

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХЕЛИКОБАКТЕР АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА В УЗБЕКИСТАНЕ

М. М. Каримов (mirvasit61@rambler.ru), Ж. А. Исмаилова, Г. Н. Собирова (guzals@mail.ru), З. З. Саатов (ziyovuddin.saatov@yandex.ru)  
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан

*Введение.* Лечение инфекции хеликобактер пилори (HP) остается относительно сложной задачей ввиду отсутствия схем, гарантирующих 100% успех.

*Цель исследования:* определение реальной инфицированности населения Узбекистана HP инфекцией и ее Cag+ и Cag- штаммами, а также распространённости антибиотикорезистентности в Узбекистане.

*Материалы и методы* включали клинические, биохимические, иммунологические, генетические, инструментальные методы исследования. Для диагностики HP инфекции использовали CLO-тест в биоптатах и дыхательный тест с меченым C13. Для определения резистентности к кларитромицину была проведена Real-Time PCR на выявление точечных мутаций A2142G/C, A2143G в V функциональном домене 23S рРНК-гена.

*Результаты.* Выявлено, что Узбекистан относится к регионам с высокой степенью инфицированности населения HP инфекцией (80%). Кроме того, показано, что у 84% населения Узбекистана обнаруживается смешанный IceA1/ IceA2 генотип CagA. При дифференциации по нозологиям отмечено, что в проявлении язвенной болезни преобладают патогенные штаммы CagA+ VacA s1 VacA m2 IceA 1, 2. У пациентов с HP-ассоциированными хроническими гастритами типа В преобладает штамм Cag+ VacA s1 VacA m2 и IceA 1. Показатель резистентности штаммов HP к кларитромицину у пациентов с HP-ассоциированными заболеваниями ЖКТ составляет 13,3%.

*Заключение.* Наибольшая степень инфицированности с Cag положительными штаммами HP обнаружена у пациентов с хроническими хеликобактер-ассоциированными атрофическими и неатрофическими гастритами. Результаты степени резистентности HP инфекции к кларитромицину по Узбекистану позволяют использовать терапию первой линии. Удлинение сроков эрадикационной терапии до 14 дней позволяет повысить эффективность лечения пациентов с HP-ассоциированными заболеваниями ЖКТ до 95%.

**Ключевые слова:** HP инфекция, язвенная болезнь, хронический гастрит

## PREVALENCE OF HELICOBACTER-ASSOCIATED DISEASES OF GASTROINTESTINAL TRACT IN UZBEKISTAN

M. M. Karimov, Zh. A. Ismailova, G. N. Sobirova, Z. Z. Saatov  
Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

*Background.* Treatment of *Helicobacter pylori* (HP) infection remains a relatively difficult task due to the lack of schemes guaranteeing 100% success.

*Objective:* to determine the real incidence rate of HP infection and its Cag+ and Cag- strains, as well as the prevalence of antibiotic resistance among the population of Uzbekistan.

*Materials and methods* of the study included clinical, biochemical, immunological, genetic, and instrumental methods of research. For the diagnosis of HP infection we used the CLO-test for *H. pylori* detection in the biopsy specimens and the breath test with C13-labeled urea. For determining the resistance to clarithromycin Real-time PCR was carried out in order to detect point mutations A2142G/C and A2143G in functional domain V of the 23S rRNA gene.

*Results:* It was found that Uzbekistan belongs to regions with a high prevalence of HP infection (80%) among the population. Moreover, it was shown that 84% of the Uzbekistan population has mixed IceA1/ IceA2 genotype of CagA. According to nosology it was noted that the pathogenic strain CagA+ VacA s1 VacA m2 IceA 1,2 was responsible for the manifestation of peptic ulcer disease. In patients with HP-associated chronic gastritis type b the strain Cag+ VacA s1 VacA m2 and IceA 1 dominated. In patients with HP-associated diseases of the gastrointestinal tract the rate of resistance of HP strains to clarithromycin was 13.3%.

*Conclusion:* The highest rate of infection with Cag positive strains of HP was found in patients with chronic *Helicobacter*-associated atrophic and non-atrophic gastritis. The resistance degree of HP infection to clarithromycin in Uzbekistan indicates the necessity to use first-line therapy. Prolongation of eradication therapy up to 14 days allows increasing efficiency of treatment of patients with HP-associated diseases of gastrointestinal tract up to 95%.

