



УДК 616.33-022.6:579.835.12+615.33



НАЛЬОТОВ А.В.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

## СУЧАСНИЙ СТАН АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ *HELICOBACTER PYLORI* ТА ЙОГО КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

**Резюме.** У статті наведений аналіз літературних даних останніх років із питання формування та поширеності резистентності *Helicobacter pylori* до різних антибактеріальних препаратів, що використовуються для ерадикації цього мікроорганізму. Обговорені особливості терапевтичних підходів, шляхи подолання стійкості даної інфекції, вибір схем ерадикаційної терапії залежно від рівня резистентності *Helicobacter pylori* до антибактеріальних препаратів. Особливу увагу приділено питанню про поширеність антибіотикорезистентності *Helicobacter pylori* в дитячому віці.

**Ключові слова:** *Helicobacter pylori*, ерадикаційна терапія, антибіотикорезистентність.

Однією з найбільш актуальних проблем сучасної антибактеріальної терапії стала щорічно зростаюча резистентність бактерій до антибіотиків, що застосовуються для їх ерадикації. Це призвело до глобального поширення антибіотикорезистентності (АР) бактерій. Наслідком цього стало неухильне зростання рівня захворювань бактеріальної природи, які ще нещодавно успішно лікувалися. Згідно з даними Я.С. Циммермана, до головних причин поширення АР серед бактерій належать неправильний вибір та застосування антибіотика, емпірична антибактеріальна терапія з використанням неадекватних доз, фактична відсутність останнім часом розробок нових груп антибіотиків, легкість виникнення генних мутацій у бактерій [1].

Початок нового століття ознаменувався виникненням проблеми розвитку стійкості *Helicobacter pylori* (НР) до антимікробних препаратів. Саме інфекція НР є провідним етіологічним фактором формування хронічної гастродуоденальної патології [2]. На сьогодні проблема НР-інфекції має глобальне значення перш за все через широке розповсюдження цієї бактерії серед людей різних вікових груп, а також через збільшення частоти штамів НР, резистентних до антибіотиків, що широко застосовуються для ерадикації цього мікробу. Більшість дослідників погоджуються з тим, що первинне зараження НР трапляється зазвичай у дитячому віці [3, 4]. При цьому частота інфікованості з віком збільшується, досягаючи рівня дорослих до 12–14 років [5]. Широке використання антибактеріальних препаратів у дитячому віці обумовлює збільшення АР штамів НР се-

ред дитячого контингенту пацієнтів. Тому особо важливим залишається питання правильного вибору антибактеріальних препаратів для проведення ефективної ерадикації НР саме в педіатричній практиці.

У НР описана АР двох видів: природна (генетично обумовлена) та набута. Природна несприйнятливості НР до антибактеріальних препаратів більшою мірою цікавить бактеріологів, що займаються проблемою виділення даного збудника в чистій культурі. Антибактеріальні препарати, до яких НР несприйнятливий від природи, входять до складу живильних середовищ, що призначені для первинного виділення цього мікроорганізму з біопсійного матеріалу: ванкоміцин, сульфаніламід, налідиксова кислота, триметоприм, поліміксин. Дані антибактеріальні препарати пригнічують зростання супутньої мікрофлори.

Набута АР НР може бути первинною та вторинною. Первинна АР обумовлена прийомом антибактеріальних препаратів на популяційному рівні, вторинна виникає після невдало проведеного курсу антихелікобактерної терапії. Отже, безконтрольне застосування антибактеріальних препаратів та неадекватна антихелікобактерна терапія призводять до формування набутої резистентності.

Дані про фенотипічну та/або генотипічну резистентність НР є найважливішим інструментом прогнозування

© Нальотів А.В., 2015

© «Гастроентерологія», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

ефективності антихелікобактерної терапії та вибору схеми ерадикації [6]. Популяційний рівень АР НР є основоположним для вибору схеми ерадикаційної терапії, що чітко відображено в консенсусі Маастрихт IV [7, 8]. На жаль, на сьогодні немає вірогідних даних стосовно поширеності АР штамів НР на території України, що могли би спиратися на широкомасштабні дослідження. Особливо малодослідженим це питання залишається серед пацієнтів дитячого віку. На сьогодні в Європі проведені лише одиничні дослідження, що стосуються оцінки АР, які можуть спиратися на велику кількість спостережень та вірогідний аналіз результатів. Однак знання основних світових тенденцій у розвитку та поширенні АР НР може покращити ефективність вибору препаратів для проведення ерадикаційної терапії.

