

УДК 616.12–009.72:616.33/34–002

## ОЦЕНКА АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ *HELICOBACTER PYLORI* У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Приходько М. Н., Приходько Л. О., Колеватых Е. П., Иконников С. В., Симонова Ж. Г.  
ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России

### ASSESSMENT OF THE ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF *HELICOBACTER PYLORI* IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA WITH CONCOMITANT GASTRODUODENAL PATHOLOGY

Prikhodko M. N., Prikhodko L. O., Kolevatykh E. P., Ikonnikov S. V., Simonov Zh. G.  
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kirov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Для цитирования:** Приходько М. Н., Приходько Л. О., Колеватых Е. П., Иконников С. В., Симонова Ж. Г. Оценка антибиотикочувствительности *Helicobacter pylori* у больных стабильной стенокардией с сопутствующей гастродуоденальной патологией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;151(3): 34–40.

**For citation:** Prikhodko M. N., Prikhodko L. O., Kolevatykh E. P., Ikonnikov S. V., Simonov Zh. G. Assessment of the antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in patients with stable angina with concomitant gastroduodenal pathology. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;151(3): 34–40.

**Приходько  
Максим Николаевич**  
Prikhodko Maksim N.  
pm.150291@yandex.ru

**Приходько М. Н.** — ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, кафедра госпитальной терапии, аспирант  
**Приходько Л. О.** — ФГБОУ ВО Вятская ГСХА, кафедра диагностики, терапии, морфологии и фармакологии, аспирант  
**Колеватых Е. П.** — ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии, доцент, к.м.н.  
**Иконников С. В.** — врач-эндоскопист КОГБУЗ Кировская областная клиническая больница  
**Симонова Ж. Г.** — ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, кафедра госпитальной терапии, профессор, д.м.н.  
Prikhodko M. N. — FSBEI HE Kirov SMU MOH Russia, Department of Advanced Therapy, Post-graduate  
Prikhodko L. O. — FSBEI HE Vatskay SMA, Department of Diagnostics, Therapies, Morphology and Pharmacology, Post-graduate  
Ikonnikov S. V. — Kirov regional Teaching Hospital, Doctor endoscopist  
Kolevatykh E. P. — FSBEI HE Kirov SMU MOH Russia, Head of the Department of Microbiology and Virology, associate professor  
Simonova Z. G. — FSBEI HE Kirov SMU MOH Russia, Department of Advanced Therapy, Professor, MD

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить антибиотикочувствительность штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных от больных стабильной стенокардией с сопутствующей гастродуоденальной патологией, методом бактериологического тестирования.

**Материал и методы.** Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе в исследование последовательно были включены 46 больных стабильной стенокардией с сочетанием *H. pylori* — ассоциированной гастродуоденальной патологии. Во время проведения эндоскопического исследования методом эзофагогастродуоденоскопии был осуществлен забор гастробиоптатов для микробиологического исследования. Методом бактериологического тестирования определялась чувствительность анализируемых изолятов штаммов *H. pylori* к антимикробным препаратам (in vitro). На втором этапе больным (n=46) на фоне базисной терапии была проведена эрадикационная терапия: в I группе (n=25) с учетом антибиотикочувствительности *H. pylori*, во II группе (n=21) без учета антибиотикочувствительности. После проведения эрадикации у всех больных (n=46) был осуществлен контроль эффективности терапии методом ИФА (определение антигена *H. pylori* в стуле).

**Результаты.** На первом этапе у 45,7% больных была обнаружена резистентность штаммов *H. pylori* к метронидазолу, у 4,4% больных — к левофлоксацину. К препаратам стандартной тройной линии эрадикации резистентности штаммов бактерии не было установлено. Умеренная и высокая чувствительность изолятов *H. pylori* к кларитромицину была выявлена у 56,5% и 39,1% больных, соответственно. Умеренная и высокая чувствительность к амоксициллину установлена у 73,9% и 8,7% больных. На втором этапе исследования установлено, что эффективность эрадикации, в целом, составила 86,9%, при этом в I группе — 96%, во II группе — 76,2%.