**Keywords:** HP infection, peptic ulcer, chronic gastritis

### Введение

Фактически четверть века практического применения антихеликобактерной терапии с целью эрадикации микроорганизма и сотни проведенных клинических исследований однозначно говорят об отсутствии гарантированного успеха вне зависимости от выбранной схемы эрадикационной терапии (ЭТ). Другими словами – лечение инфекции хеликобактер пилори (НР) остается относительно сложной задачей ввиду отсутствия схем, гарантирующих 100% успех. Интерес ученых к недостаточной эффективности ЭТ подчеркивается колоссальным числом публикаций, включающих на сегодняшний день более 120 мета-анализов контролируемых исследований, посвященных разным аспектам данной проблемы [1]. Если в середине 90-х годов прошлого столетия эффективность указанной схемы составляла 90%, то в настоящее время во многих регионах мира редко превышает 60% [2]. Согласно эпидемиологическим данным, более 50% населения мира (примерно три миллиарда человек) инфицированы данным микроорганизмом. При этом исследователями многих стран наглядно показана прямая корреляционная зависимость степени инфицированности жителей от общего экономического развития страны, уровня жизни и образования, а также санитарно-гигиенических условий проживания. Так, в индустриально развитых странах от 20 до 50% взрослого населения инфицировано НР, а в развивающихся странах уровень инфицированности превышает 80%. (Маастрихтские консенсусы, Московские соглашения и т. д.) [3]. Однако к настоящему моменту серьезной проблемой ЭТ представляется антибиотикорезистентность. Необходимым критерием эффективности используемых схем эрадикационной терапии, согласно Маастрихтским соглашениям, является степень эрадикации не менее 80,0%. Если в начале использования стандартной «тройной» эрадикационной терапии с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП) в удвоенных дозах, амоксициллина и кларитромицина в течение 7 дней это отвечало предъявляемым требованиям, то с течением времени (менее 5 лет) эффективность такой схемы лечения повсеместно стала снижаться до 65-75%. В качестве причин снижения эффективности используемых схем рассматриваются резистентность НР к антибактериальным препаратам, невыполнение пациентами рекомендаций по лечению, развитие побочных эффектов, связанных с приемом антибиотиков, проявляющихся нарушениями функции желудочно-кишечного тракта и ухудшающих выполнение пациентами рекомендаций по лечению.

Существует множество исследований, посвященных связи бактериальных факторов вирулентности и генетических полиморфизмов

хозяина с характером гастрита и риском других заболеваний, в особенности язвенной болезни и рака желудка [4]. В сочетании друг с другом они значительно увеличивают риск – например, в одном исследовании продемонстрировано, что у пациентов, инфицированных штаммами НР, вырабатывающими вакуолизирующий цитотоксин (vacA s1), возрастает риск рака желудка (отношение шансов – 87). В этом плане внимание сосредоточено на трех генетических локусах бактерий: Cag A, Vac A и Ice A. Но информация о результатах этих работ весьма противоречивая. В Португалии, Италии и Испании VacAsi и Cag A НР ассоциированы с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, желудка. В Англии и Франции эти закономерности не наблюдаются. В Азии в целом ряде работ показано доминирование у здоровых жителей нескольких стран Cag A, Vac A штаммов НР. Очевидную сложность в эту проблему привносит зависимость свойств бактерий от географических факторов [5, 6]. Изучение НР у жителей 20 стран мира выявило определенные различия генотипов. Однако по регионам Центральной Азии, в частности по Узбекистану, подобные исследования к данному моменту еще не проводились.

Другой, не менее важной проблемой является тенденция к неуклонному снижению эффективности эрадикации НР до 70% при применении стандартной терапии первой линии, а в некоторых странах – до 60% где одним из основных факторов является проблема антибиотикорезистентности [7]. Основным антибиотиком, к которому обнаружена резистентность у НР – кларитромицин, который был предложен для лечения инфекции НР в начале 90-х годов прошлого столетия. В рекомендациях по эрадикации НР не предполагалось использование кларитромицина в качестве монотерапии, однако попытки назначения кларитромицина как единственного антибиотика в схемах эрадикации привели к появлению резистентных штаммов НР [8]. Во второй половине 90-х годов наметились тенденции к быстрому росту числа таких штаммов. Если в некоторых странах Западной Европы резистентность к кларитромицину у нелеченых пациентов составляла всего 0-2% и не влияла на показатели эрадикации, то во многих центрах Европы она достигала 8-15% и более, а в Азии и некоторых странах Европы число резистентных штаммов достигало 60%. Исследований по резистентности НР к кларитромицину по Узбекистану также не проводилось, что создавало определенные трудности в выборе вариантов эрадикационной терапии.

**Цель исследования:** определение реальной инфицированности населения Узбекистана НР инфекцией и ее Cag+ и Cag- штаммами, а также распространенности антибиотикорезистентности в Узбекистане.

