

ДИНАМІКА РЕЗИСТЕНТНОСТІ ШТАМІВ *HELICOBACTER PYLORI* ДО АНТИБІОТИКІВ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

В.І. Вдовиченко, А.Л. Демидова

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: виразкова хвороба, *Helicobacter pylori*, резистентність, лікування.

На сьогодні доведено етіологічну і патогенетичну роль бактерій *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у розвитку таких поширених хвороб, як гострий і хронічний гастрит, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, деякі види пухлин шлунка (MALT-лімфоми, аденокарциноми), диспепсія невиразкової етіології. Так, *H. pylori* виявляють у 80—100% хворих на хронічний гастрит, у 70—80% — з виразкою шлунка, у 90—100% — з виразкою дванадцятипалої кишки, у 100% — з MALT-лімфомою, у 80—95% — з аденокарциномою шлунка, у 60% — з диспепсією невиразкової етіології [27]. Елімінація бактерій *H. pylori* після успішної терапії сприяє повній чи частковій регенерації слизової оболонки в кишково-шлунковій зоні [1, 8, 48].

Загальноприйнято, що при захворюванні, асоційованих з інфекцією *H. pylori*, треба проводити антигелікобактерну терапію. На світанку «епохи гелікобактеріозу» — наприкінці 80-х років ХХ століття — вважалося, що для ефективного лікування виразкової хвороби достатньо одного препарату (монотерапія) чи подвійної терапії. З цією метою зазвичай використовували метронідазол у поєднанні з колоїдним вісмутом («Де-Нолом») чи напівсинтетичними антибіотиками пеніцилінового ряду (ампіцилін). Лікування тривало 14—28 днів і завершувалося ерадикацією в 70—80% випадків. Однак уже в 1991 році використання одного чи двох згаданих препаратів супроводжувалося ерадикацією лише у поодиноких хворих. У 1992—1994 роках найефективнішою була потрійна схема лікування, коли «Де-Нол», метронідазол, амоксицилін приймали протягом 10—14 днів. Це давало змогу досягти ерадикації у 78% пацієнтів [40].

У 1996—1997 роках було запропоновано стандартні схеми антигелікобактерної терапії (Європейський Маастрихтський консенсус, Американська інтернаціональна конференція Фонду здоров'я, Азіатський консенсус) з використанням 2 чи 3 антимікробних препаратів та одного антисекреторного (препарат вісмуту, антибіотики кларитроміцин, амоксицилін, тетрациклін або метронідазол та блокатор H^+/K^+ -АТФази).

У 2000 році прийняли Консенсус Маастрихт 2-2000. Відповідно до цього документа, ерадикація інфекції *H. pylori* є обов'язковою при ВХДК у стадії як загострення, в т. ч. при виразковій кровотечі, так і ремісії. Препаратами першого ряду повинні бути БВП (або ранітидин — вісмут — субцитрат) у стандартній дозі, кларитроміцин по 500 мг, амоксицилін по 1000 мг (або метронідазол по 500 мг). Їх приймали двічі на

добу протягом не менше 7 днів. У разі неефективності цього курсу лікування рекомендують БВП, вісмут субсаліцилат (субцитрат) по 120 мг 4 рази на добу, метронідазол по 500 мг тричі та тетрациклін по 500 мг 4 рази на добу протягом щонайменше 7 днів [4, 15, 32]. Нещодавно у Європі прийнято Маастрихтський консенсус 3-2005, який уточнює та доповнює рекомендації перших двох документів. Так, відповідно до положень останнього Консенсусу терапія першої лінії залишається без змін, але в країнах з високою резистентністю штамів *H. pylori* до метронідазолу (понад 40%) та кларитроміцину (понад 20%) у якості першої лінії терапії доцільно призначати квадротерапію. За невдалої ерадикації розглядають такі варіанти «терапії порятунку»:

- БВП + амоксицилін до 3 г на добу протягом 10—14 днів;
- БВП + амоксицилін + рифабутин (чи левофлоксацин) протягом 7—10 днів;
- БВП + колоїдний вісмут + тетрациклін + фуразолідон протягом 1 тиж [21].

