

# Распространенность первичной кларитромициновой резистентности в различных регионах мира

Б.Д. Старостин

Городская поликлиника № 38, МГЭЦ № 1, Санкт-Петербург

В многочисленных исследованиях была доказана связь *Helicobacter pylori* (Н.р.) с развитием острого и хронического гастрита, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка, новообразований желудка (аденокарцинома, мальтома). Треть населения планеты инфицированы *Helicobacter pylori*, которая является наиболее распространенной инфекцией в мире [1]. Существуют также патологические состояния, связь которых с Н.р. остается сомнительной.

Эрадикация *Helicobacter pylori* коренным образом меняет характер течения язвенной болезни, предупреждая развитие рецидивов и повторных кровотечений, способствует более быстрому рубцеванию язвенного дефекта и наступлению гистологической ремиссии при хроническом гастрите, уменьшает выраженность атрофии слизистой желудка, способствует регрессии мальтомы желудка на ранних стадиях, предупреждает развитие рака желудка.

С момента первой публикации о лечении *Helicobacter pylori* прошло более 25 лет. За это время открытие Н.р. вошло в десятку ведущих достижений XX века, а авторы этого открытия получили в 2005 году Нобелевскую премию. В течение всего этого периода ведется постоянный поиск более эффективных режимов эрадикации Н.р. (введение в режим ингибитора протонной помпы, применение его с двумя антибиотиками, попытка использовать новые антибиотики, увеличение кратности приема или дозы компонентов антихеликобактерного режима, контроль кислотопродукции в процессе проведения режима и поддержание рН желудка на необходимом уровне, а также другие методы). Данной проблемой с момента своего формирования занималась Европейская исследовательская группа *Helicobacter pylori*, созданная в 1987 году. Последний документ этой организации от 2005 года носит рекомендательный характер, как и все другие известные положения, поскольку выбор лечебного режима определяется рядом региональных особенностей.

Рекомендованные режимы первой линии терапии: ингибитор протонной помпы (ИПП) – амоксициллин – кларитромицин или метронидазол (тинидазол) применимы, если резистентность к кларитромицину в данном регионе ниже 15–20%. Предпочтительнее комбинация ИПП – амоксициллин – кларитромицин. В регионах, где резистентность к нитроимидазольным препаратам ниже 40%, эти препараты являются более предпочтительными по сравнению с амоксициллином [2]. В США в соответствии с позицией американского колледжа гастроэнтерологии (ACG) от 2007 года по лечению *Helicobacter pylori* рекомендуется кларитромицин-основанная тройная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксициллин или нитроимидазольный препарат) на 14 дней или ИПП либо блокатор H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина, соли коллоидного висмута, метронидазол, тетрациклин 10–14 дней. Как альтернатива предлагается последовательная терапия [3]. Соглашаются с Маастрихтским III соглашением и позицией Американского колледжа гастроэнтерологии по лечению Н.р. позиции Всемирного гастроэнтерологического общества, Американской гастроэнтерологиче-

ской ассоциации, Североамериканского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания, рекомендации второго испанского и китайского консенсусов по лечению Н.р. и многие другие [4–7].

В последние годы отмечается существенное снижение показателей эрадикации *Helicobacter pylori* при проведении лечебных антихеликобактерных режимов первой линии терапии. По данным различных авторов, уровни эрадикации при проведении стандартной тройной терапии (ИПП + 2 антибиотика) ниже 50% [2, 3]. Низкие уровни эрадикации Н.р. установлены как в европейских странах, так и в США, Австралии, России и других странах [8–15]. Поэтому мы можем задать следующий вопрос: «Целесообразно ли сохранение стандартной тройной терапии?»

Мета-анализ, включавший 53000 пациентов, показал, что уровень эрадикации Н.р. после стандартной терапии ниже 80% [16]. По данным других авторов уровни эрадикации первой линии терапии (ИПП + 2 антибиотика) были ниже 50%. Такой уровень эрадикации при тройной терапии делает применение данного варианта лечения неэтичным.

