# [Кудрявцева(2004 год).docx](%D0%9A%D1%83%D0%B4%D1%80%D1%8F%D0%B2%D1%86%D0%B5%D0%B2%D0%B0%282004%20%D0%B3%D0%BE%D0%B4%29.docx)

# «Региональные генотипы и уровни резистентности к антибактериальным препаратам Helicobacter pylori

**Оглавление диссертации  Кудрявцева, Лариса Васильевна**

Введение

Часть 1. Обзор литературы

Глава 1. Этиопатогенетическое значение

Helicobacter pylori

1.1. История открытия Helicobacter pylori.11

1.2. Микробиологические свойства Helicobacter pylori.14

1.3. Этиология и патогенез Helicobacter ¿у/оп-инфекции.19

1.4. Негастроинтестинальные проявления Helicobacter #у/оп-инфекции .30-

Глава 2. Эпидемиология Helicobacter pyl0/7-и н ф е к ц и и

2.1. Источники инфекции.

2.2. Пути передачи возбудителя.

2.3. Наиболее вероятные факторы передачи возбудителя.38

2.4. Группы риска.

Глава 3. Биологические аспекты резистентности

Helicobacter pylori к антибактериальным препаратам

3.1. Резистентность Helicobacter pylori к производным нитроимидазола (метронидазол).

3.2. Резистентность Helicobacter pylori к макролидам кларитромицин).46

3.3. Резистентность Helicobacter pylori к П-лактамам (амоксициллин).

3.4. Резистентность Helicobacter pylori к тетрациклинам (тетрациклина гидрохлорид).47

3.5. Резистентность Helicobacter pylori к нитрофуранам фурозалидон).48

Глава 4. Методы диагностики

Helicobacter /y/0/7-инфекции 4.1. Инвазивные методы диагностики

Helicobacter руЬп-шфекции.

4.1.1. Бактериологический метод.52

4.1.2. Гистоморфологический метод.53

4.1.3. Быстрый уреазный тест.54

4.1.4. Молекулярно-биологический метод

ПЦР - исследование в биопсиях).56

4.1.5. Фазово-контрастная микроскопия.

4.2. Неинвазивные методы диагностики

Helicobacter /ту/оп-инфекции

4.2.1. Иммуноферментный метод.59

4.2.2. Дыхательнный тест.62

4.2.3. Молекулярно-биологический метод (ПЦР - исследование в кале).

**Введение диссертации (часть автореферата) На тему "Региональные генотипы и уровни резистентности к антибактериальным препаратам Helicobacter pylori"**

Актуальность проблемы

Язвенная болезнь занимает значительное место в структуре гастродуоденальных заболеваний и до настоящего времени остается одной из основных причин потери трудоспособности, что влечет за собой для РФ колоссальный экономический ущерб.

В последние годы опубликовано большое количество работ, свидетельствующих о роли Helicobacter pylori в этиологии и патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни. По данным современной литературы с Helicobacter pylori ассоциировано 70-80% гастритов типа В, более 70% случаев язвенной болезни желудка, около 100% язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, 85% рака желудка.

С открытием Helicobacter pylori в 1983 году появилась реальная возможность сделать язвенную болезнь заболеванием излечимым абсолютно, и значительно снизить или полностью исключить угрожающие жизни осложнения. Актуальность проблемы хеликобактериоза в первую очередь обусловлена неясностью ряда вопросов, касающихся патогенеза заболевания, отсутствием индивидуализированных схем лечения больных с резистентными штаммами Helicobacter pylori к производным нитроимидазола (метронидазолу) и макролидам (кларитромицин). С одной стороны, это обусловлено отсутствием надежных критериев диагностики и контроля лечения инфекции, с другой - широкой распространенностью среди населения штаммов Helicobacter pylori, устойчивых к производным нитроимидазола и макролидам, которое влечет за собой отсутствие эрадикации Helicobacter pylori. Все это делает чрезвычайно актуальными исследования, связанные с созданием новых высокочувствительных и высокоспецифичных диагностических тестов, позволяющих диагностировать первичную Helicobacter /ту/оп-инфекцию, проводить контроль лечения, изучать факторы патогенности самого возбудителя, а также распространенность различных штаммов Helicobacter pylori в регионах РФ, и их роль в возникновении и течении различных клинических форм заболевания. Изучение динамики резистентности Helicobacter pylori позволит оценить эффективность стандартных схем противохеликобактерной терапии в РФ, решить вопрос о необходимости пересмотра этих схем с учетом уровней резистентности и осуществить индивидуальный подход к лечению пациентов с резистентными штаммами.

Целью настоящего исследования являлось определение региональных генотипов и уровней резистентности к антибактериальным препаратам Helicobacter pylori, а также ценности и эффективности молекулярно-генетических методов при диагностике гастро-дуоденальных заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori в практической медицине.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи: оценить диагностическую эффективность молекулярно-генетических методов диагностики (ПЦР определение Helicobacter pylori в биопсийном материале, желчных камнях и фекалиях, генотипирование Helicobacter pylori в биопсийном материале и чистой культуре); создать новый неинвазивный тест на основе ПЦР для диагностики Helicobacter /ry/ori-инфекции; исследовать распространенность штаммов Helicobacter pylori, циркулирующих в различных регионах РФ с учетом их генотипа; исследовать распространенность различных генотипов Helicobacter pylori в группах больных с хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки; проследить динамику резистентности Helicobacter pylori к производным нитроимидазола (метронидазол) и макролидам (кларитромицин) и ß -лактамам (амоксициллин) за период 1996-2002 гг. в Москве; определить уровни резистентности Helicobacter pylori к производным нитроимидазола (метронидазол) и макролидам (кларитромицин) и ß -лактамам (амоксициллин) в различных регионах РФ;

Научная новизна

1. Впервые определены региональные особенности генотипов Helicobacter pylori в РФ.

2. Впервые определена роль хеликобактериоза в структуре гастродуоденальной патологии в различных регионах РФ с учетом генотипов Helicobacter pylori.

3. Впервые прослежена динамика формирования резистентности у Helicobacter pylori к антибактериальным препаратам, входящим в состав стандартных схем противохеликобактерной терапии за период с 1996 по 2001 гг во взрослой и детской популяциях в Москве.

4. Впервые определены региональные особенности уровней антибиотикорезистентности у Helicobacter pylori в РФ к антибактериальным препаратам, входящим в состав стандартных схем противохеликобактерной терапии.

Практическая значимость

Исследование распространенности различных генотипов Helicobacter pylori в РФ позволило определить их региональные особенности. Изучение резистентности Helicobacter pylori к производным нитроимидазола и макролидам в РФ позволило определить целесообразность использования метронидазола и кларитромицина при лечении у больных с гастродуоденальными заболеваниями, ассоциированными с Helicobacter pylori в различных регионах РФ. Динамическое наблюдение за уровнями резистентности Helicobacter pylori к производным нитроимидазола и макролидам в Москве позволило определить конкретные рекомендации по дальнейшему лечению больных, у которых "стандартные" схемы лечения оказались неэффективными. Основные положения, выносимые на защиту Молекулярно-генетические методы диагностики позволяют определять Helicobacter pylori при слабых степенях обсеменения биологического материала (биопсии, желчные камни, фекалии), легко воспроизводимы, быстро выполнимы, имеют низкую стоимость и обладают большей диагностической информативностью по сравнению со всеми методами диагностики Helicobacter ру/огг-инфекции, которые используются в клинической практике в настоящее время.

Новый неинвазивный тест на основе ПНР для диагностики Helicobacter pj/orZ-инфекции в кале может быть использован, как при первичной диагностике инфекции, так и при контроле лечения.

В различных регионах РФ циркулируют штаммы Helicobacter pylori с определенными генотипами.

Распространенность различных генотипов Helicobacter pylori в группах больных с хроническим гастродуоденитом и болезнью двенадцатиперстной кишки не имеет закономерностей и клинического значения.

Динамическое наблюдение за уровнями резистентности Helicobacter pylori к производным нитроимидазола и макролидам позволяет оценить эффективность «стандартных» схем противохеликобактерной терапии в популяции и определять конкретные рекомендации по дальнейшему лечению больных, у которых стандартные схемы лечения оказались неэффективными.

Уровни резистентности Helicobacter pylori к производным нитроимидазола и макролидам в РФ имеют региональные особенности.

Внедрение в практику

Результаты работы используются на факультете фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, кафедре пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета с курсом гастроэнтерологии МГМСУ, на выездных циклах НПФ «ЛИТЕХ» при чтении лекций и проведении практических занятий.

НПФ «ЛИТЕХ» проведено 6 выездных семинаров с врачами-лаборантами в Уфе, Краснодаре, Самаре, Кемерово, Хабаровске и Омске и выездной семинар совместно с кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета с курсом гастроэнтерологии МГМСУ и ЦКБ МПС с гастроэнтерологами железных дорог в Самаре. В рамках семинаров прочитаны лекции «Диагностика хеликобактериоза» и «Особенности антибиотикорезистентности Heloicobacter pylori-инфекции в РФ».

Совместно с российской группой по изучению Heloicobacter pylori в 1997 г подготовлены «Рекомендации по диагностике и лечению инфекции H.pylori у взрослых при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки».

Совместно с российской группой по изучению Heloicobacter pylori в 1999 г подготовлены «Стандартные схемы лечения инфекции Heloicobacter pylori в России у детей и взрослых: эффективность и стоимость - что выбрать?».

Подготовлено пособие для врачей и студентов «Микробиологическая диагностика заболеваний, вызванных микроаэрофильными, изогнутыми бактериями».

Подготовлены методические рекомендации «Комплексная лабораторная диагностика хеликобактериоза».

Автор считает своим долгом выразить сердечную благодарность д.м.н., профессору Щербакову П.Л. (Научный Центр Здоровья Детей), д.м.н. Исакову В.А. (МОНИКИ), к.м.н., доценту Вьючновой Е.С. (ЦКБ МПС, кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета с курсом гастроэнтерологии МГМСУ), к.м.н. Штыгашевой О.В. (Республиканская б-ца г. Абакан), к.м.н. Довгаль С.Г. (КДЦ Приморского р-на г. С.-Петербург), к.м.н. Лапиной Т.Л. (кафедра пропедевтики внутренних болезней ММА) сотрудникам научной и клинико-диагностической лабораторий НПФ «ЛИТЕХ» за оказанную помощь и содействие в работе.

**Заключение диссертации по теме "Гастроэнтерология и гепатология.", Кудрявцева, Лариса Васильевна**

выводы

1. Использование молекулярно-биологических методов в клинической практике позволяет выявлять и изучать H.pylori непосредственно в биологическом материале (ПЦР-определение H.pylori в биопсийном материале, желчных камнях и фекалиях, генотипирование H.pylori в биопсийном материале), минуя бактериологическое исследование.

