

## Сравнение *in vitro* активности различных макролидов в отношении *Helicobacter pylori*

Дехнич Н.Н., Иванчик Н.В., Козлов Р.С.

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

Контактный адрес:  
Наталья Николаевна Дехнич  
Эл. почта: n.dekhnich@mail.ru

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, резистентность, кларитромицин, азитромицин, джозамицин.

**Цель.** Сравнение *in vitro* активности кларитромицина, эритромицина, азитромицина и джозамицина в отношении коллекции штаммов *H. pylori*, выделенных в 2010-2017 гг. в г. Смоленске.

**Материалы и методы.** Штаммы *H. pylori* были выделены из биоптатов слизистой оболочки желудка пациентов, проходивших гастроскопию в г. Смоленске в 2010-2017 гг.. Определение чувствительности *H. pylori* проводили методом двойных серийных разведений в агаре. Интерпретацию результатов определения чувствительности к кларитромицину осуществляли в соответствии с рекомендациями EUCAST, v.8.0 (критерии соответствуют таковым в клинических рекомендациях «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2018-03). Для эритромицина, азитромицина и джозамицина были установлены условные значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) для резистентных штаммов  $\geq 1$  мг/л. Для сравнения антигеликобактерной активности использовали значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub>.

**Результаты.** Было протестировано 276 штаммов *H. pylori*. Наибольшей *in vitro* активностью обладал кларитромицин (МПК<sub>90</sub>=0,125 мг/л), наименьшей – джозамицин (МПК<sub>90</sub>=1 мг/л). 90% изолятов *H. pylori* имели чувствительность к азитромицину (МПК 0,015-0,25 мг/л) и эритромицину (МПК 0,015-0,5 мг/л). При использовании пограничного значения МПК 1 мг/л устойчивость к кларитромицину составила 5,1%, азитромицину – 7,5%, эритромицину – 8%, джозамицину – 23,2%.

**Выводы.** Кларитромицин являлся наиболее *in vitro* активным макролидом в отношении протестированных штаммов *H. pylori*.

## Comparison of *in vitro* activity of various macrolides against *Helicobacter pylori*

Dekhnich N.N., Ivanchik N.V., Kozlov R.S.

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Contacts:  
Natalya N. Dekhnich  
E-mail: n.dekhnich@mail.ru

Key words: *Helicobacter pylori*, antimicrobial resistance, clarithromycin, azithromycin, josamycin.

**Objective.** Compare the *in vitro* activity of clarithromycin, erythromycin, azithromycin and josamycin against the collection of *H. pylori* strains isolated in 2010–2017 in Smolensk.

**Materials and methods.** *H. pylori* strains were collected prospectively from biopsy specimens of the gastric mucosa. Antimicrobial susceptibility testing of *H. pylori* was performed by the agar dilution method. Interpretation of the results of the susceptibility determination for clarithromycin was carried out in accordance with the recommendations of EUCAST (v 8.0) 2018. The resistance breakpoints for erythromycin, azithromycin, and josamycin were all set at  $\geq 1.0$  mg/L. For comparison of the results, the value of the minimal inhibitory concentrations of the tested antibiotic inhibiting the growth of 50% (MIC<sub>50</sub>) and 90% (MIC<sub>90</sub>) of *H. pylori* strains was used.

**Results.** A total of 276 *H. pylori* strains were tested. 90% of the MIC values of clarithromycin were in the range from 0.015 to 0.125 mg/l. The percentages of resistance were as follows: clarithromycin 5.1%, azithromycin 7.5%, erythromycin 8%, josamycin 23.2%. Clarithromycin demonstrated significantly higher activity in suppressing the growth of *H. pylori* strains than azithromycin, erythromycin, and josamycin.

**Conclusions.** Among the tested macrolide antibiotics maximal anti-*H. pylori* activity *in vitro* was observed in clarithromycin.

### Введение

Эффективная стандартная тройная эрадикационная терапия инфекции *H. pylori*, состоящая из амоксициллина, кларитромицина и ингибитора протонной помпы, должна быть эффективна более чем у 90% пациентов [1, 2]. Однако в клинической практике показатель неудачной эрадикации обычно превышает 10%.