Предикторами лечебного исхода, определяющими недостаточную эффективность антихеликобактерной терапии, являются низкий комплайенс, антибактериальная резистентность, Cag A негативные штаммы *H. pylori*, полиморфизм CYP2C19, курение, употребление алкоголя, диета. 30% успешной эрадикации зависит от антибактериальной резистентности. Значительное увеличение антибактериальной резистентности является основной причиной снижения показателей эрадикации *H. pylori* [17, 18]. Jong Hwa Lee и соавторы в своем исследовании обнаружили, что первичная кларитромициновая резистентность была 100% предиктором отсутствия эрадикации Н.р. [19], однако в другом исследовании кларитромициновая резистентность обуславливала 55% лечебной недостаточности при проведении антихеликобактерного режима [20], а по данным Dino Vaira и соавторов проведение последовательной терапии в условиях рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования приводило к эрадикации Н.р. у 89% против 29% при применении стандартной тройной терапии в течение 10 дней у пациентов с кларитромицин-резистентными штаммами [21]. Резистентность Н.р. к кларитромицину существенный фактор для недостаточной эффективности лечебного режима [22–24].

Актуальность антибактериальной резистентности связана с широким применением антибиотиков (метронидазола, кларитромицина) лечебных режимов помимо эрадикации Н.р. при ряде других заболеваний. Крайней точкой зрения в этой проблеме является суждение, что в регионах, где резистентность к кларитромицину и метронидазолу особенно распространена, следует исключить проведение режимов, содержащих эти антибиотики [25, 26]. Пожалуй, правильнее говорить о неиспользовании стандартных режимов тройной терапии, но не компонентов такого лечения.

Нами был осуществлен системный анализ доступной информации, касающейся первичной резистентности Н.р. к кларитромицину, с использованием Medline, Pubmed, Embase, Cochrane Library, Amed, Ovid и многих других источников. Первое сообщение о значимости первичной кларитромициновой резистентности относится к 1994 году, хотя существовали и более ранние публикации о кларитромициновой резистентности [27]. Частота резистентности Н.р. к кларитромицину варьирует в различных регионах [28–31]. Первичная кларитромициновая резистентность имеет место у 2–15% инфицированных Н.р. и продолжает повышаться [28, 30, 32].

Первичная резистентность к кларитромицину в западных странах варьирует от 10 до 20%, еще выше резистентность к метронидазолу – 30–40%, резистентность нивелируется при использовании высоких доз ИПП и при пролонгации лечения, что подтверждает точку зрения тех, кто считает, что пока еще рано отказываться от использования кларитромицина при эрадикации Н.р. Маастрихт III консенсус и позиции Американского колледжа гастроэнтерологии рекомендуют более продолжительные режимы – 10–14 дней [26, 2, 3].

В таблицах 1 и 2 представлена первичная резистентность Н.р. к кларитромицину в различных странах, регионах, частях света. В одном из регионов Турции первичная резистентность к кларитромицину составила 16,4% [33], однако в другом исследовании была представлена существенно более высокая кларитромициновая резистентность [34]. Первичная резистентность в Болгарии повысилась от 10% в 1996–1999 гг. до 17,9% в 2005–2007 гг. [35]. Во Франции резистентность Н.р. к кларитромицину составляет 30% [36].

