

УДК: 579.1835.12-044:615.33.015.8

Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования

Н.Н. Дехнич¹, Е.А. Костякова¹, А.А. Пунин¹, А.В. Алимов²,
Н.В. Иванчик³, Р.С. Козлов³

¹Кафедра факультетской терапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации,

²ОГБУЗ клинической больницы № 1 г. Смоленск,

³НИИ антимикробной химиотерапии, ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации)

Antibiotic-resistance of *H. pylori*: results of microbiologic regional investigation

N.N. Dekhnich, E.A. Kostyakova, A.A. Punin, A.V. Alimov, N.V. Ivanchik, R.S. Kozlov

Цель исследования. Выработка рекомендаций по эмпирическому лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний на основе локальной картины антибиотикорезистентности.

Материал и методы. В исследование было включено 210 взрослых пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями с положительным быстрым уреазным тестом (Смоленск, 2009–2010 гг.). Определялась чувствительность *H. pylori* к амоксициллину, эритромицину, левофлоксацину, ципрофлоксацину, тетрациклину и метронидазолу методом разведения в агаре.

Результаты. *H. pylori* был выделен у 64% ($n=135$) пациентов. Предшествующий прием антибактериальных лекарственных средств снижал частоту

Aim of investigation. Development of guidelines on empirical treatment of *H. pylori*-associated diseases on the basis of local pattern of antibiotic-resistance.

Material and methods. Overall 210 adult patients have been included in original study of *H. pylori*-associated diseases with positive rapid urease test (Smolensk, 2009–2010). Sensitivity of *H. pylori* to amoxicillin, erythromycin, levofloxacin, ciprofloxacin, tetracycline and metronidazole was determined by dilution method in agar.

Results. *H. pylori* has been detected in 64% ($n=135$) patients. Previous intake of antibacterial pharmaceuticals reduced frequency of *H. pylori* detection. Of 133 *H. pylori* strains 24 isolates (18%) were resistant to one antimicrobial agent, 4 strains (3%) were refractory

Дехнич Наталья Николаевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Контактная информация для переписки: n.dekhnich@mail.ru; 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28

Костякова Екатерина Александровна — врач-интерн кафедры факультетской терапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Контактная информация для переписки: katalimova@yandex.ru; 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28

Пунин Александр Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Контактная информация для переписки: 001e316@mail.ru; 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28

Алимов Александр Викторович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии ОГБУЗ клинической больницы № 1 г. Смоленск. Контактная информация для переписки: alek-alimov@yandex.ru; 214018, г. Смоленск, ул. Фрунзе, 40

Иванчик Наталья Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Контактная информация для переписки: Natali.Ivanchik@antibiotic.ru; 214019, г. Смоленск, ул. Кирова, 46а

Козлов Роман Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Контактная информация для переписки: roman.kozlov@antibiotic.ru; 214019, г. Смоленск, ул. Кирова, 46а

выделения *H. pylori*. Из 133 штаммов *H. pylori* к одному антимикробному препарату были резистентны 24 изолята (18%), к двум и более препаратам – 4 штамма (3%). Частота резистентности к макролидам составила 7,6% ($n=10$), к метронидазолу – 3,8% ($n=5$). Не выявлено резистентных штаммов к амоксициллину и тетрациклину. Уровень резистентности к ципрофлоксацину составил 12,8% ($n=17$), к левофлоксацину – 8,3% ($n=11$).

Заключение. В Смоленске обосновано использование стандартных эрадикационных схем первой и второй линии для лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Целесообразность применения хинолонов в качестве резервной терапии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний является сомнительной в связи с относительно высоким уровнем резистентности микроорганизма к данной группе антимикробных лекарственных средств.

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

to two agents and more. Frequency of resistance to macrolides was 7.6% ($n=10$), to metronidazole – 3.8% ($n=5$). No strains resistant to amoxicillin and tetracycline were revealed. Ciprofloxacin resistance level was 12.8% ($n=17$), that of levofloxacin – 8.3% ($n=11$).

Conclusion. In Smolensk application of standard eradication modes of the first and second line for the treatment of *H. pylori*-associated diseases is proven. The expediency of application of quinolones as back-up treatment of *H. pylori*-associated diseases is doubtful in connection to rather high level of antimicrobial resistance.