У зв'язку з цим важливого значення при виборі оптимальної схеми ерадикації НР набувають дані, отримані в епідеміологічних дослідженнях із моніторингу АР НР. З великих багатоцентрових досліджень у силу передусім географічного розташування та великого об'єму спостережень найбільший інтерес становить III Європейське багатоцентрове дослідження АР НР, що було проведене у 2008–2009 рр. [9]. У дослідження включено 2204 штами з 32 європейських центрів 18 країн ЄС (1 центр на 10 млн жителів). Визначення чутливості до кларитроміцину, амоксициліну, левофлоксацину, метронідазолу, тетрацикліну, рифабутину проводилося методом E-тестів. Згідно з цим дослідженням рівень резистентності НР до амоксициліну, тетрацикліну був прогнозовано низьким — близько 1 %, також очікувано високим виявився рівень резистентності до метронідазолу — 34,9 %. Найбільший клінічний інтерес становлять дані щодо стійкості НР до кларитроміцину, що в Європі становила в середньому 17,5 %. Резистентність НР до левофлоксацину також виявилася досить високою — 14,1 %.

За даними літератури, поширеність стійких штамів НР зростає не тільки в Європі, але й у всьому світі [6, 10]. Так, згідно із систематичним оглядом даних всесвітніх досліджень з 2006 по 2009 роки De Francesco та співавт., у загальносвітовий популяції відзначаються такі показники АР НР до основних препаратів, що застосовуються в схемах ерадикаційної терапії: кларитроміцин — 17,2 %, метронідазол — 26,7 %, амоксицилін — 11,2 %, тетрациклін — 5,9 %, левофлоксацин — 16,2 %. Полірезистентність НР становить 9,6 % [11].

Варто зазначити, що в Європі за останні десятиліття потоки міграції населення внесли свої зміни в карту АР як усередині країн, так і в межах окремих міст. При цьому показники поширеності варіюють у різних географічних зонах, корелюючи із загальною частотою застосування антибіотиків у популяції (рис. 1) [6, 11, 12].

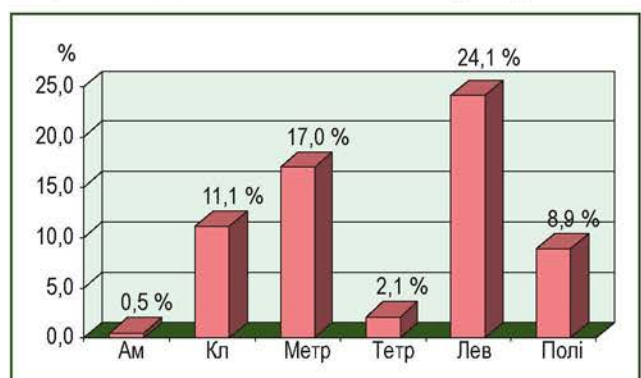
На сьогодні найбільш гострою є проблема резистентності НР до кларитроміцину та метронідазолу, у той час як резистентність до амоксициліну та тетрацикліну залишається на досить низькому рівні. При цьому резистентність до кларитроміцину має більш високу клінічну значимість порівняно з резистентністю до метронідазолу. Згідно з рекомендаціями Маастрихт IV відправною точкою у виборі стартової схеми ерадикації НР є наявність даних про

резистентність бактерії саме до кларитроміцину в регіоні. Схему лікування слід вибирати з урахуванням високої або низької резистентності до цього антибіотика в регіоні. У регіонах із низькою резистентністю НР до кларитроміцину (менше 20 %) схема з кларитроміцином є рекомендованою емпіричною терапією першої лінії ерадикації НР [8]. Постанови Європейської та Північно-Американської асоціації педіатричної гастроентерології, гепатології та нутриціології (ESPGHAN та NASPGHAN) рекомендують проведення перевірки чутливості НР до кларитроміцину до початку потрібної терапії на основі кларитроміцину в регіонах із високим рівнем резистентних до нього штамів НР (> 20 %) [13].

