

Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* в Смоленске

Дехнич Н.Н.¹, Иванчик Н.В.¹, Козлов Р.С.¹, Алимов А.В.², Стешиц А.С.³, Кирсов П.П.⁴

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

² ОГБУЗ «Клиническая больница №1», Смоленск, Россия

³ ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», Смоленск, Россия

⁴ ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Наталья Николаевна Дехнич

Эл. почта: n.dekhnich@mail.ru

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, резистентность, кларитромицин, амоксициллин, метронидазол, левофлоксацин.

Цель. Изучить динамику резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину, амоксициллину, метронидазолу, левофлоксацину и тетрациклину у взрослых пациентов в Смоленской области за период с 2009 по 2017 гг.

Материалы и методы. Было обследовано 573 взрослых пациентов в 2015-2017 гг. и 210 пациентов в 2009-2010 гг. с положительным быстрым уреазным тестом, проходивших эзофагогастродуоденоскопию по поводу диспепсических жалоб. Определялась чувствительность выделенных штаммов *H. pylori* к кларитромицину, амоксициллину, метронидазолу, левофлоксацину и тетрациклину методом разведения в агаре.

Результаты. Было протестировано 143 штамма *H. pylori*, выделенных в 2015-2017 гг., и 133 штамма *H. pylori*, выделенных в 2009-2010 гг. Уровень резистентности штаммов *H. pylori*, выделенных в 2015-2017 гг., к кларитромицину составил 6,3%, амоксициллину – 1,4%, метронидазолу – 23,8%, левофлоксацину – 24,5%, тетрациклину – 0,7%. Уровень резистентности штаммов *H. pylori*, выделенных в 2009-2010 гг., к кларитромицину составил 5,3%, амоксициллину – 4,5%, метронидазолу – 3,8%, левофлоксацину – 8,3%, тетрациклину – 0%. При оценке динамики антибиотикорезистентности *H. pylori* в Смоленской области за последние 9 лет не выявлено значимого роста числа устойчивых штаммов к кларитромицину, амоксициллину и тетрациклину ($p > 0,05$), однако отмечен достоверный рост уровня резистентности *H. pylori* к метронидазолу и левофлоксацину ($p < 0,01$). При этом устойчивость *H. pylori* к метронидазолу не превысила критического значения в 40%.

Выводы. Распространенность резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу в Смоленской области остается низкой, поэтому стандартная тройная терапия рекомендуется как эмпирическая терапия инфекции *H. pylori* первой линии у взрослых. Предпочтение при выборе эмпирической терапии второй линии между квадротерапией с препаратом висмута и тройной терапией с левофлоксацином целесообразно отдавать квадротерапии с препаратом висмута из-за высокого уровня резистентности *H. pylori* к левофлоксацину.

Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Smolensk

Dekhnich N.N.¹, Ivanchik N.V.¹, Kozlov R.S.¹, Alimov A.V.², Steshits A.S.³, Kirsov P.P.⁴

¹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

² Clinical Hospital №1, Smolensk, Russia

³ Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk, Russia

⁴ Clinical Emergency Hospital, Smolensk, Russia

Contacts:

Natalia N. Dekhnich

E-mail: n.dekhnich@mail.ru

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

Objective. To study the antimicrobial resistance of *H. pylori* to clarithromycin, amoxicillin, metronidazole, levofloxacin, tetracycline in adult patients in the Smolensk region.

Materials and methods. Overall, 573 adult patients were included in 2015-2017 and 210 – in 2009-2010 with positive rapid urease test at the time of gastroscopy for dyspeptic complaints. Antimicrobial susceptibility testing of *H. pylori* isolates to clarithromycin, amoxicillin, metronidazole, levofloxacin and tetracycline was performed by the agar dilution method.

Results. 143 and 133 strains of *H. pylori* isolated in 2015-2017 and in 2009-2010 were tested. The rates of resistance of *H. pylori* strains in 2015-2017 were 6.3% for clarithromycin, 1.4% – for amoxicillin, 23.8% – for metronidazole, 24.5% – for levofloxacin, 0.7% – for tetracycline. In 2009-2010 the corresponding numbers were: 5.3% – for clarithromycin, 4.5% – for amoxicillin, 3.8% – for metronidazole, 8.3% – for levofloxacin, 0% – for tetracycline. When assessing the dynamics of antimicrobial resistance of *H. pylori* in the Smolensk region over the past 9 years, there has been no noticeable increase in the resistance to clarithromycin, amoxicillin and tetracycline ($p > 0.05$), with a significant increase in *H. pylori* resistance to metronidazole and levofloxacin ($p < 0.01$). The resistance of *H. pylori* to metronidazole did not exceed the critical value of 40%.

Conclusions. The prevalence of *H. pylori* resistance to clarithromycin and metronidazole in the Smolensk region was low throughout the study period, therefore standard triple therapy is recommended as a first line empirical therapy for *H. pylori* infection in adults. Preference in choosing a second-line empirical therapy between quadruple therapy with bismuth and triple therapy with levofloxacin should be stated in favor of quadruple therapy with bismuth because of the high rates of *H. pylori* resistance to levofloxacin.