Key words: *Helicobacter pylori*, antimicrobial resistance, macrolides, metronidazole, amoxicillin.

Вопрос о том, знаете ли вы уровень антибиотикорезистентности *H. pylori* в своем регионе, труден по сути, так как микробиологическое выделение *H. pylori* с определением чувствительности к антимикробным препаратам на сегодняшний день является малодоступным методом диагностики в широкой клинической практике, что связано с особенностями возбудителя.

Встречаемость устойчивости *H. pylori* к антибактериальным лекарственным средствам, используемым в лечении ассоциированных с ним заболеваний, имеет решающее значение в выборе терапии. Необходимость коррекции лечения на основе локальной картины антибиотикорезистентности подчеркивается в Маастрихтском консенсусе III, который является основополагающим международным руководством по диагностике и лечению *H. pylori*-инфекции. Терапия первой линии, включающая ингибитор протонной помпы (ИПП) + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол, рекомендуется, если первичная резистентность к кларитромицину в регионе менее 15–20%, к метронидазолу менее 40% [7].

В настоящее время установлена возможность развития резистентности *H. pylori* ко всем группам антимикробных препаратов (АМП), что снижает эффективность терапии. Так, при лечении язвенной болезни, вызванной чувствительными к кларитромицину штаммами *H. pylori*, эрадикацию наблюдали у 80–90% пациентов, а при лечении инфекций, вызванных устойчивыми штаммами, показатель снижался до 20–30% [6].

Частота распространения среди населения устойчивых к макролидам штаммов *H. pylori* варьирует в различных регионах в достаточно широких пределах. Наибольшей она отмечается

в развивающихся странах – 20–40%. В европейских государствах в среднем составляет 9,9% со значительными различиями между Северной и Южной Европой (соответственно 9,3 и 18%) [3]. Самый низкий уровень резистентности *H. pylori* к макролидам отмечен в Великобритании (1,3%), самый высокий – в Италии (27,2%). По данным мониторинга антибиотикорезистентности, в США в период с 1998 по 2002 г. наблюдался рост устойчивости *H. pylori* к кларитромицину до 10–14% [10].

К сожалению, сведения по антибиотикорезистентности *H. pylori* к макролидам в России ограничены. Так, по сообщению Л.В. Кудрявцевой [2], в 1996 г. в Москве резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину не было выявлено. В 1999 г. уровень устойчивости к этому препарату составил 17,1%, в 2000 г. – 16,6%, в 2001 г. – 13,8%. В Казани в 2007 г. резистентные штаммы к кларитромицину определялись в 15% случаев [1]. Небольшое количество протестированных штаммов и ограниченная география исследования не позволяют сделать однозначные выводы о состоянии резистентности *H. pylori* к макролидам в России.

Многоцентровые исследования Европейской группы по изучению *H. pylori* показали, что средний уровень резистентности микроорганизма к нитроимидазолам составлял 33,1% при незначительных колебаниях на Севере и на Юге. Самый низкий уровень резистентности был отмечен в Бельгии – 18,9%, а самый высокий в Финляндии – 61,6% [4]. В Италии устойчивых к нитроимидазолам штаммов *H. pylori* выявлено 14,9%, в то время как в Бразилии – более 70%, а в Японии 9–12% [9]. В США частота обнаружения устойчи-

вых штаммов к метронидазолу колеблется от 20 до 40% [8]. В Москве на протяжении 1996–2001 гг. отмечалось повышение уровня резистентности *H. pylori* к метронидазолу от 5,9 до 55,5% [2], что значительно снижало эффективность эрадикационных схем. Кроме того, частое потребление метронидазола в популяции повышает риск развития резистентных штаммов *H. pylori*. При этом показатель вторичной резистентности к метронидазолу достигает 75% [5].

При высоком уровне резистентности микроорганизма к макролидам и нитроимидазолам Европейской группой по изучению *H. pylori* в качестве альтернативы рекомендуется использование схем на основе левофлоксацина. Однако имеются сообщения, указывающие на рост резистентности *H. pylori* к данному препарату в последние годы за счет большого потребления фторхинолонов. Так, в 1999 г. в Португалии зарегистрирован показатель устойчивости к левофлоксацину 20%. Уровень вторичной резистентности к последнему в Германии составил 9% [5].