2. Разработан новый неинвазивный тест на основе ПЦР для диагностики Н.руЬп-ипфекцт в кале. Чувствительность теста составила 91,4%, а специфичность - 95,4%. Это тест может быть использован для первичной диагностики H.pylori-инфекции, при контроле лечения, а также для масштабных эпидемиологических исследований.

3. Все изоляты H.pylori в РФ содержат cagA ген. Генотип H.pylori vacAsl чаще всего встречается в центральном регионе РФ. Распределение vacAml генотипа достаточно равномерно по всем регионам. Наиболее распространенный генотип H.pylori в РФ vacA sl/ml. Распределение генотипа H.pylori iceAI в регионах РФ имеет географическую специфичность. ЬаЪА2 ген H.pylori неравномерно распределен в различных регионах РФ. В РФ очень высокая доля смешанных генотипов H.pylori по vacA гену.

4. Распределение генотипов H.pylori при ЯБДК и хроническом гастродуодените носит случайный характер.

5. Динамические наблюдения за уровнем антибиотикорезистентности H.pylori к метронидазолу, кларитромицину и амоксициллину в Москве на протяжении с 1996 по 2001 гг. показали, что с 1996 г. по 1998 г. произошло увеличение числа первично резистентных штаммов H.pylori к метронидазолу. Начиная с 1999 г. и по 2001 г. увеличения числа штаммов H.pylori первично резистентных к этому антибактериальному препарату выявлено не было. На протяжении с 1996 г. по 1999 г. зафиксировано увеличение числа штаммов

Н.ру1оп первично резистентных к кларитромицину. В 2000 г. уровень резистентности Н.ру1оп к кларитромицину несколько снизился и начиная с 2001 г. наметилась тенденция к его снижению. Выделение в 1996 году трех штаммов Н.ру1оп, резистентных к амоксициллину можно считать эксквизитным случаем.

6. Резистентность Н.ру1оп к антибактериальным препаратам, входящим в состав схем противохеликобактерной терапии, имеет региональные особенности. Уровень резистентности Н.ру1оп к метронидазолу в Абакане составляет 79,4%, в Москве и Санкт-Петербурге 55,5% и 40%, соответственно. Штаммов Н.ру1оп, резистентных к кларитромицину, в Абакане выявлено не было. Уровень резистентности Н.ру1оп к кларитромицину в Москве и Санкт-Петербурге практически не отличается и составляет 13,8% и 13,3%, соответственно. Штаммов Н.ру1оп, резистентных к амоксициллину, ни в одном из городов выделено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента открытия H.pylori прошло почти 20 лет. За этот период времени было разработано большое количество методов лабораторной диагностики //./ту/оп-инфекции. Развитие и усовершенствование этих методов позволило изучить эпидемиологию инфекции, сыграло большую роль в понимании ее патогенеза. Были разработаны стандартные схемы лечения и пути профилактики гастродуоденальных заболеваний, ассоциированных с H.pylori. Тем не менее, многие вопросы, касающиеся патогенеза, диагностики, а также- лечения H.pylori- инфекции с использованием индивидуализированных схем лечения больных с резистентными штаммами H.pylori к производным нитроимидазола (метронидазол) и макролидам (кларитромицин) еще далеки от своего разрешения. С одной стороны, это обусловлено отсутствием надежных критериев диагностики и контроля лечения инфекции, с другой - широкой распространенностью среди населения штаммов H.pylori, устойчивых к производным нитроимидазола и макролидам, что влечет за собой отсутствие эрадикации H.pylori.

В России для диагностики Я/ту/оп-инфекции чаще всего используют комбинацию двух инвазивных методов - гистологического исследования и БУТ. Несмотря на то что при комбинированном использовании этих двух методов в 85-90% случаев H.pylori-инфекцию удается диагностировать, их инвазивность делает эти методы менее привлекательными по сравнению с неинвазивными, особенно при диагностике этой инфекции у детей [39, 84].

На конференциях Канадской группы по изучению Helicobacter pylori (CSHPG) в 1999 году и Европейской группы по изучению Helicobacter pylori (ESHPG) в 2000 году были приняты рекомендации по диагностике и лечению Я./ту/оп'-инфекции у детей, в которых указывалось на предпочтительность неинвазивной диагностики этой инфекции, особенно при контроле лечения [189,]. На основании этих рекомендаций в Европе и Америке для диагностики H.pylori-иифекцш в настоящее время используют иммуноферментный анализ для определения антител против H.pylori (серологический метод) и уреазный дыхательный тест с мочевиной, меченной С13 углеродом.

Однако, серологический метод на практике оказался малоэффективным для диагностики //./ту/оп'-инфекции у детей. Так, при первичной диагностике Н.руЬп-инфекщш. у детей в ряде случаев отмечается слабый иммунный ответ, а это, в свою очередь, затрудняет верификацию антител против H.pylori. Из-за медленного снижения титра антител после успешно проведенной противохеликобактерной терапии, которое продолжается в течение 6 месяцев, серологический метод, как оказалось, мало пригоден и при раннем контроле лечения, как у детей, так и у взрослых [75].

Несмотря на широкое использование в клинической практике в странах ЕС, США и Канаде уреазного дыхательного теста, он имеет ограничения при использовании его у детей раннего возраста [80]. В России этот тест не нашел широкого распространения из-за высокой стоимости оборудования и мочевины, меченной С13 углеродом.

Несколько лет назад в Европе появился новый неинвазивный тест, на основе ИФА, позволяющий определять антиген H.pylori в кале - Premier Platinum HpSA (Meridian Diagnostics, Италия). Многочисленные мультицентровые исследования как в нашей стране, так и за рубежом показали высокую чувствительность и специфичность этого теста при первичной диагностике H.pylori-инфекции и контроле лечения [7, 137, 209, 214]. Этот тест был признан «золотым стандартом» в диагностике H.pylori-инфекции. Единственным ограничением широкого использования этого теста в клинической практике остается его высокая стоимость по сравнению с другими методами диагностики H.pylori-инфекции.

Попытки создания альтернативного, более дешевого, неинвазивного метода диагностики H.pylori-ин^екщш на основе ПЦР до настоящего времени заканчивались неудачей из-за большого количества ложно-положительных результатов [137, 209, 214]. Тем не менее, на базе научной лаборатории НПФ «ЛИТЕХ» был разработан новый тест для диагностики H.pylori-инфекции в кале на основе ПЦР.

Чувствительность нового неинвазивного теста при первичной диагностике H.pylori-и нфекции у детей составила 91,4%, а специфичность -95,4%. Таким образом, нам удалось создать тест-систему на основе ПЦР, позволяющую верифицировать ДНК H.pylori в кале у детей, которая не уступает по чувствительности и специфичности Premier Platinum HpSA -тесту.

При проведении первой серии экспериментов верификации ДНК H.pylori в кале у взрослых чувствительность созданного нами теста оказалась значительно ниже и составила 75,6%. Нами, в свою очередь, было сделано предположение, что снижение чувствительности ПЦР-теста при первичной диагностике H.pylori-инфекции у взрослых связано, скорее всего, с более длительной эвакуацией каловых масс. Более длительная эвакуация каловых масс у взрослых,. по сравнению с детьми, по-видимому, способствовала разрушению ДНК H.pylori. В связи со сделанным предположением, для увеличения скорости эвакуации кала, всем взрослым пациентам накануне исследования в качестве слабительного был назначен Дюфалак (СолвейкФарма, Франция) по 30 мл утром и вечером. После назначения слабительного и сокращения времени эвакуации кала чувствительность ПЦР-метода при первичной диагностике H.pylori-инфекции у взрослых стала такой же, как при первичной диагностике у детей и составила 91,1%.

Использование ПЦР-теста на 4-ой неделе после успешно проведенной противохеликобактерной терапии показало низкую специфичность, созданного нами теста, которая составила - 75,7%.

При проведении контроля лечения на 6-ой неделе нами была отмечена тенденция к снижению количества ложноположительных результатов и специфичность, созданного нами теста составила - 93,9%.

На 8-ой неделе специфичность теста составила 100%. Нами не было получено ни одного ложноположительного результата.

В 1999 г L. Trevisani и соавт. в 2000 г R. Ohkura и соавт. также обратили внимание на высокий процент ложноположительных результатов при постановке Premier Platinum HpSA теста на 4-6 неделе после успешно проведенной противохеликобактерной терапии [184]. Полученные ложноположительные результаты они объяснили возможностью персистенции в организме пролеченных пациентов кокковых форм H.pylorU количество которых, скорее всего, начинает со временем снижаться и полностью отсутствует на 8-12 неделе [160].

G. Masoero и соавт. показали, что подобные проблемы могут встречаться и при использовании для контроля лечения 13С УДТ [143].

Тем не менее, следует отметить, что потеря специфичности при использовании неинвазивных методов для контроля лечения не сопровождается потерей их чувствительности.

К преимуществам созданного нами ПЦР-теста можно, прежде всего, отнести его неинвазивность, простоту и быстроту выполнения (на постановку 30 исследований необходимо 4,5 - 5 часов) и относительно низкую себестоимость по сравнению с ИФА, дыхательным тестом, бактериологическим и гистологическим методами исследования. Ввиду невысокой стоимости данного теста он может быть использован не только для первичной диагностики Я./ту/оп'-инфекции, но и для эпидемиологических исследований.

Масштабные эпидемиологические исследования, проводившиеся практически во всех странах мира, уже давно определили уровни инфицированности H.pylori детского и взрослого населения. Были накоплены данные о факторах патогенности H.pylori. До некоторой степени было определено их клиническое значение. В настоящее время проводятся многочисленные исследования по генотипированию и на основании генотипирования, определению региональных особенностей H.pylori. Важность наших представлений о распределении генотипов H.pylori при различных заболеваниях обусловлена следующими фактами: штаммы cagA оказывают более значимое воздействие на прогноз заболевания, чем штаммы без cagA [60, 71, 204]; штаммы с типом s 1 vac А чаще ассоциированы с заболеваниями желудка, чем штаммы s2vacA [53, 54, 195]; babA2 штаммы H.pylori строго ассоциированы с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (Р=0.0002) и аденокарциномой (Р=0.033) в отличие от vac As I и cagA штаммов, которые ассоциированы только с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (Р=0.004) [99]; и, наконец, эффективность противохеликобактерной терапии также во многом зависит от генотипа H.pylori [215].

Таким образом, данные о распределении генотипов H.pylori в различных регионах РФ во многом могут облегчить, диагностику H.pylori-ассоциированных заболеваний в определенных географических районах.

В нашей работе мы впервые попытались охарактеризовать распределение генотипов H.pylori в РФ, а также выявить возможность их ПЦР-анализа непосредственно из биопсий.

Географическое распределение генотипов клинических изолятов H.pylori обычно оценивают на основе анализа s и ш локусов vac А. Для клинических изолятов H.pylori характерны два основных типа s-региона - si и s2, которые различаются как по размеру, так и по нуклеотидной последовательности. Их высокая консервативность подтверждена работами Athreton и соавторами [215], которые изучали распределение генотипов H.pylori в США. В настоящее время идентифицированы 3 субтипа H.pylori: sla, sib и sic.

