

ПЕРВИЧНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ СРЕДИ ШТАММОВ *HELICOBACTER PYLORI*, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГАСТРИТАМИ И ГАСТРОДУОДЕНИТАМИ

АДЕЛЬ ОСКАРОВНА ПОЗДЕЕВА, ассистент кафедры терапии и семейной медицины ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань, e-mail: pozdeeva.adel@mail.ru
ЛИДИЯ ГРИГОРЬЕВНА МОРОЗОВА, канд. биол. наук, доцент кафедры микробиологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань, e-mail: lidiya.morozova.1957@mail.ru
ОСКАР КИМОВИЧ ПОЗДЕЕВ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрами микробиологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России и ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, e-mail: pozdeevoskar@rambler.ru
АЛЕКСАНДР ОЛЕГОВИЧ ПОЗДНЯК, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии и семейной медицины ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань, e-mail: pozd-alexandr@rambler.ru

Реферат. Цель исследования — изучение чувствительности к антибактериальным препаратам изолятов *H. pylori*, выделенных со слизистых желудка и 12-перстной кишки. **Материал и методы.** Обследовано 70 пациентов. Распределение обследованных по возрасту и полу было следующим: от 30 до 40 лет — 22 (10 женщин и 12 мужчин), от 40 до 50 лет — 20 (8 женщин и 12 мужчин), от 50 до 60 лет — 23 (9 женщин, 14 мужчин), от 60 до 70 лет 5 (4 мужчины и 1 женщина). Среди них у 46 пациентов был диагностирован гастрит, у 24 пациентов гастродуоденит. **Результаты и их обсуждение.** Бактерии были чувствительны к кларитромицину, амоксицилину, ципрофлоксацину, тетрациклину и фуразолидону, но устойчивы к метронидазолу. Проведено сравнение с данными по резистентности *H. pylori* в Европе.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, гастриты, гастродуодениты, резистентность, антибактериальные препараты.

PRIMARY SENSITIVITY TO ANTIBACTERIALS AMONG *HELICOBACTER PYLORI* ISOLATES FROM PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS AND GASTRODUODENITIS

ADEL O. POZDEEVA, LIDIYA G. MOROZOVA, OSKAR K. POZDEEV, ALEXANDER O. POZDNYAK

Abstract. Aim. The sensitivity to antibacterials among the *H. pylori* strains isolated from gastric and duodenal mucous membranes has been studied. **Material and methods.** 70 patients were examined. 46 patients had gastritis, 24 patients had gastroduodenitis among them. **Results.** The low rate of resistance to clarithromycin, amoxicillin, ciprofloxacin, tetracycline, furazolidone and high resistance to metronidazole were established. Result was compared to data on resistance in Europe.

Key words: *Helicobacter pylori*, gastritis, gastroduodenitis, resistance, antibacterials.

Установление этиологической значимости *H. pylori* в развитии многих заболеваний гастродуоденальной зоны радикально изменило подход к их лечению. Однако интенсивное проведение эрадикационной терапии привело к не менее интенсивному нарастанию резистентности у бактерий и соответственно к снижению эффективности лечения. Если в конце XX — начале XXI в. она составляла при использовании терапии первой линии более 90%, то в последующие годы отмечают ее перманентное снижение до 60—70%. Основные причины сложившейся ситуации связывают с ростом резистентности *H. pylori* к используемым препаратам [1—3]. Во многом они связаны с некорректным проведением лечения, инициирующим селекцию устойчивых штаммов, в том числе обусловленной мутациями различных генов, а также бесконтрольным приемом антибактериальных препаратов, также способствующим росту резистентности микроорганизмов. Также проблемой роста устойчивости *H. pylori* во многом определяет и тот факт, что в подавляющем большинстве случаев эрадикационную терапию назначают эмпирически, ру-

ководствуясь методическими указаниями или, в лучшем случае, рекомендациями Маастрихтских консенсусов. Очевидно поэтому большинство исследований спектров чувствительности хеликобактеров направлено на определение чувствительности к амоксициллину, кларитромицину, метронидазолу и немногим др. [4, 5, 18]. Определенное значение имеют и региональные различия, что обуславливает необходимость проведения мониторинга чувствительности изолятов *H. pylori* в динамике проведения эрадикационной терапии в различных регионах [6, 7].