По мнению экспертов, не более 20% исследований демонстрируют высокую эффективность подобного лечения. Чаще уровень эрадикации инфекции *H. pylori* достигает 60-80% [2, 3]. Основными причинами неэффективности эрадикационной терапии являются рост устойчивости данного микроорганизма к основным

компонентам антигеликобактерной терапии, прежде всего к макролидам, а также низкая приверженность пациентов к лечению [4-8]. Снижение комплаентности может быть связано с отказом больного от терапии из-за возникновения нежелательных реакций на фоне лечения. Кларитромицин является наиболее изученным макролидом в схемах эрадикационной терапии, вследствие чего схемы на основе кларитромицина включены в международные рекомендации в качестве первой линии терапии [9, 10].

Тем не менее, продолжается поиск альтернативных антибактериальных средств, обладающих высокой антигеликобактерной активностью и хорошим профилем безопасности, для включения их в схемы эрадикации. В качестве альтернативы кларитромицину ряд специалистов рассматривали джозамицин и азитромицин. Но проведенные немногочисленные сравнительные исследования не смогли продемонстрировать преимущества джозамицина и азитромицина перед эрадикационными схемами на основе кларитромицина.

Результаты исследования Xiao S.D. с соавт. с включением 180 больных показали, что при использовании джозамицина в комбинации с препаратом висмута и фуразолидоном эрадикация *H. pylori* происходит у 77% ранее нелеченых пациентов. При этом у больных, получавших не джозамицин, а кларитромицин, уровень эрадикации *H. pylori* достигал 88% [11]. Liu W.Z. с соавт. в исследовании 120 больных в схему с джозамицином добавили ранитидин, рассматривая комбинацию джозамицина, фуразолидона, препарата висмута и ранитидина как альтернативную схему лечения инфекции *H. pylori*. В этом случае эрадикация *H. pylori* была достигнута у 90% пациентов [12]. Проведенные в РФ исследования также не выявили каких-либо значимых преимуществ терапии с использованием джозамицина перед стандартной тройной эрадикационной схемой на основе кларитромицина [13, 14]. Так, результаты рандомизированного клинического исследования у 120 пациентов показали, что эффективность эрадикации *H. pylori* с использованием омепразола, препарата висмута, амоксициллина и джозамицина достоверно не отличалась от таковой при применении схемы на основе кларитромицина: при ПТ-анализе 70% и 75% ( $p=0,54$ ), при РР-анализе 82,4% и 84,9% ( $p=0,752$ ), соответственно. Эффективность эрадикации оценивалась с помощью  $^{13}\text{C}$ -уреазного дыхательного теста [14]. В другом рандомизированном сравнительном исследовании с включением 40 больных (по 20 пациентов в каждой группе) десятидневная модифицированная тройная терапия на основе джозамицина (омепразол, амоксициллин и джозамицин) показала свою эффективность у 85% пациентов при ПТ-анализе. В группе пациентов, получавших ИПП, кларитромицин и амоксициллин, этот показатель составил 70%. При этом исследователи не выявили статистически значимых различий между эффективностью эрадикации инфекции *H. pylori* в обеих группах ( $p>0,05$ ). Ограничением данного исследования явилось использование быстрого уреазного теста и гистологического метода для оценки эффективности эрадикации *H. pylori* [15]. В сравнительном исследовании, включившем 76 пациентов, комбинация ранитидина, метронидазола и джозамицина не уступала

стандартной тройной терапии по эффективности эрадикации инфекции *H. pylori* [13]. Еще одно российское проспективное сравнительное исследование продемонстрировало достаточно высокую клиническую эффективность тройной схемы с джозамицином (фамотидин, метронидазол и джозамицин), сопоставимую со схемой на основе кларитромицина (фамотидин, метронидазол и кларитромицин). Рубцевание язвы двенадцатиперстной кишки было отмечено у 90% и 88,2% пациентов соответственно через 28 дней от начала терапии. При этом эффективность уничтожения инфекции *H. pylori* в данном исследовании не оценивалась [16].

Что касается азитромицина, то было показано, что после однократного приема 500 мг препарата отмечается высокая концентрация азитромицина (4,6 мкг/г) в ткани желудка в течение 5 дней. При этом концентрация препарата в желудочной ткани, была в пять-десять раз выше, чем в желудочной слизи, и примерно в 20 раз превышала уровни, наблюдаемые в желудочном соке [17]. В связи с этим азитромицин назначали 3 дня во время 7-дневной тройной эрадикационной терапии. Эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании коротких курсов азитромицина в составе эрадикационных схем варьировала от 28% до 93% [18-21]. Низкие показатели эрадикации, полученное в некоторых исследованиях, связывали со снижением биодоступности азитромицина при его приеме после еды. Более длительное (до 6 дней) применение азитромицина также не показало свое превосходство по эффективности эрадикации *H. pylori* над стандартной тройной терапией на основе кларитромицина [22].