Устойчивость *H. pylori* к амоксициллину на настоящий момент относительно низкая (<1%). При проведении многоцентрового исследования в Европе штаммы, устойчивые к данному препарату, были зарегистрированы только в Италии, Германии и Великобритании с частотой 8,2, 4,0 и 1,2% соответственно [4].

Цель исследования состояла в выработке рекомендаций по эмпирическому лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний на основе локальной картины антибиотикорезистентности.

Материал и методы исследования

В проспективное исследование включали амбулаторных и госпитализированных пациентов обоего пола с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями.

В процессе исследования каждый пациент осматривался врачом, собирались анамнестические данные, позволяющие определить нозологическую форму, характер предшествующей антибиотикотерапии.

Материалом для исследования являлись гастробιοпаты пациентов с положительным быстрым уреазным тестом — использовался ХЕЛПИЛ-тест (Ассоциация медицины и аналитики, Санкт-Петербург). Во время эзофагогастродуоденоскопии осуществляли забор двух биопсийных образцов из антрального отдела и двух из тела желудка для бактериологического исследования.

Четыре биоптата от каждого пациента немедленно помещали в транспортную среду. В случае если время от взятия материала до доставки в микробиологическую лабораторию не превышало 6 ч, использовался фосфатный буфер (Sigma, США). Если доставка образцов осуществлялась в течение

6–48 ч, в качестве транспортной среды применялся Portagerm pylori (BioMerieux, Франция).

Перед посевом биопсийный материал гомогенизировался в течение 1 мин в пробирке Эппендорфа с 0,5 мл стерильного физиологического раствора при помощи стерильной микробиологической петли. Затем по две капли гомогенизированного раствора помещали на поверхности чашек с питательными средами — селективную (Pylori agar, BioMerieux, Франция) и неселективную (кровяной агар: основа агар Мюллера–Хинтон, BBL, США + 5% бараньей крови).

Чашки с посевами немедленно помещали в анаэробстат-контейнер, где с помощью газогенерирующих пакетов (GENbox microaer, BioMerieux, Франция) создавалась микроаэрофильная атмосфера (O₂ 11%, CO₂ 9%, N₂ 80%). Посевы инкубировали в термостате при температуре +37 °С и влажности 95%. Учет результатов посева проводили через 3 сут. При отсутствии признаков роста инкубацию продлевали до 10 сут. На 3–5-е сутки на кровяном агаре и Pylori агаре *H. pylori* формировал мелкие, круглые, гладкие, прозрачные колонии диаметром 1–3 мм.

При получении роста колоний, сходных по морфологии с *H. pylori*, проводилась их идентификация, которая включала в себя окраску мазка по Граму и биохимические тесты — уреазный, каталазный и оксидазный.

Штаммы хранили в пробирках с триптиказо-соевым бульоном (BioMerieux, Франция) с добавлением 30% стерильного глицерина (Sigma, США) при температуре –70 °С.

Определение чувствительности

В соответствии с рекомендациями Института по клиническим и лабораторным стандартам США (CLSI) исследование чувствительности *H. pylori* с определением *минимальной подавляющей концентрации* (МПК) проводили методом разведения в катион-сбалансированном агаре Мюллера–Хинтон (BBL, США) с добавлением 5% бараньей крови.

Для приготовления инокулюма использовали двухдневную культуру *H. pylori*, разведенную 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 и последовательными разведениями антимикробных препаратов с помощью Multipoint Inoculator (Mast Diagnostics, Великобритания). Инкубацию чашек проводили 72 ч в микроаэрофильных условиях (GEN box microaer) при температуре +37 °С. Для чашек с метронидазолом осуществляли предварительную инкубацию в течение 24 ч в анаэробных условиях.

Определялась чувствительность *H. pylori* к амоксициллину, эритромицину, левофлоксацину,

ципрофлоксацину, тетрациклину и метронидазолу. При тестировании использовали двойные серийные разведения химически чистых субстанций антибиотиков. Для контроля адекватности разведений АМП был использован *S. pneumoniae* ATCC 49619.