Целью настоящего исследования было определение *in vitro* спектров чувствительности изолятов *H. pylori*, выделенных из биоптатов слизистой желудка и 12-перстной кишки, пациентов, страдающих гастритами и гастродуоденитами в Республике Татарстан в 2013 г.

Нами обследовано 15 пациентов в Клиническом госпитале медико-санитарной части МВД РФ по Республике Татарстан, 41 больной в ГАУЗ «Городская больница № 2» г. Набережные Челны РТ и 14 пациентов

обратились в лечебно-диагностический центр госпиталя для ветеранов войны. Распределение обследованных по возрасту и полу было следующим: от 30 до 40 лет — 22 (10 женщин и 12 мужчин), от 40 до 50 лет — 20 (8 женщин и 12 мужчин), от 50 до 60 лет — 23 (9 женщин, 14 мужчин), от 60 до 70 лет — 5 (4 мужчины и 1 женщина). В группе обследованных лиц у 46 больных был диагностирован гастрит, у 24 пациентов гастродуоденит. Все пациенты имели клинические признаки гастрита и гастродуоденита, подтвержденные данными фиброгастродуоденоскопии (ФГДС). Всем обратившимся диагноз был поставлен первично и ранее они не получали препаратов, включенных в схемы эрадикационной терапии.

Материалом для исследования служили биоптаты слизистой оболочки, отобранные у больных во время проведения ФГДС из антрального отдела желудка и 12-перстной кишки. Образцы отбирали из области патологии и прилегающей визуально неизменной слизистой.

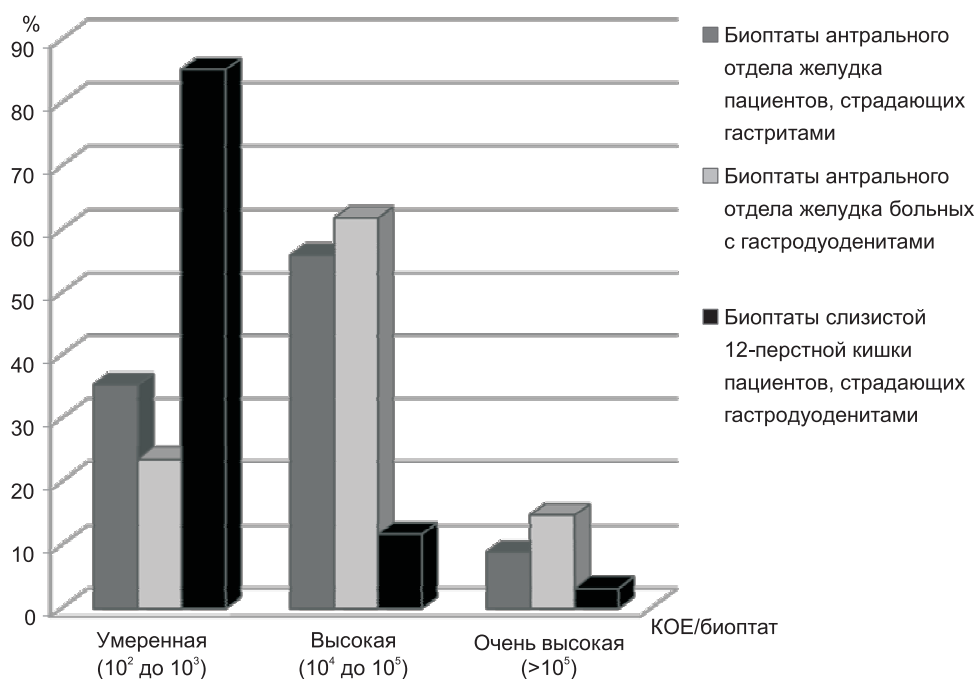
От каждого больного брали по 2 биоптата (первый для первичной микроскопии в мазках, второй — для бактериологических исследований). Средний вес составлял 5 мг. В дальнейшем при определении обсемененности мы использовали эту величину. Биоптаты и кусочки со слизистой помещали в 3—5 мл полужидкой тиогликолевой транспортной среды и доставляли в лабораторию. Для первичной микроскопии один биоптат стерильными ножницами разделяли на 2 части. Из одной части готовили 2 «раздавленных» мазка, не слишком растирая, чтобы не нарушить естественного расположения бактерий, клеточных элементов и слизи, фиксировали над пламенем горелки и окрашивали разведенным фуксином Пфайфера и по Граму. Мазки просматривали под иммерсией. Вторую часть биоптата исследовали в Clo-тесте на уреазную активность по методу Б.Д. Старостина и А.В. Петрутика [19], модифицированным внесением в пробирки под пробку ин-