**Выводы.** У 45,7% больных стабильной стенокардией с сопутствующей гастродуоденальной патологией выявлена резистентность штаммов *H. pylori* к метронидазолу. Использование бактериологического метода определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам, позволяет повысить эффективность проводимой эрадикационной терапии.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, антибиотикочувствительность, эрадикационная терапия, стабильная стенокардия, гастродуоденальная патология

## Summary

**Aim.** To assess the antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with stable angina with concomitant gastroduodenal pathology, by bacteriological testing.

**Material and methods.** The study was conducted in two stages. At the first stage, 46 patients with stable angina with a combination of *H. pylori*-associated gastroduodenal pathology were consistently included in the study. During the endoscopic examination by esophagogastroduodenoscopy, a gastro-biopsy specimen was sampled for microbiological examination. The sensitivity of the analyzed isolates of *H. pylori* strains to antimicrobial agents (in vitro) was determined by bacteriological testing. In the second stage, patients (n = 46) underwent eradication therapy against the background of basic therapy: in group I (n = 25), taking into account the antibiotic susceptibility of *H. pylori*, in group II (n = 21) without antibiotic sensitivity. After eradication in all patients (n = 46), the effectiveness of therapy was tested by ELISA (determination of *H. pylori* antigen in the stool).

**Results.** In the first stage, resistance of *H. pylori* strains to metronidazole was found in 45.7% of patients, and levofloxacin in 4.4% of patients. The drugs of the standard triple line eradication resistance of strains of bacteria has not been established. Moderate and high sensitivity of *H. pylori* isolates to clarithromycin was detected in 56.5% and 39.1% of patients, respectively. Moderate and high sensitivity to amoxicillin was established in 73.9% and 8.7% of patients. At the second stage of the study, it was found that the effectiveness of eradication was 86.9% overall, while in the I group — 96%, in the II group — 76.2%.

**Conclusions.** In 45.7% of patients with stable angina with concomitant gastroduodenal pathology, the resistance of *H. pylori* strains to metronidazole was revealed. The use of a bacteriological method for determining the sensitivity of *H. pylori* to antibiotics, makes it possible to improve the effectiveness of eradication therapy.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, antibiotic sensitivity, eradication therapy, stable angina, gastroduodenal pathology.

## Введение

Гастродуоденальная патология (ГДП) имеет широкую распространенность среди населения России. Распространенность заболеваний органов пищеварения, без учета инфицированности *Helicobacter pylori*, составила 11882,2 случаев заболевания на 100000 населения (Росстат 2015 г.). Впервые установленный диагноз имели 3656,9 человек, из них язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки была выявлена у 895,0 человек на 100000 населения, причем впервые установленный диагноз язвенной болезни – у 79,4 человек. На современном этапе весьма распространенным оказалось сочетание гастродуоденальной и кардиоваскулярной патологий. Коморбидность ишемической болезни сердца (ИБС) с заболеваниями гастродуоденальной зоны приводит к более неблагоприятному течению кардиоваскулярного заболевания, что проявляется более высоким функциональным классом стабильной стенокардии, развитием постинфарктного кардиосклероза, и, в итоге, ухудшением прогноза и, соответственно, качества жизни больных [1]. Основной причиной хронического гастрита, язвенной болезни, как известно, является *Helicobacter pylori*. Данная бактерия выявляется у 95% больных язвенной болезнью ДПК, у 70–80% больных язвенной болезнью желудка, у 50% больных с неязвенной диспепсией [2]. Эрадикационная терапия *H. pylori* лежит в основе не только лечения патологии гастродуоденальной зоны, но и профилактики рака желудка [3]. Основным фактором, определяющим эффективность эрадикации, является резистентность данной бактерии к антибактериальным препаратам, входящим в схемы эрадикационной терапии [4]. Причем, при резистентности к кларитромицину выше 15–20% стартовая антихеликобактерная