На сьогодні вже немає сумніву, що досягнення ерадикації *H. pylori*-інфекції стає дедалі складнішим. З часом ефективність запропонованих схем знижується [13, 20, 49, 51]. Це пояснюється передусім появою нових штамів *H. pylori*, стійких до препаратів, що призначають [6, 10, 11, 28, 50]. Резистентні штами тяжче піддаються ерадикації і знижують ефективність терапії: за резистентності *H. pylori* до одного препарату ефективність ерадикації знижується до 30—40%, до двох — до 15%, що робить їх використання клінічно безперспективним та економічно не вигідним. Саме зі зростанням стійкості *H. pylori* до антибактеріальних препаратів пов'язують зростання захворюваності й збільшення кількості ускладнень, що вимагає значно більших витрат на лікування і є вже не тільки медичною, а й соціально-економічною проблемою [7, 9, 16].

Дослідження засвідчили, що *H. pylori* має природну резистентність до таких антибіотиків: ванкоміцин, триметоприм, цефсулодин, поліміксин. Ці антибіотики використовують у мікробіології для приготування транспортних і селективних живильних середовищ.

Окрім природної, існує ще первинна і вторинна набута резистентність. Первинна стійкість виникає як реакція пристосування під час приймання будь-якого препарату при лікуванні хвороб, не пов'язаних з *H. pylori*. Вторинна резистентність з'являється внаслідок лікування самої інфекції *H. pylori* [33, 41].

Такі антибактеріальні засоби, як похідні нітроїмідазолу та макроліди, досить довго та повсюдно застосовували у клінічній практиці за різними показаннями, що призвело до розвитку первинно високої резистентності до деяких із них. Після прийняття відповідних консенсусів перелічені препарати стали інтенсивно застосовувати у складі схем антигелікобактерної терапії, що спричинило значний ріст рівнів резистентності до них *H. pylori* за останні роки, а також появу резистентності до раніше високо активних антибактеріальних засобів навіть до амоксициліну [38].

Найпоширеніші штами *H. pylori*, які стійкі до похідних нітроїмідазолу (метронідазол, тинідазол) [12, 29, 43, 47, 45]. Міжнародне багатоцентрове дослідження MACH-2 у 1999 році виявило резистентність до метронідазолу в середньому у 20–30% європейців. Найвищою вона виявилася у Польщі — 70% [37].

Поширення резистентності до нітроїмідазолів істотно відрізняється в розвинених країнах і в країнах, що розвиваються. Це може бути пов'язане з частим використанням метронідазолу за загальними показаннями в країнах, що розвиваються, переважно тропічних регіонів, у яких цей недорогий медикамент зазвичай призначають для лікування паразитарних інвазій, наприклад амебіозу. Причиною цього також може бути застосування цих препаратів при урогенітальних інфекціях, особливо трихомоніазі. Тому штами, ізольовані від жінок, найчастіше резистентні. Іншою можливою причиною може бути застосування нітроїмідазолів для лікування інфекцій у стоматологічній практиці [22, 23].

Багатоцентрове дослідження, яке проводили в країнах Східної Європи з 1996 до 1998 року, довело, що рівень первинної резистентності до метронідазолу зріс з 30,5 до 36,4%, кларитроміцину — з 8,9 до 10,6%. З'явилася резистентність до амоксициліну в південно-східному регіоні (до 0,9%) [38].

У процесі дослідження, проведеного в Гонконгу в 1991 році, виявили 22% первинно резистентних штамів до метронідазолу; в 1995 році після впровадження стандартної антигелікобактерної терапії — уже 73,2% [38]. Отже, за 4 роки кількість штамів, резистентних до метронідазолу, збільшилася в 2,5 рази, що, безсумнівно, спричинене неадекватним лікуванням.