Тенденція до зростання резистентності НР до кларитроміцину чітко простежується в країнах Європи: з 9 % (у 1998 р.) до 17,6 % (у 2008–2009 роках) [14]. Найбільш високі показники резистентності НР до кларитроміцину зареєстровані в Іспанії — 49,2 % та Японії — 40,7 %, а найнижчі — в Нідерландах — 0,8 % та Швеції — 1,5 % [11]. У Росії показник резистентності НР до кларитроміцину, за узагальненими даними, становить 25–35 % [6].

Особливо високою резистентність до кларитроміцину є серед пацієнтів дитячого віку. У ході багатоцентрового проспективного дослідження, що було виконане S. Koletzko та співавт. у 1999–2002 рр., оцінювали АР штамів НР серед дітей на території Європи. Дослідження включало 16 педіатричних центрів у 14 країнах. Усього обстежено 1233 пацієнти [15, 16]. За даними дослідження, частота виявлення АР до кларитроміцину в дітей становить 24 %. Первинна резистентність до кларитроміцину виявлена в 20 % дітей, вторинна — у 42 %, при цьому вона була вірогідно вищою в дітей до 6 років, ніж у підлітків старше 12 років. Ці розбіжності легко можна пояснити більш частим призначенням макролідів для лікування позапунктових, в основному респіраторних, захворювань у дітей раннього віку.

Дія макролідів заснована на блокуванні синтезу білка на рибосомальному рівні в бактеріальній клітині. Розвиток стійкості НР до кларитроміцину пов'язують із мутаціями деяких генів. Найбільш характерною є на-



**Примітки:** Ам — амоксицилін; Кл — кларитроміцин; Метр — метронідазол; Тетр — тетрациклін; Лев — левофлоксацин; Полі — полірезистентність.

**Рисунок 1 — Рівень антибіотикорезистентності *H. pylori* в Європі згідно з V. De Francesco, 2010 [11]**

явність мутацій A2142G/C та A2143G у домені V 23S рРНК [6, 17].

Резистентність НР до похідних метронідазолу має досить широкі межі. Активне застосування метронідазолу для лікування паразитозів та урогенітальних інфекцій призвело до зростання числа резистентних до нього штамів НР. У розвинених країнах первинна резистентність НР до метронідазолу становить 30–35 % [12], а в країнах, де його застосовують при амебіази, лямбліозі, трихомоніазі, — 50–90 % [18]. Найбільш високі показники резистентності виявлено в країнах Африки — 92,4 %, в Америці — 44,1 %, Азії — 37,1 % та Європі — 17,0 % [6, 11]. У Росії показники резистентності НР до метронідазолу, за даними Російської групи з вивчення НР, стабілізувалися в 2001 р. на рівні 55 % [19]. При цьому вторинна резистентність НР до метронідазолу в розвинених країнах у 1996 р. становила 50 %, а в країнах, що розвиваються, — 80–100 % [12].

Серед дитячого населення частота виявлення резистентних до метронідазолу штамів НР мало відрізняється від такої в дорослих. За даними дослідження S. Koletzko та співавт., частота виявлення резистентності до метронідазолу в дітей досягала 25 % [15, 16].

Механізми стійкості НР до похідних метронідазолу, як і механізми їх антибактеріальної дії, вивчені недостатньо [20]. Вважають, що основною причиною резистентності НР до цієї групи препаратів є те, що сполука не може перетворитися у свою активну форму [6, 21]. Причинами цього явища можуть бути мутації генів *gdxA*, що кодує кисень-нечутливу нітроредуктазу, та *fxhA*, що кодує флавіноксиредуктазу [6, 20].