дикаторных бумажек, пропитанных реактивом Круппа для выявления аммиака. Каждую пробу сопровождали контролем среды на отсутствие неспецифического щелочения. Пробы инкубировали от 30—60 мин до 3—24 ч при температуре 37°C.

Для выделения культур *H. pylori* биоптат гомогенизировали в 1 мл физиологического раствора и высевали на плотные питательные среды в объеме одной капли (0,05 мл). В качестве питательных сред использовали эритрит-кровяной агар с эритроцитами барана, дополненный внесением 5% эмбриональной телячьей сыворотки (Serva, Германия) и 2 мкг/мл амфотерицина В (Oxoid Ltd, Великобритания). Посевы инкубировали 5 сут в микроаэрофильных условиях (10% CO₂, 5% O₂) при 37°C. Колонии *H. pylori* имели характерный вид: мелкие прозрачные, диаметром 0,5—1 мм, влажные или суховатые, иногда окруженные небольшой зоной гемолиза. В окрашенных мазках из колоний клетки *H. pylori* имели вид «рогов вола». У выделенных культур определяли подвижность в «раздавленной капле» фазово-контрастной микроскопией с масляной иммерсией. Просматривали не менее 10—12 полей зрения и выявляли бактерии с характерной «винтообразной» подвижностью. Биохимическую идентификацию проводили при наличии оксидазной, каталазной и уреазной активностей.

Степень обсемененности биоптата определяли, путем подсчета колоний, выросших на плотных средах. При этом исходили из следующих расчетов: биоптат весит 5 мг, его растирали в присутствии 1 мл жидкости, т.е. получали разведение 1:200, засеивали на питательные среды по 1 капле (0,05 мл) суспензии. Соответственно уровень обсемененности равнялся частному от деления количества выросших колоний на объем гомогената, умноженному на объем физиологического раствора, в котором гомогенизировали биоптат.

Определение чувствительности штаммов *H. pylori* к антибактериальным препаратам проводили дис-



Уровни обсемененности *H. pylori* слизистой антрального отдела желудка и 12-перстной кишки пациентов, страдающих гастритами и гастродуоденитами

кодифузионным методом со стандартными дисками. После идентификации культуры готовили бактериальную взвесь, соответствующую стандарту мутности по шкале Мак-Фарланда 0,5 ($1,5 \times 10^8$ микроорганизмов/мл). Затем 1 мл взвеси наносили на кровяной агар и равномерно распределяли. Диски вносили из расчета шести дисков на чашку Петри и культивировали 5 сут в микроаэрофильных условиях при 37°C. Затем с помощью штангенциркуля измеряли диаметры зон задержки роста вокруг дисков и сопоставляли с данными таблиц, содержащих пограничные значения диаметров зон задержки роста для устойчивых, умеренно чувствительных и чувствительных штаммов.

Полученные данные подвергали статистической обработке с вычислением средней ошибки показателя m с использованием программы Microsoft Office Excel 2007. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

У больных с гастритами *H. pylori* был обнаружен в 34 случаях из 46 обследованных [(73,9±6,2)%], у пациентов с гастродуоденитами — в 15 случаях из 24 обследованных [(62,5±4,7)%]. В биоптатах слизистой 12-перстной кишки, полученных от больных, страдающих гастродуоденитами, *H. pylori* был обнаружен у 13 пациентов из 24 обследованных. Достоверной разницы в частоте обнаружений хеликобактеров между женщинами и мужчинами не выявлено [соответственно (70,9±3,4)% и (72,8±7,5)%] (рисунки).