терапия не обеспечивает приемлемого уровня эрадикации 85–90% [4]. Согласно имеющимся на сегодня данным, в США резистентность к кларитромицину колеблется от 10,6 до 25%, в Европе от 1,7 до 23,4% [5, 6]. В России эпидемиологическое исследование резистентности *H. pylori* к компонентам эрадикационной терапии, проведенное Л. В. Кудрявцевой в 2002 году, продемонстрировало, что уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину за изучаемый период не достигал 20% [7]. Причем доля штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину, в России неуклонно увеличивается. Так, если в 1999 г. их было 7,6%, то в 2000 г. их доля достигла пограничного уровня (16,6%), а в 2005 г. увеличилась до 19,3% [8]. В 2009 году Н. В. Барышникова совместно с соавторами установили, что в Санкт-Петербурге резистентность к кларитромицину у больных язвенной болезнью составила 40% (95% доверительный интервал (ДИ) – 32,1–47,9%) [9]. Безусловно, в данной ситуации следует помнить о важности грамотно проведенной эрадикации. Так, к примеру, было установлено, что эффективно проведенная эрадикационная терапия оказывает благоприятное влияние на течение ишемической болезни сердца при сочетании с ГДП [10]. В другом исследовании показано, что после эрадикации *H. pylori* у больных ИБС, которым была проведена чрескожная коронарная ангиопластика, выявлено увеличение просвета коронарных артерий, что совпадало со снижением уровня сывороточного ФНО-α (фактор некроза опухоли), ИЛ-1β и ИЛ-8 [11]. Однако, антибактериальные препараты, используемые в схемах эрадикации, зачастую используются при лечении самых различных патологий, в том числе при инфекциях верхних дыхательных путей, причем, в ряде случаев отнюдь не обоснованно, что

и влечет за собой формирование резистентности к ним со стороны бактерии *H. pylori*.

Таким образом, решение на данном этапе назревшей проблемы оценки чувствительности *Helicobacter pylori* к антибиотикам, включенным в схемы эрадикационной терапии, равно как и проведение эрадикации с учетом резистентности данной бактерии, безусловно, имеет важное

значение для оптимизации терапии больных как гастродуоденальной патологией, так и для больных с коморбидными состояниями.

**Цель работы:** оценить антибиотикочувствительность штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных от больных стабильной стенокардией с сопутствующей гастродуоденальной патологией, методом бактериологического тестирования.

## Материал и методы

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе в исследование были включены 46 больных стабильной стенокардией с сочетанием гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *H. pylori*, проходивших стационарное лечение в отделениях терапевтического профиля и/или амбулаторное лечение в поликлинике КОГБУЗ КОКБ. Критерии включения:

1. установленный диагноз стабильной стенокардии I–III ФК, Хроническая Сердечная Недостаточность (ХСН) I, II А (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности, 2010);
2. возраст от 35 до 70 лет;
3. согласие пациента на участие в исследовании;
4. сопутствующая гастродуоденальная патология, ассоциированная с инфекцией *H. pylori*.

В исследование не включались:

1. больные с сердечной недостаточностью  $\geq$  IIБ ст.;
2. почечной недостаточностью – хроническая болезнь почек (ХБП)  $\geq$  3А и печеночной недостаточностью;
3. сахарным диабетом;
4. с нестабильной стенокардией, стенокардией напряжения IV ФК;
5. пациенты, ранее получавшие антимикробную терапию для эрадикации *H. pylori*;
6. пациенты, получавшие антибиотики из группы макролидов в течение предыдущего года;
7. пациенты, получавшие ингибиторы протонного насоса и препараты висмута в течение предыдущих двух недель;
8. больные, принимающие антибактериальную терапию на момент забора материала.

В качестве базисной терапии больные получали бисопролол, статины, периндоприл и ацетилсалициловую кислоту. Для диагностики *H. pylori* пациентам было проведено экспресс-определение антигена *H. pylori* в кале с использованием иммунохроматографической тест-системы СИТО TEST *H. pylori* Ag, серологический метод определения антител в сыворотке крови. Для верификации гастродуоденальной патологии при согласии больного проводилось эндоскопическое исследование методом эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), во время которого осуществлялся забор гастробиоптатов для микробиологического исследования. Гастробиоптаты помещали в транспортную среду Керри-Блэр, проводили уреазный метод выявления *H. pylori* (пробу Закса). Изменение цвета среды считали положительным результатом (т.е.