Введение

H. pylori – микроаэрофильная грамотрицательная спиральная бактерия, которая находится в желудке человека в тесной связи с желудочным эпителием. *H. pylori* является одним из наиболее распространенных патогенов и колонизирует до 80% населения России [1]. Инфекция *H. pylori* вызывает хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, которое способствует развитию рака желудка. В 1994 г. *H. pylori* был объявлен ВОЗ канцерогеном класса I [2].

Доказано, что эрадикация инфекции *H. pylori* ликвидирует активное воспаление слизистой оболочки желудка, предупреждает развитие язвенной болезни, уменьшает риск развития предраковых изменений желудка и некардиального рака желудка [3-7]. Однако успешность эрадикационной терапии в последние годы значительно снижается в первую очередь за счет роста устойчивости *H. pylori* к антибиотикам [8, 9]. При этом антибиотикорезистентность варьирует в различных географических регионах. При низком уровне резистентности *H. pylori* к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину, в качестве эмпирической терапии первой линии рекомендуется стандартная тройная терапия, состоящая из ингибитора протонной помпы (ИПП), кларитромицина и амоксициллина (либо метронидазола) [10, 11]. В качестве эмпирической терапии второй линии – квадротерапия с препаратом висмута, состоящая из ИПП, висмута трикалия дицитрата, метронидазола и тетрациклина или тройная терапия с левофлоксацином, состоящая из ИПП, амоксициллина и левофлоксацина [10, 11]. Однако широкое использование макролидов и фторхинолонов [12, 13] во всем мире привело к широкомасштабному распространению устойчивости *H. pylori* к данным препаратам, что сопровождается снижением эффективности стандартной тройной терапии [14, 15] и тройной терапии с левофлоксацином [16-18]. В связи с этим в регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину перед назначением лечения рекомендовано определение чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам [10, 11]. Именно поэтому локальные данные по антибиотикорезистентности являются основой для определения стратегии ведения пациентов с инфекцией *H. pylori* и выбора эмпирической терапии первой и второй линии. При этом «золотым» стандартом определения чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам являются фенотипические методы определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) [19, 20].

Цель работы

Изучить динамику резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину, амоксициллину, метронидазолу, левофлоксацину и тетрациклину у взрослых пациентов в Смоленской области за период с 2009 по 2017 г.

Материалы и методы

В настоящее проспективное исследование было включено 573 амбулаторных и госпитализированных взрослых пациентов, проходивших эзофагогастродуоденоско-

пию по поводу диспепсических жалоб в 2015-2017 гг. в ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска, ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница» и ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Смоленска и 210 больных с аналогичными критериями включения, проходивших обследование в вышеуказанных лечебных учреждениях в 2009-2010 гг.

Материалом для исследования явились гастробиоптаты пациентов с положительным быстрым уреазным тестом по результатам Хелпил-теста (АМА, Санкт-Петербург). В ходе эндоскопического исследования, осуществлялось взятие двух биопсийных образцов из антрального отдела желудка и двух из тела желудка для бактериологического исследования. Транспортировка биоптатов осуществлялась в соответствии с рекомендациями по выделению, идентификации и определению чувствительности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам [21]. Четыре биоптата от каждого пациента немедленно помещались в транспортную среду. В 2015-2017 гг. в качестве транспортной среды использовался фосфатный буфер (Sigma, США). Время от взятия материала до доставки в микробиологическую лабораторию не превышало 6 ч. В исследовании 2009-2010 гг. для доставки образцов в течение 6-48 ч использовалась коммерческая транспортная среда Portagerm pylori (BioMerieux, Франция).

Перед посевом биопсийный материал гомогенизировался в пробирке эппендорф с 0,5 мл стерильного физиологического раствора при помощи стерильной микробиологической петли в течение 1 мин. Затем по две капли гомогенизированного раствора помещали на поверхности чашек с питательными средами: колумбийский кровяной агар (OXOID, Великобритания) с добавлением 5% бараньей крови и такую же среду с добавлением селективной добавки *H. pylori* (OXOID, Великобритания). Чашки с посевами помещались в анаэроб-контейнер, в котором с помощью прибора «Аноксомат» (Advanced Instruments, Великобритания) или с помощью коммерческих газогенерирующих пакетов «CampyGen» (OXOID, Великобритания) создавалась микроаэрофильная атмосфера (O₂ 11%, CO₂ 9%, N₂ 80%). Посевы инкубировались в термостате при температуре +35°C и влажности 95% до 5 суток. Первичный учет результатов посева проводился через 3 суток. В случае отсутствия признаков роста, инкубация продлялась до 10 суток. На 3-5 сутки *H. pylori* формировал мелкие, круглые, гладкие, прозрачные колонии диаметром 1-3 мм.