Одним із можливих способів побудови схеми лікування при високій резистентності НР до метронідазолу служить заміна його на нітрофурані. Однак нітрофурані мають обмежене застосування в схемах ерадикації НР. Серед них найбільш вивченим є фуразолідон. У деяких наукових роботах продемонстрована ефективність цього препарату як компоненту терапії ерадикації НР [22, 23]. Ефективність антихелікобактерної терапії при включенні в схему ерадикації фуразолідону становить 78–81 % [24]. Механізм дії нітрофуранів пов'язаний із порушенням клітинного дихання бактерій, циклу Кребса, інгібуванням деяких бактеріальних ферментів. Даних про частоту зустрічальності штамів НР, резистентних до похідних нітрофурану, дуже мало. Фармакодинамічними особливостями нітрофуранів є низький потенціал індукції резистентності. Резистентність НР до фуразолідону розвивається повільно й становить 1–3 % [25, 26]. До числа недоліків цього препарату відносять здатність пригнічувати ріст сапрофітної флори кишечника, незадовільні органолептичні властивості (при прийомі фуразолідону можуть виникнути скарги на гіркоту в роті, нудоту) та необхідність чотирьохкратного прийому препарату. Ці якості фуразолідону значно знижують комплаєнтність усієї схеми лікування і тим самим — ефективність ерадикації. Резистентність НР до нітрофуранів може бути опосередкована мутаціями в генах *rogD* і *oogD* [6, 27]. Поточні європейські консенсуси не регламентують застосування фуразолідону в схемах як першої, так і другої лінії терапії, однак невисока вартість препарату обумовлює досить широке його застосування в країнах із

низькими доходами населення. Так, використання фуразолідону та його похідного — ніфурателу оговорюється для проведення ерадикації НР в Уніфікованих клінічних протоколах медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення МОЗ України (2013).

На сьогодні у світі не було ідентифіковане зростання резистентності НР до амоксициліну, через що він залишається найбільш важливим елементом у схемах ерадикаційної терапії [6, 11, 12, 21]. Цей антибіотик має ряд унікальних властивостей, що дозволяють віднести його до препаратів першої лінії в схемах ерадикації НР. Перш за все це висока активність проти НР за рахунок зв'язування з пеніцилінзв'язуючими білками та порушення синтезу мікробної стінки. Край важливою особливістю амоксициліну є відсутність клінічно значущої стійкості до цього антибіотика у НР. За весь період спостереження опубліковані одиничні повідомлення про виділення резистентних штамів, а їх поширеність у Європі не перевищує 1 % [28]. Механізмом стійкості НР до амоксициліну є модифікація мішені — пеніцилінзв'язуючого протеїну за рахунок мутації *Ser-414-ARG*, рідше зустрічаються штами, що продукують бета-лактамази сімейства TEM-1 [29, 30].

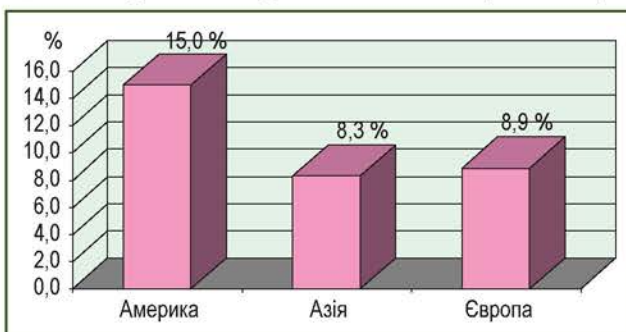
Тетрациклін пригнічує синтез білка шляхом зв'язування із *s30* субодиноцею РНК та чинить бактеріостатичний вплив на НР. Резистентність НР до тетрацикліну у світі перебуває на низькому рівні. Так, у Європі цей показник становить 1–2 % [9, 11]. У країнах Африки резистентність зустрічається значно частіше — 43,9 % [5]. Основною причиною резистентності до тетрациклінів є мутації в генах, що кодують 16S рРНК [31, 32]. Тетрациклін рекомендований європейськими консенсусами до включення в схему II лінії терапії, але дозволений до застосування тільки з 12 років. Однак в Україні згідно з Уніфікованими клінічними протоколами медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення МОЗ України (2013) про використання тетрацикліну не згадується навіть при проведенні ерадикації НР у підлітків.