Широке використання метронідазолу в Україні у вигляді монотерапії при виразковій хворобі як препарату, «котрий стимулює загоєння виразок», призвело до формування дуже високої резистентності *H. pylori* до нього. Істинні масштаби первинної метронідазолорезистентності в нашій країні остаточно не встановлено. Попередні дані, отримані в наукових лабораторіях Києва та Харкова, свідчать про те, що рівень метронідазолорезистентності в цих містах перевищує 40% [3, 51]. Резистентність до метронідазолу в Львівській області становить 66,2% [6].

За даними мікробіологічних досліджень, проведених у багатьох країнах світу, кількість кларитроміцинорезистентних штамів наростає в геометричній прогресії. Так, у Бельгії, частота резистентності зростає в п'ять разів — з 2,2% в 1990 році до 11,1% у 1996-му, а за останніми даними, вона сягає 17% [5]. Отже, за нинішніх показників через два роки відсоток штамів *H. pylori*, резистентних до кларитроміцину, становитиме 30%, а через 4 роки більшість штамів може бути стійкою до цього антибіотика.

Резистентність до кларитроміцину в Європі коливається від 0 до 18,8% (в Англії 5%) і залежить від використання в минулому цієї групи антибіотиків для лікування інших інфекцій, переважно органів дихання [17]. Існує градієнт «північ—південь»: у Скандинавських країнах, де макроліди використовували рідко, частота резистентності *H. pylori* до кларитроміцину залишається незначною (0–2%): наприклад, у Швеції — 3%. У Південній же Європі вона значно вища — 12–18,8%, в Іспанії — 15% [31].

Несподіваним є повідомлення з Італії про надзвичайно високу для цього регіону резистентність до кларитроміцину — 46,6% [33]. Загалом у Європі резистентність до макролідів становить у середньому 10–15% [39]. Водночас у Росії значно менше штамів, резистентних до кларитроміцину, — 7,6% [18]. В Україні, зокрема у Львівській області, резистентність до кларитроміцину становить 9,1% [6].

Г.Д. Фадеєнко та співавтори прогнозують, що цей показник по Україні доволі високий, хоча кларитроміцин з'явився на нашому ринку не так давно. Цьому може сприяти багатолітнє та часте використання еритроміцину для лікування як дітей, так і дорослих, що потенційно здатне спричинити перехресну резистентність до макролідів [14].

Натомість S. Mendonca і співавтори, вивчаючи поширення резистентності *H. pylori* до антибіотиків у Бразилії, виявили стійкість до метронідазолу у 42%, до амоксициліну — у 20%, до кларитроміцину — у 7%, до тетрацикліну — у 7%, до фуразолідону — у 4% хворих. Ці результати наводять на думку про можливість резистентності як до амоксициліну, так і до тетрацикліну в географічних регіонах з високим поширенням *H. pylori*-інфекції і де ще не досить вивчено чутливість до антибіотиків. Автори дійшли висновку про те, що треба досліджувати культуру і вивчати чутливість до антибіотиків для встановлення моделі резистентності *H. pylori* спочатку у певних географічних регіонах, а потім застосовувати програму ерадикації [29]. Сказане повною мірою стосується й України.

Актуальною є вторинна резистентність, яка розвивається внаслідок застосування антигелікобактерної терапії і зумовлена набутою мутацією бактерії [30]. За даними закордонних досліджень, вторинна резистентність *H. pylori* до метронідазолу розвивається практично у 90–100%, до кларитроміцину — у 70% населення [34, 42, 44].

Причина бурхливого росту кількості резистентних штамів *H. pylori* до антибіотиків полягає, з одного боку, в швидкому розвитку незворотної резистентності у самого мікроба, а з іншого — у все ширшому застосуванні антибіотикотерапії для лікування різноманітних хвороб (інфекції верхніх дихальних шляхів, стоматологічна практика, лікування патології сечостатевої системи).