При получении роста колоний, по морфологии сходных с *H. pylori*, проводилась их идентификация с окраской мазка по Граму, биохимическими тестами (уреазный, каталазный, оксидазный), профилированием рибосомальных белков с использованием метода MALDI-TOF Biotyper (Bruker Daltonics, Германия), амплификацией нуклеиновых кислот с применением полимеразной цепной реакции в режиме реального времени «АмплиСенс® *Helicobacter pylori* – FL».

Хранение штаммов осуществлялось в пробирках с триптиказо-соевым бульоном (BioMerieux, Франция) с добавлением 30% стерильного глицерина (Sigma, США) при температуре -70°C.

Определение чувствительности. В соответствии с ре-

комендациями по выделению, идентификации и определению чувствительности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам [21], исследование чувствительности с определением МПК проводили методом последовательных разведений в катион-сбалансированном агаре Мюллера-Хинтона (OXOID, Великобритания) с добавлением 5% бараньей крови. Для приготовления инокулята использовали 72-х часовую культуру *H. pylori*, разведенную в 3-5 мл стерильного физиологического раствора до достижения плотности, эквивалентной стандарту мутности 2 по McFarland (DEN-1 McFarland Densitometr, BIOSAN, Латвия) с непосредственной инокуляцией чашек с последовательными разведениями антимикробных препаратов с помощью Multipoint Inoculator (Mast Diagnostics, Великобритания). Инкубация чашек проводилась 72 часа в микроаэрофильных условиях при температуре +35°C. Определялась чувствительность *H. pylori* к кларитромицину, амоксициллину, метронидазолу, левофлоксацину и тетрациклину. При тестировании использовали двойные серийные разведения химически чистых субстанций антибиотиков.

Данные были введены в электронную базу данных Microsoft SQL Server 2012 с использованием самостоятельно разработанной программы Mlab (НИИИХ, Смоленск). Агрегация и подготовка данных производилась средствами языка структурированных запросов T-SQL, а также программой MlabReporter (НИИИХ, Смоленск). Статистический анализ проводился с помощью языка T-SQL и программного пакета RStudio v. 1.1.353 for Windows (RStudio Inc., США), R v. 3.4.1.

Результаты

Общие и демографические данные. В исследование в 2015-2017 гг. было включено 573 взрослых пациента от 17 до 87 лет, среди которых было 323 женщины (56,4%) и 250 мужчин (43,6%). Средний возраст пациентов составил $54,64 \pm 16,52$ лет. Соотношение мужчины/женщины было 1:1,29. Средний возраст женщин – $56,89 \pm 15,97$ лет, мужчин – $51,75 \pm 16,78$ лет.

В исследование 2009-2010 гг. было включено 210 пациентов, среди которых было 133 женщины (63,3%) и 77 мужчин (36,7%). Средний возраст пациентов составил $49 \pm 16,03$ лет. Соотношение мужчины/женщины было 1:1,7. Средний возраст женщин – $51 \pm 16,20$ лет, мужчин – $47 \pm 16,28$ лет.

Характеристика нозологических форм. В исследование в 2015-2017 гг. были включены пациенты с различными заболеваниями, ассоциированными с инфекцией *H. pylori*. Наиболее частой нозологической формой по результатам эндоскопического исследования явился поверхностный гастрит – 57,6% больных (n=330). Эрозивный гастрит был установлен у 30,4% пациентов (n=174), гиперпластический гастрит – у 15% (n=86), атрофический гастрит – у 8,2% (n=47), язва 12-перстной кишки – у 8,2% (n=47), язва желудка – у 2,3% (n=13) больных. Сопутствующий бульбит был выявлен у 9,4% (n=54) пациентов, рефлюкс-гастрит – у 1,6% (n=9), полипы желудка – у 1,6% (n=9), геморрагический гастрит – у 1,4% (n=8) больных.

В исследовании 2009-2010 гг. поверхностный гастрит по результатам эзофагогастроуденоскопии

установлен у 48,5% (n=102) больных, эрозивный гастрит – у 20,9% (n=44), язва 12-перстной кишки – у 15,2% (n=32), атрофический гастрит – у 10% (n=21), гиперпластический гастрит – у 3,8% (n=8), язва желудка – у 1,4% (n=3) пациентов.

Частота выделения *H. pylori*. *H. pylori* был выделен у 30% (n=173) включенных в исследование пациентов в 2015-2017 гг. и у 64% (n=135) пациентов в 2009-2010 гг.

При этом *H. pylori* в 2015-2017 гг. был культивирован у 47,4% (n=82) пациентов с поверхностным гастритом, у 29% (n=50) больных с эрозивным гастритом, у 11% (n=19) – с язвой 12-перстной кишки, у 6,9% (n=12) – с гиперпластическим гастритом, у 4% (n=7) – с атрофическим гастритом, у 1,8% (n=3) пациентов с язвой желудка.

В 2009-2010 гг. *H. pylori* при посеве был выделен у 49,6% (n=67) и 21,5% (n=29) пациентов с поверхностным и эрозивным гастритом соответственно, у 16,3% (n=22) пациентов с язвой 12-перстной кишки, у 7,4% (n=10) – с атрофическим гастритом, у 3% (n=4) – с гиперпластическим гастритом, у 2,2% (n=3) – с язвой желудка.