Резистентность к кларитромицину даже в одной стране (в Великобритании) имеет разные значения: так, в Уэльсе она составляет 8,3%, а в Англии – 12,7% [37]. Резистентность была выше у женщин и у лиц младше 45 лет. В Парагвае резистентность к кларитромицину выросла от 18,9% (2002–2003 гг.) до 21,1% (2003–2004 гг.) и 27,7% (2004–2005 гг.). Резистентность среди мужчин была меньше, чем у женщин (19,2% против 27,0%). Динамика развития первичной кларитромициновой резистентности в Японии была представлена группой авторов на 75 ежегодном митинге Американского колледжа гастроэнтерологии в 2008 году. При этом резистентность была прослежена с 1985 по 2007 годы. За этот период первичная кларитромициновая резистентность изменилась от 0% до 35,7% [39, 40]. Первичная резистентность Н.р. к кларитромицину в Венгрии была 17,3%, а вторичная – 55,5% [41]. В Италии первичная резистентность к кларитромицину составляла 16,9%, а в Голландии – 1,0% [42, 43], в Ирландии – 8,9%; в Канаде она варьировала от 0 до 12%; у жителей Аляски – 31%; в Польше – 28%; в Финляндии – 2%; в Японии от 7% до 15,2%; в Германии 2,2%, в Хорватии 8%, в Бразилии до 16,5% [44–66]. В Австралии первичная кларитромициновая резистентность у детей была сравнима с таковой у взрослых и составляла 8,7% при наблюдении с 1997 по 2000 годы, но по другим данным она увеличилась с 3,8% до 15,7% [67, 68], а в Новой Зеландии не превышала 6,8% [69, 70]. Высокие показатели резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину отмечены в Пакистане – 33% [71]. Существенно возросла резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину за последние десять лет в Китае – до 37,2%, почти в 3 раза в Испании, значительно в Австрии [72–74].

По данным Российской Группы по изучению *Helicobacter pylori*, первичная резистентность бактерий к кларитромицину в 1998 году не была выявлена, а в 2002 году она составила 13,3–13,8% [75, 76]. По данным Корниенко Е.А., Пароловой Н.И. первичная резистентность Н.р. к кларитромицину у детей в Санкт-Петербурге была существенно выше, чем у взрослых – 28%, а

при дальнейшем наблюдении выросла до 39,2% [77, 78]. В некоторых странах первичная резистентность была проанализирована в динамике. При этом отмечено существенное нарастание первичной резистентности Н.р. к кларитромицину в Италии, Японии, Китае, Корее и других странах. Парадоксальная ситуация сложилась в России, где по результатам исследований, проведенных Довгаль С.Г., Кудрявцевой Л.В., Старостиным Б.Д., с 1999 по 2002 гг. резистентность к кларитромицину у взрослых даже снизилась [79], что, впрочем, имело место и в других странах и не отменяет необходимости и актуальности мониторинга в настоящее время. Очень многое зависит от метода определения первичной кларитромициновой резистентности. Важным фактором является длительность применения антибактериального препарата.

Высокая распространенность первичной резистентности делает эту проблему крайне важной при поиске новых антихеликобактерных режимов и методов преодоления кларитромициновой резистентности.

На сегодняшний день можно с уверенностью утверждать о необходимости модернизации первой линии терапии хеликобактерной инфекции, учитывая низкие цифры эрадикации хеликобактерной инфекции в Санкт-Петербурге, причем это должны быть региональные рекомендации, с учетом особенностей как пациента, так и инфекции, а также фармакокинетических и фармакодинамических особенностей всех препаратов, используемых в процессе проведения антихеликобактерного режима. Так, чувствительность Н.р. к кларитромицину наиболее высока при нейтральном pH. Снижение pH до 5,75 приводит к потере эффективности кларитромицина в 8–32 раза [80]. Крайне важно обеспечить максимальные значения pH на протяжении длительного времени при проведении антихеликобактерной терапии, что достигается использованием современных ингибиторов протонной помпы (ИПП) с пролонгированным действием. Абсолютно неприменимо использование не рекомендованных режимов.