Применялся двойной ввод результатов в электронную базу данных на основе Microsoft SQL Server 2005 и Microsoft Access 2003. Статистический анализ проводился в системе статистического анализа SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 8.02 для Windows 98).

Результаты исследования и их обсуждение

Общие и демографические данные

В исследование было включено 210 пациентов — 77 мужчин (36,7%) и 133 женщины (63,3%), средний возраст мужчин — $47 \pm 16,28$ года, женщин — $51 \pm 16,20$ года. Доля амбулаторных больных составила 63,8% ($n=134$), стационарных — 36,2% ($n=76$).

Характеристика нозологических форм

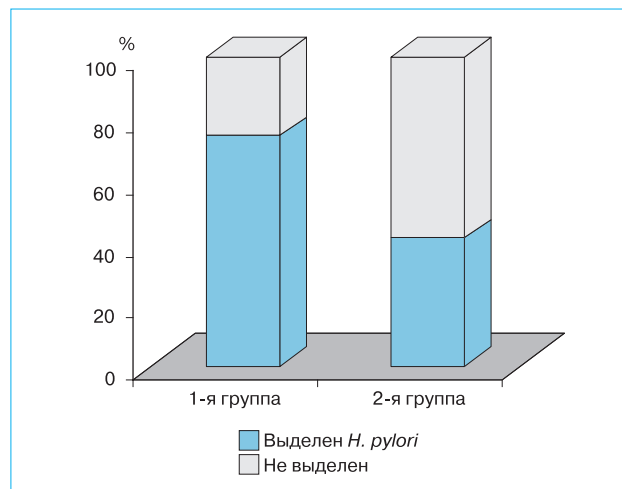
У обследованных диагностированы различные заболевания, ассоциированные с *H. pylori*. Наиболее частой нозологической формой явился хронический поверхностный гастрит — 48,5% ($n=102$). Диагноз эрозивный гастрит установлен у 20,9% ($n=44$) пациентов, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки — у 15,2% ($n=32$), атрофический гастрит — у 10% ($n=21$), гиперпластический гастрит — у 3,8% ($n=8$) и язвенная болезнь желудка — у 1,4% ($n=3$).

Частота выделения *H. pylori*

Частота выделения *H. pylori* составила 64% ($n=135$). При этом рост его обнаружения отмечался у 68,8% ($n=22$) пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, у 66% ($n=29$) — при эрозивном гастрите, у 65,6% ($n=67$) — при хроническом поверхностном гастрите, у 50% ($n=4$) — при гиперпластическом гастрите, у 47,6% ($n=10$) — при атрофическом гастрите. *H. pylori* был выделен у всех пациентов с язвенной болезнью желудка ($n=3$).

Предшествующий прием антибактериальных препаратов

Для анализа предшествующего лечения антибактериальными препаратами, включая антигеликобактерную терапию, пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу отнесены лица, не принимавшие АМП ($n=145$), что составило 69% от всех обследуемых. Среди больных, не принимающих антибиотики, рост выявляемости *H. pylori* отмечен в 74,5% ($n=108$) случаев, что статистиче-



Частота выделения *H. pylori* в исследуемых группах

ски значимо чаще ($p < 0,0001$), чем во 2-й группе, в которую были включены пациенты, принимавшие антимикробные лекарственные средства ($n=65$), что составило 31% от всех обследуемых. При этом *H. pylori* во 2-й группе был выделен лишь у 41,5% ($n=27$) больных (см. рисунок).

Среди антибактериальных препаратов, включающих антигеликобактерные режимы терапии, пациентами 2-й группы при выделении *H. pylori* использовались: цiproфлоксацин в 37% ($n=10$) случаев, амоксициллин в 26% ($n=7$), макролиды в 11% ($n=3$), метронидазол в 7,4% ($n=2$), гентамицин в 3,7% ($n=1$), цефазолин в 3,7% ($n=1$), ИПП + кларитромицин + метронидазол в 3,7% ($n=1$), неутонченная эрадикация отмечена в 7,4% ($n=2$). При необнаружении *H. pylori* в данной группе на применение предшествующей антимикробной терапии указали 38 (58,5%) пациентов: в числе используемых средств названы амоксициллин 23,6% ($n=9$), цефалоспорины 23,6% ($n=9$), азитромицин 10,6% ($n=4$), цiproфлоксацин 5,3% ($n=2$), метронидазол 5,3% ($n=2$), линкомицин 2,6% ($n=1$). Среди антигеликобактерных схем отмечены: ИПП + кларитромицин + амоксициллин — 10,6% ($n=4$), ИПП + метронидазол + амоксициллин — 5,3% ($n=2$), ИПП + кларитромицин + метронидазол — 5,3% ($n=2$), в 7,8% ($n=3$) случаев пациенты не могли указать названия всех препаратов эрадикационной схемы.