Ще однією причиною появи резистентних штамів є порушення режиму лікування. Сучасні схеми лікування є нетривалими (7 днів). При цьому медикаменти призначають зазвичай двічі на добу. Тому в разі пропускання хоча б одного прийому таблетки ефективність лікування знижується як мінімум на 2,3%. Якщо ж пропускають день, то очікувана ефективність лікування знижується на 14,3% [19]. Коли під час лікування ерадикації не досягали, з'являються передуду-

мови для утворення нових штамів-мутантів, резистентних до цих препаратів. З іншого боку, необгрунтоване подовження термінів лікування може також сприяти появі резистентних штамів [2, 24, 25].

Звертає на себе увагу збільшення кількості полірезистентних штамів *H. pylori* як у Європі, так і в Росії. Високу частоту полірезистентних (до кларитроміцину та метронідазолу) штамів виявлено у південній та східній Європі — 20% [20, 35]. На відміну від Європи у Росії відсоток таких штамів дещо нижчий (6 проти 7,9%), проте збільшення кількості саме таких штамів у популяції є найнебезпечнішим, оскільки їх найтяжче знищити. Поява цих штамів зумовлена все ширшим застосуванням схем лікування з використанням метронідазолу і кларитроміцину, які фактично стали стандартом у Європейській співдружності, попри очевидну небезпеку використання в одній схемі двох антибіотиків, до яких у *H. pylori* резистентність розвивається дуже швидко. Світова наукова громадськість уже усвідомила безперспективність пасивного ставлення до процесів виникнення резистентності до антибіотиків штамів *H. pylori* і працює над запобіганням їй.

Багато авторів наголошують на важливості програм моніторингу резистентних штамів *H. pylori* у популяції, оскільки стійкість до кларитроміцину істотно впливає на ефективність схем першої лінії, і вказують, що тільки на їхній основі можуть формуватися рекомендації з лікування хворих [41, 47].

Вивчення динаміки стійкості штамів *H. pylori* у популяції має дуже важливе значення для прогнозування ефективності ерадикації в майбутньому і засвідчує важливість створення і корекції рекомендацій з лікування захворювань, асоційованих з *H. pylori*.

Для ефективної боротьби з *H. pylori*, у тому числі з резистентними штамми, належить призначати адекватну терапію, до якої інфекція була б чутливою. Якщо

в анамнезі хворого вказується на прийом метронідазолу чи антибіотиків, що їх використовують у схемах антигелікобактерної терапії, то ризик зустрічі з резистентними до цих препаратів штамми доволі високий. У цьому разі перед призначенням лікування варто провести мікробіологічне дослідження на чутливість штамів до різних препаратів. Іншим варіантом ведення цих хворих є призначення їм таких схем, за якими не застосовували досі цих препаратів, чи призначити чотирикомпонентні схеми (квадротерапії), котрі забезпечують ерадикацію у 80—90% випадків, попри наявність резистентних штамів [26, 33].

Слід пам'ятати, що резистентність, виявлена у лабораторії *in vitro* (визначення мінімальної гальмівної концентрації), не завжди корелює з клінічними результатами [12, 43]. Тому ще одним важливим питанням є вивчення зв'язу ефективності лікування з резистентністю *H. pylori* до антибіотиків.

В Україні масштабних досліджень з визначення резистентності *H. pylori* до антибіотиків досі не проводили. Вперше дані про резистентність до антибіотиків штамів *H. pylori* в Україні наведено В.І. Вдовиченком і співавторами [10], які вказують, що поширення резистентних та слабкочутливих штамів до метронідазолу сягає 81,8%, до амоксициліну — 11,3%, а до кларитроміцину вона не зареєстрована. Поодинокі публікації інших авторів [16, 42] не дають уявлення про поширення резистентності в Україні загалом.