наличие микроорганизма *Helicobacter pylori*). Далее биопсийный материал помещался в пробирку типа «эппендорф» с 20% раствором глюкозы и хранился до отправки в микробиологическую лабораторию в условиях холодильника при +4 °С. В течение 2 часов гастробиоптаты доставлялись в микробиологическую лабораторию, где проводили ориентировочную микроскопию, культивирование и посев. В качестве основы питательной среды для выделения и культивирования *H. pylori* использовался Кампилобак Агар (HiMedia, Индия). Посевы осуществлялись в соответствии с отработанной методикой культивирования [12]. Каждый образец биопсии одновременно высевался на две чашки Петри с агаром, содержащим антибиотики: ванкомицин в концентрации 6 мкг/мл, триметоприм, в концентрации 2 мкг/мл (растворили в спирте) и амфотерицин В (или налидиксовую кислоту) в концентрации 2–10 мкг/мл.

В микроаэрофильных условиях при содержании кислорода около 5% осуществлялась инкубация посевов при помощи анаэроостатов системы GasPac100 с газогенерирующими пакетами типа GasPak (BBL CampyPak Plus Microaerophilic System envelopes with Palladium Catalyst).

На кровяной питательной среде на 5–7 сутки бактерия *H. pylori* формировала колонии диаметром около 1 мм, которые использовали для приготвления мазков, окраски их по Граму, постановки уреазного теста.

На основании характерной морфологической картины выделенных колоний, набора тестов: морфологии культуры в мазке, окрашенном по Граму, и наличия биохимических свойств (способности к продукции уреазы) с использованием тест-системы API (bio Merieux, Франция), определяли принадлежность выделенной культуры к роду *Helicobacter*. Типичные клетки *H. pylori* микроскопически имели вид бледно-розовых извитых палочек.

Антибиотикочувствительность выделенных штаммов *H. pylori* изучали с использованием метода серийных разведений. Данный метод основан на регистрации ингибции роста микроорганизма на питательном агаре, содержащем определенные концентрации антибиотика, с выявлением МИК (минимальной ингибирующей концентрации). Определяли чувствительность штаммов *H. pylori* к кларитромицину, амоксициллину, левофлоксацину, метронидазолу и тетрациклину, висмуту трикалия дицитрат. Среды и растворы антибактериальных препаратов готовили непосредственно перед использованием. На чашки Петри с ростом

*H. pylori* добавляли 1–2 мл стерильного физиологического раствора, затем снимали бактериальную массу. Инокулом наносили бактериологической петлей на поверхность чашки Петри с селективной кровяной средой с определенной концентрацией антибиотика. Затем чашки Петри помещали в микроанаэроустат с использованием газогенерирующих пакетов, инкубировали при температуре 37 °С в течение 3–5 суток. После окончания инкубации отмечали чашку с концентрацией антибактериального препарата, вызывающей полное подавление роста микробов. Контроль чистоты роста культуры оценивали по посеву на чашку Петри с селективной кровяной средой без добавления антибиотиков [13].

Использованный метод позволил подразделить штаммы *H. pylori* на умеренно чувствительные, слабо чувствительные, высоко чувствительные и резистентные.

На втором этапе проведенного нами исследования пациенты были разделены на 2 группы. Больным I группы (n=25) назначено лечение в соответствии с антибиотикочувствительностью штаммов *H. pylori*. Пациенты получали: схему первой линии, включающую ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки), амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки), продолжительностью 10–14 дней или, при невозможности проведения первой линии по причине поливалентной аллергии к антибактериальным

препаратам или по причине имеющихся побочных эффектов предлагаемых препаратов, схему второй линии (квadroтерапия), включающую висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки) в комбинации с ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклин (500 мг 4 раза в сутки), метронидазол (по 500 мг 3 раза в сутки). Больным II группы (n=21) было назначено лечение без учета антибиотикочувствительности. После проведенной терапии (спустя 45±4 дня) оценку эффективности эрадикации выполняли методом ИФА (определение антигена к *Helicobacter pylori* в стуле).