Важное значение при оценке перспектив применения антибактериальных препаратов является их микробиологическая активность. В связи с чем особый интерес представляет сравнение анти-*H. pylori* активности различных макролидов *in vitro*. В развитии резистентности различных бактерий к макролидам играют роль изменение мишени действия препарата (точные мутации в 23S рРНК) и активный выброс (эффлюкс) антибиотика из бактериальной клетки [23, 24]. Для 16-членных макролидов (джозамицин, спирамицин, мидекамицин) наличие второго механизма устойчивости не имеет большого значения, в связи с чем ряд отечественных авторов предположили, что джозамицин может сохранять высокую активность в отношении штаммов *H. pylori*, устойчивых к другим макролидам [25, 26]. При этом в настоящее время нет опубликованных данных, сравнивающих микробиологическую активность одновременно 14-, 15- и 16-членных макролидов в отношении одних и тех же штаммов *H. pylori*.

**Целью** нашего исследования являлось сравнение *in vitro* активности кларитромицина, эритромицина, азитромицина и джозамицина в отношении коллекции штаммов *H. pylori*, выделенных в 2010-2017 гг. в г. Смоленске.

## Материалы и методы

В исследование было включено 276 штаммов *H. pylori*, выделенных из биоптатов слизистой оболочки желудка у пациентов с положительным быстрым уреазным тестом, проходивших эзофагогастродуоденоско-

пию по поводу диспепсических жалоб в 2010-2017 гг. в лечебных учреждениях г. Смоленска.

В соответствии с рекомендациями по выделению, идентификации и определению чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам исследование чувствительности с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК) проводили методом последовательных разведений в агаре Мюллера-Хинтона (OXOID, Великобритания) с добавлением 5% бараньей крови (в рекомендациях Европейского комитета по определению чувствительности – EUCAST и в клинических рекомендациях «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2018-03, нет указаний на технические детали тестирования *H. pylori*) [27]. Для приготовления инокуляма 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 ( $O_2$  – 11%,  $CO_2$  – 9%,  $N_2$  – 80%) при температуре +35°C. Определялась чувствительность *H. pylori* к кларитромицину, эритромицину, азитромицину и джозамицину. При тестировании использовали двойные серийные разведения химически чистых субстанций антибиотиков.

Интерпретацию результатов определения чувствительности к кларитромицину осуществляли в соответствии с рекомендациями по выделению, идентификации и определению чувствительности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам [25]. Критерии, указанные в данных рекомендациях, соответствуют критериям EUCAST (v 8.0) и критериям клинических рекомендаций «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2018-03.

Резистентными к кларитромицину считались штаммы *H. pylori* со значениями МПК  $\geq 1$  мг/л [26]. Для эритромицина, азитромицина и джозамицина общепринятых критериев интерпретации результатов чувствительности в настоящее время не существует. В связи с этим были установлены условные значения МПК для резистентных штаммов  $\geq 1$  мг/л, как для кларитромицина, что ранее использовалось другими авторами при проведении подобных исследований [29-31]. Для оценки активности разных макролидов сравнивали значения минимальной концентрации тестируемого антибиотика, подавляющей рост 50% (МПК<sub>50</sub>) и 90% (МПК<sub>90</sub>) штаммов *H. pylori*, а также распределение значений МПК.

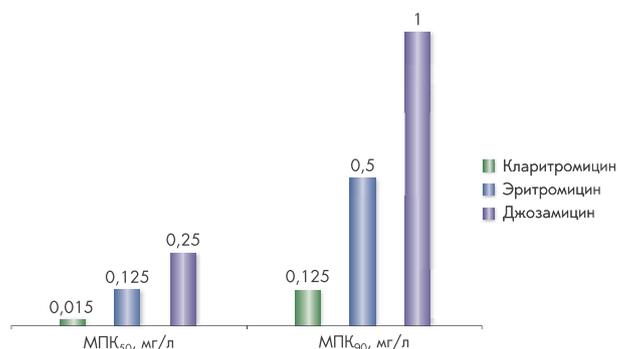
Данные вводились в электронную базу данных Microsoft SQL Server 2012 с использованием информационной системы Mlab (НИИ антимикробной химиотерапии СГМУ). Агрегация и подготовка данных производилась средствами языка структурированных запросов T-SQL, а также программой MlabReporter (НИИ антимикробной химиотерапии СГМУ). 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 исследования

