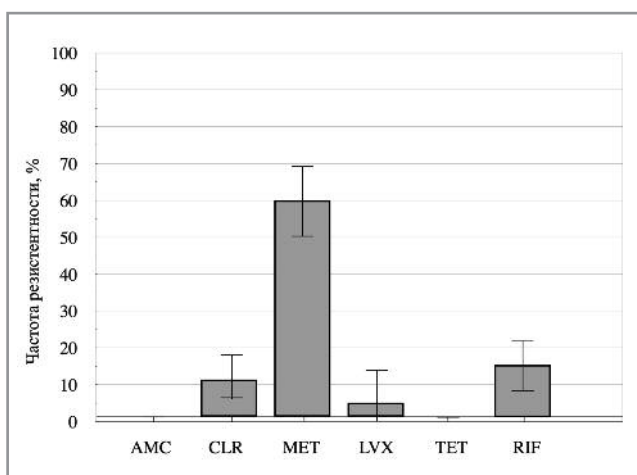
### Контактная информация:

*Андреев Дмитрий Николаевич* – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

**Таблица 1.** Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам. Пограничные значения МПК

Антибактериальный препарат	Значения МПК, мг/л	
	Ч <sub>≤*</sub>	У <sub>&gt;**</sub>
Амоксициллин (АМС)	0,12	0,12
Левифлоксацин (LVX)	1	1
Кларитромицин (CLR)	0,12	0,5
Тетрациклин (TET)	1	1
Рифампицин (RIF)	1	1
Метронидазол (МЕТ)	8	8

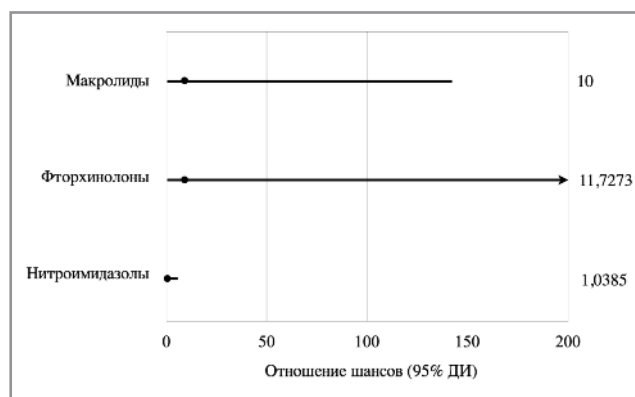
\*Чувствительный; \*\* устойчивый.



**Рис. 1.** Уровень резистентности выделенных изолятов к антибактериальным препаратам.

среды – селективную и неселективную. В составе неселективной среды основа агары Columbia (HiMedia Laboratories Pvt. Ltd, India) с добавлением 7% дефибрированной крови КРС (крупного рогатого скота) (ООО «ЛейТран», Москва, Россия). В состав селективной среды входит основа агары Columbia с добавлением 7% дефибрированной крови КРС, 1% добавки IsoVitaleX (Becton, Dickinson and Company, США) и селективной добавки Dent (Oxoid Ltd, Великобритания). Культивировали при 37°C в течение 10 дней в микроаэрофильных условиях с использованием Анаэрострата АЭ-01 и газогенерирующих пакетов «Кампилогаз» (ООО «НИКИ МЛТ», Санкт-Петербург, Россия). Состав газовой среды: 5–7% кислорода, 8–10% углекислого газа. Рост культуры проверяли каждые 48 ч. Выросшие бактерии тестировали на способность продуцировать уреазу и каталазу. При наличии роста идентификацию микроорганизмов проводили методом MALDI ToF масс-спектрометрии с применением анализатора Autoflex III Smartbeam (Bruker Daltonics, Германия) и программного пакета MALDI Biotyper 3.1 (Bruker Daltonics, Германия).

Значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотиков определяли диффузионным методом с применением полосок E-тест (BioMerieux, Франция) согласно рекомендациям фирмы-производителя. Чувствительность определяли к 6 антибактериальным препаратам (амоксициллин, кларитромицин, метронидазол, левифлоксацин, тетрациклин, рифампицин) согласно «Клиническим рекомендациям определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (МАКМАХ, ноябрь 2014 г.); табл. 1.



**Рис. 2.** Риск наличия резистентности у лиц с предшествующим по данным лекарственного анамнеза приемом антибактериальных препаратов.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Отношение шансов при оценке влияния предшествующей антибиотикотерапии на наличие резистентности вычислялось с использованием точного критерия Фишера. Для всех статистических методов различия между группами считались достоверными при  $p < 0,05$ .

От каждого участника исследования до начала его проведения получено информированное согласие на добровольное участие в исследовании и проведение всех необходимых клинических процедур.