Проведенные исследования спектров чувствительности изолятов *H. pylori*, выделенных из антральной части желудка пациентов, страдающих гастритами, показало, что бактерии проявляли высокую чувствительность к кларитромицину, амоксициллину, ципрофлоксацину, тетрациклину и фуразолидону. Устойчивость к метронидазолу отмечена у 30% изолятов (табл. 1).

Таблица 1
Чувствительность изолятов *H. pylori*, выделенных из биоптатов антральной части желудка, у пациентов с гастритами к антибактериальным препаратам (%)

Препарат	Чувствительные	Умеренно чувствительные	Устойчивые
Кларитромицин	87,1±8,4	9,3±4,5	3,6±2,1
Амоксицилин	80,7±4,6	17,4±7,1	1,9±0,8
Ципрофлоксацин	79,8±9,5	15,1±7,6	5,1±2,6
Тетрациклин	79,7±13,8	19,2±7,1	1,1±0,5
Эритромицин	59,8±10,4	33,1±8,5	7,1±3,2
Фуразолидон	68,3±14,2	27,9±7,3	3,8±1,8
Метронидазол	32,3±11,2	37,4±9,8	30,3±12,6
Цефтриаксон	0	0	100

При изучении чувствительности штаммов *H. pylori*, выделенных со слизистой желудка больных с гастродуоденитами, установлено, что спектр чувствительности бактерий к антибактериальным препаратам был принципиально аналогичен таковому у изолятов, выделенных от пациентов с гастритами. Исключение составила более высокая резистентность к фуразолидону и тетрациклину (табл. 2).

Наибольшую чувствительность к антибактериальным препаратам проявляли штаммы *H. pylori*, выделенные со слизистой 12-перстной кишки (табл. 3).

Таблица 2

Чувствительность изолятов *H. pylori*, выделенных из биоптатов антральной части желудка, у пациентов с гастродуоденитами к антибактериальным препаратам (%)

Препарат	Чувствительные	Умеренно чувствительные	Устойчивые
Кларитромицин	78,1±11,5	14,5±5,1	7,4±3,6
Амоксицилин	83,9±9,2	10,4±4,7	5,7±2,5
Ципрофлоксацин	83,1±14,6	14,7±6,8	2,2±0,4
Тетрациклин	60,4±17,2	22,3±10,7	17,3±7,3
Эритромицин	55,8±12,8	37,2±10,1	7,0±2,5
Фуразолидон	44,9±11,9	31,6±9,8	23,5±7,3
Метронидазол	32,3±7,9	37,4±11,4	30,3±9,6
Цефтриаксон	0	0	100

Таблица 3

Чувствительность изолятов *H. pylori*, выделенных из биоптатов слизистой 12-перстной кишки, у пациентов с гастродуоденитами к антибактериальным препаратам (%)

Препарат	Чувствительные	Умеренно чувствительные	Устойчивые
Кларитромицин	85,7±17,3	11,8±6,8	2,5±1,3
Амоксицилин	88,3±11,2	5,7±1,1	6,0±2,9
Ципрофлоксацин	84,5±21,5	11,3±5,7	4,2±1,4
Тетрациклин	73,8±15,7	21,9±8,8	4,3±0,17
Эритромицин	67,1, ±9,1	25,7±11,4	7,2±2,3
Фуразолидон	75,3±13,5	19,8±9,2	4,9±2,1
Метронидазол	39,6±13,8	40,7±9,5	19,7±7,8
Цефтриаксон	0	0	100