Таким образом, огромное значение приобретает правильный выбор ингибитора протонной помпы, применение инновационных препаратов, а не дженериков, возможность использования препаратов, потенцирующих действие основных компонентов эрадикационной терапии (лактоферрин, пробиотики или пребиотики, концентрированные растворы меда, клюквенный сок), что является предметом последующего изучения и публикаций. Необходимо помнить, что практически эрадикация *Helicobacter pylori* проводится эмпирически, поэтому должны быть использованы только режимы с доказанной высокой эффективностью. Так по мнению Emiko Rimbara, Lori A. Fischbach и David Y. Graham новые лечебные режимы для эрадикации *H.pylori* должны обеспечивать  $\geq 95\%$  при их использовании в клинической практике, а рекомендованными режимами для практики в 2011–2012 гг. остаются сопутствующая терапия, включающая ингибитор протонной помпы, амоксициллин 1000 мг, кларитромицин 500 мг и тинидазол 500 мг или метронидазол 500 мг 2 раза в день в течении 10–14 дней; последовательная терапия (стандартная), последовательно-сопутствующая терапия (амоксициллин 1000 мг плюс ИПП 2 раза в день – 7 дней, далее амоксициллин 1000 мг, кларитромицин 500 мг, и тинидазол 500 мг или метронидазол 500 мг 2 раза в день – 7 дней); стандартная квадротерапия, содержащая субсалицилат или субцитрат висмута в течении 10, преимущественно 14 дней; определенная терапия при известной чувствительности *H.pylori* к кларитромицину – тройная терапия 10, преимущественно 14 дней, при известной чувствительности *H.pylori* к фторхинолонам (левофлоксацин и др.) – левофлоксацин 500 мг 1 раз в день плюс ИПП и амоксициллин 1000 мг 2 раза в день – 14 дней [81].

Таблица 1. Первичная резистентность к кларитромицину, часть 1 [32–73]

Страна	Год	%
<b>Азия</b>		
Гонконг	1997–2001	4,5
Израиль	2000–2001	8,2
Индия	2003	45
Иран	2002; 2003–2005	17; 16
Китай	1995–1999 2003; 2004; 2010	4 10–14; 23; 37,2
Корея	1994–1999	5,9
	1996–2000	5,4
	2000–2002	20,2
	2005	7,6–18,6; 20
Кувейт	2003–2005	0
Пакистан	2010	33
Тайвань	1998–2007	9,5
Тунис	2010	14,6
Япония	1985	0
	1995	17,9
	2000	8,1
	2005	17,2
	2006	28,6
	2007	35,7
	1997–1998	7
	1999–2000	15,2
	2000–2003	18,9–21,1
	2003–2004	27,7
2004	20	
Тайланд	2003	19–20
Америка		
Бразилия	1996–2000	9,8
	2003; 2006–2007	16; 16,5
Мексика	1995–1997	25
Канада	2000	0–12
Парагвай	2007	2
США	1993–1999	10,6
	1998–1999	12
	2000–2001	12,2
	2003	11–12,9
Аляска	1999–2003	31
Австралия		
Австралия	1997–2000	8,7
	1996–2000	3,8–15,7
	2003	9
Новая Зеландия	1993–1998	6,8
	2004	0

Таблица 2. Первичная резистентность к кларитромицину, часть 2 [32–73]

Страна	Год	%	
<b>Европа</b>			
Австрия	1997–2000; 2002–2008	14,3–27,6; 34	
Англия (Лондон)	1999–2000	11	
Англия	2000–2005	12,7	
Бельгия	2002	3	
Болгария	1996–1999	8,7–10	
	2005–2007	17,9	
Великобритания	1994–1999	4,4	
	1995–1998	3,9	
	1991–2001	5,3	
	2004	5	
Венгрия	1995–2005	17,3	
Германия	1995–2000	2,2	
	1995–1996	4	
Голландия	1997–2002	1	
	1997–1998	1,7	
	2003	5	
Ирландия	2006	8,9	
Испания	1995–1998; 2010	12,9; 35,6	
Италия	1989–1990	10,2	
	1999	1,8	
	2004–2005 2003	21,3–24,1 16,9–23; 18	
Польша	2005	28	
Португалия	1990–1999	22	
Россия (Москва)	1998	0	
	1999	17	
	2000	12	
	2002	13,8	
	Россия (Санкт-Петербург)	1999	15
		2000	11
2002	13,3		
2006–2008	28–39,2		
Турция	2004	16,4–18	
	2007	48,2	
Уэльс	2000–2005	8,3	
Финляндия	2004	2	
Франция	1996–1999	15	
	2003	30	
Хорватия	2001	8	
Швеция	1997–1998	2,9	
	2004	2	