Результаты определения чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам. Общее число протестированных штаммов *H. pylori* составило 276. Было протестировано 143 штамма *H. pylori*, выделенных в 2015-2017 гг. (30 штаммов погибли при хранении) и 133 штамма *H. pylori*, выделенных в 2009-2010 гг. (2 штамма погибли при хранении). Интерпретация результатов определения чувствительности осуществлялась с использованием рекомендаций EUCAST (v 8.0) 2018 г. (Таблица 1) [22].

Уровень резистентности штаммов *H. pylori*, выделенных в 2015-2017 гг., к кларитромицину составил 6,3% (9/143), амоксициллину – 1,4% (2/143), метронидазолу – 23,8% (34/143), левофлоксацину – 24,5% (35/143), тетрациклину – 0,7% (1/143) (Таблица 2). Среди 143 штаммов *H. pylori*, выделенных в 2015-2017 гг., к одному антимикробному препарату были устойчивы 35% (50/143) изолятов, к двум – 7% (10/143) штаммов. Двойная антибиотикорезистентность *H. pylori* была зарегистрирована к левофлоксацину и метронидазолу у 4,2% (6/143) штаммов, к кларитромицину и метронидазолу – у 1,4% (2/143), к кларитромицину и левофлоксацину – у 0,7% (1/143), к метронидазолу и тетрациклину – у 0,7% (1/143) штам-

Таблица 1. Критерии оценки чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам

Антибиотики	МПК, мг/л	
	Чувствительный*, ≤	Резистентный*, >
Кларитромицин	0,25	0,5
Амоксициллин	0,125	0,125
Метронидазол	8,0	8,0
Левофлоксацин	1,0	1,0
Тетрациклин	1,0	1,0

* Данные критерии не являются клиническими, а представляют собой эпидемиологические пограничные значения, разделяющие штаммы с природной чувствительностью и штаммы со сниженной чувствительностью.

мов. Комбинированная резистентность к трем антибиотикам (кларитромицину, левофлоксацину и метронидазолу) была отмечена у 2% (3/143) изолятов *H. pylori*, выделенных в 2015-2017 гг.

Частота резистентности штаммов *H. pylori*, выделенных в 2009-2010 гг., к кларитромицину составила 5,3% (7/133), амоксициллину – 4,5% (6/133), метронидазолу – 3,8% (5/133), левофлоксацину – 8,3% (11/133). Не было выявлено штаммов, устойчивых к тетрациклину (Таблица 3). Среди 133 штаммов *H. pylori*, выделенных в 2009-2010 гг., к одному антимикробному препарату были устойчивы 12,8% (17/133) изолятов, к двум антимикробным препаратам – 4,5% (6/133) штаммов. Уровень двойной резистентности одновременно к кларитромицину и метронидазолу составил 2,3% (3/133), к амоксициллину и левофлоксацину – 1,5% (2/133), к кларитромицину и левофлоксацину – 0,8% (1/133). Не было выявлено *H. pylori*, резистентных к трем и более антибиотикам.

Резистентность *H. pylori* к кларитромицину. Уровень нечувствительности *H. pylori* к кларитромицину (умеренно резистентные и резистентные изоляты) в 2015-2017 гг. составил 6,3% (МПК₅₀=0,015 мг/л, МПК₉₀=0,125 мг/л), в 2009-2010 гг. – 5,3% (МПК₅₀=0,015 мг/л, МПК₉₀=0,06 мг/л) (Таблица 2-3, Рисунок 1).

Резистентность *H. pylori* к амоксициллину. Резистентность *H. pylori* к амоксициллину в 2015-2017 гг. была на уровне 1,4% (МПК₅₀=0,03 мг/л, МПК₉₀=0,06 мг/л), в 2009-2010 гг. – 4,5% (МПК₅₀=0,03 мг/л, МПК₉₀=0,125 мг/л) (Таблица 2-3, Рисунок 1).

Резистентность *H. pylori* к метронидазолу. Уровень резистентности *H. pylori* к метронидазолу в 2015-2017 гг. составил 23,8% (МПК₅₀=2 мг/л, МПК₉₀=64 мг/л), в 2009-2010 гг. – 3,8% (МПК₅₀=0,06 мг/л, МПК₉₀=0,25 мг/л) (Таблица 2-3, Рисунок 1).

Резистентность *H. pylori* к левофлоксацину. Частота резистентности *H. pylori* к левофлоксацину в 2015-2017 гг. составила 24,5% (МПК₅₀=0,5 мг/л, МПК₉₀=4 мг/л), в 2009-2010 гг. – 8,3% (МПК₅₀=0,5 мг/л, МПК₉₀=1 мг/л) (Таблица 2-3, Рисунок 1).