Мониторинг чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам, входящим в схемы эрадикационной терапии, проводимый во многих странах, позволяет прогнозировать возможный рост числа резистентных штаммов, что приводит к достаточно регулярному пересмотру рекомендаций по лечению заболеваний, ассоциированных с хеликобактерами. Проведенные нами исследования спектров чувствительности изолятов *H. pylori*, выделенных от пациентов, страдающих гастритами и гастродуоденитами в Казани и Набережных Челнах, показали, что она в целом мало отличалась от таковой в Европейских странах и РФ. В частности, в XXI в. средний уровень резистентности к кларитромицину в мире варьирует в пределах 3—40%, в странах Центральной Европы он составляет в среднем 4—7% [8, 9]. В наших исследованиях устойчивость выделенных штаммов *H. pylori* находилась в пределах 2,5—7,4%. По данным европейского мультицентрового исследования чувствительность к амоксициллину остается на достаточно высоком уровне. В частности, в Италии она составила в среднем 8,2%; в Германии — 4,0%; в Великобритании — 1,2% [10]. В наших исследованиях была установлена высокая резистентность изолятов *H. pylori*, выделенных из антрального отдела желудка, к метронидазолу, составившая в среднем 30%. При этом штаммы бактерий, выделенные из биоптатов слизистой 12-перстной кишки, проявляли значительно меньшую устойчивость (19,7%), что может быть связано со снижением адаптивных способностей бактерий в менее благоприятных условиях. Собственно косвенным свидетельством этому является более

высокая чувствительность выделенных штаммов *H.pylori* к тестируемым антибактериальным препаратам. По данным литературы, уровень первичной резистентности *H.pylori* к метронидазолу в странах Европы существенно не изменился и составляет в среднем от 20 до 40% [11, 12]. Уже в 1996 г. в РФ выявлено превышение средневропейского уровня резистентности к производным нитроимидазола, составившее к 2001 г. 40—60% [20]. Столь высокий рост устойчивости послужил основанием для включения в схемы эрадикации фуразолидона [13]. В нашем исследовании устойчивость изолятов *H.pylori* к фуразолидону находилась в пределах 3,5—4,9%.

Резистентность к антибактериальным препаратам *H.pylori* является основной причиной неудач эрадикационной терапии. При этом устойчивость бактерий варьирует в разных странах, что объясняет невозможность применения единой унифицированной схемы лечения. Следует отметить, что чувствительность микроорганизмов может непрерывно изменяться вследствие широкого применения либо злоупотребления антибактериальными препаратами для лечения других заболеваний. В частности, частое назначение кларитромицина для лечения инфекций респираторного тракта и метронидазола в лечении протозойных инвазий увеличило первичную устойчивость *H.pylori* к этим препаратам. Поэтому и рекомендуется проводить периодические исследования роста или снижения резистентности [14, 15]. Соответственно тройную терапию, включающую кларитромицин, следует назначать в регионах, где резистентность к нему не превышает 15—20%. Учитывая высокую устойчивость к метронидазолу в некоторых странах, в качестве замены кларитромицина и метронидазола предложены фторхинолоны, к которым *H.pylori* сохраняет высокую чувствительность и тем не менее еще имеет низкую резистентность. Результаты наших исследований показывают, что выделенные изоляты *H.pylori* сохраняют достаточную первичную чувствительность к препаратам первой, второй и третьей линии эрадикационной терапии. Однако следует помнить, что *H.pylori* может легко развить устойчивость к практически любому антибактериальному препарату. Поэтому вполне перспективным представляется предложение дополнять стандартную терапию различными про- и пребиотиками [16, 17].

ЛИТЕРАТУРА

1. Boyanova, L. Prevalence of multidrug-resistant *Helicobacter pylori* in Bulgaria / Boyanova L. // J. Med. Microbiol. — 2009. — Vol. 58, pt 7. — P.930—935.
2. O'Connor, A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2013 / A. O'Connor, J. Molina-Infante, J.P. Gisbert, C. O'Morain // *Helicobacter*. — 2013. — Vol. 18, suppl. 1. — P.58—65.
3. Sierra, F. Commentary: overcoming antibiotic resistance with *Helicobacter pylori* therapy-optimisation is the way forward; authors' reply / F. Sierra, J.D. Forero, M. Rey, [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2013. — Vol. 38, № 2. — P.205—206.
4. Boyanova, L. Prevalence and evolution of *Helicobacter pylori* resistance to 6 antibacterial agents over 12 years and correlation between susceptibility testing methods / L. Boyanova, G. Gergova, R. Nikolov [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 60, № 2. — P.409—415.
5. Cui, R. *Helicobacter pylori* infection: an overview in 2013, focus on therapy / R. Cui, L. Zhou // *Chin. Med. J. (Engl.)*. — 2014. — Vol. 127, № 3. — P.568—573.
6. Selgrad, M. Guidelines for treatment of *Helicobacter pylori* in the East and West / M. Selgrad, J. Bornschein, P. Malfertheiner // *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* — 2011. — Vol. 9, № 8. — P.581—588.