Останнім часом увагу вчених та практичних лікарів привертають фторхінолоні як антихелікобактерні препарати. Фармакодинаміка фторхінолонів обумовлена зв'язуванням препаратів із ДНК-гірною НР, що призводить до порушення процесу топологічних переходів у молекулі бактеріальної ДНК. Усі фторхінолоні тією чи іншою мірою мають активність щодо НР. Водночас при розвитку резистентності НР до одного з фторхінолонів відзначається перехресна стійкість до інших препаратів цієї групи [33]. Більш того, для фторхінолонів характерний як швидкий розвиток АР у ході проведення терапії, так і поширення стійкості в популяції. У схемах ерадикації найбільш добре вивчений левофлоксацин. Резистентність НР до антибактеріальних препаратів фторхінолонового ряду в Європі становить, згідно з різними дослідженнями, 14–24,1 % [9, 11]. Зазначається, що широке використання препаратів цієї лінії в сучасній медицині чітко корелює зі збільшенням кількості АР штамів НР [21]. Резистентність до препаратів фторхінолонового ряду пов'язана із змінами нуклеотидних послідовностей у гені *gyrA* (у позиції 87/91) [32, 33]. Використання фторхінолонів у педіатричній практиці на сьогодні є обмеженим.

Окремо з початку 90-х років минулого століття стоїть проблема появи та збільшення кількості полірезистентних штамів НР (рис. 2) [6, 11]. Актуальність проблеми підкреслюється тим, що частота невдалої ерадикації в разі полірезистентності становить 65 % та більше [12].

Резистентність НР до антибіотиків — головна причина неефективності терапії. У рекомендаціях Маастрихт IV особливо підкреслюється, що основною причиною зниження ефективності схем ерадикації є зростання стійкості саме до кларитроміцину. Так, підсумовуючи результати 20 європейських досліджень, у яких проведена оцінка результатів стандартної потрійної терапії I лінії, що включала інгібітор протонної помпи, амоксицилін та кларитроміцин, у 2751 пацієнта, можна зробити висновок, що при чутливості штамів ерадикація досягається в середньому у 87,8 %, а при резистентності до кларитроміцину — тільки у 18,3 % пацієнтів [12]. Це зниження ефективності лікування підкреслює клінічне значення резистентності НР до кларитроміцину. Ще цікавіші результати потрійної терапії, що включала інгібітор протонної помпи, метронідазол та кларитроміцин. У разі чутливості НР до обох антибіотиків ерадикація досягалася в 97 %, при резистентності до кларитроміцину — у 50 %, до метронідазолу — у 72,6 %, до обох антибіотиків — не досягалася в жодного пацієнта. Стійкість до кларитроміцину в будь-якому поєднанні призводить до істотного зниження ефективності терапії. У той же час стійкість до метронідазолу меншою мірою позначається на результатах лікування [34]. Більш того, використання високих доз та подовження курсу терапії метронідазолом дозволяє зберегти прийнятний рівень ерадикації НР.

Отже, АР НР на сьогодні є важливою проблемою, що суттєво впливає на зниження ефективності використання антихелікобактерних схем терапії серед пацієнтів різних вікових груп. Необхідним залишається постійний моніторинг динаміки АР НР, оцінка ефективності стандартних схем антихелікобактерної терапії, своєчасний перегляд цих схем на тлі зростання рівня резистентності та індивідуальний підхід до лікування пацієнтів із резистентними штамми. Сьогодні в усьому світі відбувається постійний пошук більш ефективних схем антихелікобактерної терапії з урахуванням АР НР. Результати досліджень останніх років свідчать, що підвищення доз антибактеріальних засобів не долає резистентності бактерій, а лише призводить до збільшення частоти побічних ефектів. Особливо це стосується дитячого населення. Крім того, необхідно пам'ятати, що безконтрольне використання антибактеріальних пре-



**Рисунок 2** — Поширеність полірезистентних штамів *H. pylori* згідно з V. De Francesco, 2010 [11]

паратів є важливим фактором зростання популяційного та індивідуального рівня АР.