## Результаты

В исследовании проанализировано 27 гастробиоптатов, полученных от *H. pylori*-инфицированных пациентов. Согласно морфологическому исследованию, у преобладающего большинства лиц (83,3%) по системе OLGA идентифицировалась I стадия (хронический активный атрофический гастрит с атрофией в антральном отделе). У обследованных лиц медиана уровня пепсиногена I составила 96,24 мкг/л (95% ДИ 72,39–167,43), пепсиногена II – 17,28 мкг/л (95% ДИ: 13,46–38,25), гастрин-17 – пмоль/л 13,04 (95% ДИ 10,59–18,98).

После выделения чистой культуры клеток штаммы *H. pylori* тестировались на чувствительность к антибиотикам. Согласно полученным данным, резистентность к амоксициллину составила 0%, кларитромицину – 11,1%, метронидазолу – 59,3%, левифлоксацину – 3,7%, тетрациклину – 0%, а рифампицину – 14,8% (табл. 2; рис. 1). Двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу зарегистрирована у 2 (7,4%) изолятов. При сопоставлении результатов чувствительности изолятов с лекарственным анамнезом пациентов выявлена тенденция к более высокому риску наличия резистентности у лиц с предшествующим приемом макролидов и фторхинолонов, однако статистически незначимая (рис. 2).

## Обсуждение

Инфекция *H. pylori* является ведущим этиологическим фактором различных заболеваний гастроудоденальной зоны, включая хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также аденокарциному и MALT-лимфому желудка [1]. Согласно современным рекомендациям основным методом профилактики и лечения

Таблица 2. Показатели МПК выделенных изолятов (мг/л)

Номер образца	Амоксициллин (АМС)	Левифлоксацин (LVX)	Кларитромицин (CLR)	Тетрациклин (ТЕТ)	Рифампицин (RIF)	Метронидазол (МЕТ)
1.	0,016	0,002	0,016	0,064	0,064	256
2.	0,016	0,002	0,016	0,016	0,75	8
3.	0,016	0,016	0,023	0,016	0,38	256
4.	0,023	0,25	0,064	0,016	0,094	256
5.	0,016	0,002	0,016	0,016	0,75	0,032
6.	0,016	0,004	0,016	0,047	0,25	256
7.	0,016	0,003	0,016	0,016	0,012	256
8.	0,016	0,002	0,016	0,016	0,002	0,016
9.	0,016	0,25	0,016	0,032	0,125	0,25
10.	0,016	0,002	0,016	0,016	1,5	2
11.	0,016	0,002	0,016	0,016	0,002	0,016
12.	0,016	0,5	0,094	0,047	0,38	0,38
13.	0,016	0,25	0,016	0,023	1	0,75
14.	0,016	0,094	0,016	0,016	32	256
15.	0,023	0,094	0,016	0,016	0,5	256
16.	0,023	0,38	0,047	0,094	6	256
17.	0,032	0,25	0,047	0,19	0,25	0,38
18.	0,016	0,002	0,016	0,016	0,19	256
19.	0,032	0,125	0,016	0,094	8	256
20.	0,016	0,002	0,016	0,016	0,002	0,38
21.	0,016	0,38	0,016	0,047	0,25	256
22.	0,016	32	256	0,032	0,75	256
23.	0,016	0,064	0,032	0,016	0,5	256
24.	0,016	0,125	8	0,032	0,75	0,25
25.	0,032	0,003	0,016	0,047	0,32	0,75
26.	0,016	0,064	256	0,016	0,25	256
27.	0,016	0,016	0,032	0,016	0,047	16

*H. pylori*-ассоциированных заболеваний является проведение ЭТ [3, 4, 13]. С учетом того, что антибактериальные препараты на сегодняшний момент являются основными компонентами всех схем ЭТ инфекции *H. pylori*, эффективность данных препаратов, а следовательно, и протоколов ЭТ напрямую зависит от чувствительности микроорганизма к ним [11]. Резистентность к кларитромицину снижает эффективность тройной и последовательной схем ЭТ, тогда как резистентность к метронидазолу снижает эффективность только последовательной схемы ЭТ. Двойная резистентность как к кларитромицину, так и метронидазолу снижает эффективность последовательной и гибридной схем ЭТ, а также квадротерапии без препаратов висмута [14].