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cover T.L., Blaser M.J. Helicobacter pylori infection, a paradigm for chronic mucosal inflammation: pathogenesis and implications for eradication and prevention // Adv. Intern. Med. – 1996. – Vol. 41. – P. 85–117.
2. Malfertheiner P. et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P. 772–781.
3. Chey W.D., Wong B.C.Y. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of Helicobacter pylori Infection // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102. – P. 1808–1825).
4. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: Evaluation of dyspepsia // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 129, No. 5. – P. 1756–1780.
5. North American Society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (NASPGHAN) Helicobacter Pylori infection in children: recommendations for diagnosis and treatment // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2000; 31:490–497.
6. Gisbert J.P., Calvet X., Gomollon F. et al. Eradication treatment of helicobacter pylori. Recommendations of the II Spanish Consensus // Conference. Med. Clin. (Barc.). – 2005. – Vol. 125, No. 8. – P. 301–316.
7. Chinese Society of gastroenterology Consensus Report Eradication of Hp // Chinese Journal of Digestive Diseases. – 2004. – Vol. 5 – P. 186–188.
8. Altintas E., Sezgin O., Ulu O. et al. Maastricht II treatment scheme and efficacy of different proton pump inhibitors in eradicating Helicobacter pylori // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10. – P. 1656–1658.
9. Gumurdulu Y. et al. Low eradication rate of Helicobacter pylori with triple 7–14 days and quadruple therapy in Turkey // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10. – P. 668–671.
10. Graham D.Y., Yamaoka Y. Ethical considerations of comparing sequential and traditional anti Helicobacter pylori therapy // Ann. Intern. Med. – 2007. – Vol. 147. – P. 434–435.
11. Huang J., Lam S.K., Malfertheiner P. et al. Has education about Helicobacter pylori infection been effective? Worldwide survey of primary care physicians // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2003. – Vol. 18. – P. 512–520.
12. Chang H.Y., Sharma V.K., Howden C.W. et al. Knowledge, attitudes, and practice styles of North American pediatric gastroenterologists: Helicobacter pylori infection // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2003. – Vol. 36. – P. 235–240.
13. Sharma V.K., Vasudeva R., Howden C.W. A survey of gastroenterologists perceptions and practices related to Helicobacter pylori infection // Am. J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 94. – P. 3170–3174.
14. Bochenek W.J., Peters S., Fraga P.D. et al. Helicobacter pylori Pantoprazole Eradication (HELPE) Study Group. Eradication of Helicobacter pylori by 7-day triple-therapy regimens combining pantoprazole with clarithromycin, metronidazole, or amoxicillin in patients with peptic ulcer disease: results of two double-blind, randomized studies // Helicobacter. – 2003. – Vol. 8. – P. 626–642.
15. Vakil N., Lanza F., Schwartz H. et al. Seven-day therapy for Helicobacter pylori in the United States // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 20. – P. 99–107.
16. Laheij R.J. et al. Evaluation of treatment regimens to cure Helicobacter pylori infection – A meta-analysis // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1999. – Vol. 13. – P. 857–864.
17. De FV, Zullo A, Ierardi E, et al. Phenotypic and genotypic Helicobacter pylori clarithromycin resistance and therapeutic outcome: benefits and limits // J Antimicrob Chemother. 2010; 65:327–332.
18. Graham D.Y., Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance // Gut 2010; 59:1143–1153.
19. Jong Hwa Lee et al. Impact of Clarithromycin Resistance on Eradication of Helicobacter pylori in Infected Adults // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2005. – P. 1600–1603.
20. Dore M.P., Leandro G., Realdi G. et al. Effect of pretreatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of Helicobacter pylori therapy // Dig. Dis. Sci. – 2000; Vol. 45. – P. 68–76.
21. Dino Vaira et al. Sequential Therapy versus Standard Triple-Drug Therapy for Helicobacter pylori Eradication // Ann. of Intern. Med. – 2007. – Vol. 146. – P. 556–563.
22. Vakil N.H. pylori treatment: new wine in old bottles? Am J Gastroenterol. 2009;104:26–30.
23. O'Connor A, et al. Treatment of Helicobacter pylori Infection 2010 // Helicobacter. 2010; 15 (Suppl. 1): 46–52.