Для статистической обработки данных использовались методы описательной и аналитической статистики. Оценка характеристики распределения количественных данных выполнялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные, имеющие близкое к нормальному распределение, в совокупности представлены в виде средней арифметической, стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). Качественные признаки представлены в виде абсолютных величин (N) и относительных величин (%). Сравнение качественных переменных проводили с использованием критерия  $\chi^2$ . В качестве критического уровня статистической значимости различия выборочных данных ( $p$ ) выбрано значение  $p < 0,05$ . Статистическая обработка выполнялась с помощью статистических программ STATISTICA 10 и Microsoft excel 2007.

## Результаты исследования

На первом этапе исследования были использованы гастробиоптаты 46 больных стабильной стенокардией с сочетанием *H. pylori* – ассоциированной гастродуоденальной патологии. У 58,7% больных был диагностирован хронический неатрофический гастрит, у 26,1% – атрофический гастрит, и лишь у 15,2% – язвенная болезнь ДПК или желудка. Характеристика пациентов представлена в таблице (Табл. 1).

Бактериологическим методом микроорганизм выделен у всех 46 больных. В итоге, в анализ антибиотикочувствительности были включены 46 штаммов *H. pylori*, выделенных от больных стабильной стенокардией с сопутствующей гастродуоденальной патологией (n=46). Методом бактериологического разведения определялась чувствительность анализируемых изолятов штаммов *H. pylori* к антимикробным препаратам (in vitro) (Табл. 2). Обратили внимание на тот факт, что к препаратам стандартной тройной линии эрадикации резистентности штаммов бактерии не было установлено. Умеренная чувствительность изолятов *H. pylori* к кларитромицину составила 56,5%(26), к амоксициллину – 73,9%(34). Высокая чувствительность к кларитромицину встречалась в 39,1%(18), а к амоксициллину – 8,7%(4). В то же время, слабая чувствительность к кларитромицину обнаружена у 4,4%(2) пациентов, к амоксициллину – у 17,4%(8) (Табл. 2). Что касается препаратов, входящих в состав второй стандартной линии эрадикации, нами получены следующие результаты. Среди 45,7%(21) изолятов определилась

резистентность к метронидазолу, а слабая чувствительность – среди 39,1%(18). Умеренная чувствительность к метронидазолу обнаружена у 15,2%(7) изолятов, а высокой чувствительности к метронидазолу не выявилось. В итоге, полученные данные подчеркивают необходимость решения вопроса о целесообразности применения метронидазола в исследуемом регионе в качестве препарата «последовательной схемы» в терапии первой линии. Изучая чувствительность выделенных изолятов штаммов *H. pylori* к тетрациклину, нами установлено, что умеренная чувствительность имела место у 82,6%(38) изолятов, высокая чувствительность встречалась среди 13,0%(6), слабая чувствительность – у 4,4%(2) (Табл. 2). Умеренная чувствительность изолятов штаммов *H. pylori* к солям висмута была обнаружена у 65,2%(30), высокая чувствительность у 26,1%(12), слабая чувствительность у 8,7%(4). К антибиотику резерва – левофлоксацину обнаружена резистентность у *H. pylori* в 4,4%(2), умеренная чувствительность составила 69,6%(32), высокая и слабая чувствительность по 13,0%(6) (Табл. 2).

На втором этапе нашего исследования больные стабильной стенокардией с сопутствующей *H. pylori*-ассоциированной ГДП (n=46) были разделены на две группы. Больные I группы (n=25) получали эрадикационную терапию (на фоне базисной терапии) с учетом антибиотикочувствительности штаммов *H. pylori*. Больные II группы (n=21) получали эрадикационную терапию без учета антибиотикочувствительности. Проведенный

Таблица 1

Характеристика больных стабильной стенокардией с сочетанием гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *H. pylori* (n=46)

Критерии	Больные ИБС и ГДП (n=46)
Мужчины	27(58,7%)
Женщины	19(41,3%)
Возраст, годы (M±σ)	58,5 ± 8,7
Хронический атрофический гастрит	12(26,1%)
Хронический неатрофический гастрит (в т.ч. хронический гастродуоденит)	27(58,7%)
Язвенная болезнь ДПК, желудка	7(15,2%)
Стабильная стенокардия 1 ФК	15(32,6%)
Стабильная стенокардия 2 ФК	31(67,4%)

Таблица 2

Уровень чувствительности *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам при бактериологическом тестировании изолятов (n = 46)