В настоящем клинико-лабораторном исследовании, оцениваемом антибиотикорезистентность штаммов *H. pylori*, изолированных от пациентов, проживающих в европейской части Российской Федерации за период 2015–2018 гг., получены данные, свидетельствующие о низкой резистентности микроорганизма к кларитромицину (менее порога в 15%), что соответствует общей позиции экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации, изложенной в клинических рекомендациях 2018 г., основанной на анализе данных по устойчивости микроорганизма, полученных за последние 10 лет [3]. Вместе с тем результаты проведенного исследования, учитывая ограниченный набор клинических центров (Москва и Ярославль), носят предварительный характер и

требуют дальнейшей валидации в рамках последующего расширения работы и постоянной актуализации информации о динамике чувствительности микроорганизма. Действительно, чувствительность *H. pylori* непрерывно изменяется вследствие широкого применения (подчас необоснованного) антибактериальных препаратов для лечения других инфекционных заболеваний [11, 15, 16]. В частности, частое назначение кларитромицина для лечения респираторных инфекций и метронидазола при лечении протозойных инвазий увеличило первичную резистентность *H. pylori* к этим препаратам в популяции многих стран [16, 17]. В настоящем исследовании нам также удалось выявить тренд к высокому риску наличия резистентности у лиц с предшествующим по данным лекарственного анамнеза приемом макролидов и фторхинолонов, однако он оказался статистически незначим из-за ограниченной выборки пациентов. Вместе с тем в нескольких клинических работах отмечено, что использование макролидов в анамнезе является фактором риска неэффективности ЭТ [18–20]. Учитывая эти факты, Американская коллегия гастроэнтерологов (ACG) не рекомендует использование тройной схемы с кларитромицином у лиц, ранее принимавших макролидные антибактериальные препараты [5]. Согласно последним национальным клиническим рекомендациям, тройная терапия с кларитромицином остается приоритетной схемой ЭТ в России, однако экспертами постулируется необходимость

применять меры, способствующие повышению ее эффективности [3]. Действительно, недавние исследования демонстрируют субоптимальную эффективность 10-дневных курсов данного протокола в нашей стране [19, 21, 22]. Данный факт актуализирует пролонгацию лечения до 14 дней, а также оптимизацию этой схемы путем добавления четвертым компонентом препарата висмута или ребамипида, эффективность которых в этом аспекте продемонстрирована в недавних метаанализах [23–25].

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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.)].
2. Suzuki H, Warren R, Marshall B. *Helicobacter Pylori*; Springer: Tokyo, Japan, 2016.
3. 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. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(1):55-70 [Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(1):55-70. (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus. Report. *Gut.* 2017;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
5. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):212-39. doi: 10.1038/ajg.2016.563
6. 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
7. 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
8. Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. *Helicobacter pylori*: perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(10):628-38. doi: 10.1038/nrgastro.2014.99
9. Iwańczak F, Iwańczak B. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in the aspect of increasing antibiotic resistance. *Adv Clin Exp Med.* 2012;21(5):671-80.
10. 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
11. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной 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
12. 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):1372-82.e17. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.007
13. 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 Yu.A, Andreev DN, Barkalova EV. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: review of world trends. *Therapeutic Archive.* 2014;86(3):94-9 (In Russ.)].
14. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:177-86. doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.028
15. 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.
16. 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
17. Boyanova L, Iieva J, Gergova G, et al. Numerous risk factors for *Helicobacter pylori* antibiotic resistance revealed by extended anamnesis: a Bulgarian study. *J Med Microbiol.* 2012;61(Pt 1):85-93. doi: 10.1099/jmm.0.035568-0
18. Lim SG, Park RW, Shin SJ, et al. The relationship between the failure to eradicate *Helicobacter pylori* and previous antibiotics use. *Dig Liver Dis.* 2016;48(4):385-90. doi: 10.1016/j.dld.2015.12.001
19. 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, Kucheryavyy YA, et al. The efficiency and safety of anti-*Helicobacter pylori* therapy in patients with concomitant chronic hepatitis C. *Therapeutic Archive.* 2016;88(4):75-81 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688475-81
20. McNulty CA, Lasseter G, Shaw I, et al. Is *Helicobacter pylori* antibiotic resistance surveillance needed and how can it be delivered? *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(10):1221-30. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05083.x
21. Бордин Д.С., Эмбунтиекс Ю.В., Вологжанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-Eureg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России. *Терапевтический архив.* 2018;90(2):35-42 [Bordin DS, Embutnieks YV, Volozhanina LG, et al. European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg): analysis of 2360 patients receiving first-line therapy in Russia. *Therapeutic Archive.* 2018;90(2):35-42 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890235-42
22. Самсонов А.А., Гречушников В.Б., Андреев Д.Н. и др. Оценка фармакоэкономических показателей лечения пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив.* 2014; 86(8):57-61 [Samsonov AA, Grechushnikov VB, Andreev DN, et al. Pharmacoeconomic evaluation of treatment in patients with *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Therapeutic Archive.* 2014;86(8):56-61 (In Russ.)].
23. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Терапевтический архив.* 2017;89(2):84-90 [Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Possibilities for optimization of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in modern clinical practice. *Therapeutic Archive.* 2017;89(2):84-90 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789284-90
24. Ko SW, Kim YJ, Chung WC, Lee SJ. Bismuth supplements as the first-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systemic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2019;24(2):e12565. doi: 10.1111/hel.12565
25. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med.* 2019;8(9). pii: E1498. doi: 10.3390/jcm8091498

Поступила: 18.05.2020