24. Raymond J, et al. High level of antimicrobial resistance in French Helicobacter pylori isolates // Helicobacter 2010;15(1):21–7.
25. Graham D.Y. et al. Therapy for Helicobacter pylori infection can be improved: sequential therapy and beyond // Drugs. – 2008. – Vol. 68. – P. 725–736.
26. Graham D.Y. and Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of Helicobacter pylori infections // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 5. – P. 321–331.
27. Logan R.P. et al. Eradication of Helicobacter pylori with clarithromycin and omeprazole // Gut. – 1994. – Vol. 35, No. 3. – P. 323–326.
28. Adamek R.J., Suerbaum S., Pffebach B. et al. Primary and acquired Helicobacter pylori resistance to clarithromycin, metronidazole, and amoxicillin – influence on treatment outcome // Am. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 93. – P. 386–389.
29. Glupczynski Y., Megraud F., Lopez-Brea M. et al. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in Helicobacter pylori // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 20. – P. 820–823.
30. Graham D.Y. Antibiotic resistance in Helicobacter pylori: Implications for therapy // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 115. – P. 1272–1277.
31. Kim N. et al. Institutional difference of antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains in Korea // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40. – P. 683–687.
32. Kim J.M. et al. Distribution of antibiotic MICs for Helicobacter pylori strains over a 16-year period in patients from Seoul, South Korea // Antimicrob. Agents Chemother. – 2004. – Vol. 48. – P. 4843–4847.
33. Tüzün Y., Bayan K., Yılmaz S. et al. The prevalence of primary and secondary Helicobacter pylori resistance to clarithromycin and probable contributing cofactors: data from southeastern Anatolia // Hepatogastroenterology – 2008. – Vol. 55, No. 81. – P. 289–293.
34. Onder G., Aydın A., Akarca U. et al. High Helicobacter pylori resistance rate to clarithromycin in Turkey // J. Clin. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 41, No. 8. – P. 747–750.
35. Boyanova L. et al. Prevalence and evolution of Helicobacter pylori resistance to 6 antibacterial agents over 12 years and correlation between susceptibility testing methods // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 60, No. 4. – P. 409–415.
36. Tankovic J. et al. Routine use of real-time PCR for detection of Helicobacter pylori and of clarithromycin resistance mutations // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2007. – Vol. 31, No. 10. – P. 792–795.
37. Chisholm S.A., Teare E.L., Davies K. et al. Surveillance of primary antibiotic resistance of Helicobacter pylori at centres in England and Wales over a six-year period (2000–2005) // Euro Surveill. – 2007. – Vol. 12, No. 7. – P. E3–4.
38. Farina N., Kasamatsu E., Samudio M. et al. Antimicrobial susceptibility of H pylori strains obtained from Paraguayan patients // Rev. Med. Chil. – 2007. – Vol. 135, No. 8. – P. 1009–1014.
39. Kobayashi I. et al. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of Helicobacter pylori strains in Japan between 2002 and 2005 // J. Clin. Microbiol. – 2007. – Vol. 45, No. 12. – P. 4006–4010.
40. Akifumi Tanaka, Kengo Tokunago, Hajime Sugano et al. Evaluation of Clarithromycin-Resistant Rate for Helicobacter pylori in Japan (1985–2007) // American J. of Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103 (Suppl. S1). – P. S50 (126).
41. Buzás G.M., Lotz G., Kiss A. The epidemiology of clarithromycin resistance of Helicobacter pylori infection in Hungary // Orv. Hetil. – 2007. Aug 5. – Vol. 148, No. 31. – P. 1461–1467.
42. Zullo A. et al. Primary antibiotic resistance in Helicobacter pylori strains isolated in northern and central Italy // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 25, No. 12. – P. 1429–1434.
43. Janssen M.J. et al. Helicobacter pylori antibiotic resistance in a Dutch region: trends over time // Neth. J. Med. – 2006. – Vol. 64, No. 6. – P. 191–195.
44. De Francesco V. et al. Prevalence of primary clarithromycin resistance in Helicobacter pylori strains over a 15 year period in Italy // J. Antimicrob. Chemother. – 2007. – Vol. 59, No. 4. – P. 783–785.
45. De Francesco V. et al. Clarithromycin resistance and Helicobacter pylori genotypes in Italy // J. Microbiol. – 2006. – Vol. 44, No. 6. – P. 660–664.

