

Чувствительность штаммов *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам в г. Смоленске в 2015 – 2016 гг.

Н.Н. Дехнич¹, Н.В. Иванчик², Р.С. Козлов², А.В. Алимов³, А.В. Лукьянова³,
О.А. Нагаева³, А.С. Стешиц⁴, П.Г. Брук⁴

¹Кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Смоленск, Российская Федерация

²Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Смоленск, Российская Федерация

³ОГБУЗ «Клиническая больница № 1», г. Смоленск, Российская Федерация

⁴ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», г. Смоленск, Российская Федерация

Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates in Smolensk in 2015–2016

N.N. Dekhnich¹, N.V. Ivanchik², R.S. Kozlov², A.V. Alimov³, A.V. Lukyanova³, O.A. Nagaeva³,
A.S. Steshits⁴, P.G. Bruk⁴

¹Chair of faculty therapy, Federal state educational government financed institution higher education «Smolensk State Medical University», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Smolensk, the Russian Federation

²Institution of Antimicrobial Chemotherapy, Federal state educational government financed institution higher education «Smolensk State Medical University», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Smolensk, the Russian Federation

³«Clinical Hospital № 1», Smolensk, the Russian Federation

⁴«Smolensk Regional Clinical Hospital», Smolensk, the Russian Federation

Дехнич Наталья Николаевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Контактная информация: n.dekhnich@mail.ru; 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.

Dekhnich Natalya N — PhD, assistant professor, chair of faculty therapy, Federal state educational government financed institution higher education «Smolensk State Medical University». Contact information: n.dekhnich@mail.ru; 214019, Smolensk, Krupskaya street, 28.

Иванчик Натали Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Контактная информация: natali.ivanchik@antibiotic.ru; 214019, г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46а.

Козлов Роман Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Контактная информация: roman.kozlov@antibiotic.ru; 214019, г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46а.

Алимов Александр Викторович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска. Контактная информация: alek-alimov@yandex.ru; 214018, г. Смоленск, ул. Фрунзе, д. 40.

Лукьянова Анжела Васильевна — врач-эндоскопист отделения эндоскопии ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска. Контактная информация: 214018, г. Смоленск, ул. Фрунзе, д. 40.

Нагаева Ольга Александровна — врач-эндоскопист отделения эндоскопии ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска. Контактная информация: 214018, г. Смоленск, ул. Фрунзе, д. 40.

Стешиц Андрей Степанович — заведующий отделением эндоскопии ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». Контактная информация: 214019, г. Смоленск, пр. Гагарина, д. 27.

Брук Павел Григорьевич — врач-эндоскопист отделения эндоскопии ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». Контактная информация: 214019, г. Смоленск, пр. Гагарина, д. 27.

Поступила: 17.08.2016 / Received: 17.08.2016

Цель исследования. Определить чувствительность к антимикробным препаратам штаммов *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), выделенных от пациентов с инфекцией, обусловленной *H. pylori*, в 2015–2016 гг. в г. Смоленске.

Материал и методы. В исследование были включены 248 взрослых пациентов, у которых получен положительный быстрый уреазный тест при выполнении эзофагогастродуоденоскопии в связи с жалобами на проявления диспепсии. Определялась чувствительность выделенных штаммов *H. pylori* к кларитромицину, амоксициллину, метронидазолу, левофлоксацину, рифампицину и тетрациклину с использованием метода разведения в агаре.

Результаты. *H. pylori* выделен у 33% ($n=82$) пациентов (24 штамма погибли при хранении). Частота резистентности протестированных штаммов *H. pylori* к кларитромицину составила 3,5% (2/58), к амоксициллину — 3,5% (2/58), к метронидазолу — 10,3% (6/58), к левофлоксацину — 27,6% (16/58), к рифампицину — 8,6% (5/58). Штаммы *H. pylori*, резистентные к тетрациклину, не выявлены. Из 58 штаммов *H. pylori* к одному антимикробному препарату были устойчивы 29% (17/58), к двум — 12,1% (7/58). Комбинированная резистентность *H. pylori* к левофлоксацину и метронидазолу зарегистрирована у 3,5% (2/58) штаммов, к левофлоксацину и рифампицину — у 5,2% (3/58), к метронидазолу и рифампицину — у 3,5% (2/58) штаммов.