В нашей работе показано, что наиболее часто генотип vacAsl встречается в центральном регионе РФ - до 100% клинических изолятов H.pylori (Таблица 15). Распределение vacAml достаточно равномерно по всем регионам и варьирует от 20% в Казани до 33% в Красноярске и Уфе. Наиболее распространенный генотип H.pylori в РФ vac A si/ml.

Геном H.pylori содержит только одну копию гена vac А, поэтому регистрация смешанных генотипов свидетельствует о присутствии более чем одного штамма в клиническом образце. Нами была определена очень высокая доля смешанных генотипов H.pylori по vacA гену: 50% в биопсиях и 30-40% в клинических изолятах. В Голландии и Португалии, например, доля смешанных генотипов H.pylori в биопсиях и клинических изолятах составляет 8 и 29%, соответственно [218]. Этот феномен, вероятно, можно соотнести с уровнем инфицирования населения H.pylori. Так, в Португалии уровень инфицирования H.pylori взрослого населения составляет приблизительно 80%, в то время как в Голландии инфицировано всего 30% населения. В России 90%, а в некоторых регионах и 100% взрослого населения инфицированы H.pylori. Таким образом, риск коинфекции или суперинфекции смешанными штаммами может быть выше в странах с высоким уровнем инфицирования населения H.pylori по сравнению со странами с низким уровнем инфицирования. С другой стороны, до сих пор неизвестно, может ли инфекция смешанной культурой H.pylori увеличить риск серьезных клинических проявлений, таких как язва или рак желудка. Также остается открытым вопрос о подходе к лечению таких пациентов.

Никакой специфичности распределения cagA гена по регионам РФ нами не обнаружено. Все проанализированные нами изоляты H.pylori, полученные из регионов РФ, содержали cagA ген (100%). Полученные данные значительно отличаются от распределения cagA в Северной и Восточной Европе - 71%, но сопоставимы с результатами, полученными во Франции и Португалии - 95 и 100%, соответственно [96].

Генотип iceAl является маркером язвенной болезни желудка. Распределение генотипа H.pylori iceAl в регионах РФ имеет большую географическую специфичность. Так, в Москве 46% клинических изолятов H.pylori имели генотип iceAl, в Казани - 40% и 100% в Красноярске и Уфе. Интересно отметить достаточно большую разницу в частоте встречаемости генотипа H.pylori iceAl между двумя соседними городами Казанью и Уфой и абсолютно полное совпадение частоты выявляемости этого генотипа в Красноярске и Уфе. Следует также отметить, что нами был зарегистрирован только генотип ice Al Н.pylori и ни одного клинического изолята с генотипом iceA2.

Нами также была отмечена неравномерность присутствия ЬаЪА2 гена у H.pylori в различных регионах РФ. В Уфе ЪаЪА2 ген был выявлен в 33% клинических изолятов, а в Красноярске в 100%. В работах Gerhard (для немецкой популяции) было продемонстрировано, что содержание ЬаЬА2 гена строго ассоциировано с заболеваниями желудка. Так, этот ген присутствует у 51% штаммов H.pylori, выделенных от пациентов с гастритом, у 70% штаммов, выделенных от пациентов с MALT-лимфомой, у 78% штаммов, выделенных от пациентов с аденокарциномой, и у 100% штаммов, выделенных от пациентов с ЯБДК. Данный ген был предложен авторами в качестве маркера ЯБДК и аденокарциномы [99]. Результаты нашей работы не выявили какой-либо ассоциации между ЬаЬА2 геном и заболеваниями желудка. Более того, нам не удалось выявить статистически значимых корреляций между ЬаЬА2 и другими генами патогенности в клинических изолятах и биопсиях.

Как отмечалось выше, расхождение результатов генотипирования H.pylori методом ПНР в биопсиях и в чистой культуре составляет от 23% для ЬаЬА2 и до 7% для cagA. Данное расхождение в полученных нами результатах, может быть объяснено тем, что генотипирование H.pylori в биопсиях проводилось на архивном материале. Возможно, что для оценки каких-либо ассоциаций между генами патогенности также как и связи между различными генотипами и заболеваниями желудка необходимо накопить большее количество наблюдений, чем в нашем исследовании. Необходимо также изучение взаимодействия и взаимоотношений микроорганизма и хозяина как динамического процесса. В настоящее время на базе научной лаборатории НПФ «ЛИТЕХ» предпринимаются попытки выработать алгоритм характеристики этих взаимоотношений на основе современных методов молекулярной биологии - геномики, протеомики и транскриптомы. Сочетание этих методов, в свою очередь, позволит выявить реальное воздействие факторов патогенности и вирулентности H.pylori на хозяина, а также давать прогноз заболеваний.

Желчно-каменная болезнь является одним из самых распространенных в мире заболеваний пищеварительной системы (10%) [50, 65, 117]. До настоящего времени, процесс формирования желчных камней остается не совсем понятным. Для их образования in vivo требуются годы. Это, в свою очередь, делает достаточно трудным проведение динамического наблюдения от стадии образования ядра (nucleation) камня до стадии его консолидации (consolidation) [201].

Некоторые теории камнеобразования основаны на бактериальном механизме их происхождения,, так как многочисленными исследованиями показано присутствие микроорганизмов в желчи и желчных камнях у больных с желчно-каменной болезнью [117, 128, 129, 156, 202, 225]. Более того, некоторыми авторами было высказано предположение, что одним из этиотропных факторов, увеличивающих риск образования желчных камней могут быть бактерии рода Helicobacter, которые способны колонизировать желудочно-кишечный тракт человека и некоторых животных. Отдельные представители этого рода могут быть ассоциированы с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Сегодня уже не вызывает сомнения тот факт, что H.pylori является причиной не только острого и хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, но и MALT-лимфомы и аденокарциномы желудка у людей [61, 159, 166, 172].

К сожалению, в настоящее время пока еще до конца не решенным остается вопрос о возможности развития болезней печени и желчевыводящих путей в результате воздействия внежелудочных видов бактерий рода Helicobacter. Необходимо отметить, что для выявления бактерий рода Helicobacter в желчи, печени и камнях, как правило, используется амплификация с помощью ПЦР консервативного участка гена 16S рРНК, общего для всех известных видов бактерий рода Helicobacter [ 94,202].

J.G. Fox и соавт. недавно показали, что некоторые виды бактерий рода Helicobacter, геном которых имеет высокую гомологию с геномами H.bilis, H.pullorum и H.rappini, колонизируют желчный тракт людей с хроническим холециститом [93]. В свое время, в биопсиях печени и желчи человека обнаружены Helicobacter spp, ранее выделенные от животных - H.rodentums, H.pullorum и H.rappini [95]. H.J. Monshtein с коллегами идентифицировали H.pylori в желчных камнях у больных холецеститом [153]. Они предположили, что наличие ДНК H.pylori в смешанной бактериальной популяции желчного камня (холестеринового) может свидетельствовать о том, что этот микроорганизм является необходимой частью флоры в камнесодержащем желчном пузыре, либо колонизация H.pylori желчного протока провоцирует формирование холестериновых желчных камней.

В последнее время отмечается значительный рост желчно-каменной болезни в, детском возрасте [226]. В настоящее время холестериновые или билирубиновые камни обнаруживаются более чем у 12% детей с болезнями печени и желчевыводящих путей. Следует также отметить, что к настоящему времени произошло значительное омоложение желчно-каменной болезни и в настоящее время камни желчного пузыря или протоков не редко обнаруживаются у детей в возрасте 4-5 лет [43,44, 132].

Нами для характеристики бактериального состава желчных камней были исследованы камни, выделенные от детей, инфицированных H.pylori. Мы попытались установить могут ли бактерии вообще, и бактерии рода Helicobacter в частности, присутствовать в камнях при желчно-каменной болезни у детей.

Анализ нуклеотидной последовательности ДНК, выделенной из желчных камней, полученных от детей, инфицированных H.pylori, показал, что бактериальная флора желчных камней имеет смешанный характер. Бактериальная флора желчных камней, полученных от детей, инфицированных H.pylori, включала широкий спектр облигатных анаэробов (Bacteroides spp, Eubacterium spp, Porphyromonas spp, Prevotella spp), микроаэрофилов {Helicobacter spp, Campylobacter spp) и факультативных анаэробов (Pseudomonas spp, Klebsiella spp, Corynebacterium spp, Acinetobacter spp), а также некультивируемых протеобактерий. Никакого преобладающего вида бактерий в зависимости от природы камней (Таблица 16) нами найдено не было (для всех бактерий р>0.1).

В ряде работ было показано, что у взрослых в камнях встречается преимущественно кишечная флора: E.coli (27%), Propionbacterial type ДНК (23%), а также Pseudomonos, Actinomycetes и ДНК бактерий, подобных Streptococcus pyogenes [128, 198, 230]. Необходимо отметить, что у взрослых в холестериновых камнях была идентифицирована ДНК E.coli [128]. Отсутствие E.coli в списке идентифицированных нами бактерий в желчных камнях у детей может быть связано с тем, что использованные последовательности праймеров (HPL и HPR) имели низкую гомологию с аналогичными участками последовательности консервативного фрагмента гена 16S рРНК E.coli (менее 65%). Как видно из данных, представленных в Таблице 19, основная флора в желчных камнях у детей, страдающих гастритом, вызванным H.pylori, представлена Acinetobacter spp, Bacteroides spp, Helicobacter spp и Uncultured bacterium.

Таким образом, бактериальная флора желчных камней у детей резко отличается от бактериальной флоры взрослых.

В ряде работ было показано, что в ДНК смешанной бактериальной популяции желчных камней у взрослых может быть верифицирована ДНК H.pylori. Это по мнению авторов может указывать либо на то, что H.pylori является индигенной (необходимой) частью микрофлоры желчи, либо, что колонизация H.pylori в желчном протоке провоцирует образование желчных камней [153]. Необходимо отметить, что в работе Monstein и соавторов, к сожалению, не приводятся данные по диагностике H.pylori в желудке больных. В нашей работе в желчных камнях у детей, страдающих гастритом, ассоциированным с H.pylori, помимо ДНК H.pylori были обнаружены ДНК H.nemestrinae, H.pametensis, H.muridarum, H.mustelae и H.felis.

В результате проведенной нами работы было показано, что H.pylori встречается достаточно часто в желчных камнях у детей, инфицированных этим микроорганизмом, однако не во всех случаях. Кроме того, в 2 образцах из 7 были обнаружены ДНК H.muridarum (89-95%), H.mustelae (89%) H.felis (95%). Таким образом, учитывая высокую частоту встречаемости бактерий рода Helicobacter (18.8%) в камнях, можно утверждать, что Helicobacter spp, гораздо чаще являются причиной различных заболеваний желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, чем мы это можем себе представить.