46. Romano M. Failure of first-line eradication treatment significantly increases prevalence of antimicrobial-resistant *Helicobacter pylori* clinical isolates // J. Clin. Pathol. – 2008. – Vol. 61, No. 10. – P. 1112–1115.
47. Hooton C. et al. *Helicobacter pylori*: prevalence of antimicrobial resistance in clinical isolates // Br. J. Biomed. Sci. – 2006. – Vol. 63, No. 3. – P. 113–116.
48. Fallone C.A. Epidemiology of the antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Canada // Can. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 14, No. 10. – P. 879–882.
49. Bruce M.G. et al. Alaska sentinel surveillance for antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* isolates from Alaska native persons, 1999–2003 // Helicobacter. – 2006. – Vol. 11, No. 6. – P. 581–588.
50. Dzierzanowska-Fangrat K. et al. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Poland: a multicentre study // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2005. – Vol. 26, No. 3. – P. 230–234.
51. John Albert M. et al. High prevalence and level of resistance to metronidazole, but lack of resistance to other antimicrobials in *Helicobacter pylori*, isolated from a multiracial population in Kuwait // Aliment Pharmacol Ther. 2006. – Vol. 24, No. 9. – P. 1359–1366.
52. Hung K.H., Sheu B.S., Chang W.L. et al. Prevalence of primary fluoroquinolone resistance among clinical isolates of *Helicobacter pylori* at a University Hospital in Southern Taiwan // Helicobacter. – 2009. – Vol. 14, No. 1. – P. 61–65.
53. Liu Z. et al. Prevalence of A2143G mutation of H. pylori-23S rRNA in Chinese subjects with and without clarithromycin use history // BMC Microbiol. – 2008. – Vol. 8. – P. 81.
54. Aguemon B., Struelens M., Devière J. et al. Primary antibiotic resistance and effectiveness of *Helicobacter pylori* triple therapy in ulcero-inflammatory pathologies of the upper digestive tract // Acta Gastroenterol. Belg. – 2005. – Vol. 68, No. 3. – P. 287–293.
55. Elviss N.C., Owen R.J., Breathnach A. et al. *Helicobacter pylori* antibiotic-resistance patterns and risk factors in adult dyspeptic patients from ethnically diverse populations in central and south London during 2000 // J. Med. Microbiol. – 2005. – Vol. 54, Pt. 6. – P. 567–574.
56. Koivisto T.T. et al. Primary *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in the Finnish population // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 19, No. 9. – P. 1009–1017.
57. Godoy A.P. et al. Analysis of antimicrobial susceptibility and virulence factors in *Helicobacter pylori* clinical isolates // BMC Gastroenterol. – 2003. – Vol. 3. – P. 20.
58. Crone J. et al. *Helicobacter pylori* in children and adolescents: increase of primary clarithromycin resistance, 1997–2000 // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2003. – Vol. 36, No. 3. – P. 368–371.
59. Perez Aldana L. et al. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance // Helicobacter. – 2002. – Vol. 7, No. 5. – P. 306–309.
60. Wolle K., Leodolter A., Malferteiner P. et al. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in Germany: stable primary resistance from 1995 to 2000 // J. Med. Microbiol. – 2002. – Vol. 51, No. 8. – P. 705–709.
61. Filipe Kamiah T. et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy success regarding different treatment period based on clarithromycin or metronidazole triple-therapy regimens // Helicobacter. – 2009. – Vol. 14, No. 1. – P. 29–35.
62. Kim J.M. et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from Korean patients // Korean J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 47. – P. 337–349.