Выводы. Смоленск можно отнести к регионам с низкой резистентностью к кларитромицину, поэтому стандартную тройную терапию на основе кларитромицина рекомендуют в качестве эмпирической эрадикационной терапии *H. pylori*-инфекции первой линии. Целесообразность использования левофлоксацина в составе тройной терапии второй линии сомнительна в связи со сравнительно высоким уровнем резистентности *H. pylori* к препарату. От применения рифабутин в составе терапии резерва следует воздержаться ввиду относительно высокого уровня устойчивости *H. pylori* к рифамицинам.

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

Aim of investigation. To determine antimicrobial susceptibility of *H. pylori* in Smolensk in 2015–2016.

Material and methods. Overall 248 adult patients with positive rapid urease test at the time of gastroscopy were included in the study. Antimicrobial susceptibility testing of *H. pylori* isolates to clarithromycin, amoxicillin, metronidazole, levofloxacin, rifampicin, tetracycline was performed by the agar dilution method.

Results. *H. pylori* was isolated in 33% ($n=82$) of patients (24 isolates were nonviable after freezing). The rates of resistance among tested isolates of *H. pylori* were: 3,5% (2/58) for clarithromycin, 3,5% (2/58) for amoxicillin, 10,3% (6/58) for metronidazole, 27,6% (16/58) for levofloxacin, 8,6% (5/58) for rifampicin. No isolates showed resistance to tetracycline. Among 58 *H. pylori* isolates 29% (17 isolates) were resistant to one antimicrobial agent, 12,1% (7 isolates) were resistant to two antimicrobial agents. Associated resistance was observed for levofloxacin and metronidazole 3,5% (2 isolates), levofloxacin and rifampicin 5,2% (3 isolates), metronidazole and rifampicin 3,5% (2 isolates).

Conclusions. Smolensk is the area of low clarithromycin resistance. So, clarithromycin-containing regimens are recommended for first-line empirical eradication therapy. Use of levofloxacin is questionable in relation to high levels of resistance *H. pylori* to levofloxacin. Use of rifabutin is questionable in relation to relatively high *H. pylori* rifampicin resistance rate.

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

Для цитирования: Дехнич Н. Н., Иванчик Н. В., Козлов Р. С., Алимов А. В., Лукьянова А. В., Нагаева О. А., Стешиц А. С., Брук П. Г. Чувствительность штаммов *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам в г. Смоленске в 2015–2016 гг. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):24–31
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-24-31

For citation: Dekhnich N.N., Ivanchik N.V., Kozlov R.S., Alimov A.V., Lukyanova A.V., Nagaeva O.A., Steshits A.S., Bruk P.G. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates in Smolensk in 2015–2016. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(6):24–31 (In Russ.)
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-24-31

Введение

Проблема антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в настоящее время широко обсуждается международным медицинским сообществом. Основной причиной неудач в лечении инфекции, вызванной *H. pylori*, является увеличение числа штаммов *H. pylori*, устойчивых к основным компонентам антигеликобак-

терной терапии, прежде всего к кларитромицину. При этом частота распространения резистентных штаммов *H. pylori* варьирует в различных странах и регионах. Уровень встречаемости штаммов *H. pylori*, устойчивых к антибактериальным препаратам, определяет выбор эмпирических схем эрадикации, что подчеркивается в Маастрихтском консенсусе V. В регионах с низкой устойчивостью *H. pylori* к кларитромицину (менее 15%) обосо-

ванно применение стандартной тройной терапии первой линии, включающей *ингибитор протонной помпы* (ИПП), кларитромицин, амоксициллин или метронидазол. В регионах с высоким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину (более 15%) в качестве эмпирической терапии первой линии рекомендуется квадротерапия с препаратом висмута (ИПП–висмута трикалия дицитрат–тетрациклин–метронидазол) или без препарата висмута (ИПП–кларитромицин–амоксициллин–метронидазол/тинидазол). При этом в регионах с высокой частотой двойной устойчивости *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу (более 15%) квадротерапия с препаратом висмута является предпочтительной [1, 2]. Таким образом, локальные данные об антибиотикорезистентности являются основой для выбора эмпирической терапии *H. pylori*-инфекции в конкретном регионе.