Лечение заболеваний, ассоциированных с H.pylori (ЯБДК, хронический гастрит, ЯБЖ), представляют собой важную медико-социальную проблему (В.Т. Ивашкин и соавт., 2001). Согласно литературным данным [5, 6, 15], они составляют пул самых распространенных заболеваний органов пищеварения. Ими страдают преимущественно лица молодого и среднего возраста, представляющие основную часть трудоспособного населения, что приводит к значительным экономическим потерям. Достаточно велик процент осложнений язвенной болезни, таких как кровотечение и перфорация, и даже в настоящее время они, хотя и редко, все еще являются причиной летального исхода. Использование схем противохеликобактерной терапии, направленной против H.pylori, при язвенной болезни, приводит не только к быстрому рубцеванию язв, увеличению сроков ремиссии заболевания, но и к полному излечению с прекращением обострений [16 ], к исчезновению субстрата заболевания -воспаления слизистой оболочки и регрессии атрофических изменений.

Тем не менее, выбор схемы противохеликобактер ной терапии представляет собой большую проблему, так как у этого микроорганизма возникает резистентность к антибактериальным препаратам - компонентам стандартной тройной терапии: метронидазолу и кларитромицину. Известно, что резистентность H.pylori к антибактериальным препаратам, в целом, приводит к уменьшению эффективности противохеликобактерной терапии. В связи с чем возникает необходимость в разработке новых эрадикационных схем с использованием резервных антибиотиков, изучении и подборе оптимальных схем с учетом уже имеющейся резистентности H.pylori индивидуально для каждого пациента. Это, прежде всего, схемы противохеликобактерной терапии, способные, с одной стороны, преодолевать уже существующую резистентность, а с другой стороны, обладающие свойством даже при неудачном исходе лечения не вызывать формирования резистентности к компонентам схемы лечения.

Резистентность H.pylori к метронидазолу и кларитромицину существенно снижает эффективность схем противохеликобактерной терапии с использованием в качестве базисного препарата ингибитора протонного насоса и этих двух антибиотиков. Так, эффективность схемы лечения ингибитор протонного насоса + метронидазол + амоксициллин снижается значительно (на 40% и более) [20, 187], если она применяется у больных, инфицированных такими штаммами.

Резистентность H.pylori к кларитромицину еще в более выраженной степени снижает эффективность тройной терапии на основе ингибитора протонного насоса и двух антибиотиков, один из которых представлен макролидом. В случае если после первого курса лечения штамм H.pylori оказывается резистентным к кларитромицину, то эффективность последующей терапии ингибитор протонного насоса + кларитромицин + амоксициллин не превышает 27-30% [36].

Резистентность H.pylori к антибактериальным препаратам снижает эффективность тройной терапии на основе препаратов висмута. Так, резистентность штамма H.pylori к метронидазолу по данным мета-анализа снижает эффективность тройной терапии (препарат висмута и два антибиотика, один из которых производной нитроимидазола) в среднем с 92% до 63-44% [173, 158].

Таким образом, мировое научное сообщество уже давно осознало бесперспективность пассивного отношения к процессам возникновения и распространения резистентности Н.руЬп к антибактериальным препаратам, входящим в состав схем противохеликобактерной терапии, которая неизбежно приводит к проигрышу в борьбе с //./ту/оп-инфекцией на популяционном уровне. В странах Европы на протяжении многих лет ведутся динамические наблюдения за ростом уровней резистентности Н.руЬп к метронидазолу и кларитромицину. В последнее время анологичные исследования стали проводить и в отношении амоксициллина.

В свое время данные о природной чувствительности Н.руЬп к антибиотикам позволили Европейской группе по изучению Н.руЬп создать рекомендации по лечению //./ту/огг-инфекции. Изучение динамики резистентности Н.руЬп на популяционном уровне открыло возможности прогнозирования процента эрадикации Н.руЬп и привело к пересмотру рекомендаций по лечению заболеваний, ассоциированных с этим микроорганизмом.

Данные, полученные нами в 1996 году, показали, что московские штаммы Н.руЬп отличаются от европейских штаммов. Так, нами было показано, что уже в 1996 году в Москве был превышен среднеевропейский показатель (25,5%) [32] уровня резистентности Н.руЬп к метронидазолу, который составил 36,1%. В отличие от данных, полученных в Европе, где уровень резистентности Н.руЬп к кларитромицину составлял 7,6%, в Москве в то время шаммов Н.руЬп резистентных к этому антибактериальному препарату выявлено не было. На основании данных, полученных в результате этого исследования, были разработаны первые российские рекомендации по лечению Н.руЬп-инфекции.

Динамические наблюдения за уровнями антибиотикорезистентности Н.руЬп к амоксициллину, метронидазолу и кларитромицину представлены на Рисунках 3 и 4. Так, в Москве на протяжении с 1996 г. по 1998 г. отмечалось увеличение числа первично резистентных штаммов Н.руЬп к метронидазолу (относительный прирост за период наблюдения с 1996 по 1997 год составил 5,9%, с 1997 по 1998 год - 14,6%). Начиная с 1998 г. и по

2001 г. увеличения числа штаммов H.pylori, первично резистентных к метронидазолу выявлено не было.

Относительный прирост штаммов H.pylori, первично резистентных к кларитромицину, за первый год наблюдения составил 8%, за второй год 6,4%, за третий год - 2,7%. В 2000 г. уровень резистентности H.pylori к кларитромицину несколько снизился. Если в 1999 г. он составлял 17,1%, то в 2000 г. - 16.6%. В 2001 г. наметилась тенденция к снижению уровня резистентности H.pylori к кларитромицину, который составил 13,8%.

Выделение в 1996 году трех штаммов H.pylori, резистентных к амоксициллину, можно считать эксквизитным случаем. Начиная с 1997 года, в Москве более не выделялось штаммов H.pylor.i резистентных к этому антибактериальному препарату.

Несмотря на то, что начиная с 1999 г. в Москве не наблюдалось увеличения уровня резистентности H.pylori к производным нитроимидазола, тем не менее, этот уровень превышает среднеевропейский. Возможным объяснением такого отличия может быть широкое использование в Московской популяции этой группы препаратов по другим показаниям (лечение инфекций передающихся половым путем, заболеваний органов малого таза у женщин и т.д.), а также широкое применение производных нитроимидазола в схемах противохеликобактерной терапии, которое часто неадекватно как в смысле доз, так и длительности лечения.

Данные об увеличении резистентности H.pylori к метронидазолу, полученные в 1998 году, привели к пересмотру схем противохеликобактерной терапии в России. Российской группой по изучению H.pylori были предложены новые схемы противохеликобактерной терапии с фурозалидоном.

До 1998 года в отличие от Европы в Москве было существенно меньше штаммов H.pylori, резистентных к кларитромицину (8% в 1997 г. и 14,4% в 1998 г. против 17,8%). Однако, уже в то время быстрое увеличение их числа вызывало оправданную тревогу. В 1999 г. уровень резистентности H.pylori к кларитромицину достиг среднеевропейского. Причина столь бурного роста числа штаммов Н.ру1ог, г резистентных к кларитромицину, состояла, с одной стороны, в быстром развитии необратимой резистентности у самого микроорганизма, а с другой стороны во все более широком использовании кларитромицина для лечения различных заболеваний (инфекций верхних дыхательных путей, инфекций передающихся половым путем и т.д.). И, если в странах Европы для предотвращения распространения в популяции штаммов Н.руЬг, г резистентных к кларитромицину, были предприняты меры по ограничению использования макролидов в клинической практике (при лечении инфекций верхних дыхательных путей макролиды были отнесены к группе резервных антибиотиков), то в Москве снижению уровня резистентности Н.руЬп к кларитромицину поспособствовал общеэкономический кризис, который привел к подорожанию и без того дорогого кларитромицина. Увеличение стоимости кларитромицина, с одной стороны привело к ограничению его использования в виде монотерапии (лечение инфекций верхних дыхательных путей, лечение инфекций передающихся половым путем и т.д.), а с другой стороны привело к увеличению стоимости противохеликобактерной терапии. Схемы противохеликобактерной терапии, в состав которых входил кларитромицин, стали реже использоваться в клинической практике. В связи с этим, начиная с 2000 г. в Москве наметилась тенденция к снижению уровня резистентности Н.руЬп к кларитромицину, который в 2000 г. составлял 16,6%, а в 2001 г. -13,8%.

Относительную стабилизацию уровня резистентности Н.руЬп к метронидазорлу и снижение уровня резистентности Н.руЬп к кларитромицину в Москве, тем не менее, нельзя отнести к положительной тенденции, поскольку начиная с 1998 г. среди популяции штаммов Н.руЬп произошло увеличение количества полирезистентных штаммов к кларитромицину и метронидазолу с 6% в 1998 г. до 8,5%, 10%, 11,1% в 1999 г., 2000 г. и 2001 г., соответственно. Увеличение количества полирезистентных штаммов H.pylori к кларитромицину и метронидазолу связано, скорее всего, не столько с увеличением количества пациентов, принимающих противохеликобактерную терапию, сколько с неадекватным ее приемом, как в смысле доз, так и в смысле длительности терапии.

Таким образом, нами было показано, что данные о динамическом изменении уровней антитибиотикорезистентности H.pylori в стране позволяют клиницистам понять причину снижения эрадикации и создают основу для создания и изменения рекомендаций по лечению заболеваний, ассоциированных с H.pylori.

Нами так же было показано, что резистентность к антибактериальным препаратам, входящим в состав схем противохеликобактерной терапии, имеет региональные особенности. Так, основным отличием штаммов H.pylori, выделенных в Москве, Санкт-Петербурге и Абакане, является высокий процент штаммов резистентных к метронидазолу. Возможным объяснением такого отличия может быть широкое использование в России производных нитроимидазола при лечении инфекций, передающихся половым путем, гельминтозов, заболеваний органов малого таза у женщин и т.д. Следует отметить, что уровни резистентности H.pylori к метронидазолу в этих Российских городах уже превысили среднеевропейский уровень. Более того, уровень резистентности к метронидазолу в Санкт-Петербурге достиг 40% барьера, а в Москве и тем более в Абакане этот барьер уже превзойден. G.N.J. Tytgat полагает, что при достижении в популяции 40% уровня резистентности H.pylori к метронидазолу применение тройной терапии с использованием производных нитроимидазола невыгодно, так как эрадикация в таком случае обычно не превышает 60% [241]. Полученные нами данные указывают на необходимость создания региональных рекомендаций по лечению заболеваний, ассоциированных с H.pylori в России, с учетом уровней антибиотикорезистентности в конкретном регионе.

Уровень резистентности H.pylori к макролидам напрямую связан с интенсивностью использования препаратов из этой группы в популяции.