Степень чувствительности Чувствительность изолятов <i>H. pylori</i> к антибиотикам	Умеренная	Высокая	Слабая	Резистентность
	Чувствительные к кларитромицину	56,5%(26)	39,1%(18)	4,4%(2)
Чувствительные к амоксициллину	73,9%(34)	8,7%(4)	17,4%(8)	0
Чувствительные к левофлоксацину	69,6%(18)	13,0%(6)	13,0%(6)	4,4%(2)
Чувствительные к азитромицину	60,9%(28)	21,7%(10)	17,4%(8)	0
Чувствительные к тетрациклину	82,6%(38)	13,0%(6)	4,4%(2)	0
Чувствительные к метронидазолу	15,2%(7)	0	39,1%(18)	45,7%(21)
Чувствительные к висмуту трикалия дицитрат	65,2%(30)	26,1%(12)	8,7%(4)	0

контроль эрадикации (спустя 45±4 дня) методом ИФА (определение антигена к *Helicobacter pylori* в стуле) показал, что у 86,9% (40) больных терапия

оказалась эффективной. При этом в I группе эффективность эрадикации составила 96%(24), а во II группе – 76,2%(16), ( $\chi^2 = 3,949, p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что у рассматриваемого нами контингента больных (ишемическая болезнь сердца при сочетании с гастродуоденальной патологией) чувствительность штаммов *H. pylori* к таким антибиотикам, как кларитромицин, амоксициллин и тетрациклин, сохраняется. Отсутствие резистентности к кларитромицину, неуклонный рост которой отмечается на современном этапе, можно объяснить наличием у препарата, как и других макролидов, побочных эффектов (удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия; полиморфная желудочковая тахикардия (*torsade de pointe*), что приводит, при должной настороженности и внимательности со стороны врача, к отказу от назначения данного антибиотика больным, имеющим кардиоваскулярную патологию. В имеющихся литературных источниках мы, к сожалению, не обнаружили данных по исследованию резистентности к кларитромицину у больных с изучаемой нами коморбидностью кардиоваскулярной и гастродуоденальной патологий. В то же время обращает внимание тот факт, что к метронидазолу со стороны штаммов *H. pylori* установлена слабая чувствительность и резистентность. То есть, выделенные изоляты штаммов *H. pylori* при отсутствии резистентности к препаратам стандартной первой схемы эрадикации, не проявляют чувствительность к препарату, который входит не только в стандартную вторую

схему эрадикационной терапии, но и в «последовательную» схему первой линии. К тому же штаммы *H. pylori* в 4,4% случаев проявили резистентность к антибиотику резерва левофлоксацину. Данные многоцентрового исследования чувствительности *H. pylori* (in vitro) 1998 года, проведенного в 22 европейских центрах, при котором определялась чувствительность 1247 штаммов *H. pylori* к метронидазолу, кларитромицину и амоксициллину с использованием E-тестов, продемонстрировали, что среди 33,1% штаммов *H. pylori* обнаружена резистентность к метронидазолу, среди 9,9% – к кларитромицину, среди 0,8% – к амоксициллину. Также выявлено, что резистентность к метронидазолу была достоверно выше у штаммов, выделенных у женщин ( $p < 0,001$ ), в то время как устойчивость к кларитромицину была достоверно выше у штаммов, выделенных у детей и подростков ( $p < 0,05$ ), резистентность к метронидазолу и кларитромицину была выше у штаммов, выделенных у пациентов из южных регионов Европы, по сравнению со штаммами *H. pylori*, полученными от пациентов, проживающих в центральных и северных регионах Европы [14]. Согласно полученным результатам исследования В.И. Симаненкова и соавт. (2015 г.), было установлено, что, при изучении бактериологическим методом 48 штаммов *H. pylori*, выделенных от 48 пациентов, 42,5% из них были резистентны к метронидазолу, 27,1% – к левофлоксацину,

25% – к кларитромицину, 6,3% – к амоксициллину, все тестируемые штаммы были чувствительны к тетрациклину. Одновременно 11,1% микроорганизмов оказались полирезистентными (т.е. резистентны к трем и более группам antimicrobных препаратов). Так, выявленный высокий уровень первичной резистентности к кларитромицину в Санкт-Петербурге – 25%, свидетельствует о недопустимости использования стандартной тройной терапии. К тому же, проведенное исследование указало на ограничение возможности применения левофлоксацина в качестве альтернативы кларитромицину, так как резистентность к нему превысила 27% [15].