Стандартный метод определения чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам – выявление фенотипической устойчивости *H. pylori* микробиологическим методом с исследованием биоптатов слизистой оболочки желудка. Использование молекулярно-генетических методов диагностики с целью выделения мутаций, связанных с антибиотикорезистентностью, возможно в случае недоступности микробиологических методов исследования. Однако существуют ограничения для применения молекулярно-генетических методов диагностики ввиду отсутствия данных о конкретных генетических механизмах формирования резистентности к некоторым антибактериальным препаратам или связи резистентности с различными механизмами и мутациями в разных генах, влияющими на фенотипическую устойчивость [3].

За последние годы в мире появилось значительное число исследовательских центров, в которых осуществляют мониторинг резистентности *H. pylori* в том или ином регионе. Опубликованные EUCAST (Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам) критерии оценки чувствительности *H. pylori* позволяют единообразно интерпретировать результаты микробиологических исследований, полученные исследователями в разных странах. Суммируя результаты 87 исследований, проведенных за последние 6 лет в Азии, Африке, Америке и Европе, Reza Ghotaslou и соавт. [4] в 2015 г. опубликовали данные о чувствительности 52 008 штаммов *H. pylori* к антимикробным препаратам. Согласно этим данным, в мире средний уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину составил 19,74%, к метронидазолу – 47,22%, к амоксициллину – 14,67%, к тетрациклину – 11,7%, к левофлоксацину – 18,94%, к рифампицину – 6,75%.

Наиболее высокая частота выявления штаммов *H. pylori*, устойчивых к кларитромицину, отмече-

на в Северной Америке (30,8%), наименее высокая – в Африке (5,46%), в европейских странах этот показатель в среднем составил 22,11%, причем в Европе наблюдалась положительная динамика в виде снижения уровня резистентности *H. pylori* к кларитромицину с 36,65% в 2009 г. до 24,38% в 2014 г., в то время как в Азии наблюдалась обратная тенденция: зафиксировано увеличение числа штаммов *H. pylori*, устойчивых к кларитромицину, с 15,28% в 2009 г. до 32,46% в 2014 г. [4]. Самый низкий уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину был выявлен в Норвегии (5,9%) и Малайзии (2,4%), а регионами с высоким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину стали Испания (32,01%), Португалия (42,35%), Китай (46,54%) и Индия (58,8%). Резистентность *H. pylori* к метронидазолу чаще всего регистрировали в Африке (75,02%), наиболее редко – в Северной Америке (30,5%) и Европе (31,19%). Максимальное число штаммов, устойчивых к амоксициллину, было выявлено в Африке (40,87%), минимальное – в Европе (0,35%) и Южной Америке (2%). Штаммы *H. pylori*, устойчивые к тетрациклину, не обнаружены в Северной и Южной Америке, в Европе зарегистрировано лишь 1,15% резистентных штаммов, в то время как в Африке этот показатель составил 50%.

Резистентность *H. pylori* к левофлоксацину в мире оказалась относительно низкой (18,94%), при этом максимальное число штаммов, устойчивых к левофлоксацину, зарегистрировано в Азии (25,28%) и Южной Америке (21,23%). В Японии уровень резистентности *H. pylori* к левофлоксацину составил 57%, в Северной Корее – 24,5%. Самый низкий уровень резистентности *H. pylori* к левофлоксацину зарегистрирован в Европе (14,19%) и Африке (15%). Тем не менее в общем отмечена тенденция к увеличению уровня резистентности *H. pylori* к левофлоксацину с 4,25% в 2009 г. до 17,55% в 2014 г., что обусловлено увеличением частоты использования фторхинолонов в лечении инфекций мочевыводящих путей [4]. Несмотря на то что рифабутин является резервным препаратом, отмечается увеличение числа штаммов *H. pylori*, устойчивых к рифамицинам, особенно в регионах, где рифампицин часто назначают больным туберкулезом легких [5]. Согласно результатам исследования, проведенного Reza Ghotaslou и соавт. [4], самый высокий уровень резистентности *H. pylori* к рифабутину зарегистрирован в Азии (12,45%), а самый низкий – в Европе (1%).