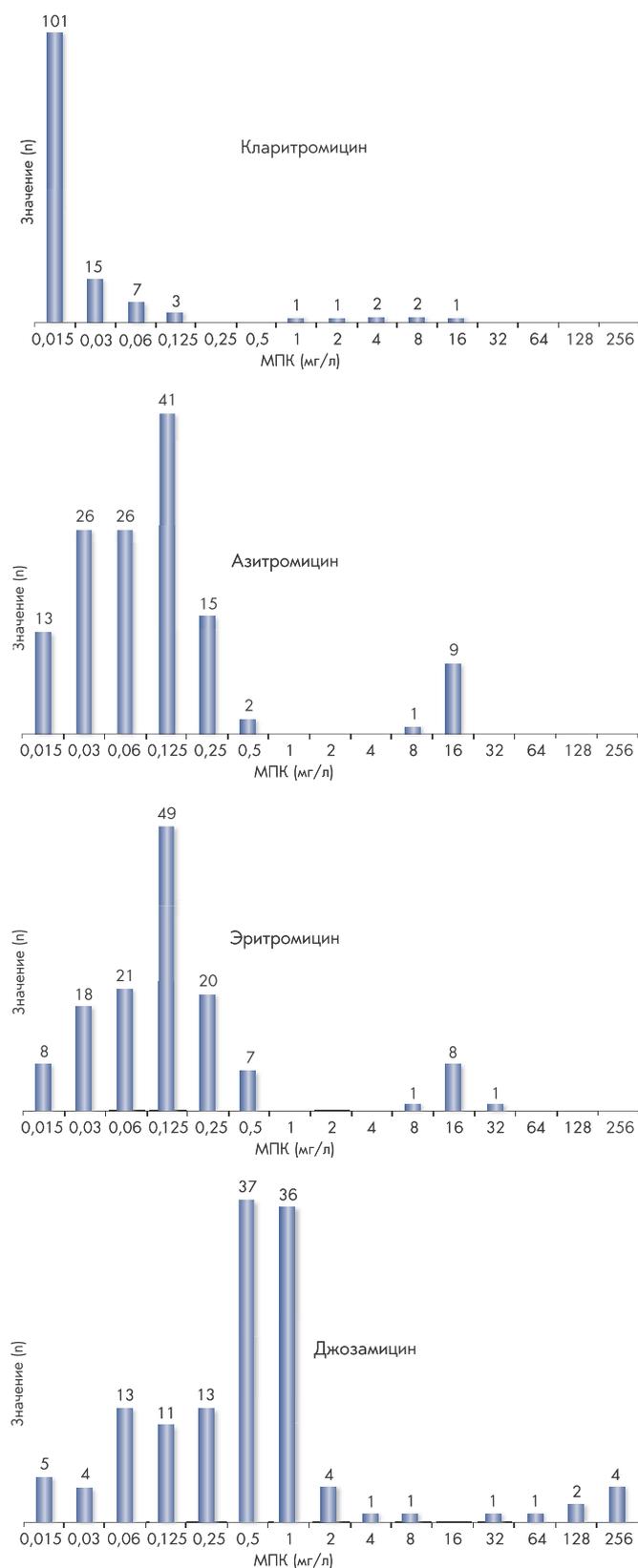
Устойчивыми к кларитромицину были 5,1% (14/276) штаммов *H. pylori* (Таблица 1). С учетом условно принятых значений МПК  $\geq 1$  мг/л для резистентных штаммов ко всем макролидам, частота резистентности *H. pylori* к эритромицину составила 8% (22/276), джозамицину – 23,2% (64/276). Значение МПК<sub>90</sub> кларитромицина составило 0,125 мг/л. При сравнении значений минимальной концентрации, необходимой для подавления роста 50% и 90% штаммов *H. pylori*, наиболее активным препаратом являлся кларитромицин (МПК<sub>50</sub> 0,015 мг/л, МПК<sub>90</sub> 0,125 мг/л), наименее активным – джозамицин (МПК<sub>50</sub> 0,25 мг/л, МПК<sub>90</sub> 1 мг/л). Для эритромицина значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> составили 0,125 мг/л и 0,5 мг/л, соответственно (Таблица 1, Рисунок 1).