7. Ierardi, E. How antibiotic resistances could change *Helicobacter pylori* treatment: A matter of geography? / E. Ierardi, F. Giorgio, G. Losurdo [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, № 45. — P.8168—8180.
8. Mégraud, F. *H.pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing / F. Mégraud // *Gut*. — 2004. — Vol. 53, № 9. — P.1374—1384.
9. De Francesco, V. Worldwide *H.pylori* antibiotic resistance: a systematic review / V. De Francesco, F. Giorgio, C. Hassan [et al.] // *J. Gastrointest. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 19, № 4. — P.409—414.
10. Glupczynski, Y. European multicenter survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* / Y. Glupczynski, F. Megraud, M. Lopez-Brea, L.P. Andersen // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 20, № 11. — P.820—823.
11. Mégraud, F. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption / F. Mégraud, S. Coenen, A. Versporten [et al.] // *Gut*. — 2013. — Vol. 62, № 1. — P.34—42.
12. Siavoshi, F. Increase in resistance rates of *H.pylori* isolates to metronidazole and tetracycline. Comparison of three 3-year studies / F. Siavoshi, P. Saniee, S. Latifi-Navid [et al.] // *Arch. Iran. Med.* — 2010. — Vol. 13, № 3. — P.177—187.
13. Graham, D.Y. Furazolidone in *Helicobacter pylori* therapy: misunderstood and often unfairly maligned drug told in a story of French bread / D.Y. Graham, H. Lu // *Saudi J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18, № 1. — P.1—2.
14. Duck, W.M. Antimicrobial resistance incidence and risk factors among *Helicobacter pylori*-infected persons, United States / W.M. Duck, J. Sobel, J.M. Pruckler [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 10, № 6. — P.1088—1094.
15. Prechtel, J. Monitoring of antibiotic resistance rates of *Helicobacter pylori* in Austrian children, 2002—2009 / J. Prechtel, A. Deutschmann, T. Savic [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2012. — Vol. 31, № 3. — P.312—324.
16. Li, S. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children / S. Li, X.L. Huang, J.Z. Sui [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* — 2014. — Vol. 173, № 2. — P.153—161.
17. Du, Y.Q. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection / Y.Q. Du, T. Su, J.G. Fan [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18, № 43. — P.6302—6307.
18. Цуканов, В.В. Современные аспекты эрадикации *Helicobacter pylori* / В.В. Цуканов, О.С. Амельчугова, Н.Н. Буторин [и др.] // *Терапевтический архив*. — 2013. — Т. 85, № 2. — С.73—75.
19. Старостин, Б.Д. Экспресс-метод диагностики инфицированности *Samrylobacter pylori* желудка и двенадцатиперстной кишки / Б.Д. Старостин, А.В. Петрутик // *Клиническая медицина*. — 1989. — Т. 67, № 8. — С.50—52.
20. Кудрявцева, Л.В. Динамика резистентности штаммов *Helicobacter pylori* к амоксициллину, кларитромицину и метронидазолу в России в 1996—2001 гг. / Л.В. Кудрявцева // *Педиатрия*. — 2002. — № 2 (прил.). — С.63—64.

REFERENCES

1. Boyanova, L. Prevalence of multidrug-resistant *Helicobacter pylori* in Bulgaria / Boyanova L. // J. Med. Microbiol. — 2009. — Vol. 58, pt 7. — P.930—935.
2. O'Connor, A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2013 / A. O'Connor, J. Molina-Infante, J.P. Gisbert, C. O'Morain // *Helicobacter*. — 2013. — Vol. 18, suppl. 1. — P.58—65.
3. Sierra, F. Commentary: overcoming antibiotic resistance with *Helicobacter pylori* therapy-optimisation is the way forward; authors' reply / F. Sierra, J.D. Forero, M. Rey, [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2013. — Vol. 38, № 2. — P.205—206.
4. Boyanova, L. Prevalence and evolution of *Helicobacter pylori* resistance to 6 antibacterial agents over 12 years and correlation between susceptibility testing methods / L. Boyanova, G. Gergova, R. Nikolov [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 60, № 2. — P.409—415.