Эффективность проводимой эрадикационной терапии у больных с сочетанием хронических форм ИБС и патологии гастродуоденальной зоны несомненно имеет важное значение для оптимизации лечения этого контингента больных, что наглядно продемонстрировали результаты исследования Ж.Г. Симоновой и соавт. (2017 г.) [16]. В нашем исследовании лечение больных, гастробиоптаты

которых использовались на первом этапе, выявило преимущества терапии с учетом антибиотикочувствительности, что и определило повышение эффективности эрадикации *H. pylori*.

Таким образом, среди больных стабильной стенокардией с сопутствующей *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологией, остается допустимой возможность использования стандартной схемы первой линии эрадикации, включающей кларитромицин и амоксициллин, в то время как продемонстрированная резистентность к метронидазолу, превышающая пороговый уровень, обуславливает нецелесообразность применения «последовательной» схемы в качестве терапии первой линии эрадикационной терапии. Обращает внимание тот факт, что отмечается тенденция к возникновению резистентности *H. pylori* к антибиотику резерва – левофлоксацину. Данный момент настораживает и акцентированно требует дальнейшего детального изучения проблемы резистентности инфекции *H. pylori* к antimicrobным препаратам.

## Заключение

1. У 45,7% больных стабильной стенокардией с сопутствующей *H. pylori* – ассоциированной гастродуоденальной патологией выявлена резистентность штаммов данной бактерии к метронидазолу, что обуславливает нецелесообразность использования «последовательной» схемы в качестве терапии первой линии эрадикационной терапии.
2. Использование бактериологического метода определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам, позволяет повысить эффективность проводимой эрадикационной терапии. Эффективность эрадикации, проведенной с определением антибиотикочувствительности *H. pylori*, составляет 96%, что превышает эффективность эрадикационной терапии без определения антибиотикочувствительности – 76,2%.

## Литература | Reference

1. Приходько М.Н., Андреев К.В., Симонова Ж.Г. Оценка клинико-функциональных параметров у больных стабильной стенокардией с сопутствующей гастродуоденальной патологией // Вятский медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 23–26.  
*Prihodko M. N., Andreyev K. V., Simonova Zh. G.* Otsenka kliniko-funktsionalnykh parametrov u bolnykh stabilnoy stenokardiyey s sopushtvuyushchey gastroduodenalnoy patologiyey // Vyatskiy meditsinskiy zhurnal. – 2016. – № 2. – С. 23–26.
2. Исаков В.И., Домарадский И.В. Хеликобактериоз // М., ИД Медпрактика, 2003. – 412 с.  
*Isakov V. I. Domaradskiy I. V.* Khelikobakterioz // M.. ID Medpraktika. 2003. – 412 s.
3. Ивашкин В. Т., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и соавт. Практические шаги по профилактике рака желудка в Российской Федерации: алгоритм ведения пациентов с хроническим helicobacterным гастритом (Материалы и резолюция совета экспертов 9 декабря 2013 г.) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – № 2(24). – С. 102–104.  
*Ivashkin V. T., Lapina T. L., Sheptulin A. A., Trukhmanov A. S. i soavt.* Prakticheskiye shagi po profilaktike рака zheludka v Rossiyskoy Federatsii: algoritm vedeniya patsiyentov s khronicheskim gelikobakternym gastritom (Materialy i rezolyutsiya soveta ekspertov 9 dekabrya 2013 g.) // Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. – 2014. – № 2(24). – С. 102–104.
4. Graham D. Y., Lee Y. C., Wu M. S. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2014. – Vol. 12. – P. 177–186.
5. Elitsur Y., Lawrence Z., Russmann H. et al. Primary clarithromycin resistance to *Helicobacter pylori* and therapy failure in children: the experience in West Virginia // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2006. – Vol. 42. – P. 327–328.
6. Koletzko S., Richy F., Bontems P. et al. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe // Gut. – 2006. – Vol. 55. – P. 1711–1716.
7. Кудрявцева Л. В., Исаков В. А., Иваников И. О. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к метронидазолу, кларитромицину и амоксициллину в Москве, Санкт-Петербурге и Абакане в 2001 г. // Педиатрия. – 2002. – № 2 (приложение). – С. 61–63.  
*Kudryavtseva L. V., Isakov V. A., Ivanikov I. O. i dr.* Rezistentnost *Helicobacter pylori* k metronidazolu, klaritromitsinu i amoksitsillinu v Moskve, Sankt-Peterburge i Abakane v 2001 g. // Pediatriya. – 2002. – № 2 (prilozheniye). – S. 61–63.
8. Кудрявцева Л.В. Биологические свойства *Helicobacter pylori* // Альманах клинической медицины. – 2006. – № 14. – С. 39–46.