Существование местных географических различий в уровнях резистентности, скорее всего, связано с разными подходами к лечению инфекционных и воспалительных заболеваний в регионах. Отсутствие штаммов Н.руЬп, резистентных к кларитромицину в Абакане и более низкий по сравнению с Европой (17,8%) уровень резистентности в Москве и Санкт-Петербурге обусловлены экономической ситуацией в России. Препараты из группы макролидов, и, прежде всего кларитромицин, достаточно дороги и поэтому редко используются не только в схемах противохеликобактерной терапии, но и для лечения заболеваний передающихся половым путем, воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и т.д.

Таким образом, дальнейшие наблюдения в РФ за динамикой увеличения в популяции числа штаммов Н.ру1оп, резистентных к антибиотикам, компонентам противохеликобактерной терапии, позволит в будущем не только прогнозировать эффективность различных режимов лечения Я./ту/огг'-инфекции в России, но и создать региональные рекомендации по лечению этой инфекции в соответствии с уровнями резистентности, определенными в этих регионах.

Несмотря на то, что микробиологиеский метод исследования до настоящего времени остается единственным методом, который позволяет определять чувствительность Н.ру1оп ко всем антибактериальным препаратам, которые в настоящее время используются в схемах противохеликобактерной терапии, он практически не используется в клинической практике в России. Это связано с его высокой стоимостью, необходимостью наличия в бактериологических лабораториях специального оборудования и специально обученных кадров микробиологов. Наш опыт и опыт зарубежных коллег во Франции и Бельгии показал, что для изучения антибиотикорезистентности у Н.руЬп в целом по стране вполне достаточно организации одной централизованной лаборатории.

**Список литературы диссертационного исследования  Кудрявцева, Лариса Васильевна, 2004 год**

1. Абдулхаков P.A., Иваников И.О., Исаков В.А., Кудрявцева JI.B. Схемы тройной терапии луковицы двенадцатиперстной кишки на основе препарата Де-нол // Рос.Ж. Гастроэнтерол. 2000. - №2. - с. 26-30.

2. Аруин Л.И. Helicobacter (Campilobacter) pylori в этиологии и патогенезе гастрита и язвенной болезни // Арх.пат. 1990. - №10. - с. 39.

3. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. Амстердам. 1993. - 362с.

4. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. Триада «X». - Москва. -1998.-483с.

5. Богер М.М. Язвенная болезнь. Новосибирск: Наука. 1986. - 257с.

6. Василенко В.Х., Гребнев А.Л., Шептулин A.A. Язвенная болезнь: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении. М. - 1997.-342с.

7. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Диагностика и лечение хронических болезней органов пищеварения. М., 1994. 342с.

8. Довгаль С.Г. Методы лабораторной диагностики хеликобактериоза // Акт.пробл.инф.патол., Ч. 1. Спб. 1993. - с. 21.

9. Домарадский И.В., Исаков В.А. Helicobacter pylori и его роль в патологии //Журн.микробиол. 2000. - №4. - Приложение. - с. 113-117.

10. П.Жебрун А.Б. Антигенность и связывание сывороточных белков клетками и экстрактами клеток X. пилори. // Акт.пробл.инф.патол., Ч. 1. Спб. 1993. - с. 25.

11. Златкина А.Р. Лечение хронических болезней органов пищеварения. М.-1994.-335с.

12. Иваников И.О. Проблема преодоления резистентности штаммов Helicobacter pylori II Материалы 7-ой сессии Российской группы по изучению Helicobacter pylori. Нижний Новгород. — 1999. - с. 34-36.

13. Ивашкин В.Т. Проблемы противоязвенной терапии. //Клин.Фармакология и тер. 1993. -№2. - с. 16-20.

14. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Helicobacter pylori от научных исследований к клинической практике // Диагностика и лечение. -1996.-№12.-с. 3-10.

15. Ивашкин В.Т. Helicobacter pylori', биологическая характеристика, патогенез, перспективы эрадикации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. 1997. - Т.7. -№1.-с. 21-23.

16. Ивашкин В.Т., Мегро Ф., Лапина Т.Л. Helicobacter pylori: революция в гастроэнтерологии. М, Триада-Х. 1999. - 255 с.

17. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Инфекция Helicobacter pylori', современное состояние проблемы // Русский медицинский журнал. 1999. - Том 4. -№3.-с. 149-151.

18. Ивашкин В.Т. Эрадикация инфекции Helicobacter pylori и ремиссия язвенной болезни: однозначны ли эти состояния? // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. 1999. -№3. - с. 71-74.

19. Исаков В.А. Принципы лечения язвенной болезни, ассоциированной с Helicobacter pylori II Материалы 7-ой сессии Российской группы по изучению Helicobacter pylori. Нижний Новгород. - 1999. - с. 21-36.

20. Исаков В.А., Иваников И.О. Фармакоэкономика при заболеваниях, связанных с инфицированием Helicobacter pylori II Тер.Арх. 2000. -№2.-с. 61-63.

21. Исаков В.А. Ингибиторы протонового насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. Москва: ИКЦ «Академкнига»; 2001, 315с.

22. Исаков В.А. Молекулярно-генетические основы патогенности Helicobacter pylori II Этно-экологические особенности ассоциации инфекционных факторов и патологии органов пищеварения у взрослого и детского населения. Красноярск. 2001. - 291с.

23. Исаков В.А. Антихеликобактерная терапия на основе эзомепразола: метаанализ // Клиническая фармакология и терапию 2002. - Т.П. -№4. -с. 1-5.

24. Исаков В.А. Современная антихеликобактерная терапия // Клин.фармакология и терапия. 2002. - Т. 11. - № 1. - с. 79-83.

25. Кивина М. Маастрихские рекомендации по лечению неязвенной диспепсии: применимы ли они в странах с широким распространением инфекции Helicobacter pylori II Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. 1999. -№3. - с. 78-83.

26. Кудрявцева JI.B., Минаев В.И., Маликов В.Е. и др. Комплексная лабораторная диагностика хеликобактериоза. М. - 1999. - 23с.

27. Кудрявцева JI.B. Опыт изучения антибиотикорезистентности российских штаммов Helicobacter pylori II Материалы 7-ой сессии Российской группы по изучению Helicobacter pylori. Нижний Новгород. - 1999. - с. 11-14.

28. Кудрявцева JI.B., Исаков В.А., Иваников И.О., и др. Резистентность Helicobacter pylori к антибиотикам: диагностика и значение для клинической практики // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2000. - №1. - с. 69-71.

29. Кдрявцева JI.B., Исаков В.А., Говорун В.М. Методы определения антибиотикорезистентности у Helicobacter pylori II Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. — 2001. -Т.П. -№2.-с. 54-57.

30. Кудрявцева JI.B., Исаков В.А., Иваников И.О., и др. Резистентность Helicobacter pylori к метронидазолу, кларитромицину и амоксициллину в Москве, Санкт-Петербурге и Абакане в 2001 году // Педиатрия. -2002. №2 (приложение). - с. 61-63.

31. Кудрявцева JI.B. Динамика резистентности штаммов Helicobacter pylori к амоксициллину, кларитромицину и метронидазолу в России в 1996-2001 гг // Педиатрия. 2002. - №2 (Приложение). - с. 63-64.

32. Лапина Т.Л. Российские рекомендации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori II Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. 1999. - №3. - с. 84-89.

33. Логинов A.C., Аруин Л.И., Ильченко A.A. Язвенная болезнь и Helicobacter pylori. Новые аспекты патогенетической терапии. М. -1993.-230с.

34. Рожавин М.А. Патогенные свойства Campylobacter pylori II Клин.мед. 1989. - № 11.-с. 20-24.

35. Сафонова Н.В., Жебрун А.Б. Гастрит, язвенная болезнь и хеликобактериоз. С.-Петербург - 1995. - 39с.

36. Харитонова Л.А., Щербаков П.Л., Запруднов A.M., Богомаз Л.В. Клиническое значение ретроградной холангиопанкреатографии при желчно-каменной болезни у детей //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 1997.-T.VII, №5.-с. 304-305

37. Харитонова Л.А. Особенности течения желчнокаменной болезни у детей // Тезисы докл. XXV научной сессии ЦНИИ гастроэнтерологии.-М.- 1998.- с. 103.

38. Широкова К.И., Филимонов P.M., Полякова Л.В. Метронидазол в лечении язвенной болезни // Клин.Мед. 1981 . - Т.59. - №2. - с. 48-50.

39. Щербаков П.Л. Эпидемиология инфекции Helicobacter pylori II Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. 1999. - №2. - с. 8-10.

40. Altchuller Е. Gastric Helicobacter pylori infection as a cause idiopathic Parkinson disease and non-arteric anterior optic ischaemic neuropaty //Med.Hypotheses. V.47. - p. 413-414.

41. Angelis de G.L., Apollionio G., Boselli E. et al. Anty-gastric antibodies and gastritis in insulin-dependent diabetes in children // Arch. Eur.Pediatr. -1993 (Jun-Jul); 50 (6): 475-8.

42. Arslan D., Kendirci M., Kurtoglu S., Kula M. Helicobacter pylori infection in children with insulin dependent diabetes mellitus // J.Pediatr.Endocrinol. -2000 (May); 13 (5): 553-6.

43. Attili A.F., De Santis A., Capri R., Repice A.M., Maselli S. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group.Hepatology. 1995 (Mar); 21(3): 655-60.

44. Atheron J.C., Tham K.T., Peek R.M. Density of Helicobacter pylori infection in vivo as assessed by quantitative culture and histology // J.InfectDis. 1996; 174: 552-558.

45. Atherton J.C., Peek R.M.J., Tham K.T., Cover T.L., Blaser M.J. Clinical and pathological importance of heterogeneity in vacA, the vacuolating cytotoxin gene of Helicobacter pylori. II Gastroenterol. 1997 (Jan); 112 (1): 92-9.

46. Atherton J.C. The clinical relevance of strain types of Helicobacter pylori II Gut.-1997; 40:701-703.

47. Barrio R., Roldan M.B., Alonso M., Canton R., Camarero C. Helicobacter pylori infection with parietal cell antibodies in children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus // J.Pediatr.Endocrinol.Metab. 1997 (Sep-Okt). - 10 (5): 511-6.

48. Begue R.E., Gonzales J.L., Correa-Gracia H. et al. Dietari risk factors associated with the transmission of Helicobacter pylori in Lima //Am.J.Trop.Med.Hyg. 1998; 59: 637-40.

49. Begue R.E., Mirza A., Compton T., Gomez R., Vargas A. Helicobacter pylori infection and insulin requirement among children with type 1 diabetes mellitus // Pediatrics. 1999 (Jun). - 103 (6): 83.

50. Bilotta M., Pacifico A., Malaty H.M. et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori in diabetic patients // Ital.J.Gastroenterol.Hepatol. 1997. - Vol.29. -p. A8 (abstract).

51. Bizzozero G. Uber die Schlauchformen drazen des magendarmkanalis und die beziehungen ihres epithelis zu dem oberflachenepithel der shleimhaut // Arch.Mikr.Anat. 1893. - V.42. - p. 82-125.

