

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 B 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 *VacAs1* 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 превалирует CagA положительный вариант (рис. 2). VacAs1m1 чаще встречался в Хорезмском регионе и Каракалпакстане, VacAs1m2 в Намангане и Ташкенте, в Хорезме

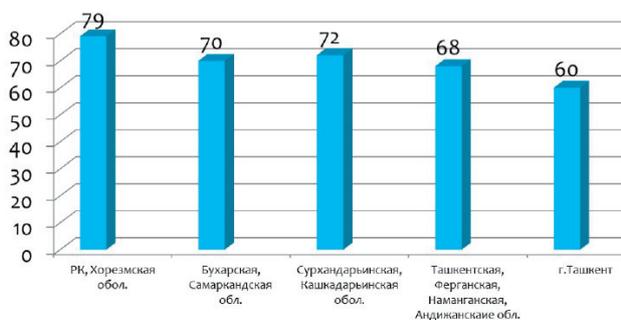


Рисунок 1. – Распространённость HP-инфекции по Узбекистану

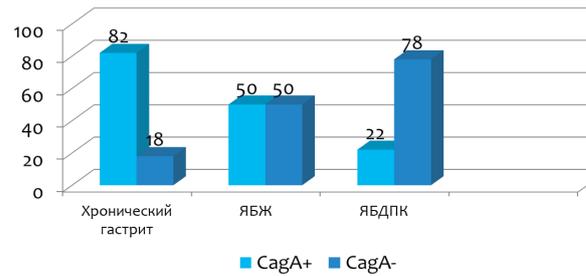


Рисунок 2. – Факторы вирулентности HP (CagA-положительные штаммы по аллелю VacA s1m1 и VacA s2m2) по Узбекистану (%)

было обнаружено большое количество (84%) смешанного IseA1/IseA2 генотипа, в остальных областях превалировала IseA1 аллель этого гена. Выявлены генотипы бактерии, ассоциированные с различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. В проявлении гастрита превалирует 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 децитарата. 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.