Данные об антибиотикорезистентности *H. pylori* в России несколько ограничены. Результаты микробиологических исследований, проведенных в некоторых регионах, свидетельствуют о высокой чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам, прежде всего к кларитромицину. Так,

в Смоленске в 2009–2010 гг. частота выявления резистентности *H. pylori* к макролидам составила 7,6%, к метронидазолу — 3,8%, к левофлоксацину — 8,3%. Штаммы *H. pylori*, устойчивые к амоксициллину и тетрациклину, не выявлены [6]. В Республике Татарстан количество устойчивых к кларитромицину штаммов, выделенных от пациентов с гастритом, в 2008 и 2013 гг. составило 3,8 и 4,7% соответственно. Среди изолятов *H. pylori*, выделенных от больных с язвенной болезнью, устойчивыми к кларитромицину в 2008 и 2013 гг. были 5,3 и 8,4% соответственно, к метронидазолу — 30,3 и 24,6% [7].

В Санкт-Петербурге в 2012 г. уровень резистентности к кларитромицину составлял 7,7%, к метронидазолу — 69,2%, левофлоксацину — 42,3%, к амоксициллину — 0% [8]. По данным других исследователей, уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину и амоксициллину в Санкт-Петербурге в 2014 г. вырос и составил 25 и 6,3% соответственно, в то время как к метронидазолу и левофлоксацину снизился до 42,5 и 27,1% [9].

Приведенные данные демонстрируют межрегиональные и динамические различия в чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам, что обуславливает необходимость проведения постоянного мониторингового контроля за чувствительностью *H. pylori* и выявления локальной картины антибиотикорезистентности возбудителя, которая оказывает влияние на выбор эмпирической терапии инфекции, вызванной *H. pylori*.

Материал и методы исследования

В настоящее проспективное исследование были включены 248 амбулаторных и госпитализированных взрослых пациентов с жалобами на диспепсию, у которых получены положительные результаты быстрого уреазного теста при проведении эзофагогастроуденоскопии.

Материалом для исследования послужили гастробиоптаты пациентов с положительным быстрым уреазным тестом с использованием жел-пил-теста (АМА, Санкт-Петербург). В ходе эндоскопического исследования осуществляли забор двух биопсийных образцов из антрального отдела желудка и двух из тела желудка для бактериологического исследования.

Четыре биоптата от каждого пациента немедленно помещали в транспортную среду, в качестве которой использовали фосфатный буфер («Sigma», США). Период времени от забора материала до доставки его в микробиологическую лабораторию не превышал 6 ч.

Перед посевом биопсийный материал гомогенизировали в пробирке эпендорф с 0,5 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида с помощью стерильной микробиологической петли

в течение 1 мин. Затем по две капли гомогенизированного раствора помещали на поверхности чашек с питательными средами: колумбийским кровяным агаром (OXOID, Великобритания), в который была добавлена 5% баранья кровь, и такой же средой с селективной добавкой *H. pylori* (OXOID, Великобритания). Чашки с посевами немедленно помещали в анаэроб-контейнер, в котором с помощью прибора «Аноксомат» («Advanced Instruments», Великобритания) или коммерческих газогенерирующих пакетов «CampyGen» (OXOID, Великобритания) создавали микроаэрофильную атмосферу (O₂ 11%, CO₂ 9%, N₂ 80%).