Результаты определения чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам

Общее число тестируемых штаммов *H. pylori* для определения чувствительности к АМП составило 133 (2 штамма погибли при хранении).

В качестве критериев оценки чувствительности использовались рекомендации CLSI (2010 г.), Британского общества по антимикробной химиотерапии (BSAC, 2009 г.) и Французского общества микробиологов (SFM, 2007 г.) в зависимости от препарата (табл. 1).

Таблица 1

Критерии оценки чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам

АМП	Критерии оценки, мг/л		
	Ч	УР	Р
Амоксициллин (BSAC)	≤1	—	>1
Эритромицин (SFM)	≤1	2	>4
Метронидазол (BSAC)	≤4	—	>4
Тетрациклин (BSAC)	≤2	—	>2
Левифлоксацин (SFM)	≤1	—	>1
Ципрофлоксацин (SFM)	≤1	—	>1

Примечание. «Ч» — чувствительные штаммы, «УР» — умеренно резистентные, «Р» — резистентные.

Таблица 2

Чувствительность *H. pylori* к антимикробным препаратам

АМП	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Ч		УР		Р	
			n	%	n	%	n	%
Эритромицин	0,125	0,5	123	92,4	—	—	10	7,6
Метронидазол	0,06	0,25	128	96,2	—	—	5	3,8
Ципрофлоксацин	0,5	4	116	87,2	—	—	17	12,8
Левифлоксацин	0,5	1	122	91,7	—	—	11	8,3
Амоксициллин	0,03	0,125	133	100,0	—	—	—	—
Тетрациклин	0,125	0,25	133	100,0	—	—	—	—

Из 133 штаммов *H. pylori* 24 (18%) были резистентны к одному антимикробному препарату (или одной группе антибиотиков), 4 штамма (3%) — к двум и более препаратам разных групп антимикробных лекарственных средств. Общее число пациентов, имеющих резистентные штаммы хотя бы к одному препарату, составило 28 (21%) от общего числа выделенных штаммов.

Резистентность к амоксициллину

Резистентных штаммов *H. pylori* к амоксициллину не выявлено (табл. 2). МПК₅₀ и МПК₉₀ составили 0,03 и 0,125 мг/мл соответственно.

Резистентность к метронидазолу

Отмечена низкая частота резистентности *H. pylori* к метронидазолу — 3,8% (n=5), МПК₉₀=0,25 мг/мл.

Резистентность к тетрациклину

Резистентных штаммов *H. pylori* к тетрациклину не обнаружено. МПК₅₀ и МПК₉₀ составили 0,125 и 0,25 мг/мл соответственно.

Таким образом, в отношении исследованных штаммов *H. pylori* выявлена высокая активность амоксициллина (100%), тетрациклина (100%) и метронидазола (96,2%).

Резистентность к макролидам

Несмотря на то, что эритромицин не применяется в клинической практике для лечения

H. pylori-инфекции, он может использоваться в качестве маркера устойчивости микроорганизма ко всем макролидам. Согласно полученным данным, частота резистентности к эритромицину составила 7,6% (n=10) при МПК₉₀ 0,5 мг/мл, что указывает на относительно низкий уровень устойчивости *H. pylori* к макролидам (см. табл. 2).

Резистентность к фторхинолонам

Зарегистрирован относительно высокий уровень резистентности *H. pylori* к ципрофлоксацину — 12,8% (n=17) при МПК₉₀ 4 мг/мл. Частота устойчивости к левифлоксацину составила 8,3% (n=11) при МПК₉₀ 1 мг/мл. Относительно высокий уровень резистентности к фторхинолонам, по-видимому, связан с частым использованием данных препаратов в терапии различных инфекций.