Резистентность *H. pylori* к тетрациклину. Резистентность *H. pylori* к тетрациклину в 2015-2017 гг. была на уровне 0,7% (МПК₅₀=0,06 мг/л, МПК₉₀=0,5 мг/л). В 2009-2010 гг. не было выявлено устойчивых штаммов *H. pylori* к тетрациклину (МПК₅₀=0,125 мг/л, МПК₉₀=0,25 мг/л) (Таблица 2-3, Рисунок 1).

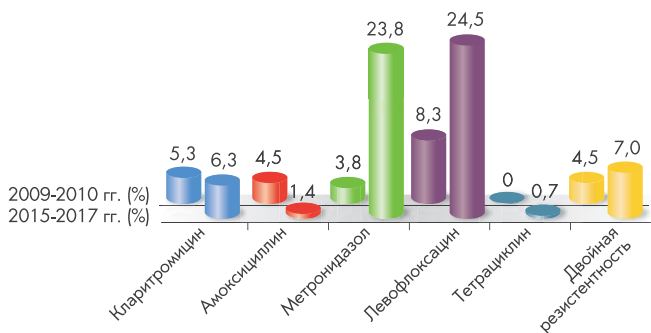


Рисунок 1. Уровень устойчивости (умеренно резистентные и резистентные изоляты) штаммов *H. pylori* в Смоленской области в 2015-2017 гг. в сравнении с 2009-2010 гг.

Обсуждение

При выборе схем эмпирической терапии инфекции *H. pylori* у взрослых пациентов в соответствии с рекомендациями Маастрихт V следует полагаться на локальные данные по антибиотикорезистентности *H. pylori*. В регионах с низкой устойчивостью *H. pylori* к кларитромицину (<15%) и метронидазолу (<40%) обосновано применение стандартной тройной терапии в качестве эмпирической терапии первой линии [10, 11]. В регионах с высоким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину (>15%) назначение стандартной тройной терапии возможно после определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам [10]. В таком регионе выбор эмпирической терапии зависит от уровня двойной устойчивости *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу и уровня резистентности *H. pylori* к метронидазолу. В регионах с низкой частотой двойной устойчивости *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу (<15%) в качестве эмпирической терапии первой линии рекомендуется квадротерапия с препаратом висмута (ИПП + висмута трикалия дицитрат + тетрациклин + метронидазол) или сочетанная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксициллин + метронидазол/тинидазол). В регионах с высокой частотой встречаемости двойной устойчивости *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу (>15%) квадротерапия с препаратом висмута является предпочтительной [10]. При выборе эмпирической терапии второй линии следует принимать во внимание уровень устойчивости *H. pylori* к левофлоксацину. Если этот показатель превышает 10%, то следует воздержаться от использования тройной терапии с левофлоксацином [10, 16]. В этом случае квадротерапия с препаратом висмута является терапией выбора [10].

Согласно результатам настоящего исследования, в Смоленской области в 2015-2017 гг. сохраняется низкий уровень резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину (6,3%), амоксициллину (1,4%) и тетрациклину (0,7%). При анализе динамики устойчивости *H. pylori* к кларитромицину, амоксициллину и тетрациклину в Смоленской области роста числа устойчивых штаммов не выявлено по сравнению с 2009-2010 гг. ($p > 0,05$) (Таблица 4). В 2015-2017 гг. отмечен высокий уровень резистентности *H. pylori* к левофлоксацину (24,5%). Установлен достоверный рост уровня устойчивости *H. pylori* к метронидазолу и левофлоксацину за последние 9 лет ($p < 0,01$) (Таблица 4). При этом число штаммов *H. pylori*, резистентных к метронидазолу, не превысило критического значения (40%) и составило 23,8%.

Особого внимания заслуживает интерпретация результатов определения чувствительности штаммов *H. pylori* к амоксициллину. В ранее опубликованных результатах исследования было указано на отсутствие резистентности к данному антибиотику у штаммов *H. pylori*, выделенных в 2009-2010 гг. у пациентов г. Смоленска [23]. Связано это было с тем, что в виду отсутствия критериев EUCAST, оценка полученных результатов основывалась на критериях, предложенных Британским обществом по антимикробной химиотерапии (BSAC, 2009 г.), согласно которым резистентными считались штаммы с МПК амоксициллина >1 мг/л [24]. Соответственно, при использовании имеющих в то время критериев, все штаммы *H. pylori*, вы-

Таблица 2. Результаты определения чувствительности к антимикробным препаратам штаммов *H. pylori* (n=143), выделенных в 2015-2017 гг.