Посевы инкубировали в термостате при температуре 35 °С и влажности 95% до 5 сут. Учет результатов посева проводили через 3 сут. В случае отсутствия признаков роста инкубацию продолжали до 10 сут. На 3–5-е сутки *H. pylori* формировал мелкие круглые гладкие прозрачные колонии диаметром 1–3 мм.

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

Штаммы хранили в пробирках с триптиказо-соевым бульоном («BioMerieux», Франция), в который был добавлен 30% стерильный глицерин («Sigma», США), при температуре –70 °С.

Определение чувствительности

В соответствии с рекомендациями Института по клиническому и лабораторному стандартам США (CLSI) исследование чувствительности *H. pylori* с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК) проводили методом разведения в катионсбалансированном агаре Мюллера–Хинтон (OXOID, Великобритания), в который добавляли 5% баранью кровь. Для приготовления инокулюма использовали двухдневную культуру *H. pylori*, разведенную 3–5 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида 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). Инкубацию чашек проводили в течение 72 ч в микроаэрофильных условиях при температуре +35 °С. Определяли чувствительность *H. pylori* к кларитромицину, амоксициллину, метронидазолу, левофлоксацину, рифампицину и тетрациклину. При тестировании использовали двойные

Таблица 1

Критерии оценки чувствительности штаммов *H. pylori* к антимикробным препаратам

Препарат	МПК, мг/л	
	чувствительный штамм ¹ , ≤	резистентный штамм ¹ , >
Амоксициллин	0,125	0,125
Кларитромицин	0,25	0,5
Левифлоксацин	1,0	1,0
Тетрациклин	1,0	1,0
Метронидазол	8,0	8,0
Рифампицин	1,0	1,0

¹ Данные критерии не являются клиническими, а представляют собой эпидемиологические пограничные значения, разделяющие штаммы с природной чувствительностью и штаммы со сниженной чувствительностью.

серийные разведения химически чистых субстанций антибиотиков. Для контроля адекватности разведений антимикробных препаратов был использован *S. pneumoniae* ATCC49619.

Данные были введены в электронную базу данных Microsoft SQL Server 2012. Агрегацию и подготовку данных производили средствами языка структурированных запросов T-SQL. Статистический анализ выполняли с помощью T-SQL и программного пакета RStudio v. 0.98.1103 for Windows (RStudio Inc., USA), R v. 3.1.3.

Результаты исследования и их обсуждение

Общие и демографические данные

В исследование были включены 248 пациентов в возрасте от 17 до 86 лет (средний возраст $52,66 \pm 16,61$ года, средний возраст мужчин $50,36 \pm 16,88$ года, женщин $54,78 \pm 16,14$ года), среди которых 119 (48%) мужчин и 129 (52%) женщин (соотношение мужчины/женщины 1:1,08).

Характеристика нозологических форм

У пациентов, включенных в исследование, имелись различные заболевания, ассоциированные с *H. pylori*-инфекцией. Согласно результатам эндоскопического исследования, наиболее часто выявляемой нозологической формой был хронический поверхностный гастрит — у 57,3% ($n=142$) больных. Эрозивный гастрит был диагностирован у 26,2% ($n=65$) пациентов, гиперпластический гастрит — у 7,3% ($n=18$), атрофический гастрит — у 2,8% ($n=7$), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки — у 2,8% ($n=7$), рефлюкс-гастрит — у 2,4% ($n=6$), геморрагический гастрит — у 0,8% ($n=2$), язвенная болезнь желудка — у 0,4% ($n=1$) пациентов.

Частота выделения *H. pylori*

Частота выделения *H. pylori* микробиологическим способом составила 33% (82 штамма), при этом рост колоний *H. pylori* отмечен у 56,1% ($n=46$) пациентов с хроническим поверхностным гастритом, у 26,8% ($n=22$) с эрозивным гастритом, у 8,5% ($n=7$) с гиперпластическим гастритом, у 3,7% ($n=3$) с атрофическим гастритом, у 3,7% ($n=3$) с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и у 1,2% ($n=1$) пациентов с рефлюкс-гастритом.