5. *Cui, R.* Helicobacter pylori infection: an overview in 2013, focus on therapy / R. Cui, L. Zhou // Chin. Med. J. (Engl). — 2014. — Vol. 127, № 3. — P.568—573.
6. *Selgrad, M.* Guidelines for treatment of Helicobacter pylori in the East and West / M. Selgrad, J. Bornschein, P. Malfertheiner // Expert Rev. Anti. Infect. Ther. — 2011. — Vol. 9, № 8. — P.581—588.
7. *Ierardi, E.* How antibiotic resistances could change Helicobacter pylori treatment: A matter of geography? / E. Ierardi, F. Giorgio, G. Losurdo [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19, № 45. — P.8168—8180.
8. *Mégraud, F.* H.pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing / F. Mégraud // Gut. — 2004. — Vol. 53, № 9. — P.1374—1384.
9. *De Francesco, V.* Worldwide H.pylori antibiotic resistance: a systematic review / V. De Francesco, F. Giorgio, C. Hassan [et al.] // J. Gastrointestin Liver Dis. — 2010. — Vol. 19, № 4 — P.409—414.
10. *Glupczynski, Y.* European multicenter survey of in vitro antimicrobial resistance in Helicobacter pylori / Y. Glupczynski, F. Megraud, M. Lopez-Brea, L.P. Andersen // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 20, № 11. — P.820—823.
11. *Mégraud, F.* Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption / F. Megraud, S. Coenen, A. Versporten [et al.] // Gut. — 2013. — Vol. 62, № 1. — P.34—42.
12. *Siavoshi, F.* Increase in resistance rates of H.pylori isolates to metronidazole and tetracycline. Comparison of three 3-year studies / F. Siavoshi, P. Saniee, S. Latifi-Navid [et al.] // Arch. Iran. Med. — 2010. — Vol. 13, № 3. — P.177—187.
13. *Graham, D.Y.* Furazolidone in Helicobacter pylori therapy: misunderstood and often unfairly maligned drug told in a story of French bread / D.Y. Graham, H. Lu // Saudi J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 18, № 1. — P.1—2.
14. *Duck, W.M.* Antimicrobial resistance incidence and risk factors among Helicobacter pylori-infected persons, United States / W.M. Duck, J. Sobel, J.M. Pruckler [et al.] // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 10, № 6. — P.1088—1094.
15. *Prechtl, J.* Monitoring of antibiotic resistance rates of Helicobacter pylori in Austrian children, 2002—2009 / J. Prechtl, A. Deutschmann, T. Savic [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2012. — Vol. 31, № 3. — P.312—324.
16. *Li, S.* Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy in children / S. Li, X.L. Huang, J.Z. Sui [et al.] // Eur. J. Pediatr. — 2014 — Vol. 173, № 2. — P.153—161.
17. *Du, Y.Q.* Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for Helicobacter pylori infection / Y.Q. Du, T. Su, J.G. Fan [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2012 — Vol. 18, № 43. — P.6302—6307.
18. *Cukanov, V.V.* Sovremennyye aspekty eradicatsii Helicobacter pylori / V.V. Cukanov, O.S. Amel'chugova, N.N. Butorin [i dr.] // Terapevticheskii arhiv. — 2013. — T. 85, № 2. — S.73—75.
19. *Starostin, B.D.* Ekspress-metod diagnostiki inficirovannosti Campylobacter pylori zheludka i dvenadcatiperstnoi kishki / B.D. Starostin, A.V. Petrutik // Klinicheskaya medicina. — 1989. — T. 67, № 8. — S.50—52.
20. *Kudryavceva, L.V.* Dinamika rezistentnosti shtammov helikobakter pilori k amoktsicillinu, klaritromicinu i metronidazolu v Roscii v 1996—2001 gg. / L.V. Kudryavceva // Pediatriya. — 2002. — № 2 (pril.). — S.63—64.