**Материалы и методы** включали клинические, биохимические, иммунологические, генетические, инструментальные методы исследования. В качестве прямого метода диагностики HP инфекции использовали CLO-тест в биоптатах, полученный при эзофагогастроскопии. В качестве неинвазивного теста для определения HP мы использовали дыхательный тест с меченым C13. Генетическая часть исследований была выполнена в Институте биологической химии АН РУз. Материалом для молекулярно-генетического исследования мутаций служила геномная ДНК. Мутации определялись методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) с использованием праймеров и зондов. Для определения резистентности к кларитромицину пациентов с HP-ассоциированными заболеваниями ЖКТ была проведена Real-Time PCR на выявление точечных мутаций A2142G/C, A2143G в V функциональном домене 23 S rP-НК-гена, ответственного за формирование резистентности HP к кларитромицину.

### Результаты и обсуждение

По Узбекистану частота распространенности HP составляла в среднем более 80% в популяции (рис. 1). Это позволяет отнести Узбекистан к регионам с высокой степенью инфицированности HP. Также были выявлены 1367 идентичных генов с европейским штаммом HP26695 и 1162 гена, идентичных с генами африканского штамма J99. Эти гены составляют функциональное ядро генома HP. Выявлены два кластера генов – зоны пластичности, где доля штаммоспецифичных генов составляет 79% для зоны пластичности HP0423-HP0466 и 37% для зоны пластичности HP0982 – HP1028. Среди отдельных групп наиболее отличались штаммовой гетерогенностью гены, отвечающие за метаболизм ДНК и белки клеточной оболочки. Изучено географическое распределение генотипов HP, где во всех регионах преобладает CagA положительный вариант (рис. 2). VacAs1m1 чаще встречался в Хорезмском регионе и Каракалпакстане, VacAs1m2 в Намангане и Ташкенте, в Хорезме



Рисунок 1. – Распространённость HP-инфекции по Узбекистану

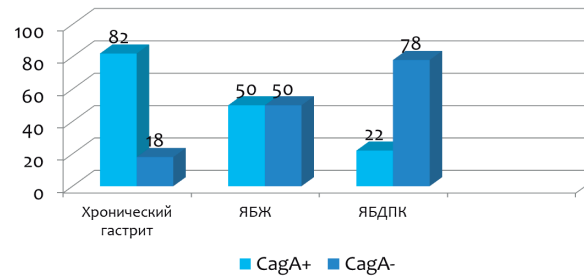


Рисунок 2. – Факторы вирулентности HP (CagA-положительные штаммы по аллелю VacA s1m1 и VacA s2m2) по Узбекистану (%)

было обнаружено большое количество (84%) смешанного IseA1/IseA2 генотипа, в остальных областях преобладала IseA1 аллель этого гена. Выявлены генотипы бактерии, ассоциированные с различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. В проявлении гастрита преобладает штамм – Cag+ VacA s1 VacA m2 и IseA 1, в проявлении язвы – штамм CagA+ VacA s1 VacA m2 IseA 1, 2. Эти исследования заставляют адаптировать имеющиеся стандарты диагностики и лечения HP-ассоциированных заболеваний к условиям региона с высокой степенью инфицированности HP и с высоким уровнем мутаций CagA отрицательных штаммов HP, отличающихся высокой степенью вирулентности в провоцировании язвенной болезни, атрофических гастритов и рака желудка.

При определении резистентности HP к кларитромицину был проведен Real-Time PCR на обнаружение мутаций в генах A2142G/C, A2143G. Из 30 образцов в 4 выявлена A2142G/C мутация, что составило 13,3% (рис. 3). Мутация A2143G в исследованных образцах не обнаружена. Полученные цифры находятся ниже предельных значений (15-20%), установленных Маастрихтскими соглашениями.

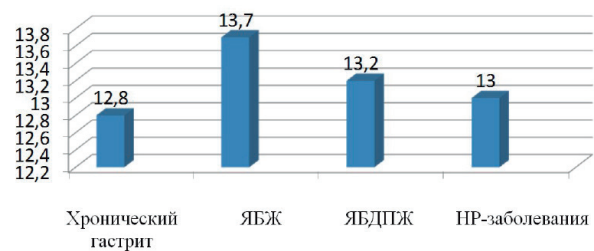


Рисунок 3. – Резистентность HP к кларитромицину у пациентов с HP-ассоциированными заболеваниями по Узбекистану по кодирующему гену 23S в мутациях

Во всем мире отмечено также снижение эффективности традиционной 7-дневной “тройной терапии” с использованием ингибиторов протонной помпы, амоксициллина и кларитромицина. По данным разных авторов, эффективность дан-

ной схемы лечения в разных регионах мира уже составляет от 60 до 78%, но не удовлетворяет требованиям современной гастроэнтерологии, где нижний порог эффективности эрадикации составляет не менее 80%. Проведенные в нашем регионе исследования показали, что эффективность стандартной, «тройной» 7-дневной эрадикационной терапии составила по показателям прямого уреазного теста 64%, дыхательного теста – 65%, что мы склонны рассматривать как неудовлетворительные результаты (рис. 4).