Результаты определения чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам

Общее число протестированных штаммов *H. pylori* для определения чувствительности к антимикробным препаратам составило 58 (24 штамма *H. pylori* погибли при хранении). Интерпретацию результатов определения чувствительности осуществляли с использованием рекомендаций EUCAST (v 6.0) [10] (табл. 1).

Из 58 протестированных штаммов *H. pylori* 24 (41%) штамма были резистентны к одному или двум антимикробным препаратам. К одному антимикробному препарату были устойчивы 29% (17/58) изолятов, к двум препаратам — 12% (7/58) штаммов. Комбинированная резистентность *H. pylori* к левофлоксацину и метронидазолу была выявлена у 3,5% (2/58) штаммов, к левофлоксацину и рифампицину — у 5,2% (3/58), к метронидазолу и рифампицину — у 3,5% (2/58) штаммов (рис. 1).

Резистентность *H. pylori* к амоксициллину

Резистентность *H. pylori* к амоксициллину составила 3,5% ($n=2$) (табл. 2, 3). МПК₅₀=0,015 мг/л, МПК₉₀=0,125 мг/л.

Резистентность *H. pylori* к кларитромицину

Согласно полученным данным, частота резистентности *H. pylori* к кларитромици-

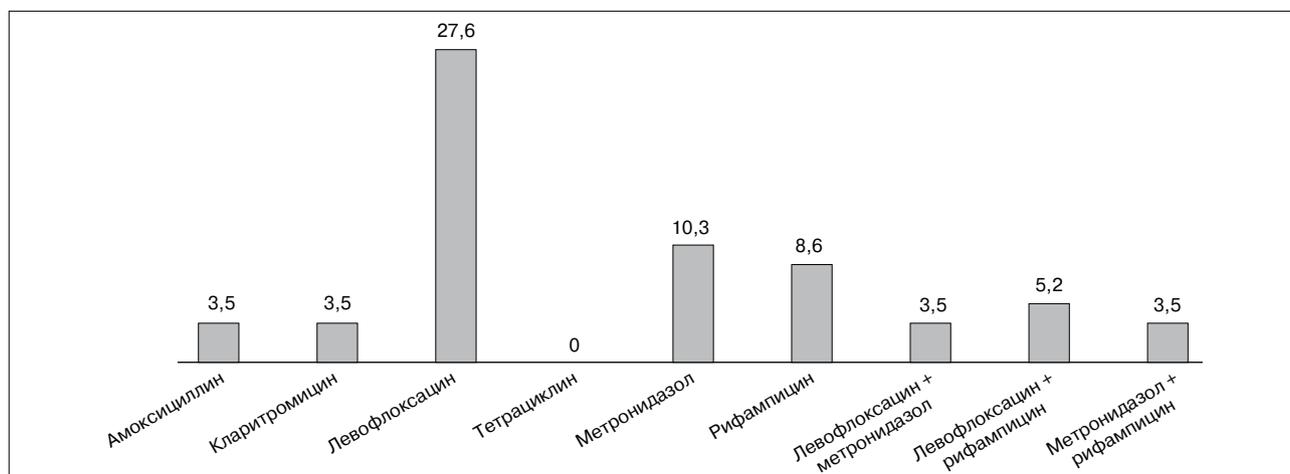


Рис. 1. Уровень антибиотикорезистентности штаммов *H. pylori* в г. Смоленске в 2015–2016 гг., %
 Fig. 1. Rates of antimicrobial resistance in *H. pylori* in Smolensk, 2015–2016, %

Таблица 2

Распределение МПК протестированных штаммов *H. pylori* к антимикробным препаратам

Препарат	МПК, мг/л														
	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256
Амоксициллин	30	16	5	5	2										
Кларитромицин	48	7		1		1			1						
Левифлоксацин			8	19	5	7	3	1	15						
Тетрациклин			25	8	15	8	2								
Метронидазол			8	6	13	6		4	10	5			4	1	1
Рифампицин	16	3	5	15	7	6	1	2	1	2					