Активность азитромицина была оценена для меньшего количества штаммов *H. pylori* (n=133). Частота резистентности *H. pylori* к азитромицину (при использовании суррогатного критерия  $\geq 1$  мг/л) составила 7,5% (10/133). При сравнении кларитромицина, азитромицина, эритромицина и джозамицина в отношении штаммов (n=133), для которых была определена чувствительность ко всем четырем перечисленным макролидам, по *in vitro* активности препараты распределились следующим образом: кларитромицин (МПК<sub>50</sub> 0,015 мг/л, МПК<sub>90</sub> 0,06 мг/л) > азитромицин (МПК<sub>50</sub> 0,125 мг/л, МПК<sub>90</sub> 0,25 мг/л)  $\geq$  эритромицин (МПК<sub>50</sub> 0,125 мг/л, МПК<sub>90</sub> 0,5 мг/л) > джозамицин (МПК<sub>50</sub> 0,5 мг/л, МПК<sub>90</sub> 2 мг/л). Распределение значений МПК для кларитромицина, азитромицина, эритромицина и джозамицина представлены на Рисунке 2.

Сравнение активности протестированных макролидов в отношении устойчивых к кларитромицину штаммов представлено в Таблице 2. Из данных, представленных в Таблице 2 видно, что только для одного кларитромицинорезистентного изолята (МПК 4 мг/л), значение МПК джозамицина было ниже 1 мг/л (0,5 мг/л). Но, в то же время, для подавляющего большинства других штаммов МПК джозамицина было существенно выше МПК кларитромицина, причем значительно (например, 1 мг/л в сравнении с 256 мг/л).



**Рисунок 1.** Значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> кларитромицина, эритромицина и джозамицина для всех протестированных штаммов *H. pylori* (n=276)



**Рисунок 2.** Распределение значений МПК кларитромицина, азитромицина, эритромицина и джозамицина для штаммов *H. pylori*, для которых чувствительность была определена ко всем четырем макролидам (n=133)

**Таблица 1.** Результаты определения чувствительности штаммов *H. pylori* (n=276) к антимикробным препаратам

Антибиотики	Распределение значений МПК (мг/л) антибиотика с указанием % штаммов <i>H. pylori</i>															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%	Ч
Кларитромицин	71,7%	9%	6,9%	4,7%	1,8%	0,7%	0,4%	0,4%	1,4%	1,8%	1%	1,8%	0,7%	0,7%	256	0,015	0,125	94,2%
Эритромицин	5,4%	25%	17,8%	32,6%	8,3%	2,9%	0,4%	1%	0,7%	1,8%	2,9%	0,4%	0,7%	0,7%	128	0,125	0,5	92%
Джозамицин	11,2%	6,1%	5,8%	16,7%	16,3%	21%	13,8%	1,8%	1%	1,4%	1,8%	1,4%	0,7%	1,4%	256	0,25	1	76,8%

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

**Таблица 2.** Значения МПК макролидных антибиотиков в отношении устойчивых к кларитромицину штаммов *H. pylori* (n=14)

№ штамма	МПК антибиотиков, мг/л			
	Кларитромицин	Эритромицин	Джозамицин	Азитромицин
1	4	1	2	нт
2	16	8	64	нт
3	8	4	32	нт
4	16	128	64	нт
5	8	8	8	нт
6	8	8	8	нт
7	4	8	0,5	нт
8	2	16	64	16
9	8	16	4	16
10	4	16	128	16
11	8	16	128	16
12	4	16	8	16
13	16	16	32	8
14	1	16	256	16

нт – не тестировался.

## Обсуждение

Настоящее исследование ожидаемо показало более высокую *in vitro* активность кларитромицина в отношении штаммов *H. pylori* в сравнении с азитромицином, эритромицином и джозамицином.