## Список літератури

1. Циммерман Я.С. *Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии* / Я.С. Циммерман. — М.: МЕДпресс-информ, 2013. — 224 с.
2. Файзуллина Р.А. *Факторы патогенности и вирулентности Helicobacter pylori и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологии* / Р.А. Файзуллина, Е.В. Абдуллина // *Практическая медицина*. — 2011. — № 1 (49). — С. 74-78.
3. Урсова Н.И. *Хеликобактерная инфекция у детей: проблема, анализ обобщенных данных* / Н.И. Урсова // *Лечащий врач*. — 2009. — № 6. — С. 43-46.
4. *Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline* // R.H. Hunt, S.D. Xiao, F. Megraud [et al.] // *J. Gastrointest. Liver Dis.* — 2011. — Vol. 20, № 3. — P. 299-304.
5. Щербаков П.Л. *Особенности хеликобактериоза у детей России* / П.Л. Щербаков // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2008. — № 8. — С. 46-52.
6. Рафальский В.В. *Рекомендации Маастрихт IV: выбор схемы эрадикации в эру роста антибиотикорезистентности H.pylori* / В.В. Рафальский // *Вестник практического врача*. — 2012. — Спецвып. 1. — С. 27-33.
7. Исаков В.А. *Диагностика и лечение инфекции, вызванной Helicobacter pylori: IV Маастрихтское соглашение* / Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H.pylori* — Маастрихт IV (Флоренция) / В.А. Исаков // *Best Clinical Practice. Русское издание*. — 2012. — Вып. 2. — С. 4-23.
8. *Management of Helicobacter pylori infection — the Maastriхt IV / Florence Consensus Report* / P. Malfertheiner, C.A. O'Morain, F. Megraud [et al.] // *Gut*. — 2012. — Vol. 61, № 5. — P. 646-664.
9. *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.
10. Vakil N. *Eradication therapy for Helicobacter pylori* / N. Vakil, F. Megraud // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 133, № 3. — P. 985-1001.
11. *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.
12. Megraud F. *H.pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing* / F.H. Megraud // *Gut*. — 2004. — Vol. 53, № 5. — P. 1374-1384.
13. Щербаков А.П. *Ведение хеликобактерной инфекции у детей (научно обоснованные рекомендации ESPGHAN и NASPGHAN 2010)* / А.П. Щербаков, П.Л. Щербаков // *Лечащий врач*. — 2011. — № 6. — С. 46-58.
14. *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.
15. *Antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains obtained from children living in Europe: results of a prospective multicenter study from 1999–2002* / S. Koletzko, D. Antos, F. Richy [et al.] // *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.* — 2004. — Vol. 39, suppl. 1. — P. S252.
16. *Prospective multicenter study on antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains obtained from children living in Eu-*

rope / S. Koletzko, F. Richey, P. Bontems [et al.] // *Gut*. — 2006. — Vol. 55, № 12. — P. 1711-1716.

17. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori* / V. De Francesco, M. Margiotta, A. Zullo [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 144. — P. 94-100.

18. Фадеенко Г.Д. Лечение инфекции *H. pylori*: настоящее и будущее / Г.Д. Фадеенко // *Medicus Amicus*. — 2004. — № 1. — С. 6-9.

19. Кудрявцева Л.В. Состояние антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* в России / Л.В. Кудрявцева // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2003. — № 3. — С. 4-5.

20. Characterization of the genes *rdxA* and *frxA* involved in metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* / A. Marais, C. Bilardi, F. Cantet [et al.] // *Res. Microbiol.* — 2003. — Vol. 154, № 2. — P. 137-144.

21. Pajares Garcia J.M. *Helicobacter pylori* infection: antibiotic resistance / J.M. Pajares Garcia, R. Pajares-Villarroya, J.P. Gisbert // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2007. — Vol. 99, № 2. — P. 63-70.