Таблица 3

Результаты оценки чувствительности штаммов *H. pylori* к антимикробным препаратам

Препарат	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Ч		УР		Р	
			<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
			Амоксициллин	0,015	0,125	56	96,5	—
Кларитромицин	0,015	0,03	56	96,5	1	1,7	1	1,7
Левифлоксацин	0,25	4	42	72,4	—	—	16	27,6
Тетрациклин	0,125	0,5	58	100	—	—	0	0
Метронидазол	0,5	64	52	89,7	—	—	6	10,3
Рифампицин	0,125	2	53	91,4	—	—	5	8,6

Примечание. Ч — чувствительные штаммы, УР — умеренно резистентные, Р — резистентные.

ну составила 3,5% ($n=2$). МПК₅₀=0,015 мг/л, МПК₉₀=0,03 мг/л.

Резистентность *H. pylori* к левифлоксацину

Частота резистентности *H. pylori* к левифлоксацину составила 27,6% ($n=16$). МПК₅₀=0,25 мг/л, МПК₉₀=4 мг/л.

Резистентность *H. pylori* к тетрациклину

Устойчивые к тетрациклину штаммы *H. pylori* не выявлены. МПК₅₀ и МПК₉₀ составили 0,125 и 0,5 мг/л соответственно.

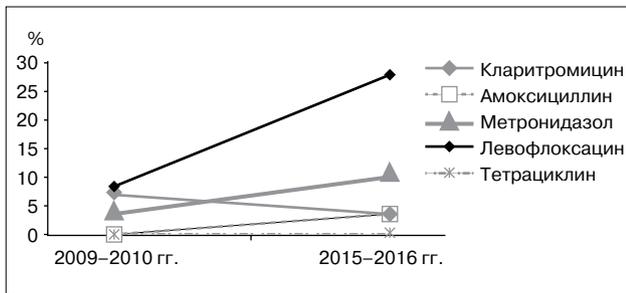


Рис. 2. Динамика антибиотикорезистентности штаммов *H. pylori* в г. Смоленске за период с 2009–2010 по 2015–2016 гг.

Fig. 2. Dynamics of antimicrobial resistance of *H. pylori* in 2015-2016 vs. 2009-2010

Резистентность *H. pylori* к метронидазолу

Резистентность *H. pylori* к метронидазолу составила 10,3% ($n=6$). МПК₅₀=0,5 мг/л, МПК₉₀=64 мг/л.

Резистентность *H. pylori* к рифампицину

Резистентность *H. pylori* к рифампицину выявлена у 8,6% ($n=5$) штаммов. МПК₅₀=0,125 мг/л, МПК₉₀=2 мг/л.

Таким образом, *in vitro* установлен низкий уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину (3,5%), амоксициллину (3,5%) и метронидазолу (10,3%). Устойчивые к тетрациклину штаммы не выявлены. Отмечен сравнительно высокий уровень резистентности *H. pylori* к левофлоксацину (27,6%). Зарегистрирован относительно высокий

уровень устойчивости *H. pylori* к рифампицину (8,6%), причем все штаммы демонстрировали комбинированную резистентность к левофлоксацину или метронидазолу. Выявленная частота встречаемости штаммов, резистентных к левофлоксацину и рифампицину, превышала средний уровень устойчивости *H. pylori* к данным препаратам в мире.

При анализе динамики резистентности *H. pylori* в г. Смоленске за последние 6 лет было отмечено снижение уровня резистентности к кларитромицину с 7,6% в 2009–2010 гг. до 3,5% в 2015–2016 гг., повышение уровня резистентности к амоксициллину с 0 до 3,5% и метронидазолу с 3,8 до 10,3%, значительное повышение уровня резистентности к левофлоксацину с 8,3 до 27,6% (рис. 2). За последние 6 лет не были выявлены штаммы *H. pylori*, устойчивые к тетрациклину.