Антибиотики	Распределение значений МПК (мг/л) антибиотика с указанием количества и % штаммов <i>H. pylori</i>																МПК, мг/л			Штаммов по категориям*		
	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	50%	90%	Р	УР	Ч		
Кларитромицин	97 (67,8%)	10 (7%)	12 (8,4%)	10 (7%)	5 (3,5%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)	3 (2,1%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)	256	0,015	0,125	7 (4,9%)	2 (1,4%)	134 (93,71%)		
Амоксициллин	68 (47,6%)	37 (25,9%)	30 (21%)	6 (4,2%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)	256	0,03	0,06	2 (1,4%)	2 (1,4%)	141 (98,6%)		
Метронидазол	8 (5,6%)	7 (4,9%)	25 (17,5%)	18 (12,6%)	7 (5%)	20 (14%)	15 (10,5%)	9 (6,3%)	3 (2%)	13 (9%)	12 (8,4%)	5 (3,5%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	256	2	64	34 (23,8%)	2 (1,4%)	109 (76,3%)		
Левифлоксацин	9 (6,3%)	26 (18,2%)	23 (16%)	46 (32,2%)	4 (2,8%)	3 (2,1%)	32 (22,4%)	32 (22,4%)	32 (22,4%)	32 (22,4%)	32 (22,4%)	32 (22,4%)	32 (22,4%)	32 (22,4%)	256	0,5	4	35 (24,5%)	4 (2,8%)	108 (75,5%)		
Тетрациклин	76 (53%)	30 (21%)	19 (13,3%)	13 (9%)	4 (2,8%)	4 (2,8%)	4 (2,8%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	256	0,06	0,5	1 (0,7%)	1 (0,7%)	142 (99,3%)		

* Ч – чувствительность, УР – умеренная резистентность, Р – резистентность.

Таблица 3. Результаты определения чувствительности к антимикробным препаратам штаммов *H. pylori* (n=133), выделенных в 2009-2010 гг.

Антибиотики	Распределение значений МПК (мг/л) антибиотика с указанием количества и % штаммов <i>H. pylori</i>																МПК, мг/л			Штаммов по категориям*		
	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	50%	90%	Р	УР	Ч		
Кларитромицин	101 (76%)	15 (11,3%)	7 (5,3%)	3 (2,3%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	256	0,015	0,06	7 (5,3%)	2 (1,4%)	126 (94,7%)		
Амоксициллин	34 (25,6%)	51 (38,3%)	28 (21%)	14 (10,5%)	4 (3%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	256	0,03	0,125	6 (4,5%)	2 (1,4%)	127 (95,5%)		
Метронидазол	113 (85%)	4 (3%)	9 (6,8%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	256	0,06	0,25	5 (3,8%)	1 (0,7%)	128 (96,2%)		
Левифлоксацин	12 (9%)	20 (15%)	34 (25,6%)	45 (33,8%)	11 (8,3%)	2 (1,5%)	9 (6,8%)	9 (6,8%)	9 (6,8%)	9 (6,8%)	9 (6,8%)	9 (6,8%)	9 (6,8%)	9 (6,8%)	256	0,5	1	11 (8,3%)	1 (0,7%)	122 (91,7%)		
Тетрациклин	45 (33,8%)	62 (46,6%)	23 (17,3%)	3 (2,3%)	3 (2,3%)	3 (2,3%)	3 (2,3%)	3 (2,3%)	3 (2,3%)	3 (2,3%)	3 (2,3%)	3 (2,3%)	3 (2,3%)	3 (2,3%)	256	0,125	0,25	0	0	133 (100%)		

* Ч – чувствительность, УР – умеренная резистентность, Р – резистентность.

Таблица 4. Сравнение уровня резистентности к антимикробным препаратам штаммов *H. pylori*, выделенных в 2015-2017 гг. и в 2009-2010 гг.

Антибиотики	Уровень резистентности штаммов <i>H. pylori</i>		
	2015-2017 гг.	2009-2010 гг.	p
Кларитромицин	6,3% (9/143)	5,3% (7/133)	>0,05
Амоксициллин	1,4% (2/143)	4,5% (6/133)	>0,05
Метронидазол	23,8% (34/143)	3,8% (5/133)	<0,01
Левифлоксацин	24,5% (35/143)	8,3% (11/133)	<0,01
Тетрациклин	0,7% (1/143)	0	>0,05

деленные в 2009-2010 гг., были отнесены к категории чувствительных к амоксициллину (Таблица 3). В последующем исследовании в качестве критериев интерпретации результатов использовались рекомендации Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST, 2018 г.) [22], согласно которым резистентными считаются штаммы с МПК амоксициллина >0,125 мг/л. В итоге пересмотра чувствительности штаммов *H. pylori*, выделенных в 2009-2010 гг. с использованием более современных рекомендаций, уровень устойчивости к амоксициллину составил 4,5%.