52. Blaser MJ. Intrastrain differences in Helicobacter pylori a key question in mucosal damage. Alimen.Pharmacol. Ther. 1995. - 10 (suppl 1): 73-77.

53. Blaser M.J., Perez-Perez G.I., Kleanthous H., et al. Infection with Helicobacter pylori strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach // Cancer.Res.- 1995; 55: 2111-2115.

54. Blaser M. Ecology of Helicobacter pylori in human stomach // J.CIin.Invest. 1997. - 100: 759-762.

55. Bode G., Mauch F., Malfertheiner P. The coccoid forms of Helicobacter pylori criteria for their viability // Epydemiol.Infect. - 1993. - V. 111. - p. 483-490.

56. Borody T., Andrews P., Shortis N. et al. Optimal Helicobacter pylori therapy: a combination of omeprazole and triple therapy abstract. // Gastroenterol. -1994; 106:55

57. Bowen J.C., Brenner H.I., Ferrante W.A., Maule W.F. Gallstone disease. Pathophysiology, epidemiology, natural history, and treatment options // Med.Clin.North.Am. 1992 (Sep); 76 (5): 1143-57.

58. Casazza S., Tunesi G., Marinaro E. et al. Detection of Helicobacter pylori in 201 stomach biopsies using the polymerase chain reaction, histological staining (H&E/GIEMSA) and immunohistochemistry // Pathol. 1997. -V.89.-p.405-411.

59. Cellini L., Allocati N., Angellutti D. et al. Coccoid Helicobacter pylori not culturable in vitro revers in mice // Microbiol.Immunol. 1994. - V.38. -p.834-850.

60. Cheli R., Perosso A., Giacosa A. Gastritis. Springer.Berlin. - 1987. -242p.

61. Collin P., Karvonen A.L., Korpela M. et al. Gastritis classified in accordance with the Sidney system in patients with primary syndrome of Sjogren // Scand.J.Gastroenterol. 1997. - V. 32. - p. 108-111.

62. Corrado G., Luzzi I., Pacchiarotti C. et al. Helicobacter pylori seropositivity in children with atopic dermatitis as soli manifestation of food allergy // Pediatr.Allerdy.Immunol. 2000 (May). - 11(2): 101-5.

63. Cover T.L., Glupczynski Y., Lage A.P., Burette A., Tummuru M.K., Perez-Perez G.I., Blaser M.J. Serologic detection of infection with cagA+ Helicobacter pylori strains // J.Clin.Microbiol. 1995; 33: 1496-1500.

64. Cover T.L. Helicobacter pylori transmission, host factors and bacterial factors // Gastroenterol. 1997; 113: 529-530.

65. Cullen D.J.E., Collins B.J., Christiansen K.J. et al. When is Helicobacter pylori infection acquired? // Gut. 1993; 34: 1681-2.

66. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report // Gut. 1997; 41:8-13.

67. DiCampli C., Gasbarrini A., Nucera E. et al. Helicobacter pylori infection in idiopathic chronic urticaria // Gastroenterol.Int. 1997. -V.10 (suppll). — p.48-49.

68. Doenges J.L. Spirochaetes in the gastric glands of macacus resus and humans without definite history of related disease // Proc.Soc.Exp.Med.Biol.-- 1938.-V.38.-p. 536-538.

69. Dominiguez-Munos J.E., Leodolter A., Sauerbruch T., and Malfertheiner P. A citric acid solution is an optimal test drink in the I3C-urea breath test for diagnosis of Helicobacter pylori infection // Gut. 1997; 40: 459-462.

70. Dore M., Piano A., Carta M. et al. Amoxicilline resistance as the reason for failure of amoxicilline-omeprasole treatment of Helicobacter pylori infection 11 Aliment.Pharmacol.Ther. 1998. - V. 12. - p. 635-63.

71. Dore M.P., Bilotta M., Malaty H.M., Pacifico A., Maioli M., Graham D.Y., Realdi G. Diabetes mellitus and Helicobacter pylori infection // Nutrition. -2000 (Jun). 16 (6): 407-10.

72. Dowsett S.A., Archilla L., Sogreto V.A. et al. Helicobacter pylori infection in indigenuous families of Central America: serostatus and oral and fingernail carriage //J.Clin.Microbiol. 1999; 37 (8): 2456-60.

73. Drumm B., Koletsko S., and Oderda G. on behalf of the European Pediatric Task Force on Helicobacter pylori. Helicobacter pylori infection in children: a consensus statement // J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr. 2000; 30: 207-213.

74. Eeclissato C., Marchioretto M.A., Mendoca S., et al. Increased primary resistance to recommended antibiotics negatively affects Helicobacter pylori eradication // Helicobacter. 2002. - V.7 (1). - p. 53-9.

75. Fan X.G., Chua A., Li T.G. et al. Survival of Helicobacter pylori in milk and tap water //J.Gastroenterol.Hepatol. 1998; 13: 1096-8.

76. Feldman R.A., Eccersley A.J., Hardie J.M. Epidemiology of Helicobacter pylori: acquisition, transmission, population prevalence and disease-to-infection ratio //Br.Med.Bulletin. 1998; 54: 39-53.

77. Figura N. Helicobacter pylori exotoxins and gastroduodenal diseases associated with cytotoxic strain infection // Aliment.Pharmacol.Ther,- -1996. 10 (suppll): 79-96.

78. Figura N., Giordano E., Gragnoli A. et al. H.pylori infection and thyroid diseases // Gut. 1996. - V.39 (suppl. 2). - p. A93.

79. Figura N. Identifiable Helicobacter pylori strains or factors important in the development of duodenal ulcer disease // Helicobacter. 1997. - V.2 (suppl. l)-p. S3-12.

80. Fitzerald O., Murhy P. Studies on the physiological chemistry and clinical significance of urease and urea with special reference to the stomach // Ir.J.Med.Sci. 1954. - V.292. - p. 99-153.

81. Fox J.G., Dewhirst F.E., Shen Z., et al. Hepatic Helicobacter species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis // Gastroenterology. 1998 (Apr); 114 (4): 755-63.

82. Fox J.G. The non H.pylori helicobacters: their expanding role in gastrointestinal and systemic diseases //Gut. - 2002 (Feb); 50 (2): 273-83.

83. Freedberg A.S., Barron L.E. The presence of spirochetes in human gastric mucosa //AmJ.Dig.Dis. 1940. - V.7. - p. 443-445.

84. Fugueiredo C., Quint W., Megraud F., Blaser M.J., van Doom L. Geographic distribution of H.pylori vacA, cagA and ice A Types and Subtypes // Gut. 2000. - Vol.1 (suppl. 1): A20.

85. Fung W.P., Papadimitriou J.M., Matz L.R. Endoscopic, histological and ultrasrtructural correlations in chronic gastritis // Am.J.Gastroenterol. -1979.-V.71.-p. 269-279.

86. Gasbarrini A., Massari M., Sericchino M. et al. Helicobacter pylori and primary headache // Gastroenterol.Int. 1997. - V.10 (suppl. 1). - p. 11-13.

87. Gerhard M., Lehn N., Neumayer N., Boren T., Rad R., Schepp W., Miehlke S., Classen M., Prinz C. Clinical relevance of the Helicobacter pylori gene for blood-group antigen-binding adhesin. // Gastroenterol. 1998 (Jul). -115(1): 58-66.

88. Glupczynsky Y., Langenberg W., Dankert J. et al. Results of metronidazole resistance in Helicobacter pylori — European Study group on antibiotic susceptibility of Helicobacter pylori // Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis. 1992. - V.l 1. - p. 777-781.

89. Goodman K.J., Correa P. Transmission of Helicobacter pylori among siblings // Lancet. 2000; 355: 358-62.

90. Goodvin C.S., McCulloch R.K., Armstrong J.A. Unusual cellular fatty acids and distinctive ultrastructure in a new spiral bacterium {Campylobacter pyloridis) from the human gastric mucosa /"/ J.Med.Microbiol. 1985. - V.19. - p. 257-267.

91. Goodvin C.S., Blace P., Blincow E. The minimum inhibitory and bacterial concentrations of antibiotics and anti-ulcer agents against Campylobacter pyloridis // J.Antimicrob.Chemother. 1986. - V.l7. - p. 309.

92. Goodvin C.S., Armstrong J.A., Chilvers T. Transfer of Campylobacter pylori and Campylobacter mustelae to Helicobacter gen.nov. as Helicobacter comb.nov., respectively// IntJ.Syst.Bacteriol. 1989. - V.39. -p. 397.

93. Goodwin C., Gordon A., Burke V. Helicobacter pylori and duodenal ulcer // Med.J.Aust. 1990. - 153: 66-67.

94. Graham D.Y., Adam E., Reddy G.T. et al. Seroepidemiology of Helicobacter pylori infection in India. Comparison of developing and developed countries // Dig.Dis.Sci. 1991; 36: 1084-8.

95. Graham D.Y., Peura D.A. Helicobacter pylori: consensus reached: peptic ulcer disease is on the way to becoming an historic disease // Am.J.Gastroenterol. 1994. - V. 89. - p. 1137-1139.

96. Graham D. The unfulfilled promise: virulence factors and disease. -In: Takeda Satellite Symposium "Helicobacter pylori pathology and clinical practice. Now and future". Helsinki, September 4. - 1999. - p .4-5.

97. Halmet A., Thoreson A.C., Nillson O. et al. Duodenal Helicobacter pylori infection in cagA genotyp between asymptomatic subjects and patient with duodenal ulcers // Gastroenterol. 1999. - Vol.116. - p. 259-268.

98. Haruma K., Okamoto S., Kawaguchi h. et al. Reduced incidence of Helicobacter pylori infection in young Japanese persons between the 1970s and 1990s // J.Clin.Gastroenterol. 1997. - 25: 583 - 589.

99. Hawthorne A.B., Morgan S., Westmoreland D. et al. A comparison of two rapid whole-blood tests and laboratory serology, in the diagnosis of Helicobacter pylori infection // Eur.J.Gastroenterol.Hepatol. 1999. - V.U. - p. 863-865.

100. Hildebrand P., Meyer-Wyss B.M., Mossi s. et al. Risk among gastroenterologists of acquiring Helicobacter pylori infection; case-control study // BMJ. 2000; 321: 149.

101. Jenkins D., Goodall A., Gillet F., Scott B. Defining duodenitis: quantitative histological study of mucosal response and their correlations // J.Clin.Pathol. 1985. - 38: 1119-1126.

102. Kao C.H., Pan D.Y., Wang S.J., Chen G.H. The relationship between H.pylori infection and gastric emptying in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // Eur.J.Nucl.Med. 1995. - V.22. - p. 122-125.

103. Kawai M., Iwahashi M., Uchiyama K., Ochiai M., Tanimura H., Yamaue H. Gram-positive cocci are associated with the formation of completely pure cholesterol stones // Am.J.Gastroenterol. 2002 (Jan); 971.: 83-8.