Выводы

Смоленск можно отнести к региону с низкой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину, поэтому стандартную тройную терапию на основе кларитромицина рекомендуют в качестве эмпирической эрадикационной терапии *H. pylori*-инфекции первой линии. Целесообразность использования левофлоксацина в составе тройной терапии второй линии сомнительна в связи со сравнительно высоким уровнем резистентности *H. pylori* к препарату. От применения рифабутин в составе терапии резерва следует воздержаться ввиду относительно высокого уровня устойчивости *H. pylori* к рифамицинам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection - Maastricht V / Florence consensus report. Gut Online. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288.
2. Дехнич Н.Н., Захарова Н.В., Кузьмин-Крутецкий М.И. и др. Резолюция экспертного совещания «Тактика ведения пациента с инфекцией *Helicobacter pylori*. От простого к сложному». Клинический микробиол антимикроб химиотер 2014; 16(3):176-80 [Dekhnich N.N., Zakharova N.V., Kuzmin-Krutetsky M.I. et al. Resolution of the expert meeting on «Management of infection *Helicobacter pylori*. From the simple to the complex». Clin Microbial Antimicrob Chemother 2014; 16(3):176-80].
3. Лопухов Л.В., Эйдельштейн М.В. Полимеразная цепная реакция в клинической микробиологической диагностике. Клинический микробиол антимикроб химиотер 2000; 2(3):96-106 [Lopukhov L.V., Edelstein M.V. Polymerase chain reaction in diagnostic clinical microbiology. Clin Microbial Antimicrob Chemother 2000; 2(3):96-106].
4. Reza Ghotaslou, Hamed Ebrahimzadeh Leylabadlo, Yalda Mohammadzadeh Asl Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A recent literature review. World J Methodol 2015; 5(3):164-74.
5. Nishizawa T., Suzuki H., Matsuzaki J., Muraoka H., Tsugawa H., Hirata K., Hibi T. *Helicobacter pylori* resistance to rifabutin in the last 7 years. Antimicrobial Agents and Chemother 2011; 55(11):5374-5.
6. Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А., Алимов А.В., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 21(2):37-42 [Dekhnich N.N., Kostyakova E.A., Punin A.A., Alimov A.V., Ivanchik N.V., Kozlov R.S. Antibiotic resistance of *H. pylori*: results of microbiologic regional investigation. Ros J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2011; 21(2):37-42].
7. Поздеев О.К., Морозова Л.Г., Поздеева А.О., Валеева Ю.В., Гуляев П.Е. Мониторинг первичной анти-

- биотикорезистентности штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных в Республике Татарстан в 2008-2013 гг. Клин микробиол антимикроб химиотер 2016; (2):146-51 [Pozdeev O.K., Morozova L.G., Pozdeeva A.O., Valeeva Yu.V., Gulyaev P.E. Primary antimicrobial resistance among *Helicobacter pylori* isolated in the Republic of Tatarstan in the 2008-2013. Clin Microbial Antimicrob Chemother 2016; (2):146-51].
8. Саблин О.А., Михайлов Н.В., Юрин М.В., Ильчишина Т.А., Кондрашин А.С., Кобиашвили М.Г., Михайлова И.А., Сварваль А.В., Жибрун А.Б. Первичная резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам в Санкт-Петербурге. Экспер и клин фармакол 2012; (8):18-23 [Sablin O.A., Mihaylov N.V., Yurin M.V., Ilichishina T.A., Kondrashin A.S., Kobiashvili M.G., Mihaylova I.A., Svarval A.V., Zhibrun A.B. *Helicobacter pylori* primary resistance to antibiotics in st Petersburg. Exper Clin Pharmacol 2012; (8):18-23].
 9. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Жебрун А.Б., Сварваль А.В., Савилова И.В., Ферман Р.С. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования. Лечащий врач 2015; (4):91-5 [Simanenkov V.I., Zakharova N.V., Zhebrun A.B., Svarval A.V., Savilova I.V., Ferman R.S. Resistance of *Helicobacter pylori* to antimicrobial preparations by the results of bacteriologic testing. Lechaschy vrach 2015; (4):91-5].
 10. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. 2016; Version 6.0. Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_6.0_Breakpoint_table.pdf