При сравнении полученных результатов с ограниченными данными антибиотикорезистентности других регионов России отмечаются межрегиональные и динамические различия по чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам. Ограниченность данных связана с недоступностью фенотипических методов диагностики антибиотикорезистентности *H. pylori* в большинстве регионов России. При этом имеющиеся литературные данные не всегда сопоставимы, так как получены разными методами, не только фенотипическими, но и молекулярно-генетическими. Так, например, сравнение результатов, полученных при использовании диско-диффузионного метода, с референтным методом разведений невозможно из-за отсутствия в настоящее время критериев интерпретации для диско-диффузионного метода. Тем не менее, считаем целесообразным привести имеющиеся данные по РФ. Низкие уровни резистентности к кларитромицину и метронидазолу были получены в республике Татарстан с использованием диско-диффузионного метода – уровень устойчивости *H. pylori* к кларитромицину в 2008 г. и 2013 г. составил 5,3% и 8,4%, к метронидазолу – 30,3% и 24,6%, соответственно [25]. Существенные динамические отличия от ситуации в Смоленской области были отмечены в Санкт-Петербурге. Так, в 2012 г. уровень резистентности к кларитромицину составлял 7,7%, метронидазолу – 69,2%, левифлоксацину – 42,3% [26]. В другом исследовании (использовался метод разведения в агаре), проведенном в Санкт-Петербурге, уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину в 2014 г. составил 25%, к метронидазолу и левифлоксацину – 42,5% и 27,1%, соответственно. При этом двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу составила 4,4%, к кларитромицину и амоксициллину – 6,3%, к левифлоксацину и метронидазолу – 8,3%. Полирезистентными (устойчивыми к трем и более препаратам) были 11% штаммов [27].

В различных странах также определяется существенная географическая неоднородность распространенности антибиотикорезистентности *H. pylori*. Так, в Германии

Таблица 5. Уровень антибиотикорезистентности *H. pylori* в различных странах

Страна	Уровень антибиотикорезистентности <i>H. pylori</i> , %			
	Кларитромицин	Метронидазол	Левифлоксацин/ципрофлоксацин	Двойная/полирезистентность
Германия, 2014 г.	10,1		9,6	
Исландия, 2017 г.	9	1	4	
Франция, 2014 г.	22,2	45,9	15,4	
Бельгия, 2009-2010 гг.	13,3	26,1	23,9	3,9/1,7
Италия, 2016 г.	72,4	34,7	42,9	
Болгария, 2016 г.	28,1	33,8	19,4	
Япония, 2013-2014 гг.	38,5	3		
США, 2009-2013 гг.	16,4	20,3	31,3	5

в 2014 г. резистентными к кларитромицину были 10,1% штаммов *H. pylori* [28], в Исландии – 9% [29], в Бельгии – 13,3% [30]. При этом уровень устойчивости к левифлоксацину в Германии и Исландии оказался существенно ниже, чем в нашем исследовании и составил 9,6% и 4% [28, 29]. В то время как в Болгарии, Бельгии и Италии этот показатель превысил критический 10% уровень (19,4%, 23,9% и 42,9% соответственно) [30-32]. При анализе уровней резистентности в других странах обращает на себя внимание высокая частота распространенность устойчивости *H. pylori* к кларитромицину. Так, в США в 2009-2013 гг. этот показатель составил 16,4% [33], во Франции в 2014 г. – 22,2% [34], в Болгарии в 2015 г. – 28,1% [31], в Японии в 2013-2014 гг. – 38,5% [35], в Италии в 2016 г. – 72,44% [32]. Относительно невысокий уровень резистентности к метронидазолу, сравнимый с показателями в нашем исследовании зарегистрирован в США, Бельгии, Болгарии и Италии – 20,3%, 26,1%, 33,8% и 34,7%, соответственно [30-33]. В Японии и Исландии этот показатель оказался существенно ниже и составил 3% и 1% соответственно (Таблица 5).

Приведенные данные демонстрируют необходимость проведения постоянного мониторингового контроля за чувствительностью *H. pylori* с использованием рекомендуемых референтных фенотипических методов. Еще необходимо отметить что именно локальная картина чувствительности *H. pylori* оказывает определяющее влияние на стратегию ведения пациентов с *H. pylori* инфекцией и выбор эмпирической терапии в регионе.

Заключение

Распространенность резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу в Смоленской области остается низкой, поэтому стандартная тройная терапия по-прежнему рекомендуется как эмпирическая терапия инфекции *H. pylori* первой линии у взрослых.

Предпочтение при выборе эмпирической терапии второй линии между квадротерапией с препаратом висмута и тройной терапией с левифлоксацином целесообразно отдавать в пользу квадротерапии с препаратом висмута из-за высокого уровня резистентности *H. pylori* к левифлоксацину.