104. Kern F Jr. Epidemiology and natural history of gallstones // Semin. LiverDis. 1983 (May); 3 (2): 87-96.

105. Kitagawa M., Natori M., Katoh M. et al. Maternal transmission of Helicobacter pylori in the prenatal period // J.Obst.Gynaecol.Res. 2001; 272.: 225-30.

106. Klein P.D., Graham D.Y., Gaillour A. Water source as a risk factor for Helicobacter pylori infection in Peruvian children //Lancet. 1991; 337 (8756): 1503-6.

107. Krajden S., Fuksa M., Anderson J., et al. Examination of human stomach biopsies, saliva, end dental plaque for Campylobacter pylori II J.Clin.Microbiol. 1989; 27 (6): 1397-8.

108. Kranke B., Mayr-Kanhauser S., Aberer W. Helicobacter pylori in acquired cold urticaria // Contact.Dermatitis. 2000 (Jan). - 44 (1): 57-8.

109. Lacey S.L., Moss S.F., Taylor G.W. Metronodazole uptake by sensitive and resistant isolates of Helicobacter pylori II J.Antimicrob.Chemother. 1993; 32 (3): 393-400.

110. Lambert M.A., Patton C.M., Barret T.J. Differentiation of Campylobacter and Campylobacter-like organisms by cellular fatty acid composition // J.Clin.Microbiol. 1987. - V.25. - p. 706-713.

111. Lau P.P., DeBrunner-Vossbrick B., Dunn B. Phylogenetic diversity and position of the genus Campylobacter // Syst.Appl.Microbiol. 1987. -V.9. - p. 231-238.

112. Lee A., Megraud F. Helicobacter pylori', techniques for clinical diagnosis and basic research. 1996. - p. 20-21.

113. Lee A., Van Zanten S.V. The aging stomach or the stomachs of the ages. Changing gastric acid secretion. The key to Helicobacter pylori and gastroduodenal disease // Gut. 1997. - 41: 575 -581.

114. Lee D.K., Tarr P.I., Haigh W.G., Lee S.P. Bacterial DNA in mixed cholesterol gallstones // Am.J.Gastroenterol. 1999 (Dec); 94 (12): 3502-6.

115. Leung J.W., Liu Y.L., Leung P.S. Et al. Expression of bacterial beta-glucuronidase in human bile: an in vitro study // Gastrointest.Endosc. 2001 (Sep); 54 (3): 346-50.

116. Lin S.Y., Jeng Y.S., Wang C.K. et al. Polymerase chain reaction diagnosis of Helicobacter pylori in gastroduodenal diseases: comparison with culture and histological examination // J.Gastroenterol.Hepatol. 1996. -V.ll.-p. 286-289.

117. Liu W.Z., Xiao S.D., Jiang S.G. et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in medical unit in Shanghai // Scand.J.Gastroenterol. 1996; 31:749-52.

118. Lobe T.E.: Cholelithiasis and Cholecystitis in children // Semn.Ped. Surg.-2000; 9: 170-176.

119. Lopez-Brea M., Domingo D., Villar H., et al. Evolution of resistance to clarithromycin and metronidazole Helicobacter pylori in Spanish clinical isolates // Gut. 2002. - V.51 (suppl. 11). - A2 (abstract).

120. Loughrey B.V., Maxwell A.P., Fogarty D.G. et al. An interleukin IB allele wish correlates with a high secretor phenotype, is associated with diabetic nephropathy // Cytokine. 1998 (Dec); 10(12): 984-8.

121. Luis de D.A., de la Calle H., Roy G. et al. Helicobacter pylori infection and insulin-dependent diabetes mellitus // DiabetesRes.Clin.Pract. 1998 (Feb); 39 (2): 143-6.

122. Luman W. Helicobacter pylori transmission: is it due to kissing? // J.R.Coll.Physicians Edinb. 2002; 32: 275-279.

123. Markristatis A., Pasching E., Schutse K., Wimmer M., Rotter M.L., and Hirschl A.M. Detection of Helicobacter pylori in stool specimens by PCR and antigen enzyme immunoassay // J.Clin.Microbiol. 1998, 36: 2772-2774.

124. Marignani M., Angeletti S., Bordi C. et al. Reversal of long-standing iron deficiency anemia after eradication of H.pylori infection // Scand. J.Gastroenterol. 1997. - V.32. - p. 17-662.

125. Maris A., Monteiro L., Occhialini A. et al. Direct detection of Helicobacter pylori resistance to macrolides by a polymerase chain reaction/DNA enzyme immunoassay in gastric biopsy specimens // Gut. — 1999.-V.44.-p. 463-467.

126. Marchildon P., Balandan D.H., Sue M. et al. Usefulness of serological IgG antibody determinations for confirming eradication of Helicobacter pylori infection // Am.J.Gastroenterol. 1999. - V.94. - p. 2105-2108.

127. Marshall D.G., Hynes S.O. et al. Duodenal Helicobacter pylori infection differs in CagA. genotype between a symptomatic subjects and patients with duodenal ulcers // Gastroenterol. 1999. - Vol.116. - p. 259268.

128. Masoero G., Lombardo L., Delia Monica P., Andrini L., Vicari S., Sallio F., and Pera A. // Abstr. Xllth Int. Workshop Gastroduodenal.Pathol. Helicobacter pylori, abstr. 15/33, Gut 45 (Suppl. 3) : A131, 1999.

129. McColl K.E.L. Helicobacter pylori, gastric acid, and duodenal gastric metaplasia // Gut. 1996. - 39: 615-630.

130. Megraud F. Rationale for the choice of antibiotics for the eradication Helicobacter pylori II Eur. J.Gastroenterol. 1995 (suppl. 1): 49-54.

131. Megraud F., Brouted N. Review articles: have found the source of Helicobacter pylori? II Aliment.PhaRMACOL.Ther. 2000; 14 (suppl. 3): 7-12.

132. Mendall M.A., Doggin P.M., Molineaux N. et al. Childhood living conditions and Helicobacter pylori seropositivity in adult life // Lancet.1992;339:896-7.

133. Miehlke S., Genta R.M., Graham D.Y., Go M.F. Molecular relationships of Helicobacter pylori strains in a family with gastroduodenal disease // Am.J.Gastroenterol. 1999. - Vol.94. - p. 364-368.

134. Miyaji H., Ito S., Azuma T. et al. Effects of Helicobacter pylori eradication therapy on hyperammonaemia in patients with liver cirrosis // Gut. 1997. - V.40. - p. 726-730.

135. Mobley H.L.T., Cortesia M.I., Rosental L.E. Characterization of urease from Campylobacter pylori II J.Clin.Microbiol. 1988. - V.26. - p. 831-836.

136. Moblley H.L.T., Hausinger R.P. Microbial ureases: significance, regulation and molecular characterization // Microbiol.Rev. 1989. - V.53. -p. 85-88.

137. Mobley H. The role of Helicobacter pylori urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration // Alim.Pharmacol.Ther. 1996. - 10 (suppl. 1): 57-64.

138. Monstein H.J., Jonsson Y., Zdolsek J., Svanvik J. Identification of Helicobacter pylori DNA in human cholesterol gallstones // Scand.J.Gastroenterol. 2002 (Jan); 37 (1): 112-9.

139. Moran A.P. The role of lipopolysaccharide in Helicobacter pylori pathogenesis I I Alim.Pharmacol.Ther. 1996.- 10 (suppl. 1): 39-50.

140. Myung S.J., Kim M.H., Shim K.N., et al. Detection of Helicobacter pylori DNA in human billiary tree and its association with hepatolithiasis //Dig.Dis. Sei. 2000 (Jul); 45 (7): 1405-12.

141. NIN consensus development panel on Helicobacter pylori in peptic ulcer disease // JAMA. 1994; 272: 65-9.

142. Noach L.A., Langenberg W.L., Bertola M.A., et al. Impact of metronidazole resistance on the eradication of Helicobacter pylori II Scand.J.Infect.Dis. 1994; 26 (3): 321-7.

143. Nomura A., Stemmermann G.N., Chyou P.H., et al. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii // N.EnglJ.Med. 1991; 325: 1132-1136.

144. Ohkura R., Miwa H., Murai T., Nagahara A., Ohta K., Sato K., Yamada T., and Sato N. Usefulness of a novel enzyme immunoassay for the detection of Helicobacter pylori in feces // Scand.J.Gastroenterol. 2000; 35: 49-53.

145. OldenburgB., Dieperaloot R., Hoekatra J. High seroprevalence of Helicobacter pylori in diabetes mellitus patients // Dig.Dis.Sci. 1996. -V.41.-p. 458-461.

146. Osawa H., Kawakami M., Fujii M., Kubo N. et al. Helicobacter pylori infection and coronary heart disease in Japanese patients I I Cardiol. 2001. -95(1): 14-9.

147. Ozkaya-Bayazit E., Demir K., Ozguroglu E., Kaymakoglu S., Ozarmagan G. Helicobacter pylori eradication in patients with chronic urticaria II Arch.Dermatol. 1998 (Sep). -134 (9): 1165-6.

148. Palmer E.D. Investigation of the gastric mucosa spirochetes of the human // Gastroenterol. 1954. - V.27. - p. 218-220.

149. Parente F., Porro G.B. The association between Helicobacter pylori infection and iscemic heart disease: facts or fancy? // Helicobacter. 1997 (Jul) (suppl. 2); 1: S 67-72.

150. Parsonnet J., Friedman G.D., Vandersteen D.P., et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma // N.Engl.J Med. 1991; 325:1127-1131.

151. Parsonnet J., Shmuely H., Haggerty T. Fecal and oral shedding of Helicobacter pylori from healthy infected adults // JAMA. 1999; 282: 2240-5.

152. Pazzi F., Scagliarini R., Rizzo C. et al. Pre-endoscopy screening of dyspeptic patients by rapid finger stick whole blood test the detection of Helicobacter pylori infection //Gut. 1997. - V.41 (suppl. 1). - p. A85.

153. Pellicano R., Oliaro E., Gandolfo N. et al. Ischemic cardiovascular disease and Helicobacter pylori. Where is the link? //J.Cardiovasc.Surg (Torino) 2000 (Dec);- 41 (6): 829-33.

154. Perez Perez G.I., Taylor D.N., Bodhidatta L. et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in Thailand //J.Infect.Dis. - 1990; 161: 123741.

155. Perichizzi G., Bottari M., Pallio S. et al. Gastric infection by H.pylori and antral gastritis in hyperglycemic obese and in diabetic subjects // NewMicrobiol. 1996. - V.19. - p. 149-154.

156. Peterson W.L. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease // N.Engl.J.Med. 1991; 324: 1043-1048.

157. Peternson J.G. Review article: Helicobacter pylori eradication -understandable caution but no excuse for inertia // Aliment.Pharmacol.Ther. 1994; 8 (4): 369-89.