В.І. Вдовиченко і співавтори [11] вважають, що першим кроком у розв'язанні цієї проблеми повинно стати створення бактеріологічних лабораторій для отримання культури *H. pylori* щонайменше в 5 географічних регіонах України. Це дало б змогу вивчити поширення та динаміку резистентності до антибіотиків у конкретних регіонах України з метою вироблення рекомендацій щодо оптимальних режимів лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аруин Л.И. Роль *Helicobacter pylori* в формировании морфологического субстрата язвенной болезни: Материалы VIII тематической сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*.— Уфа, 1999.— С. 7—11.
2. Бабак М.О., Фадеев Г.Д. Порівняльна ефективність потрійних схем антигелікобактерної терапії у хворих з виразкою дванадцятипалої кишки, асоційованою з резистентними штамми *Helicobacter pylori* // Сучасна гастроентерол.— № 1 (17).— 2002.— С. 39—41.
3. Бабак М.О. Частота рецидивов дуоденальних язв, асоційованих з резистентними штамми *H. pylori* после эрадикационной терапии // Врачеб. практи.— 2002.— № 3.— С. 7—10.
4. Бабак О.Я. Противоязвенная терапия: новые препараты — новые возможности // Сучасна гастроентерол.— 2000.— № 1.— С. 29—30.
5. Бабак О.Я. Эффективность и безопасность препарата «Орнитат» в лечении пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori* // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 2, Т. 22.— С. 82—87.
6. Бодревич Б.Б. Про резистентність до антибіотиків штамів *Helicobacter pylori* в Україні // Гастроентерологія.— 2001.— Вип. 32.— С. 284—290.
7. Бодревич Б.Б. Регіональні та індивідуальні особливості вибору антигелікобактерної терапії хворих на виразкову хво-

рбу дванадцятипалої кишки: Автореф. дис. канд. мед. наук. Івано-Франківськ, 2003.

8. Василюк В.В. Сучасні принципи лікування виразкової хвороби: огляд літератури // Вісник наук. досл.— 1999.— № 1.— С. 23—25.

9. Василюк В.В. Ефективність комплексної терапії хворих на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки, асоційованої з *H. pylori*: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— 2003.— 23 с.

10. Вдовиченко В.І., Бодревич Б.Б. Регіональні та індивідуальні особливості вибору антигелікобактерної терапії // Сучасна гастроентерол.— 2001.— № 2.— С. 22—26.

11. Вдовиченко В.І., Бондаренко О.О., Вдовиченко А.В. та ін. Пептична виразка: нерозв'язані питання у 2000 році // Гастроентерол.— 2000.— Вип. 30.— С. 94—99.

12. Вдовиченко В.І., Данилейченко В.В., Бондаренко О.О. та ін. Лікування виразкової хвороби: досягнення і перспективи // Гастроентерологія.— Дніпропетровськ.— 2001.— Вип. 32.— С. 276—279.

13. Губергриц Н.Б., Прилуцкая О.А. Клинико-патогенетические особенности и лечение гатродуоденальной патологии, ассоциированной с различными штаммами *H. pylori* // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 1 (21).— С. 19—31.

14. Иванников И.О. Клиническое значение преодоления резистентности *Helicobacter pylori* к антибиотикам: Матер. VIII тематической сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*.— Уфа, 1999.— С. 13—16.