Предшествующая антибактериальная терапия у пациентов, у которых были выделены резистентные штаммы *H. pylori*

Из 28 пациентов, у которых были выделены резистентные штаммы *H. pylori*, на предшествующую антибактериальную терапию указали 28,6% (n=8). Среди антимикробных лекарственных средств использовались: ципрофлоксацин — 25% (n=2), цефазолин — 25% (n=2), амоксициллин — 12,5% (n=1), метронидазол — 12,5% (n=1), эрадикация *H. pylori* проводилась у 2 (25%) пациентов. Наиболее часто у этих пациентов обнаруживалась резистентность к фторхинолонам — 62,5% (n=5),

реже — к макролидам — 25% ($n=2$), а также к макролидам в сочетании с метронидазолом — 12,5% ($n=1$). Причем во всех случаях выделения резистентных к макролидам штаммов *H. pylori* пациенты отмечали предшествующую неутонченную эрадикационную терапию.

Предшествующая антибактериальная терапия у пациентов, у которых были выделены чувствительные к антибактериальным препаратам штаммы H. pylori

Среди 105 пациентов, имеющих чувствительные штаммы *H. pylori* к антибактериальным лекарственным средствам, на предшествующую антибактериальную терапию указали 16% ($n=17$). Из антимикробных лекарственных средств использовались: ципрофлоксацин — 41,1% ($n=7$), амоксициллин — 29,4% ($n=5$), азитромицин — 11,8% ($n=2$), метронидазол — 5,9% ($n=1$), гентамицин — 5,9% ($n=1$) и олететрин — 5,9% ($n=1$).

Учитывая небольшие группы сравнения, сказать с достоверностью, что предшествующий прием антибактериальных препаратов влияет на

частоту формирования резистентных штаммов *H. pylori*, по результатам данного исследования, не представляется возможным.

Выводы

1. На основе локальных данных антибиотико-резистентности *H. pylori* обосновано использование эрадикационных схем для лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний:

ИПП + кларитромицин + амоксициллин;

ИПП + кларитромицин + метронидазол;

ИПП + висмута субсалицилат + тетрациклин + метронидазол.

2. Целесообразность применения хинолонов в качестве резервной терапии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний является сомнительной в связи с относительно высоким уровнем резистентности *H. pylori* к данной группе антимикробных лекарственных средств.

3. Предшествующий прием антибактериальных препаратов достоверно снижает частоту выделения *H. pylori*.

Список литературы

1. Консолар М. Новые подходы к диагностике и элиминации *Helicobacter pylori* при язвенной патологии желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Казань, 2007.
2. Кудрявцева Л.В. Состояние антибиотикорезистентности *H. pylori* в России // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 3. — С. 4–5.
3. Boyanova L., Mentis A., Gubina M. et al. The status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Eastern Europe // Clin. Microbiol. Infect. — 2002. — Vol. 8. — P. 388–396.
4. Glupczynsky Y., Megraud F., Lopez Brea M., Andersen L.P. European multicentre survey of *in vitro* antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 20. — P. 820–823.
5. Heep M., Kist M., Strobel S. et al. Secondary resistance among 554 isolates of *Helicobacter pylori* after failure of therapy // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 19. — P. 538–541.
6. MacMahon B.J., Hennessy T.N., Bensler J.M. et al. The relationship among previous antimicrobial use, antimicrobial resistance, and treatment outcomes for *Helicobacter pylori* infections // Ann. Intern. Med. — 2003. — Vol. 139. — P. 463–469.
7. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. Guidelines for management of *Helicobacter pylori* infection // European gastroenterology review, 2005. — P. 59–62.
8. Osato M.S., Reddy R., Reddy S.G. et al. Pattern of primary resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole or clarithromycin in the United States // Arch. Int. Med. — 2001. — Vol. 161. — P. 1217–1220.
9. 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. — Vol. 7. — P. 306–309.
10. William M., Jeremy S., Pruckler J. et al. Antimicrobial resistance incidence and risk factors among *Helicobacter pylori*-infected persons // United States. Emerg. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 10. — P. 1088–1099.