Превосходство антигеликобактерной активности кларитромицина над другими макролидами было продемонстрировано в ранее проведенных исследованиях, что послужило одним из факторов фактической «безальтернативности» применения кларитромицина среди макролидов в эрадикационной терапии *H. pylori* во всем мире. Например, крайне интересные результаты были получены в исследовании Malanoski G.J. с соавт. Было показано, что в нейтральных значениях pH, кларитромицин (МПК<sub>90</sub> 0,03 мг/л) был значительно активнее в отношении *H. pylori*, чем эритромицин (МПК<sub>90</sub> 0,125 мг/л) и азитромицин (МПК<sub>90</sub> 0,25 мг/л). При снижении pH до

5,75 потребовалось увеличение концентрации антибиотиков для подавления роста *H. pylori*. При этом более низкие значения МПК по-прежнему были у кларитромицина (МПК<sub>90</sub> 0,5 мг/л). В кислой среде, у части исследуемых штаммов *H. pylori* наблюдалось существенное изменение значений МПК: для азитромицина значение МПК<sub>90</sub> составило 2 мг/л, для эритромицина – 4 мг/л. Только МПК<sub>90</sub> для кларитромицина в кислой среде находилась в чувствительном диапазоне (< 1 мг/л) [32]. В исследовании Malizia T. с соавт. сравнивалась активность эритромицина и азитромицина в отношении *H. pylori*. МПК<sub>50</sub> в данном исследовании составляла 0,5 мг/л для обоих препаратов [33].

К сожалению, в доступных источниках нет данных исследований по прямому сравнению *in vitro* активности кларитромицина и джозамицина. В исследовании, опубликованном в 1993 г., приведены данные по *in vitro* активности эритромицина и джозамицина в отношении 18 штаммов *H. pylori*. МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> для обоих препаратов составили 0,125 мг/л и 0,25 мг/л соответственно [34].

В целом, результаты проведенного нами исследования подтвердили преимущество кларитромицина по *in vitro* активности перед другими макролидами, потенциально рассматривавшимися ранее для включения в состав эрадикационной терапии. Более того, в нашем исследовании, при оценке активности макролидных антибиотиков в отношении 14 кларитромицинорезистентных изолятов *H. pylori*, джозамицин в отношении всех изолятов, кроме одного, имел эквивалентные или более высокие значения МПК, чем у кларитромицина.

Ограничением нашего исследования является факт сбора штаммов только на территории г. Смоленска, в связи с чем мы считаем целесообразным проведение мультицентровых исследований активности антибиотиков в отношении *Helicobacter pylori*. Тем не менее, мы считаем, что обнаруженные различия в активности различных макролидов (кларитромицин, азитромицин, джозамицин, эритромицин) по отношению к *Helicobacter pylori* будут воспроизводимы и в мультицентровых исследованиях. Таким образом, с точки зрения *in vitro* активности, нет никаких оснований для применения других макролидов вместо кларитромицина в составе эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.

## Литература

- 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.
- Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64:1-15.
- Li B.Z., Threapleton D.E., Wang J.Y., et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2015;351:h4052.
- Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 2010;59:1143-1153.
- 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.
- 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.
- Horiki N., Omata F., Uemura M., et al. Annual change of primary resistance to clarithromycin among *Helicobacter pylori* isolates from 1996 through 2008 in Japan. *Helicobacter*. 2009;14:86-90.
- Li B.Z., Threapleton D.E., Wang J.Y., et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2015;351:h4052.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66:6-30.
- Xiao S.D., Liu W.Z., Hu P.J., et al. High cure rate of *Helicobacter*