Рисунок 4. – Эрадикация HP инфекции по результатам дыхательного теста и CLO теста

Путем решения данной проблемы было удлинение сроков эрадикации до 14 дней и включение в комплекс эрадикационной терапии препарата висмут трикалия децетрата. Исследования показали, что при данной схеме терапии удалось добиться повышения эффективности эрадикации до 96%, согласно результатам уреазного, и 95% – дыхательного тестов (рис. 4).

Таким образом можно считать, что Узбекистан относится к регионам с высокой степенью инфицированности населения HP инфекцией (80%). Изучение патогенных свойств HP показало, что у 84% населения Узбекистана обнаруживается смешанный IсеA1/ IсеA2 генотип CagA. Если же дифференцировать характеристики мутации

гена CagA по отдельным нозологиям, в проявлении язвенной болезни преобладают патогенные штаммы CagA+ VacA s1 VacA m2 IсеA 1, 2. У пациентов с HP-ассоциированными хроническими гастритами типа В преобладает штамм Cag+ VacA s1 VacA m2 и IсеA 1. Показатель резистентности штамов HP к кларитромицину у пациентов с HP-ассоциированными заболеваниями ЖКТ составляет 13,3%. Учитывая тот факт, что традиционная семидневная «тройная» терапия показывает эффективность ниже 80%, оптимальным будет удлинение сроков эрадикации до 14 дней и использование препаратов висмута.

### Выводы

1. Узбекистан относится к регионам с высокой степенью инфицированности населения хеликобактерной инфекцией.

2. Среди пациентов с HP-ассоциированными заболеваниями ЖКТ степень инфицированности с Cag положительными штаммами HP (до 80%) обнаружена у пациентов с хроническими хеликобактер-ассоциированными атрофическими и неатрофическими гастритами.

3. Степень резистентности HP инфекции к кларитромицину среди пациентов с хеликобактер-ассоциированными заболеваниями ЖКТ по Узбекистану составляет 13,3%, что позволяет использовать терапии первой линии при эрадикационной терапии.

4. Показатель эрадикационной эффективности 7-дневной «тройной» терапии у пациентов с HP-ассоциированными заболеваниями ЖКТ по Узбекистану составляет в среднем 65%, что значительно меньше для эффективного лечения HP-инфекции.

5. Удлинение сроков эрадикационной терапии до 14 дней и включение в комплекс терапии первой линии препаратов висмута, согласно 5 Маастрихтским соглашениям, позволяет повысить эффективность лечения пациентов с HP-ассоциированными заболеваниями ЖКТ до 95%.

### References

1. Georgopoulos SD, Papastergiou V, Karatapanis S. Helicobacter pylori eradication therapies in the era of increasing antibiotic resistance: A paradigm shift to improved efficacy. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012;2012:1-9. doi: 10.1155/2012/757926.
2. Graham DY. Antibiotic resistance in Helicobacter pylori: Implications for therapy. *Gastroenterology.* 1998;115:1272-1277.
3. De Francesco V, Ierardi E, Hassan C, Zullo A. Helicobacter pylori therapy: Present and future. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2012;3(4):68-73.
4. Elviss NC, Owen RJ, Breathnach A, Palmer C, Shetty N. Helicobacter pylori antibiotic-resistance patterns and risk factors in adult dyspeptic patients from ethnic diverse populations in central and south London during 2000. *J. Med. Microbiol.* 2005;54:567-574.
5. Francesco VD, Zullo A, Hassan C, Giorgio F, Rosania R, Ierardi E. Mechanisms of Helicobacter pylori antibiotic resistance: An updated appraisal. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2011;2(3):35-41.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61(5):646-664.
7. O'Connor A, Gisbert JP, McNamara D, O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori infection 2010. *Helicobacter.* 2010;15(1):46-52.
8. Wu W, Yang Y, Sun G. Recent Insights into Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori Eradication. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012;2012:1-8. doi:10.1155/2012/723183.