158. Pocecco M., Buratti E., Tommasini A., Torre G. Not T. High risk of Helicobacter pylori infection associated with milk of cow antibodies in young diabetics // Acta.Pediatr. 1997 (Jul); 86 (7): 700-3.

159. Powell F.C., Daw M.A., Duduid C. Positive Helicobacter pylori serology in rosacea patients II 5th Workshop on Gastroduodenal Pathology and Helicobacter pylori. Dublin, July. 1992. - PD 12.

160. Pretolani S., Bonvicini R., Gasbarrini G. Epidemiology. In: Helicobacter pylori. An atlas. Ed. By P. Malrertheiner, P. Michetti, A. Price. London, 1997 (2.1-2.6).

161. Radenhausen M., Schulke J.D., Geilen C.C. et al. Frequent presence of Helicobacter pylori infection in chronic urticaria II Acta.Derm.Venerol. -2000 (Jan-Feb). 80 (1): 48-9.

162. Raso A.M., Rispoli P., Stephens. Et al. Helicobacter pylori seropositivity in subjects with acute myocardial infarction II Heart,-1996 (Okt). 76 (4): 308-11.

163. Rebora A., Drago F., Piccioto A. Helicobacter pylori in patients with rosacea II Am J. Gastroenterol. 1994. - V.89. - p. 603-604.

164. Relly T.G., Poxon V., Sanders D.S. et al. Comparison of serum, salivary, and rapid whole blood diagnostic tests for Helicobacter pylori and their validation against endoscopy based tests // Gut. 1997; 40 (4): 454-8.

165. Roosendaal R., Kuipers E.J., Buitenwerf et al. H.pylori and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in children//AmJ.Gastroenterol. 1997; 92: 1480-2.

166. Rothenbache D., Bode G., Berg G. et al. Helicobacter pylori among preschool children and their parents: evidence parent-child transmission //J.Infect.Dis. 1999; 179: 398-402.

167. Sahay P., Axon A.T.R. Reservoirs of Helicobacter pylori and models of transmission //J.Helicobacter. 1999. - V.l (N3). - p. 175-182.

168. Salmon H. Uber das spirillum des saugetiermages und sein verhalten zu den bellegzellen // Zentrabl.fur Bakt. 1896. - V.19. - p. 433-442.

169. Savio A., Buffoli F., Landi F. et al. The value of a new capture ELISA system for the diagnosis and the follow-up of Helicobacter pylori infection // Gut. 1999. - V.45 (suppl. 3). - p. A128.

170. Schnyder B., Helblin A., Pichler W.J. Chronic idiophatic urticaria: natural course and association with Helicobacter pylori infection // Int.Arch.Allergy.Immunol. 1999 (May); 119(1): 60-3.

171. Sharma V.K., Lynn A., Kaminski M. et al. A study of the prevalence of Helicobacter pylori infection and other markes of upper gastrointestinal tract disease in-patient with rosacea// Am.J.Gastroenterol. 1998. - V.93. -p. 220-222.

172. Shirahase H., Yamamoto E., Gouda Y. et al. Semi-quantitative detection of Helicobacter pylori using immunohistochemical staining // Rinsho.Byori. 1998. - V.46. - p. 1258-1263.

173. Sidebothman R.L., Baron J.H. Hypothesis: Helicobacter pylori, urease, mucus, and gastric ulcer // Lancet. 1990. - V.27. - p. 193-195.

174. Sipponen P. Chronic gastritis and ulcer risk // Scand.J.Gastroenterol. -1990.-25:287-290.

175. Sipponen P., Kosunnen T.U., Salmoff M. et al. Rate of Helicobacter pylori acquisition among Finish adults / Scand.J.Gastroenterol. 1996; 31: 229-32.

176. Sipponen P., Stole M. Clinical impact of routine biopsies of the gastric antrum and body editorial. // Endoscopy. 1997. - 29: 671-679.

177. Slater B. Superior stain for Helicobacter pylori using toluidine O // J.Clin.Pathol.- 1990. -V.43. p. 961.

178. Soloway R.D., Crowther R.S. Bacteria and cholesterol gallstones: molecular biology comes to gallstone pathogenesis // Gastroenterol. -1995(Mar); 108 (3): 934-6.

179. Steer H.W., Colin-Jones D.G. Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone Sodom // Gut. 1975. - V.16. - p.4590-4597.

180. Sternby N.H. Atherosclerosis and peptic ulcer // Bull WHO. 1976. -V.53. - p. 571-577.

181. Strachan D.P. Non-gastrointestinal consequences of Helicobacter pylori infection // Br.Med.Bull. 1998. - 54 (I): 87-93.

182. Strachan D.P., Mendall M.A., Carrington D. et aL Relation of Helicobacter pylori infection to 13-year mortality and incident ischemic heart disease in the caterphilli prospective heart disease study // Circulation 1998 (Sep). - 29; 98 (13): 1286-90.

183. Swidsinski A., Khilkin M., Pahlig H., Swidsinski S., Priem F. Time dependent changes in the concentration and type of bacterial sequences found in cholesterol gallstones // Hepatology. 1998 (Mar); 27 (3): 662-5.

184. Swidsinski A., Lee S.P. The role of bacteria in gallstone pathogenesis // FrontBiosci. 2001 (Oct); 1 (6): E93-103.

185. Szlachcic A., Pytko-Polonczyk J., Sliwowski Z. et al. Is Helicobacter pylori (Hp) connected with Rosacea? // European Helicobacter pylori Study Group. Abstracts from Strasbourg Workshop. 2001. - A13/08.

186. Thomas J.E., Gibson G.R., Darboe M.K. et al. Isolation of Helicobacter pylori from human faces // Lancet. 1992; 340: 1194-5.

187. Thomson L.M., Smibert R.M., Johnson J.L. Phylogenetic study of the genus Campylobacter II Int.J.Syst.Bacteriol. 1988. V.38. - p. 190-193.

188. Tokumaru K., Kimura K., Saifiiku K. et al. CagA and cytotoxicity of Helicobacter pylori are not markers of peptic ulcer in Japanese patients // Helicobacter. 1999. - Vol.4. - p. 1-6.

189. Tosti A., Pretolani S., Figura N. et al. Helicobacter pylori and skin diseases // Gastroenterol.Int. 1997. - V.10 (suppl. 1). - p.37-39.

190. Trevisani L., Sartori S., Galvani F., Rossi M.R., Ruina M., Chiamenti C., and Caselli M. Evaluation of a new enzyme immunoassay for detecting Helicobacter pylori in feces: a prospective pilot study // Am.J.Gastroenterol. 1999, 94: 1830-1833.

191. Tsai C.J., Huang T.Y. Relation of Helicobacter pylori infection and angiographically demonstrated coronary artery disease // Dig.Dis.Sci. -2000 (Jun). 45 (6): 1227-32.

192. Tytgat G.N.J. No Helicobacter pylori no Helicobacter pylori-associated peptic ulcer disease // Alim.Pharmacol.Ther. - 1995. - 9 (suppl. 1): 39-42.

193. Unge P., Bestad A. Pooled analysis of anti-Helicobacter pylori treatment regimens // Scand.J.Gastroenterol. 1996; 220 (suppl. 215): 2740.

194. Unge P. Review of Helicobacter pylori eradication regimens // Scand.J.Gastroenterol. 1996; 215: 74-81.

195. VanDoorn L.J., Quint W.G., Schneeberger P.M., Tytgat G.N., de Boer W.A. Association between vac A and cagA status of Helicobacter pylori and the efficacy of a 1-day quadruple therapy // Lancet. 1997; 250: 71-72.

196. VanDoorn L.J., Figueiredo C., Sanna R., Pena S. Expanding allelic diversity of Helicobacter pylori vac A. II J.Clin.Microbiol. 1998 (Sep); 36 (9): 597-603.

197. VanDoorn L.J., Figueiredo C., Sanna R., Plaisier A., Schneeberger P., deBoer W., Qoit W. Clinical relevance of the cagA, vac A., and ice A status of Helicobacter pylori. I I Gastroenterol. 1998 (Jul). - 115 (1): 58-66.

198. VanDoorn L.J., Figueiredo C., Sanna R., Pena S. Expanding allelic diversity of Helicobacter pylori vacA. II J.Clin.Microbiol. 1998 (Sep); 36 (9): 2597-603.

199. VanDoorn L.J., Figueiredo C., Megraud F. et al. Geographic destruction of vacA allelic types of Helicobacter pylori II Gastroenterol. -1999.-V.116.-p. 823-830.

200. Versalovic J., Kibler K., Smell S. et al Mutations in 23 S ribosomal RNA confer clarithromycin resistance in Helicobacter pylori //Gut. 1995. - 37 (suppl. 1): A67.

201. Versalovic J., Shortridge D., Kibler K. et al. Mutation in 23S rRNA are associated with clarithrimycin resistance in Helicobacter pylori // Antimicrob.Ag.Chem. 1996. - V.40. - p. 477-480.

202. Versalovic J., Osato M.S., Spakovsky K. et al. Point mutations in the23S rRNA gene of Helicobacter pylori associated with different levels of clarithromycin resistance // J.Antimicrob.Chemother. 1997. - V.40. - p. 283-286.

203. Vitetta L., Best S.P., Sali A. Single and multiple cholesterol gallstones and the influence of bacteria // Med.Hypotheses. 2000 (Dec); 55 (6): 5026.

204. Waldhausen J.H., Benjamin D.R.: Cholecystectomy is becoming an increasingly common operation in children // Am.J.Surg. 1999; 177: 364367.

205. Warren J.R., Marshall B.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis // Lancet. 1983. - p. 1273-1275.

206. Webb P.M., Knight T., Greaves S. et al. Relation between infection with Helicobacter pylori and living conditions in children: evidence for person-to-person transmission // B.M.J. 1994; 308:750-3.

207. Williams C.L. Helicobacter pylori end endoscopy // J.Hospital.Infection. 1999; 41: 263-8.

208. Wu X.T., Xiao L.J., Li X.Q., Li J.S. Detection of bacterial DNA from cholesterol gallstones by nested primers polymerase chain reaction // World.J.Gastroenterol. 1998 (Jun). - 4 (3): 234-237.

209. Yamaoka Y., Kodama T., Gutierrez o. et al. Relationship between Helicobacter pylori ice A, cagA, and vacA status and clinical outcome:, studies in four different countries // J.Clin.Microbiol. 1999. - V.37. - p., 2274-2279.

210. Yoshida N., Granger D.N., Evans D.G. et al. Mechanisms involved in Helicobacter pylori-induced inflammation // Gastroenterol. 1993; 105:, 1431-1441.

Научная библиотека диссертаций и авторефератов disserCat <http://www.dissercat.com/content/regionalnye-genotipy-i-urovni-rezistentnosti-k-antibakterialnym-preparatam-helicobacter-pylo#ixzz2cVb31otF>