Литература

- Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Mainstream and innovations. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2017;27(4):4-21. Russian. (Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и соав. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: Мейнстрим и новации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(4):4-21.).
- Bouvard V., Baan R., Straif K., et al. A Review of Human Carcinogens – Part B: Biological Agents. Lancet Oncol. 2009;10:321-322.
- Mabe K., Takahashi M., Oizumi H., et al. Does *Helicobacter pylori* eradication therapy for peptic ulcer prevent gastric cancer? World J Gastroenterol. 2009;15:4290-4297.
- Lee Y.C., Chiang T.H., Chou C.K., et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: A systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2016;150:1113-1124.
- Ma J.L., Zhang L., Brown L.M., et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. J Natl Cancer Inst. 2012;104:488-492.
- Ohkusa T., Fujiki K., Takashimizu I., et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. Ann Intern Med. 2001;134:380-386.
- Wang J., Xu L., Shi R., et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: A meta-analysis. Digestion. 2011;83:253-260.
- McMahon B.J., Hennessy T.W., Bensler J.M., et al. The relationship among previous antimicrobial use, antimicrobial resistance, and treatment outcomes for *Helicobacter pylori* infections. Ann Intern Med. 2003;139:463-469.
- Fischbach L., Evans E.L. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26:343-357.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – Maastricht V/Florence consensus report. Gut. 2017;66(1):6-30.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut. 2012;61:646-664.
- Megraud F., Coenen S., Versporten A., et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut. 2013;62:34-42.
- Lim S.G., Park R.W., Shin S.J., et al. The relationship between the failure to eradicate *Helicobacter pylori* and previous antibiotics use. Dig Liver Dis. 2016;48:385-390.
- Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. Gut. 2010;59(8):1143-1153.
- Asaka M., Kato M., Takahashi S., et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. Helicobacter. 2010;15:1-20.
- Chen P.Y., Wu M.S., Chen C.Y., et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of levofloxacin triple therapy as the first- or second-line treatments of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther. 2016;44(5):427-437.
- Hsu P.I., Wu D.C., Chen A., et al. Quadruple rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after two treatment failures. Eur J Clin Invest. 2008;38:404-409.
- Nishizawa T., Suzuki H., Hibi T. Quinolone-based third-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. J Clin Biochem Nutr. 2009;44:119-124.
- Grignon B., Tankovic J., Mégraud F., et al. Validation of diffusion methods for macrolide susceptibility testing of *Helicobacter pylori*. Microb Drug Resist. 2002;8:61-66.
- Glupczynski Y., Broutet N., Cantagrel A., et al. Comparison of the E-test and agar dilution method for antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002;21:549-552.
- Kozlov R.S., Ivanchik N.V., Dekhnich N.N. Recommendations for the isolation, identification and sensitivity of *Helicobacter pylori* to antibacterial drugs. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2014;16(3):181-185. Russian. (Козлов Р.С., Иванчик Н.В., Дехнич Н.Н. Рекомендации по выделению, идентификации и определению чувствительности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2014;16(3):181-185.).
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0, 2018. Available at: www.eucast.org.
- Dekhnich N.N., Kostyakova E.A., Punin A.A., et al. Antibiotic-resistance of *H. pylori*: results of microbiologic regional investigation. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2011;21(2):37-42. Russian. (Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А. и соавт. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011;21(2):37-42.).
- BSAC Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing. Version 8, 2009. Available at: bsac.org.uk.
- Pozdeev O.K., Morozova L.G., Pozdeeva A.O., et al. Primary antimicrobial resistance among *Helicobacter pylori* isolated in the republic of Tatarstan in the 2008-2013. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2016;18(2):146-151. Russian. (Поздеев О.К., Морозова Л.Г., Поздеева А.О. и соавт. Мониторинг первичной антибиотикорезистентности штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных в республике Татарстан в 2008-2013 гг. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016;18(2):146-151.).
- Sablin O.A., Mihaylov N.V., Yurin M.V., et al. *Helicobacter pylori* primary resistance to antibiotics in St. Petersburg. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2012;(8):18-23. Russian. (Саблин О.А., Михайлов Н.В., Юрин М.В. и соавт. Первичная резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам в Санкт-Петербурге. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012;(8):18-23.).
- Simanenkov V.I., Zakharova N.V., Zhebrun A.B., et al. Resistance of *Helicobacter pylori* to antimicrobial preparations by the results of bacteriologic testing. Lechashnij vrach. 2015;(4):91-95. Russian. (Симаненков В.И., Захарова Н.В., Жебрун А.Б. и соавт. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования. Лечащий врач. 2015;(4):91-95.).
- Blumel B., Goelz H., Eisele B. Primary resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin, levofloxacin and tetracycline in Germany. Helicobacter. 2016;21(Suppl. 1):83.
- Gunnarsdottir A.I., Gudjonsson H., Hardardottir H., et al. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in Iceland. Infect Dis (Lond). 2017;49(9):647-654.
- Vekens K., Vandebosch S., De Bel A., et al. Primary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Belgium. Acta Clin Belg. 2013;68(3):183-187.
- Boyanova L., Gergova G., Evstatiev I., et al. *Helicobacter pylori* resistance to six antibiotics by two breakpoint systems and resistance evolution in Bulgaria. Infect Dis (Lond). 2016;48(1):56-62.
- Di Giulio M., Di Campli E., Di Bartolomeo S., et al. *In vitro* antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* to nine antibiotics currently used in Central Italy. Scan J Gastroenterol. 2016;51(3):263-269.
- Shiota S., Reddy R., Alsarraj A., et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* among male United States veterans. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13:1616-1624.
- Megraud F., Ducournau A., Bénéjat E., et al. Surveillance of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in France in 2014. Helicobacter. 2016;21(Suppl. 1):110.
- Hashinaga M., Okimoto T., Kodama M., et al. Drug resistance in Japan; the present status of *Helicobacter pylori*; the totaled results of the resistant strain survey in 2013 and 2014. Jpn J Helicobacter Res. 2016;17:45-49.