22. Low-dose furazolidone in triple and quadruple regimens for *Helicobacter pylori* eradication / H. Fakheri, S. Merat, V. Hosseini [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 19, № 1. — P. 89-93.

23. Ma H.J. Quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* / H.J. Ma, J.L. Wang // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, № 6. — P. 931-935.

24. Furazolidone-based therapies for *Helicobacter pylori* infection: a pooled-data analysis / A. Zullo, E. Ierardi, C. Hassan [et al.] // *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. — 2012. — Vol. 18, № 1. — P. 11-7.

25. Tetracycline- and Furazolidone-containing Quadruple Regimen as Rescue Treatment for *Helicobacter pylori* Infection: A Single Center Retrospective Study / Y. Zhang, W. Gao, H. Cheng [et al.] // *Helicobacter*. — 2014. — May 21.

26. The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America / M.C. Camargo, A. Garcia,

A. Riquelme [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 109, № 4. — P. 485-495.

27. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States: the surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999 / J.M. Meyer, N.P. Silliman, W. Wang [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 136, № 1. — P. 13-24.

28. Graham D.Y. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance / D.Y. Graham, L. Fischbach // *Gut*. — 2010. — Vol. 5, № 8. — P. 1143-1153.

29. Alterations in penicillin-binding protein 1A confer resistance to beta-lactam antibiotics in *Helicobacter pylori* / M.M. Gerrits, D. Schuijffel, A.A. van Zwet [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002. — Vol. 46, № 7. — P. 2229-2233.

30. Qureshi N.N. Contribution of specific amino acid changes in penicillin binding protein 1 to amoxicillin resistance in clinical *Helicobacter pylori* isolates / N.N. Qureshi, D. Morikis, N.L. Schiller // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2011. — Vol. 55, № 1. — P. 101-109.

31. Nonaka L. 16S rRNA mutations that confer tetracycline resistance in *Helicobacter pylori* decrease drug binding in *Escherichia coli* ribosomes / L. Nonaka, S.R. Connell, D.E. Taylor // *J. Bacteriol.* — 2005. — Vol. 187, № 11. — P. 3708-3712.

32. Sitafloxacin activity against *Helicobacter pylori* isolates, including those with *gyrA* mutations / K. Murakami, T. Okimoto, M. Kodama [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2009. — Vol. 53, № 7. — P. 3097-3099.

33. Single and double mutations in *gyrA* but not in *gyrB* are associated with low- and high-level fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori* / J. Tankovic, C. Lascols, Q. Sculo [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — Vol. 47, № 12. — P. 3942-3944.

34. Fischbach L. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori* / L. Fischbach, E.L. Evans // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 26. — P. 343-357.

Отримано 15.01.15 ■

Налетов А.В.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

### СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ *HELICOBACTER PYLORI* И ЕЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

**Резюме.** В статье представлен анализ литературных данных последних лет по вопросу формирования и распространенности резистентности *Helicobacter pylori* к различным антибактериальным препаратам, которые используются для эрадикации этого микроорганизма. Обговорены особенности терапевтических подходов, пути преодоления устойчивости данной инфекции, выбор схем

эрадикационной терапии в зависимости от уровня резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам. Особое внимание уделено вопросу о распространенности антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* в детском возрасте.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, антибиотикорезистентность.

Nalietov A.V.

Donetsk National Medical University named after M. Horky, Donetsk, Ukraine

### CURRENT STATE OF ANTIBIOTIC RESISTANCE TO *HELICOBACTER PYLORI* AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE

**Summary.** The article presents an analysis of published data in recent years on the development and prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to various antibiotics, which are used for the eradication of this microorganism. The features of therapeutic approaches are discussed, as well as ways to overcome the persistence of this infection, the choice of

schemes for eradication therapy, depending on the level of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics. Particular attention is paid to the prevalence of antibiotic resistance to *Helicobacter pylori* in childhood.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, eradication therapy, antibiotic resistance.