15. *Ивашкин В.Т., Исаков В.А.* Основные положения II Маастрихтского соглашения: какие рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, нужны в России? // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт.— 2001.— № 3.— С. 77—84.
16. *Калинин А.В.* Резистентность *H. pylori* к антибиотикам и пути её преодоления. Место де-нола в современных схемах эрадикационной терапии // Тер. арх.— 2001.— Т. 73, № 8.— С. 73.— 75.
17. *Кудрявцева Л.В., Исаков В.А., Иваников И.О. и др.* Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам: диагностика и значение для клинической практики // Кремлевская медицина.— 2000.— № 1.— С. 23—26.
18. *Мегро Ф.* Является ли проблемой резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт.— 1999.— Т. VIII, № 3.— С. 74—78.
19. *Орзиев З.М., Нурбаев Ф.Э., Рахимова Г.Ш.* Эффективность эрадикационной антихеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью ДПК при различном режиме приема препаратов // Клиническая медицина.— 2003.— № 6.— С. 48—49.
20. *Передерий В.Г., Клярицкая И.А., Передерий О.В.* Эффективность эрадикации *H. pylori* при тройной терапии пантопразолом, клацидом и амоксицилином // Укр. мед. часопис.— 2000.— № 2.— С. 30—32.
21. *Передерий В.Г., Ткач С.М., Марусанич Б.Н.* От Маастрихта 1-1996 до Маастрихта 3-2005: десятилетний путь революционных преобразований в лечении желудочно-кишечных заболеваний // Сучасна гастроентерол.— 2005.— Т. 26, № 6.— С. 4—9.
22. *Передерий В.Г., Ткач С.М., Швеиц О.В.* Современные представления о лечении язвенной болезни с точки зрения принципов доказательной медицины // Сучасна гастроентерол.— 2002.— № 3, Т. 9.— С. 18—21.
23. *Пономарева А.И.* Профиллактика рецидивов язвенной болезни ДПК с помощью метронидазола и лазеротерапии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Саратов, 1996.
24. *Тищенко В.В.* Удосконалення антихеликобактерної терапії у хворих на виразкову хворобу: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— К., 2003.— 18 с.
25. *Тутберидзе Н.Т.* Альтернативный вариант антихеликобактерной терапии при рецидивах язвенной болезни желудка и ДПК // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 6 (20)— С. 62—66.
26. *Тутберидзе Н.Т.* Оценка антихеликобактерной эффективности оригинальной схемы кватротерапии при рецидивирующей пептической язве желудка и ДПК // Сучасна гастроентерол.— 2005.— Т. 23, № 3.— С. 23—26.
27. *Чопей І.В., Панас С.В.* Антихеликобактерна терапія. Побічні дії та вибір оптимальних схем // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина».— 2000.— Вип. 11.— С. 203—208.
28. *Фадєєнко Г.Д.* Де-нол переборює резистентність *Helicobacter pylori* до антибактеріальних препаратів // Сучасна гастроентерол.— 2000.— № 1.— С. 31—34.
29. *Фадєєнко Г.Д.* Перспективні напрямки терапії інфекції *Helicobacter pylori* (огляд літератури) // Сучасна гастроентерол.— 2001.— № 1.— С. 11—14.
30. *Фадєєнко Г.Д.* Резистентність *Helicobacter pylori* к антихеликобактерной терапии: причины возникновения и возможные пути решения проблемы // Гастроэнтерология.— 2000.— Вип. 31.— С. 293—298.
31. *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.
32. Current Concepts in the Management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2-2000 Consensus Report.— 21—22 September 2000.— Rome (Italy).
33. *De Francesco V., Margiotta M., Zullo A. et al.* Primary clarithromycin resistance in Italy assessed on *Helicobacter pylori* DNA sequences by TaqMan real-time polymerase chain reaction // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2006.— Vol. 23, N 3.— P. 429—435.
34. *De Francesco V., Margiotta M., Zullo A. et al.* Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori* // Ann. Intern. Med.— 2006.— Vol. 144, N 2.— P. 94—100.
35. *Dore M.P., Leandro G., Realdi G. et al.* Effect of pretreatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of *Helicobacter pylori* therapy. A meta-analytical approach // Dig. Dic. Sci.— 2000.— Vol. 45.— P. 68—76.
36. *Ducons J.A., Santolaria S., Guirao R. et al.* Impact of clarithromycin resistance on the *Helicobacter pylori*: a prospective study of 1-week lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in active peptic ulcer // Aliment. Pharmacol. Ther.— 1999.— N 13.— P. 775—780.