- Kudryavtseva L. V. Biologicheskiye svoystva Helicobacter pylori // Almanakh klinicheskoy meditsiny. – 2006. – № 14. – S. 39–46.*
9. *Барышников Н. В., Денисова Е. В., Корниенко Е. А. и др. Эпидемиологическое исследование резистентности Helicobacter pylori к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 5. – С. 73–76.*  
*Baryshnikov N. V., Denisova E. V., Korniyenko E. A. i dr. Epidemiologicheskoye issledovaniye rezistentnosti Helicobacter pylori k klaritromitsinu u zhitel'ey Sankt-Peterburga s yazvennoy bolezn'yu // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. – 2009. – № 5. – S. 73–76.*
  10. *Симонова Ж. Г., Мартусевич А. К., Тарловская Е. И. Клинико-гемодинамическая характеристика эффективности эрадикационной терапии у больных с сочетанием ишемической болезни сердца и язвенной болезни // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – № 5. – С. 71–75.*  
*Simonova Zh. G., Martusevich A. K., Tarlovskaya E. I. Kliniko-gemodinamicheskaya kharakteristika effektivnosti eradikatsionnoy terapii u bolnykh s sochetaniyem ishemicheskoy bolezn'i serdtsa i yazvennoy bolezn'i // Arkhiv vnutrenney meditsiny. – 2014. – № 5. – S. 71–75.*
  11. *Kowalski M. Helicobacter pylori (H. pylori) infection in coronary artery disease: influence of H. pylori eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty // J. Physiol. Pharmacol. – 2001. – Vol. 52 (1). – P. 3–31.*
  12. *Жебрун А. Б., Сварваль А. В., Ферман Р. С., Гончарова Л. Б. Методы лабораторной диагностики инфекции, обусловленной Helicobacter pylori // СПб. 2014. – 60 с.*  
*Zhebrun A. B., Svarval A. V., Ferman R. S., Goncharova L. B. Metody laboratornoy diagnostiki infektsii, obuslovlennoy Helicobacter pylori // SPb. 2014. – 60 s.*
  13. *EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. 2013; Version 3.1. Available from: URL: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Consultation/EUCAST\\_clinical\\_breakpoints\\_for\\_Helicobacter\\_pylori.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/EUCAST_clinical_breakpoints_for_Helicobacter_pylori.pdf).*
  14. *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.*
  15. *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. – С. 91–96.*  
*Simanenkov V. I., Zakharova N. V., Zhebrun A. B., Svarval A. V., Savilova I. V., Ferman R. S. Rezistentnost Helicobacter pylori k antimikrobnym preparatam po rezul'tatam bakteriologicheskogo testirovaniya // Lechashchiy vrach. – 2015. – № 4. – S. 91–96.*
  16. *Симонова Ж. Г., Мартусевич А. К., Тарловская Е. И. Анализ клинической эффективности эрадикационной терапии у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с патологией гастродуоденальной зоны // Терапевтический архив. – 2017. – № 8. – С. 37–43.*  
*Simonova Zh. G., Martusevich A. K., Tarlovskaya E. I. Analiz klinicheskoy effektivnosti eradikatsionnoy terapii u bolnykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa, assotsirovannoy s patologiyey gastroduodenalnoy zony // Terapevticheskii arkhiv. – 2017. – № 8. – S. 37–43.*