- pylori* infection using tripotassium dicitrato bismuthate, furazolidone and clarithromycin triple therapy for 1 week. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:311-315.
12. Liu W.Z., Xiao S.D., Hu P.J., et al. A new quadruple therapy for *Helicobacter pylori* using tripotassium dicitrato bismuthate, furazolidone, josamycin and famotidine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(11):1519-1522.
  13. Maev I.V., Vertkin A.L., Vovk E.I., et al. Josamycin combination with ranitidine in therapy of gastroduodenal ulcer: clinical efficiency. *Klinicheskaja meditsina.* 2000;3:46-50. Russian. (Маев И.В., Верткин А.Л., Вовк Е.И. и соавт. Клиническая эффективность сочетанного применения джозамицина и ранитидина в терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Клиническая медицина.* 2000;3:46-50.)
  14. Bordin D.S., Yanova O.B., Voinovan I.N., et al. Efficacy and safety of triple anti-*Helicobacter* bismuth-containing therapy: clarithromycin vs josamycin. *Jeftektivnaja farmakoterapija. Gastrojenterologija.* 2015;4(51):6-10. Russian. (Бордин Д.С., Янова О.Б., Войнован И.Н. и соавт. Эффективность и безопасность тройной антихеликобактерной терапии с добавлением висмута: кларитромицин vs джозамицин. Эффективная фармакотерапия. *Гастроэнтерология.* 2015;4(51):6-10.)
  15. Baryshnikova N., Uspenskiy Y., Suvorov A. Efficacy and safety of triple eradication therapy with josamycin. 27<sup>th</sup> European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Vienna, Austria; 22-25 April 2017. EV0302.
  16. Kirika N.V., Bodrug N.I., Butorov I.V., Butorov S.I. Effectiveness of various anti-*Helicobacter* therapy regimens for duodenal ulcer. *Terapevticheskij arhiv.* 2004;2:18-22. Russian. (Кирика Н.В., Бодруг Н.И., Буторов И.В., Буторов С.И. Эффективность различных схем антихеликобактерной терапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Терапевтический архив.* 2004;2:18-22.)
  17. Harrison J.D., Jones J.A., Morris D.L. Azithromycin levels in plasma and gastric tissue, juice and mucus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1991;10:862-864.
  18. Calabrese C., Di Febo G., Areni A., et al. Pantoprazole, azithromycin and tinidazole: short duration triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:1613-1617.
  19. Bertoni G., Sassarelli R., Nigrisoli E., et al. Triple therapy with azithromycin, omeprazole and amoxicillin is highly effective in the eradication of *Helicobacter pylori*: a controlled trial versus omeprazole plus amoxicillin. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:258-263.
  20. Caselli M, Trevisani L, Tursi A, et al. Short-term low-dose triple therapy with azithromycin, metronidazole and lansoprazole appears highly effective for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997;9:45-48.
  21. Al-Assi M., Genta R.M., Karttunen T.J., et al. Azithromycin triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: azithromycin, tetracycline and bismuth. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:403-405.
  22. Esmaeili-Dooki M.R., Shirdel H., Hajiahmadi M. Eradication of *Helicobacter pylori* in children by triple therapy regimens of amoxicillin, omeprazole, and clarithromycin or azithromycin. *Iran J Pediatr.* 2015;25(6):e2360.
  23. Iwamoto A., Tanahashi T., Okada R., et al. Whole-genome sequencing of clarithromycin resistant *Helicobacter pylori* characterizes unidentifiable variants of multidrug resistant efflux pump genes. *Gut Pathogens.* 2014;6:27.
  24. Hirata K., Suzuki H., Nishizawa T., Tsugawa H., et al. Contribution of efflux pumps to clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(Suppl. 1):75-79.
  25. Moiseyev S.V. Josamycin: distinctive features and perspectives of use. *Klinicheskaja farmakologija i terapija.* 2005;4:66-70. Russian. (Моисеев С.В. Джозамицин: отличительные особенности и перспективы применения. *Клиническая фармакология и терапия.* 2005;4:66-70.)
  26. Maev I.V., Kucheryavy Y.A., Andreev D.N. Modern approaches to antihelicobacter therapy optimization. *Lechashhij vrach.* 2014;4:73-79. Russian. (Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии. *Лечащий врач.* 2014;4:73-79.)
  27. 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.)
  28. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0, 2018. [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
  29. Seo J.H., Jun J.S., Yeom J.S., et al. Changing pattern of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in children during 20 years in Jinju, South Korea. *Pediatrics International.* 2013;55:332-333.
  30. Shao Y., Lu R., Yang Y., et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* to 16 antibiotics in clinical patients. *J Clin Lab Anal.* 2017;32(4):e22339.
  31. Liu D.S., Wang Y.H., Zeng Z.R., et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Chinese patients: a multiregion prospective 7-year study. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(7):780.e5-780.e8.
  32. Malanoski G.J., Eliopoulos G.M., Ferraro M.J., et al. Effect of pH variation on the susceptibility of *Helicobacter pylori* to three macrolide antimicrobial agents and temafloxacin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1993;12:131-133.
  33. Malizia T., Tejada M., Marchetti F., et al. Synergic interactions of macrolides and proton-pump inhibitors against *Helicobacter pylori*: a comparative in-vitro study. *J Antimicrob Chemother.* 1998;41(Suppl. B):29-35.
  34. Fera M., Carbone M., Foca A. Activity of cefixime against *Helicobacter pylori*. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 1993;3(2):105-108.