37. *Dzierzanowska-Fangrat K., Rozynek E., Celinska-Cedro D. et al.* Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Poland: a multicentre study // Int J. Antimicrob. Agents.— 2005.— Vol. 26, N 3.— P. 230—234.
38. *Glupczynski Y., Megraud F., Lopez-Brea M., Andersen L.* European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* // European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.— 2001.— Vol. 20.— P. 820—823.
39. *Gomollon F., Silica B., Ducons J.A. et al.* Thyrd line treatment for *Helicobacter pylori*: a prospective, culture-guided study in peptic ulcer patients // Gut.— 2000.— Vol. 47, Supl. N 1.— 15/24.
40. *Graham D.Y.* Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: implications for therapy // Gastroenterology.— 1998.— Vol. 115.— P. 1272—1277.
41. *Houben M.H., Hensen E.F., Rauws E.A.J. et al.* Randomized trial of omeprazole and clarithromycin combined with either metronidazole or amoxicillin in patients with metronidazole-resistant or -susceptible *Helicobacter pylori* strains // Aliment. Pharmacol. Ther.— 1999.— Vol. 13.— P. 883—889.
42. *Janssen M.J., Schneeberger P.M., de Boer W.A. et al.* Low prevalence of metronidazole- and clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in the 's-Hertogenbosch region, 1998—2003 // J. Chemother.— 2005.— Vol. 17.— P. 270—276.
43. *Kang M.S., Park D.I., Yun J.W. et al.* Levofloxacin-Azithromycin combined triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication // Korean J. Gastroenterol.— 2006.— Vol. 47.— P. 30—36.
44. *Kim N.* The Effect of Antibiotic Resistance on the Eradication of *Helicobacter pylori* // Korean J. Gastroenterol.— 2006.— Vol. 47.— P. 82—86.
45. *Lai C.H., Kuo C.H., Chen P.Y. et al.* Association of antibiotic resistance and higher internalization activity in resistant *Helicobacter pylori* isolates // J. Antimicrob. Chemother.— 2006.— Vol. 57.— P. 466—471.
46. *Mendonca S., Ecclissato C.C., Sartori M.S. et al.* Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline and furazolidone in Brasil // *Helicobacter pylori*: Basic mechanisms to clinical cure 2000. Poster abstracts. Southampton Princess Hotel, Bermuda, March 26—29, 2000.— P. 39.
47. *Mohammadi M., Doroud D., Mohajerani N., Massarrat S.* *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Iran // World J. Gastroenterol.— 2005.— Vol. 11.— P. 6009—6013.
48. *Pellicano R., Palmas F., Ponzetto A. et al.* Decreasing eradication rate of *Helicobacter pylori* infection with metronidazole-based triple therapy. A randomised study // Minerva Gastroenterol. Dietol.— 2002.— Vol. 48, N 3.— P. 265—270.
49. *Realdi G., Dore M.P., Piana A. et al.* Pretreatment antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection: results of three randomized controlled studies // *Helicobacter*.— 1999.— Vol. 4.— P. 106—112.
50. *Wolle K., Nilius M., Leodolter A. et al.* Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to several antimicrobial agents in a region of Germany // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.— 1998.— 17 (7)— P. 519—521.
51. *Wong W.M., Gu Q., Chu K.M. et al.* Lansoprazole, levofloxacin and amoxicillin triple therapy vs. quadruple therapy as second-line treatment of resistant *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2006.— Vol. 23, N 3.— P. 421—427.
52. *Wong W.M., Gu Q., Wang W.H. et al.* Effects of primary metronidazole and clarithromycin resistance to *Helicobacter pylori* on omeprazole, metronidazole, and clarithromycin triple-therapy regimen in a region with high rates of metronidazole resistance // Clin. Infect Dis.— 2003.— Vol. 37.— P. 882—889.

**ДИНАМИКА РЕЗИСТЕНТНОСТИ ШТАММОВ HELICOBACTER PYLORI К АНТИБИОТИКАМ
И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ**

В.И. Вдовиченко, А.Л. Демидова

Данный литературный обзор посвящен исследованию динамики резистентности штаммов *Helicobacter pylori* к антибиотикам и эффективности лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

**THE DYNAMICS OF HELICOBACTER PYLORI STRAINS RESISTANCE TO ANTIBIOTICS
AND EFFICIENCY OF THE TREATMENT OF DUODENAL PEPTIC ULCER**

V.I. Vdovichenko, A.L. Demidova

This literature overview is devoted to the study of the dynamics of *Helicobacter pylori* strains resistance to antibiotics and efficiency of the treatment of duodenal peptic ulcer.