63. Kim N. et al. Institutional difference of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Korea // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40. – P. 683–687.
64. Kim K.S. et al. Mutations in the 23S rRNA gene of *Helicobacter pylori* associated with clarithromycin resistance // J. Korean Med. Sci. – 2002. – Vol. 17. – P. 599–603.
65. Ana Kelly Lins; Roberto A. Lima; Marcelo Magalhães. Clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in Recife, Brazil, directly identified from gastric biopsies by polymerase chain reaction // Arq. Gastroenterol. 2010; 47(4) Oct./Dec.
66. Ben Mansour K, et al. Primary resistance to clarithromycin, metronidazole and amoxicillin of *Helicobacter pylori* isolated from Tunisian patients with peptic ulcers and gastritis: a prospective multicentre study // Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2010; 9:22.
67. Rerksupphaphol S., Hardikar W., Midolo P.D. et al. Antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* isolates from children // J. Paediatr. Child Health. – 2003. – Vol. 39, No. 5. – P. 332–335.
68. Grove D.I., Koutsouridis G. Increasing resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin: is the horse bolting? // Pathology. – 2002. – Vol. 34, No. 1. – P. 71–73.
69. Ahmed D., Brooks H., McConnell M. et al. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: is it a problem in New Zealand? // N. Z. Med. J. – 2004. – Vol. 117, No. 1200. – P. U1022.
70. Fraser A.G., Moore L., Hackett M. et al. *Helicobacter pylori* treatment and antibiotic susceptibility: results of a five-year audit // Aust. N. Z. J. Med. – 1999. – Vol. 29, No. 4. – P. 512–516.
71. Yakoob J, et al. Antibiotic susceptibility patterns of *Helicobacter pylori* and triple therapy in a high-prevalence area // Br J Biomed Sci. 2010; 67(4):197–201.
72. Gao W, et al. The evolution of *Helicobacter pylori* antibiotics resistance over 10 years in Beijing, China // Helicobacter. 2010; 15(5):460–466.
73. Agudo S, et al. High prevalence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains and risk factors associated with resistance in Madrid, Spain // J Clin Microbiol. 2010; 48(10):3703–7.
74. Vecsel A, et al. Time trends of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in children living in Vienna, Austria // Helicobacter. 2010; 15(4):313.
75. Кудрявцева Л.В. Опыт изучения антибиотикорезистентных российских штаммов *Helicobacter pylori* // Материалы 7-й сессии Российской Группы по изучению *Helicobacter pylori*, 27–28 мая 1998 г. – Нижний Новгород, 1998. – С. 11–14.
76. Кудрявцева Л.В., Исаков В.А., Иванчиков И.О. и др. Резистентность *H. pylori* к метронидазолу, кларитромицину и амоксициллину в Москве, Санкт-Петербурге и Абакане в 2001 г. // Педиатрия. – 2002, № 2 (приложение). – С. 61–63.
77. Корниченко Е.А., Паролова Н.И. Проблема антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Том 5, № 5. – С. 1–4.
78. Паролова Н.И. Сравнительная оценка эффективности эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – 2008.
79. Довгаль С.Г., Кудрявцева Л.В., Старостин Б.Д. Динамика резистентности *H. pylori* к антимикробным препаратам в Санкт-Петербурге и Москве в 1999–2000 годах // Гастроэнтерология. – 2001. – № 2–3. – С. 32 (92).
80. Malanoski G.J. et al. Effect pH variation on the susceptibility of *Helicobacter pylori* to three macrolide antimicrobial agents and temafloxacin // Eur. J. Clin. Microbiol. Intern. Dis. – 1993. – Vol. 12, No. 2. – P. 131–133.
81. Emiko Rimbara, Lori A. Fischbach and David Y. Graham. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2011; 8. 79–88.